

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Prof. Dr. med. Alois Fürst
VISZERALCHIRURGIE

GRACILIS MUSCLE TRANSPOSITION FOR TREATMENT OF RECURRENT
ANOVAGINAL, RECTOVAGINAL, RECTOURETHRAL, AND POUCH-VAGINAL
FISTULAS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Erschienen als wissenschaftliche Publikation
Techniques in Coloproctology 2019

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stanislav Korsun

2019

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Prof. Dr. med. Alois Fürst
VISZERALCHIRURGIE

GRACILIS MUSCLE TRANSPOSITION FOR TREATMENT OF RECURRENT
ANOVAGINAL, RECTOVAGINAL, RECTOURETHRAL, AND POUCH-VAGINAL
FISTULAS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
Erschienen als wissenschaftliche Publikation
Techniques in Coloproctology 2019

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stanislav Korsun

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Roland Büttner

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 2019

Meiner Familie gewidmet



Gracilis muscle transposition for treatment of recurrent anovaginal, rectovaginal, rectourethral, and pouch–vaginal fistulas in patients with inflammatory bowel disease

S. Korsun¹ · G. Liebig-Hoerl¹ · A. Fuerst¹

Received: 17 November 2018 / Accepted: 17 December 2018
© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Background The aim of this study was to evaluate the effectiveness of gracilis muscle transposition (GMT) to treat recurrent anovaginal, rectovaginal, rectourethral, and pouch–vaginal fistulas in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Methods A retrospective study was conducted in patients with IBD who had GMT performed by a single surgeon between 2000 and 2018. Follow-up data regarding healing rate, complications, additional procedures, and stoma closure rate was collected.

Results A total of 30 women and 2 men had GMT. In all patients fistula was associated with Crohn's disease. In 1 female patient, contralateral gracilis transposition was required after a failed attempt at repair. The primary healing rate was 47% (15/32) and the definitive healing rate (healed by the time of data collection and after secondary procedures) was 71% (23/32). Additional surgical procedures due to fistula persistence or recurrence were performed on 17 patients (53%). At least 7 patients (21%) suffered complications including one wound infection with ischemia of the gracilis muscle. Stoma closure was successful in 18 of 31 cases of patients with stoma (58% of the patients).

Conclusions GMT for the treatment of recurrent and complex anorectal fistulas in patients with IBD patient is eventually successful in almost 2/3 of patients.

Keywords Crohn disease · Fecal incontinence · Surgical flaps · Surgical stomas

Introduction

Treatment of recurrent and complex anorectal fistulas is challenging. Surgical therapy for fistulas in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is associated with high recurrence rates. Fistulas in patients with IBD result from chronic relapsing inflammation with subsequent intestinal fibrosis and stricture formation, and could be triggered by the epithelial–mesenchymal transition [1–3]. The etiology of the fistula reflects the existing comorbidities, which should also be addressed intraoperatively (e.g., perineal defects and scar tissue with compromised local vascularization as a result of previous colorectal procedures). Depending on the location of the fistula, different approaches can be

used, including transabdominal, transperitoneal, or local techniques. A number of local surgical methods exist, such as excision, advancement flaps, and fibrin glue or biomesh application. Autologous muscle flaps—such as the Martius, sartorius, and gracilis flaps—are muscles flaps—such as the Martius, sartorius, and gracilis flaps—are further methods for fistula closure. However, no consensus regarding the preferred method of choice has been reached. Combining different procedures after an insufficient fistula closure may be useful to improve the efficacy of a single method. Larger recent studies [4–10] on GMT, including those of Ulrich et al. [6] and Wexner et al. [9], have demonstrated some excellent results.

✉ A. Fuerst
afuerst@caritasstjosef.de

¹ Department of Surgery, Caritas Clinic St. Josef, Landshuter Str. 65, 93053 Regensburg, Germany

Materials and methods

Study design and patients

A two-center retrospective study was performed from January 2000 to May 2018 in patients diagnosed with IBD. All patients underwent GMT at the surgery departments of the University Hospital Regensburg and the St. Josef Hospital Regensburg, Germany, between January 2000 and May 2018 to treat anovaginal, rectovaginal (RVF), rectourethral (RUF), and pouch–vaginal fistulas. All gracilis transpositions were performed by a single surgeon (AF). IBD patients who underwent GMT strictly due to fecal incontinence and not for fistula treatment were excluded. Follow-up procedures in cases of fistula recurrence were performed by other surgeons. Prior to GMT, all patients had undergone at least one failed attempt at fistula repair using various other procedures such as fistulotomy, fistulectomy, mucosal advancement flap, fistula plug, fibrin glue application.



