

«Für die Patienten ist das ein Desaster»

Analfisteln bei Morbus-Crohn-Patienten

Viele Patienten mit Morbus Crohn sind im Laufe ihres Lebens von Analfisteln betroffen. Oft sind diese röhrenartigen Auswüchse sehr komplex und schwierig zu behandeln. Für die Betroffenen bedeutet dies nicht nur eine physische, sondern auch eine sehr starke psychische Belastung. Grund genug, nach effektiven Therapiemöglichkeiten zu suchen, wie der Fistelexperte Prof. Gerhard Rogler vom Unispital Zürich erklärt.

ARS MEDICI: Herr Professor Rogler, wie häufig sind Fisteln bei Morbus-Crohn-Patienten?

Prof. Gerhard Rogler: Die Hälfte aller Crohn-Patienten ist irgendwann im Laufe der Erkrankung von Fisteln betroffen. Obwohl das nicht immer permanente Fisteln sind, leiden doch zwei Drittel davon unter Fisteln, die nicht oder schlecht abheilen. Demnach ist das bei sehr vielen Patienten ein chronisches Problem. Es gibt natürlich auch ohne Vorliegen eines Morbus Crohn bei sonst gesunden Menschen Fisteln. Diese sogenannten sporadischen Fisteln stammen in der Regel von Drüsenabszessen, die von aussen nach innen wandern. Die Morbus-Crohn-Fisteln hingegen entstehen zumeist aus Drüsenabszessen im Rektum und brechen dann nach aussen durch. Auch bei rund 5 Prozent der Colitis-ulcerosa-Patienten treten Fisteln auf, aber zumeist vom sporadischen Typ.

ARS MEDICI: Wie entsteht eigentlich eine solche Fistel?

Rogler: Mit der Entstehung von Fisteln bei Morbus Crohn haben sich bisher nur sehr wenige Arbeitsgruppen beschäftigt, darunter wir. Bei Morbus Crohn entstehen die Fisteln aus einem Prozess heraus, der mit der Wundheilung zu tun hat. Das Ziel des Körpers ist es ja, Wunden oder Geschwüre im Rektum schnell zu schliessen, damit wieder eine Barriere entsteht und keine Bakterien über die offenen Wundflächen

sich besser von den sie umgebenden Epithelzellen lösen, schneller in die Wundfläche einwandern und dort wieder eine Deckung erreichen. Sie können aber auch ins Gewebe unter der Wunde vordringen. Wenn dieses Vordringen und diese Wanderung nicht durch Kontaktinhibierung gestoppt wird, dringen diese Zellen immer tiefer ins Gewebe vor und bilden sozusagen Schläuche, die Fistelgänge. In den schlauchartigen Fistelgängen sammelt sich bei Entzündungen der Eiter. Um diese Flüssigkeit wieder loszuwerden, wird Kontakt entweder zu anderen Organen oder eben nach aussen gesucht. Eigentlich ist das Ganze ein beim Wundverschluss selten auftretender Fehler.

ARS MEDICI: Warum haben besonders Crohn-Patienten mit diesem Problem zu kämpfen?

Rogler: Weil immer wieder Schleim und Bakterien aus dem Darmlumen in die Fistelröhren nachfliessen. Deshalb haben Crohn-Patienten viel häufiger Abszesse in den Fisteln. Hingegen ist bei sporadischen Fisteln, die ja von aussen nach innen ziehen, die Komplikationsrate geringer. Die Konsequenzen bei Morbus Crohn sind daher häufig dramatischer: Es können sich bogenförmige Hufeisenfisteln oder sogenannte Fuchsbauten entwickeln, was im schlimmsten Fall zu einer völligen Zerstörung des Schliessmuskels und zur Inkontinenz führt. Aber auch Öffnungen in den Enddarm oder, bei Frauen, im Rektovaginalbereich sind möglich. Bei einem meiner Patienten zieht der Schlauch bis tief in die Beinmuskulatur hinunter, sodass die Fistelöffnung in der Mitte des Oberschenkels erscheint. Bei einem anderen führen blind endende Fisteln vom Rektum ins Skrotum, was diese Region rot anschwellen lässt.

ARS MEDICI: Ich nehme an, dass dies nicht nur organische Probleme mit sich bringt?

Rogler: Ja, Fisteln haben nicht nur einen physischen, sondern auch einen sehr starken psychologischen und sozialen Aspekt. Bei Frauen mit rektovaginalen Fisteln geht ein Grossteil der Partnerschaften in die Brüche. Es kommt zu Stuhl- oder Eiterübertritt, zu Gerüchen oder zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Sexualität ist dann nur noch in sehr eingeschränktem Masse möglich. Aber auch Männer, die Angst haben, der Eiter oder der Stuhl könnten perianal austreten, die immer wieder übel riechende Flüssigkeit in der Unterwäsche haben, sind sexuell und sozial isoliert. Sie sind voller Scham und trauen sich kaum zum Arzt. Das ist ein Desaster.

