Behandlung von Analfisteln mit Fibrinkleber in Kombination mit intra-adhäsiven Antibiotika und/oder chirurgischem Verschluss der Fistel

Singer M, Cintron J, Nelson R, et al. Treatment of fistulas-in-ano with fibrin sealant in combination with intra-adhesive antibiotics and/or surgical closure of the internal fistula opening. Dis Colon Rectum 2005;48:799–808.

Fragestellung und Hintergrund: Die Behandlung von Analfisteln mittels Injektion eines Fibrinklebers war bisher mäßig erfolgreich. Misserfolg kann ausgelöst werden durch andauernde Infektion im Gang oder frühe Ausscheidung des Pfropfs. In einem Versuch, die Erfolgsrate zu verbessern, wurden drei Modifikationen des Abdichtvorgangs untersucht: Beigabe von Cefoxitin zum Kleber, operativer Verschluss der Primäröffnung oder beides.

Patienten und Methodik: Es wurde eine prospektive randomisierte klinische Studie durchgeführt, in der Patienten mit Tisseel-VH®-Fibrinkleber behandelt wurden, analog früher veröffentlichten technischen Vorgehen. Es wurden Patienten randomisiert, die entweder intra-adhäsives Cefoxitin, operativen Verschluss der Primäröffnung oder beide Versionen erhielten. Cefoxitin 100 mg wurde zum Kleber für die Patienten hinzugefügt, die für die Gabe dieses intra-adhäsiven Antibiotikums randomisiert worden waren. Bei diesen Patienten wurde die primäre Fistelöffnung mit einer 3-0 resorbierbaren Naht verschlossen. Wenn die Fisteln nicht heilten, wurde den Patienten eine einzelne Nachbehandlung mit Kleber angeboten.

Ergebnisse: 24 Patienten wurden in der Cefoxitin-Gruppe behandelt, 25 in der Verschlussgruppe und 26 in der kombinierten Gruppe. Die Fisteln bestanden im Mittel zwölf Monate. Die Patienten wurden im Mittel 27 Monate postoperativ beobachtet. Bezogen auf den Kleber gab es keinerlei postoperative Inkontinenz oder Komplikationen. Anfängliche Heilungsraten waren bei der Cefoxitin-Gruppe 21%, bei der Verschlussgruppe 40% und bei der kombinierten Gruppe 31% ($p = 0{,}35$). Einer von fünf Patienten in der Cefoxitin-Gruppe, einer von sieben Patienten in der Verschlussgruppe und einer von sechs Patienten in der kombinierten Gruppe wurden erfolgreich nachbehandelt; die endgültigen Heilungsraten betrugen 25, 44, bzw. 35% ($p = 0{,}38$).

Schlussfolgerung: Die Behandlung von Analfisteln mit Fibrinkleber mit Verschluss der inneren Öffnung war etwas erfolgreicher als der Kleber mit Cefoxitin oder die Kombination, allerdings erreichte dies keine statistische Bedeutung. Keine der drei Versionen war erfolgreicher als frühere Patientengruppen in unserer Einrichtung, die nur mit Dichtungsmittel behandelt worden waren. Daher sind die zusätzliche Gabe von intra-adhäsivem Cefoxitin, der Verschluss der inneren Öffnung oder beides keine empfohlenen Versionen der Fibrin-Dichtungsmittel-Prozedur.

Kommentar

Seit nunmehr fast zwei Jahrzehnten wird versucht, durch die Applikation von Fibrinklebern eine dauerhafte Heilung von Analfisteln zu erreichen. Der kurative Ansatz dieser Behandlungsmethode geht, nach Instillation von Fibrinkleber in die Fistel, von einem gas- und flüssigkeitsdichten Verschluss der Fistel aus. Vorher wird der Fistelgang durch eine Kürettage gesäubert. Der Fibrinkleber bildet eine Matrix für Fibroblasten, in welche diese einsprossen sollen. Weiterhin stimuliert der vorhandene Faktor XIII die Fibroblastenproliferation; die Fibroblastenmigration wird angeregt ebenso die Reepithelialisierung und die Neovaskularisation [1]. Bis der vollständige Durchbau des Fistelganges beendet ist, soll der Fibrinkleber diesen verschließen. Die Instillation von Fibrinkleber birgt im Gegensatz zur chirurgischen Therapie der Analfistel keine Gefahr einer analen Inkontinenz. Die Erfolgsquoten für eine definitive Ausheilung der Fistel variieren weit zwischen 0 und 100% [2]. Als Ursachen für die unterschiedlichen Erfolgsquoten werden unter anderem ein persistierender Infekt im Fistelgang und/oder eine zu frühe Expulsion des Fibrinpfropfes diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wird nun versucht, durch Beimengung eines Antibiotikums zum Fibrinkleber, durch einen chirurgischen Verschluss des internen Fistelostiums oder durch eine Kombination beider Methoden diese Ursachen für eine Persistenz der Fistel nach Therapie zu vermeiden, um eine höhere Erfolgsquote als bei historischen Vergleichskollektiven zu erreichen. Die angegebenen Verschlussraten betrugen in der Antibiotikagruppe primär 21% (5/24), in der Gruppe mit Verschluss des inneren Ostiums 40% (10/25) und in der kombinierten Gruppe 31% (8/26). In allen drei Gruppen überwogen Fisteln kryptoglandulären Ursprungs. Weiterhin wurden Fisteln aufgrund eines Morbus Crohn, einer HIV-Erkrankung oder einer Anastomoseninsuffizienz in dieser Studie behandelt. Die Nachuntersuchungen erfolgten bis zu drei Monaten klinisch, nach zwölf Monaten jedoch alternativ auch als Telefoninterview. Asymptomatische, d.h. behandelte Fisteln ohne Sekretion, wurden nach zwölf Monaten, auch nach nur telefonischen Kontakt, als ‚geheilt' eingestuft. Der Autor resümiert, dass weder die zusätzliche Beimengung eines Antibiotikums noch der innere Verschluss des Fistelostiums noch eine Kombination beider Methoden eine signifikante Verbesserung der Heilungsraten nach Applikation von Fibrinkleber erbringt.

