

## «Der interdisziplinäre Ansatz zählt»

● Der perianale fistulierende Morbus Crohn kann die Lebensqualität der Patient:innen erheblich beeinträchtigen. Komplexe Fisteln sind oft schwer zu behandeln und erfordern meist eine multimodale Therapie, bei der chirurgische Eingriffe und systemische Medikamente kombiniert werden. Der interdisziplinäre Ansatz ist entscheidend für den Erfolg. Der Gastroenterologe PD Dr. med. Luc Biedermann und die Chirurgin Dr. med. Daniela Cabalzar-Wondberg vom Universitätsspital Zürich (USZ) erklären im Interview Ursachen und Behandlungsoptionen der perianalen Fisteln.

### Dr. Biedermann, wie viele Morbus-Crohn-Betroffene leiden an perianalen Fisteln?

**LB:** Gemäss Studien entwickeln ungefähr 20 bis 25% der Personen mit Morbus Crohn im Kolon oder Rektum perianale Komplikationen, dazu gehören auch die Fisteln. Fisteln können bei Morbus Crohn mit nur örtlich begrenzter Entzündung auch im Dünndarm auftreten und ganz im Vordergrund der wiederkehrenden Symptome stehen. In seltenen Fällen kommt es immer wieder zu perianalen Abszess- und Fistelkomplikationen, ohne dass entzündliche Veränderungen im Dün- oder Dickdarm vorliegen.

### Die Entzündungsaktivität korreliert also nicht mit dem Risiko für perianale Fisteln?

**LB:** Eine Studie hat gezeigt, dass das Risiko für eine perianale Komplikation bei Patient:innen mit neu diagnostiziertem Morbus Crohn um 59% reduziert werden kann, wenn eine frühe, mindestens 90-tägige antientzündliche Therapie mit Immunsuppressiva oder TNF-alpha-Hemmern erfolgt!. Im Umkehrschluss könnten diese Resultate auch darauf deuten, dass betroffene Personen mit perianalem Befallsmuster von einer frühen Therapie mit Immunsuppressiva oder TNF-alpha-Hemmern profitieren können, auch wenn nur geringe luminale Symptome und eine tiefe Entzündungsaktivität bestehen.

### Muss eine perianale Fistel zwingend rasch behandelt werden?

**LB:** Einfache Fisteln, die keine Beschwerden verursachen, müssen nicht zwingend behandelt werden und heilen teilweise spontan aus. Eine unbehandelte Fistel birgt allerdings die Gefahr, dass sich ein Abszess bildet, der wiederum Rektum

oder Sphinkter schädigen kann. Im ersten Schritt zielt die Behandlung darauf ab, die Abszessbildung zu verhindern, indem die Fistel drainiert wird. Hier kommt der multimodale Therapieansatz ins Spiel.

### Dr. Cabalzar-Wondberg, wie sieht das initiale chirurgische Vorgehen aus?

**DCW:** In der Regel involvieren uns die Kolleg:innen der Gastroenterologie in die Betreuung von IBD-Betroffenen, wenn sich Komplikationen zeigen, die medikamentös allein nicht (mehr) behandelbar sind, seien es Fisteln, Abszesse oder Stenosen. Die Gastroenterolog:innen bleiben als Fallverantwortliche die primäre Ansprechperson der Patient:innen, da deren Langzeitbetreuung durch die Kolleg:innen der Gastroenterologie erfolgt. In einem ersten Schritt ist es wichtig, gemeinsam mit den Betroffenen die Behandlungsziele festzulegen und die Erwartungen und Wünsche an die Behandlung zu besprechen. Der Erhalt der Kontinenz, Partnerschaft und Sexualität, die aktive Teilnahme am sozialen und beruflichen Leben und der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Lebensqualität sind essenzielle Themen bei der Behandlung.