Fig. 1 Complex rectovaginal and perineal fistula combined with a perineal defect

Surgical technique

GMT was performed according to a standardized procedure [11]. We combined the GMT in all cases but one with a fecal diversion performing a loop ileostomy if no stoma existed. We prefer performing a GMT when a stoma is already established to reduce the local infection beforehand. Antibiotic prophylaxe with cefuroxime und metronidazole was given perioperatively. The fistula tract was identified by probing (Fig. 1) and excised completely. The defect on the rectal side was minimized with interrupted sutures. The gracilis muscle was identified and an incision measuring approximately 10–12 cm was made on the medial side of the thigh (Fig. 2). The distal muscle tendon was then identified by palpation near the pes anserinus and divided after a small incision medial to the knee joint. The muscle was mobilized and the small collateral blood vessels in the distal part of the muscle were ligated using ties for the bigger blood vessels and coagulation for the smaller ones. During mobilization, great care was taken to find a tension-free position of the neurovascular bundle on the lateral proximal side of the gracilis muscle. A subcutaneous tunnel between the ipsilateral proximal medial side of the thigh and the perineal region was created by blunt preparation. The muscle then was pulled through the tunnel and placed exactly underneath the suture line closing the rectal side of the fistula (Fig. 3), covering the rectum, placing well-vascularized tissue in the defect area (Fig. 4). Rotation of the muscle around its axis was carefully avoided. The distal tendon of the muscle was then fixed with Prolene sutures (Ethicon, Bridgewater, NJ and Cincinnati, OH, USA) to the contralateral pubic or ischial periosteum after transposition through an additional subcutaneous tunnel and a small incision on this side. Finally, the gracilis muscle was covered by a soft tissue flap (Fig. 5). If the medical history of the patient



Fig. 2 Mobilization of the gracilis muscle



Fig. 3 Transposition of the gracilis muscle

indicated fecal incontinence, the distal muscle tendon was transposed further to encircle the anal canal, and fixed at the ipsilateral pubic or ischial periosteum, thus creating a loop (gamma-loop; Fig. 6). This procedure potentially increases anal continence by contributing additional muscle tension. A secondary dynamization of the gracilis muscle remains an additional option for optimization of anal sphincter function. If no fecal diversion existed preoperatively, a protective stoma was added simultaneously. Only 1 patient opted against a protective stoma.

Outcome assessment

The primary outcome measure was complete closure of the fistula by the first follow-up (approximately 3 months postoperatively) without additional follow-up operations. In patients with anovaginal, rectovaginal, and pouch–vaginal fistulas, the initial follow-up was performed 3 months postoperatively. A sensitive sign of the presence of a residual fistula is a feeling of air-trapping and vaginal discharge. All patients had clinical examination, including anoscopy, air insufflation, and fistula probing (in selected cases under general anesthesia). In case of uncertainty regarding a residual fistula, a water-soluble contrast enema, anorectal endosonography, or pelvic



Fig. 4 Fixation of the gracilis muscle on the contralateral pubic periosteum (tunneling technique)

magnetic resonance imaging was performed. Stoma reversal was performed upon definitive closure of a fistula tract.

Secondary outcomes included fistula closure after follow-up procedures in cases of fistula persistence and stoma closure rate. Fistula-free time in cases of late recurrences was also documented.

Data analysis

Information regarding patients' demographic characteristics, number of previous operations, types of fistula, fistula closure, complications, follow-up procedures, and stoma closure was collected retrospectively from medical records. Data were gathered in a Microsoft Excel Sheet Version 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Data are presented using summary statistics in the form of means and median values for quantitative data and percentages for qualitative data.



Fig. 5 Vaginal flap to cover the gracilis muscle

Ethical considerations

Due to the retrospective nature of the study, formal consent was not required. The study was approved by the local ethics committee of the authors' study center.

Results

A total of 32 patients (2 male, 30 female; mean age 39 years, range 24–55 years) with IBD underwent gracilis transposition or re-transposition for a recurrent fistula at the authors' institutions between January 2000 and March 2018 and attended at least the first follow-up visit at 3 months. Two patients with less than 3 months of follow-up were also included (one because of graft ischemia and the other because of a persistent fistula) to minimize selection bias and present a more realistic recurrence and complication rate. All patients had undergone diverse previous surgical procedures for fistula closure (mean 2 procedures, range 1–25 procedures) before the gracilis transposition. Mean follow-up time after GMT was 47 months (range 1–144 months). After GMT, some patients suffered a recurrence or had a smaller

