

Beeinträchtigt eine Infliximab-Infusion die Ergebnisse einer operativen Behandlung perianaler Fisteln bei Morbus Crohn?

Gaertner W, Decanini A, Mellgren A, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum* 2007;50:1754–60.

Fragestellung und Hintergrund: Diese Studie wurde zum Vergleich von Morbus-Crohn-Patienten durchgeführt, die sich einer perianalen Fisteloperation mit oder ohne Infliximab-Infusion unterzogen hatten. Infliximab ist eine effektive Behandlung bei aktivem intestinalem Morbus Crohn. Die Wirksamkeit von Infliximab bei perianalem Morbus Crohn wird allerdings kontrovers diskutiert.

Patienten und Methodik: Von 226 konsekutiven Patienten mit Morbus Crohn, die sich von März 1991 bis Dezember 2005 einer operativen Behandlung mit oder ohne Infliximab (3–6 Infusionen zu 5 mg/kg) unterzogen, wurde eine retrospektive Auswertung der Krankendaten durchgeführt. Klassifiziert wurden die Patienten als vollständig geheilt, minimal symptomatisch (Fadendrainage mit minimaler Sekretion und/oder Infliximab-Abhängigkeit) sowie als erfolglos behandelt (persistierende oder rezidivierende symptomatische Fisteln, Stomanlage oder Proktektomie).

Ergebnisse: Von insgesamt 226 Patienten erhielten 147 ausschließlich eine operative

Behandlung und 79 eine Operation in Kombination mit einer Infliximab-Therapie. Alter, Geschlecht und die präoperative Vorgeschichte von intestinalen und perianalen Morbus-Crohn-Erkrankungen waren in beiden Gruppen ähnlich. Das mittlere Follow-up betrug 30 (6–216) Monate. Die operative Behandlung bestand in Fadendrainageeinlage (n = 112), konventioneller Fistelerspaltung (n = 92), Fibrinkleber-Injektion (n = 14), plastischem Fistelverschluss (n = 5), Einsatz eines Kollagenplugs (n = 2) und transperinealer Fisteloperation (n = 1). 88 Patienten (60%) wurden mit ausschließlich operativer Behandlung vollständig geheilt. 47 Patienten (59%) erreichten dies mit operativer Behandlung in Kombination mit Infliximab (p = nicht signifikant).

Schlussfolgerung: Eine operative Behandlung perianaler Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn resultierte in einer vollständigen Heilung bei annähernd 60% der Patienten. Eine präoperative Infliximab-Therapie zeigte keine Beeinflussung der Gesamt-Heilungsrate.

Kommentar

Durch die Einführung des Infliximab zur Behandlung des Fistelleidens bei Morbus Crohn konnte eine neue Therapieoption bereitgestellt werden.

Anfängliche Berichte über eine hohe Rate kompletter Heilungen [1] mussten jedoch in der Hinsicht revidiert werden, dass in der Regel lediglich ein Sistieren der Sekretion beobachtet wurde. Endosonographisch waren die

Fisteln weiter nachweisbar 2]. Ohne wiederholte Therapiemaßnahmen sind Rezidive häufig [3]. Eine definitive Beseitigung anorektaler Crohn-Fisteln ist somit weiterhin in der Regel nur durch operative Maßnahmen zu erzielen. Da derzeit eine definitive Heilung des Morbus Crohn nicht möglich ist, sind jedoch Rezidive durch den Verlauf der Grunderkrankung nicht ausgeschlossen. Eine möglichst geringe Durchtrennung von Sphinkteranteilen ist aus diesem Grund anzustreben. Unter diesen Prämissen liegt es nahe, die operative und die medikamentöse Therapie zu kombinieren.

In der vorliegenden amerikanischen Arbeit aus Minnesota werden die Ergebnisse der operativen Therapie mit ($n = 79$) und ohne ($n = 147$) begleitende Infliximab-Therapie beschrieben. Die operativen Maßnahmen bestanden überwiegend in Fadendrainageeinlagen ($n = 112$) und Fistelspaltungen ($n = 92$). Dabei ist natürlich das primäre Ziel der Fadendrainage die Ableitung des entzündlichen Sekrets und nicht die definitive Heilung. Die Fistelspaltung dürfte überwiegend bei oberflächlichen Fisteln zur Anwendung gekommen sein. Lediglich bei sechs Patienten wurden plastische Verschlussverfahren durchgeführt. Die genaue Differenzierung der Fisteltypen in Beziehung zum verwendeten Operationsverfahren bleibt unklar. Unter dem Abschnitt Ergebnisse wird darauf hingewiesen, dass 103 Fisteln intersphinkter, 91 transsphinkter, 35 „komplex“, 14 extra- und elf suprasphinkter verliefen (254 bei 226 Patienten). In der Infliximab-Gruppe war die Zahl der hohen Fisteln signifikant höher. Die Heilungsrate – definiert als vollständiger Verschluss – betrug 60% in der Gruppe mit rein operativer und 59% unter kombinierter Therapie. Es erfolgt leider keine genaue Aufschlüs-