### Bestimmen die Behandlungsziele das chirurgische Vorgehen?

**DCW:** Das therapeutische Vorgehen wird durch die Komplexität der perianalen Fistel bestimmt. Liegt ein Abszess vor, ist das erste Behandlungsziel die Kontrolle des Infekts mit Abszessdrainage und Setoneinlage. Dies sollte immer in Kombination mit einer Einstellung oder Optimierung der medikamentösen Therapie erfolgen. Liegt eine mittels Setondrainage versorgte Fistel vor, kann ein chirurgischer Fistelverschluss diskutiert werden. Es gibt Patient:innen, die sehr zufrieden sind mit einem Seton, weil damit eine Infektkontrolle besteht. Dann kann der Seton als Dauerbehandlung belassen werden. Die optimale medikamentöse Einstellung und die individuelle Anpassung der chirurgischen Therapie an die Bedürfnisse der Patient:innen sind sehr eng



PD Dr. med. Luc Biedermann,  
Leitender Arzt Inflammatory Bowel Disease und  
eosinophile Ösophagitis, Universitätsspital Zürich



Dr. med. Daniela Cabalzar-Wondberg  
Oberärztin Klinik für Viszeral- und  
Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich

miteinander verbunden. Deshalb führen wir am USZ einmal wöchentlich eine gemeinsame Fistelsprechstunde durch. Hier sehen wir Chirurg:innen und die Gastroenterolog:innen Betroffene mit komplexen Problemen gemeinsam.

**Welche medikamentösen Optionen stehen nach der Drainage zur Verfügung?**

**LB:** Immunsuppressiva wie beispielsweise Azathioprin haben nur einen geringen Effekt auf die Symptomreduktion und den Fistelverschluss. Sie haben sich aber als effektiv erwiesen in der Remissionserhaltung, wenn eine Fistel bereits abgeheilt ist. Zudem können sie auf längere Sicht auch eine Antikörperbildung verhindern, was gerade bei der Infliximab-Langzeittherapie ein Problem sein kann.

**Ist die Anti-TNF-Therapie der Goldstandard bei der Behandlung von Fisteln?**

**LB:** Sie ist die etablierteste Therapie zur Behandlung des perianalen Morbus Crohn und führt bei rund 50% der Betroffenen zu einem anhaltenden Fistelverschluss. Leider kommt es bei Beendigung der Anti-TNF-Therapie oft zu Fistelrezidiven. Greift die Anti-TNF-Therapie nicht oder nicht mehr, kann eine Vedolizumab-Therapie in Erwägung gezogen werden, wobei hierzu keine randomisierten Phase-III-Studien durchgeführt wurden. Im Rahmen der ENTERPRISE-Studie mit Personen, bei denen die Anti-TNF-Therapie nicht mehr wirkte, zeigten 43% der Teilnehmenden nach vorgängiger Setoneinlage in Woche 30 einen Fistelverschluss<sup>2</sup>. Eine niederländische Kohortenstudie mit Patient:innen, bei denen die meisten nicht mehr auf TNF-alpha-Hemmer ansprachen, zeigte 24 Wochen nach Therapiestart mit Ustekinumab bei 36% der Teilnehmenden eine vollständige klinische Rückbildung der perianalen Fistel. Insgesamt stehen uns aber noch zu wenig Studiendaten zur Fistelbehandlung mit Vedolizumab und Ustekinumab zur Verfügung. Nicht zu vergessen ist die Kombinations-therapie mit Antibiotika, um Schmerzen und Sekretion zu reduzieren. Antibiotika sollten wegen möglicher Nebenwirkungen aber nur kurzfristig über einen Zeitraum von maximal wenigen Monaten eingenommen werden.

**Welche weiteren chirurgischen Therapiemöglichkeiten stehen zur Verfügung?**

**DCW:** Oberflächliche Fisteln ohne oder mit nur minimaler Beteiligung des Schliessmuskels können mittels Fistulotomie behandelt werden. Ist ein relevanter Anteil des Schliessmuskels betroffen, kann eine Fistelspaltung mit primärer Sphinkterrekonstruktion in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Inkontinenz, vor allem im Langzeitverlauf, muss jedoch diskutiert werden. Insbesondere bei Personen mit Morbus Crohn ist die Indikation für diese Operation gut zu evaluieren, da der Sphinkter aufgrund häufig rezidivierender Entzündungen und Operationen bereits gefährdet ist.