«Bei nicht wenigen jungen Patienten ist die Fistel das erste Symptom eines Morbus Crohn.»

ins Blut gelangen. Dazu müssen die Epithelzellen beweglich sein. Bei der sogenannten epithelialen mesenchymalen Transdifferenzierung, abgekürzt EMT, formen sich normale Epithelzellen zu bindegewebsähnlichen Zellen um. Diese können



Zur Person

Der Gastroenterologe Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler vom Unispital Zürich ist Beiratsmitglied von ARS MEDICI und ein anerkannter Fistel-Spezialist. Seine Forschungen tragen und tragen wesentlich zur Aufklärung der Fistelgenese bei.

ARS MEDICI: Können Fisteln primär darauf hinweisen, dass ein noch nicht diagnostizierter Morbus Crohn vorliegt?

Rogler: Das ist in der Tat so. Bei nicht wenigen jungen Patienten ist die Fistel das erste Symptom eines Morbus Crohn. Das wird manchmal verkannt. Ich habe einen Patienten, der ging erst 15 Jahre nach der Fistel-Erstdiagnose zur Koloskopie. Und erst dann hat man die Erkrankung diagnostiziert. Wir haben im Nachhinein in den histologischen Präparaten von

«Eine Fistel mag am Anfang nur relativ wenig Probleme bereiten, aber je länger sie besteht und unbehandelt bleibt, umso grösser ist das Risiko von Komplikationen.»

damals Granulate gefunden. Das bedeutet, die Fistel hing schon vor 15 Jahren mit dem Morbus Crohn zusammen. Es ist schade, wenn so etwas verkannt wird, denn der Patient musste dann wegen einer Crohn-Stenose operiert werden. Das hätte man mit einer frühzeitigen Therapie eventuell vermeiden können.

ARS MEDICI: Was sollte der Hausarzt beachten?

Rogler: Es gibt insgesamt viel mehr sporadische Fisteln als Crohn-Fisteln. Wenn jedoch bei jungen Menschen eine Fistel auftritt, sollte man aufhorchen und auch an eine chronische Darmentzündung denken. In jungen Jahren sind nämlich sporadische Fisteln weniger häufig. Deswegen ist eine etwas ausführlichere Diagnostik zu empfehlen. Gab es Bauchschmerzen, Stuhlunregelmässigkeiten oder Inkontinenz? Treten chronisch entzündliche Darmerkrankungen in der Familie auf? Verdichtet sich der Verdacht, kann Calprotectin bestimmt werden. Ist das deutlich erhöht, sollte an einen Gastroenterologen überwiesen werden.

ARS MEDICI: Man sollte also nicht zu lange warten...

Rogler: Ja, für eine Fistel gilt, was für den allgemeinen Morbus Crohn gilt: Sie kann am Anfang ein bisschen stören, aber im Übrigen relativ wenig Probleme machen. Je länger aber eine Fistel besteht und je länger sie unbehandelt bleibt, desto höher ist das Risiko, dass beispielsweise solche schlimme

hufeisenförmige Fuchsbauten entstehen. Auch wenn eine einfache Fistel mit klinisch wenig Symptomatik anfangs nur wenig Probleme macht, sollte sie trotzdem abgeklärt werden. Zu einem Ausgangsbefund gehört übrigens auch ein MRI des Beckens. Aber leider wird schon das initiale Staging häufig nicht durchgeführt.

ARS MEDICI: Sind Spontanheilungen möglich?

Rogler: In Studien hat man beobachtet, dass es bei bis zu 20 Prozent der Patienten unter Placebo – selbst bei schon lang anhaltenden Fisteln – zu Abheilungen kam. Also gibt es auch bei Fisteln einen Effekt, der zum spontanen Verschluss der Öffnungen führt. Ob das allerdings eine dauerhafte Heilung ist, weiss man dann noch nicht. Wenn die Fisteln wiederkommen, dann meistens genau an den Stellen, an denen die alten waren.

ARS MEDICI: Welche Behandlungen stehen zur Verfügung?