Erneut wird in der vorliegenden Arbeit versucht, durch eine Abänderung der Vorgehensweise bei der Fibrinklebung von Analfisteln eine bessere Erfolgsquote zu erreichen. Bedauerlicherweise werden auch in dieser Arbeit wieder Fisteln unterschiedlicher Genese mit ein und derselben Methode behandelt, was die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich mindert. In zwei Metaanalysen von Hammond [2] bzw. Swinscoe [3] wird genau dieses Vorgehen kritisiert, da hierdurch bei kleinen Gruppen keine klaren Aussagen über die Ergebnisse bzw. die Ursachen des Fehlschlagens der Behandlung möglich sind. In diesen Metaanalysen kommt klar zum Ausdruck, dass die Verschlussraten bei den Fisteln kryptoglanulären Ursprungs deutlich über denen bei Fisteln im Rahmen eines Morbus Crohn oder einer HIV-Erkrankung liegen. Als Ursache für diesen Unterschied wird diskutiert, dass bei den letzt genannten Fisteltypen durch eine einfache Kürettage des Fistelganges ja nicht die

Grunderkrankung, welche für das Fistelgeschehen mit verantwortlich ist, beseitigt werden kann. Weiterhin konnte von Buchanan [4] im Tierversuch gezeigt werden, dass trotz ausgiebiger Kürettage der Fistelgänge, sowohl in histologischen Schnitten als auch im NMR nachgewiesen, nach Fibrinklebung noch ausgedehntes, entzündungsbedingtes Granulationsgewebe in den Fistelgängen vorhanden ist, was einen Durchbau des Fistelganges durch kollagenes Gewebe verhindert. Die entzündliche Aktivität dieses Gewebes kann, wie von Singer et al. hier gezeigt, auch nicht durch die Zugabe eines Antibiotikums vermindert werden. Dies korreliert auch mit den Ergebnissen von Chan et al. [5], die nachweisen konnten, dass trotz klinisch verschlossener Fistel ohne Sekretion das Signal der Fistel, und damit die Entzündungsaktivität im Fistelgang, im MRT fast unverändert nachweisbar war.

Ein weiterer Ansatzpunkt dieser Arbeit war der chirurgische Verschluss des inneren Fistelostiums nach Kürettage der Fistelgänge. Der Verschluss des inneren Fistelostiums soll eine frühzeitige Expulsion des Fibrinpfropfes aus der Fistel vermeiden und damit die Matrix für das Einsprossen von Fibroblasten länger vorhalten. Das Problem ist jedoch weniger die frühzeitige Ausscheidung als vielmehr die frühzeitige Auflösung des Fibrinpfropfes bereits ein bis zwei Wochen nach der Instillation. Diese Zeit erscheint zu kurz, um eine adäquate Matrix für das Einsprossen von Fibroblasten zu generieren [2]. Bereits nach zwölf Stunden kann das Volumen des Fibrinpfropfes bis zu 50% geschrumpft sein. Nach nur fünf Tagen beträgt der Fibringehalt nur noch maximal 50% des Ausgangsgehaltes [4].

Somit bleibt auch nach den Ergebnissen der Studie von Singer die Rolle von Fibrinkleber in der Therapie der Analfisteln unklar. Unverändert fehlt ein Trägermedium, welches sicher und lange genug den Fistelgang verschließt. Weiterhin kann durch eine einfache Kürettage mit Verschluss des inneren Ostiums auch durch Zusatz eines Antibiotikums kein entzündungsfreies Milieu geschaffen werden, um einen Durchbau und damit eine definitive Ausheilung zu gewährleisten. Somit bleibt die Fibrinklebung, obwohl diese die geringste Gefahr einer analen Inkontinenz in sich birgt, nur eine zusätzlich mögliche Methode in der Behandlung der Analfisteln.

Die chirurgische Therapie mit Fistulotomie oder plastischem Fistelverschluss bleibt, unter Inkaufnahme eines gewissen Kontinenzdefizites, die sicherste Methode einer definitiven Ausheilung einer Analfistel.

Literatur

1. Cintron JR, Park JJ, et al. Repair of fistulas-in-ano using autologous fibrin tissue adhesive. Dis Colon Rectum 1999;42:607–13.
2. Hammond TM, Grahn MF, Lunniss PJ. Fibrin glue in the management of anal fistula. Colorec Dis 2004;6:308–19.
3. Swinscoe MT, Ventakasubramaniam AK, Jayne DG. Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. Tech Coloproctol 2005;9:89–94.
4. Buchanan GN, Sibbons P, et al. Pilot study: fibrin sealant in anal fistula model. Dis Colon Rect 2005;48:532–9.
5. Chan KM, Lau CW, et. al. Preliminary results of using commercial fibrin sealant in the treatment of fistula-in-ano. J R Coll Surg Edinb 2002;47:407–10.

Dr. med. Gerd W. Kolbert, Hannover
gerd.kolbert@online.de