Der Fistelverschluss mittels LIFT (*Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract*) eignet sich für Analfisteln mit tiefem transsphinktären Verlauf. Der Fistelgang zwischen äusserem und innerem Sphinkter wird aufgesucht, ligiert und durchtrennt, die äusseren Teile des Fistelgangs werden entfernt. Ein weiteres

Standardverfahren ist der Fistelverschluss mittels Advancement-Mukosaflap: Die innere Fistelöffnung wird mit einer Naht verschlossen und durch einen kräftigen Mukosalappen, der wenige Sphinkterfasern enthält, gedeckt.

**Sie führen am USZ auch Stammzelltherapien durch.**

**DCW:** Ja, seit drei Jahren. Die Stammzellen stammen aus dem Fettgewebe von Spendenden. Die Zellen werden mittels Fettabsaugung gewonnen und anschliessend aufbereitet. Nach Verschluss der inneren Fistelöffnung mittels Naht werden die Stammzellen um die innere Fistelöffnung und ins Gewebe entlang des Fistelgangs injiziert. Die Stammzellen wirken lokal immunmodulierend und -regulierend, indem sie Zytokine aussenden. Dadurch kann um die Fistel herum neues Gewebe entstehen und die Fistel abheilen. Die Indikation zur Stammzelltherapie besteht bei Patient:innen, bei denen mindestens eine Anti-TNF- oder vergleichbare Biologika-Therapie gescheitert ist und es sich um komplexe perianale Fisteln handelt – was bei den meisten Crohn-Betroffenen der Fall ist.

**Wie hoch sind die Erfolgchancen?**

**DCW:** In der initialen grossen Zulassungsstudie, dem ADMIRE-Trial, lagen die Verschlussraten bei 56%<sup>3</sup>. Diese Daten konnten in der weitergeführten Langzeitstudie INSPECT bestätigt werden<sup>4</sup>. In dieser retrospektiven Studie wurden Langzeiteffizienz und Sicherheit der Stammzellbehandlung mit Darvadstrocel analysiert. Es liegen Daten bis 156 Wochen nach der Behandlung vor, wobei das Kollektiv mit 43 Teilnehmenden klein ist. Unsere eigenen klinischen Erfahrungen zeigen ähnliche Verschlussraten – sie liegen aktuell bei etwas über 60%.

**Wie wichtig sind perianale Fisteln in Ihrem klinischen Alltag?**

**LB:** In unserer Sprechstunde haben ungefähr 10-20% der Crohn-Patient:innen perianale Fisteln. Der hohe Anteil liegt sicherlich auch daran, dass am Universitätsspital im Allgemeinen schwerer erkrankte Patient:innen behandelt werden. Durch die enge Zusammenarbeit mit den Kolleg:innen der Viszeralchirurgie und den multimodalen Behandlungsansatz gelingt uns bei vielen dieser schwer betroffenen Menschen eine langanhaltende Fistelkontrolle. ○

Dr. Nadine Zahnd-Straumann

**Bibliografie**

- <sup>1</sup>Adler J, et al.: Association Between Steroid-Sparing Therapy and the Risk of Perianal Fistulizing Complications Among Young Patients With Crohn Disease. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e20737.
- <sup>2</sup>Schwartz DA, et al.: Efficacy and Safety of 2 Vedolizumab Iv Regimens in Patients with Perianal Fistulizing Crohn's Disease: Results of the Enterprise Study. *Gastroenterology* 2020; 158: S193-S194.
- <sup>3</sup>Garcia-Olmo D, et al.: Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum* 2022; 65(5): 713-720.
- <sup>4</sup>Panés J, et al.: INSPECT: A Retrospective Study to Evaluate Long-term Effectiveness and Safety of Darvadstrocel in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated in the ADMIRE-CD Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(11): 1737-1745.