Rogler: Wenn ein Abszess da ist, muss vom Chirurgen ein Seton eingelegt werden, um eine Drainage zu ermöglichen. Solche Plastikschnäbel in der Fistel sorgen dafür, dass sie nicht mehr eitern. Allerdings kommt es durch die Fadeneinlage nicht mehr zum Fistelverschluss. Die konservative medikamentöse Therapie ist dreistufig. Initial wird mit Antibiotika wie Ciprofloxacin oder Metronidazol behandelt. Zwar verbessern sich kurzfristig die Symptome, aber die endgültigen Fistelverschlussraten liegen nur bei 20 Prozent. Zudem drohen schwere neuropathische Nebenwirkungen oder Achillessehnenentzündungen bei einer Anwendungsdauer von mehr als drei Monaten. Eine solche Antibiotikatherapie ist in einer Akutsituation sinnvoll, aber als Dauertherapie kommt das nicht infrage. Die nächste Stufe sind Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Da haben wir Verschlussraten von 25 Prozent – also auch nicht sehr gut. Als dritte Möglichkeit stehen die TNF-Hemmer zur Verfügung. Mit Verschlussraten von 60 Prozent sind sie heute ganz klar die effektivste Behandlung. Das ist zwar viel besser als unter Immunsupprimierung oder Antibiotika, aber bei der Hälfte der Patienten entwickeln sich nach Ende der Therapie wieder neue Öffnungen. Deshalb wird mit Anti-TNF-alpha auch langfristig behandelt.

ARS MEDICI: Und wann wird operiert?

Rogler: Es gab eine Phase, in der grosse Hoffnung in sogenannte Fistelplaques gesetzt wurde. Das sind Kollagenrollen aus Schweinehaut, die der Chirurg in die Fistel eingenäht hat. Am Anfang wurde von 70 Prozent Heilungserfolg berichtet, das wäre besser gewesen als alles bislang zu Verfügung stehende. Leider stellte es sich aber in kontrollierten Studien heraus, dass diese Rate eher bei enttäuschenden 20 Prozent liegt und sie damit auch nicht besser ist als bei Antibiotika oder Immunsuppressiva. Prinzipiell führen Operationen immer zu einer gewissen Gewebeerstörung und sind deshalb nicht ganz ideal. So hat das Spalten komplexer Fisteln sehr häufig eine Inkontinenz zur Folge. Wenn sie einen Patienten fragen, was ihm lieber ist, die Sekretion aus der Fistel und ab und zu ein Abszess oder lebenslange Inkontinenz, wird fast immer die erste Möglichkeit gewählt. Beim sogenannten

Mukosaflap wird hingegen nur die Schleimhaut aufgeschnitten und auf die Fistel genäht. Damit ist immerhin der Fistelzugang verschlossen, was die Chancen auf eine Abheilung erhöht. Da wird von Heilungsraten von bis zu 60 Prozent berichtet. Ich fürchte aber, dass diese Werte wieder nach unten gehen, wenn wir dieser Therapie nicht nur die hierfür idealen Patienten zuführen und auch komplexe Fisteln behandelt

man diese Faktoren lokal blockieren könnte, wäre der Prozess gestoppt. Allerdings dürfte es schwierig sein, den Vorgang komplett zu unterbrechen, da ja die Wundheilung im Darm ein lebensnotwendiger Prozess ist. Würde es nämlich keinen Verschluss der Barriere mehr geben, bestünde die Gefahr, dass Bakterien ins Blut übertreten. Deshalb muss man ganz exakt wissen, was man tut.

«Mit Verschlussraten von 60 Prozent sind TNF-Hemmer heute ganz klar die effektivste Behandlung.»

werden müssen. Ob nun konservative oder operative Therapie: Je komplexer die Fistel, je mehr Gänge vorhanden sind, desto schwieriger ist die Situation. Insgesamt sind die therapeutischen Optionen heute noch nicht optimal.

ARS MEDICI: Wie könnte man Ihrer Meinung da weiterkommen?

Rogler: Letztlich müssen die Mechanismen der Fisteln verstanden werden, um neue Targets zu finden und neue Therapien zu etablieren. Derzeit läuft eine Studie mit einer Schweizer Firma, in der geschaut wird, inwiefern kleine Anti-TNF-alpha-Fragmente lokal in die Fisteln und das Gewebe eindringen können, um die Entzündung einzudämmen. Fast alle Entwicklungen gehen in Richtung antientzündliche Therapie. Wir selbst arbeiten derzeit an verschiedenen molekularen Ansätzen. Zum Beispiel haben wir die Transkriptionsfaktoren identifiziert, die bei den Fisteln an der mesenchymalen Transdifferenzierung beteiligt sind. Wenn

ARS MEDICI: Was wünschen Sie sich für die Zukunft?

Rogler: Ich würde mir mehr Aufmerksamkeit für die vielen Patienten mit Fisteln wünschen. Gleichzeitig sollte die Forschung an Fisteln intensiver gefördert werden. Es braucht seitens der pharmazeutischen Industrie mehr Interesse, neue effektive Therapien weiterzuentwickeln. Man darf die Betroffenen nicht immer aus den klinischen Morbus-Crohn-Studien ausschliessen, sondern sollte eigene klinische Studien mit Fistelpatienten durchführen. Zwar haben wir mit den TNF-Hemmern einen Riesenschritt gemacht, aber wir lassen immer noch die Hälfte der Patienten mit ihrer Krankheit alleine. ❖

Das Interview führte Klaus Duffner.

Das Interview fand am Rande des diesjährigen Jahreskongresses der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in Wien statt.