selung nach Fisteltyp und Operationstechnik. Interessant ist die sehr lange Heilungsdauer: 12 (1–96) Monate nach alleiniger Chirurgie und mit 6,5 (1–108) Monaten deutlich kürzer nach kombinierter Behandlung. Erwartungsgemäß war die Fistelheilung unabhängig von der Infliximab-Therapie nach Spaltung am höchsten. Bei den transsphinkteren Fisteln war die Heilungsrate unter kombinierter Therapie signifikant höher, wobei hier die Operationsverfahren nicht angegeben werden (plastische Techniken kamen nur in wenigen Fällen zur Anwendung). Die Untersucher fanden keinen Zusammenhang der Ergebnisse mit dem Ausmaß einer Proktitis.

Erwähnenswert sind jedoch neben sieben allergischen Reaktionen (9%) immerhin vier (5%) ernsthafte Komplikationen wie Darmperforation, „schlaganfallähnliches Syndrom“, tiefe Beinvenenthrombose und Herpes-Meningitis unter der Infliximab-Therapie.

Zusammenfassend musste die Aussage der vorliegenden Publikationen als äußerst limitiert angesehen werden. Es handelt sich letztendlich nur um eine Beobachtungsstudie eines sehr heterogenen Patientengutes: Beobachtet wurden zwei Gruppen, die in ihrer Anzahl sehr unterschiedlich waren, und verschiedene Fisteltypen von einfachen, oberflächlichen bis zu komplexen Fisteln beinhalteten. Ich denke, es würde niemand auf die Idee kommen – unabhängig vom übrigen intestinalen Befall – lediglich wegen einer intersphinkteren Crohn-Fistel eine Infliximab-Therapie anzusetzen. In der Publikation wurde bei hohen komplexen Analfisteln überwiegend eine Faden-drainageeinlage durchgeführt. Nach dem derzeitigen Wissen führt dies in Kombination mit Infliximab nur in einzelnen

Fällen zur definitiven Abheilung [4, 5]. Ein interessanter Ansatz wäre die Frage, ob die Kombination plastischer Verschlussstechniken mit einer Infliximab-Therapie zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen kann, zumal auch in Zentren Rezidivraten der plastischen Verschlussstechniken bis zu 57% beschrieben wurden [6]. Neben der Tendenz, die sich in der vorliegenden Studie abzeichnet (bessere Ergebnisse bei komplexen Fisteln, kürzere Heilungsdauer), zeigt eine weitere, aktuell zu dieser Problematik publizierte Arbeit von Kraemer et al., bei 19 Patienten mit komplexen Analfisteln ebenfalls einen möglichen positiven Effekt der Infliximab-Therapie [7]. Ob die Einführung des Analfistel-Plugs bei hohen, komplexen Crohn-Fisteln [8] zu einer Verbesserung der Ergebnisse führt, bleibt abzuwarten.

Die Behandlung der komplexen Analfisteln bei Morbus Crohn bleibt somit ein Problem. Die Kombination von optimaler medikamentöser Therapie und operativer Behandlung sollte jedoch die beste Voraussetzung für eine Beseitigung von Crohn-Fisteln sein. Weitere kontrollierte Studien zu dieser Therapieoption wären wünschenswert. Insbesondere für komplexe Crohn-Fisteln scheint die kombinierte Therapie Vorteile zu bieten.

Literatur

1. Pehl C, Schepp W. Medikamentöse Therapie anorektaler Crohn-Fisteln. Dt Ärztebl 2005;102:A433-9.
2. van Bodegraven AA, Sloots CEJ, Felt-Bersma RJF, Meuwissen. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after Infliximab treatment, irrespective of clinical response. Dis Col Rectum 2002;45:39-44.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-85.
4. Guidi L, Ratto C, Semeraro S, Roberto I, De Vitis I, Papa A, Marzo M, Parello A, Foglietto G, Doglietto GB, Gasbarrini GB, Fedeli G. Combined therapy with infliximab and seton drainage for perianal fistulizing Crohn's disease with anal endosonographic monitoring: a single-centre experience. Tech Coloproctol 2008;12:111-7.
5. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. Dis Colon Rectum 2006;49:1837-41.
6. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG, Vernava AM 3rd, Noguera JJ. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? Dis Colon Rectum 2002;45:1616-21.
7. Kraemer M, Kirschmeier A, Marth T. Perioperative adjuvant therapy with infliximab in complicated anal crohn's disease. Int J Colorectal Disin 2008;23:965-9.
8. O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA, Orangio GR, Schertzer ME, Armstrong DN. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. Dis Colon Rectum 2006;49:1569-73.

Dr. Andreas Ommer, Essen