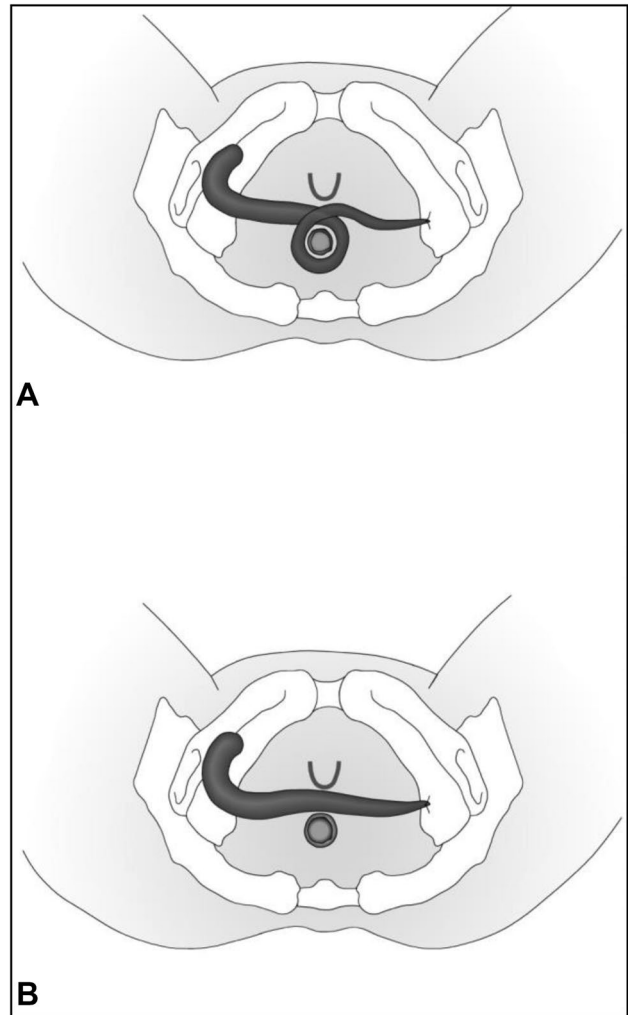


Fig. 6 Types of gracilis muscle transposition (GMT) [10]. **a** Circular GMT, **b** transverse GMT

residual fistula, prompting different follow-up procedures to achieve definitive closure (Tables 1, 2 and 3).

Of the 32 patients with IBD, 1 developed a wound infection with necrosis of the gracilis flap and 7 had a residual fistula at the first postoperative follow-up and required additional procedures. During the subsequent follow-up period, 9 further patients had a recurrent or new fistula and one patient had an abscess without a verification of a fistula (median time after GMT among these 9 patients before recurrence: 17 months; range 5–62 months). In 7 of those cases a recurrence took place after stoma closure (median time after stoma closure until recurrence 17 months, range 2–59). It was difficult to distinguish whether the patient had a recurrence or a new spontaneous fistula due to Crohn's disease (CD). In 1 patient, a recurrence was documented directly after a CD relapse. The primary fistula closing rate where the fistula stayed closed during the follow-up and no further procedures were needed was 47% (15/32).

Table 1 Additional procedures after GMT for patients with recurrence

Patient	Date of GMT	Follow-up procedures	Last follow-up
I	09/2002	12/2002 stoma closure 12/2005 recurrence 03/2006 abscess excision and fistulectomy 05/2006 fistulectomy and double barrel ileostomy	09/2013 fistula not closed
II	04/2005	07/2005 stoma closure 02/2010 recurrence/ new fistula 02/2010 fistulectomy 04/2010 fistulectomy, rectal muscle flap and fistula plug 08/2010 vaginal advancement flap 09/2010 loop sigmoidostomy 11/2010 fistulectomy and vaginal flap 03/2011 stoma closure	03/2011 fistula closed
III	04/2013	07/2013 stoma closure 10/2013 recurrence 11/2013 biomesch 12/2013 seton 06/2015 vaginal flap 03/2018 seton	03/2018 fistula not closed
IV	06/2009	09/2009 stoma closure 08/2014 recurrence after crohn relapse 10/2014 rectal flap 11/2014 fistulectomy and rectal flap 02/2015 rectal flap and double barrel colostomy 03/2015 rectal and vaginal flap 05/2015 rectal flap 09/2017 fistulectomy and rectal flap 02/2018 martius flap	03/2018 fistula not closed
V	12/2015	02/2016 stoma closure 04/2017 abscess excision 07/2017 fistulectomy	08/2017 fistula closed
VI	02/2016	09/2016 stoma closure 11/2016 fistulectomy	12/2017 fistula closed
VII	10/2005	07/2006 stoma closure 03/2007 recurrence 03/2007 abscess excision 12/2007 seton and double barrel ileostomy	12/2007 house ban, fistula not closed
VIII	05/2016	12/2016 recurrence 12/2016 abscess excision 02/2017 fistulectomy and rectal flap 03/2017 abscess excision 03/2018 stoma closure	03/2018 fistula closed
IX	05/2006	10/2006 recurrence 11/2006 fistulectomy and rectal advancement flap	11/2009 fistula closed

In total, an additional 43 operations were required for the 17 patients with recurrences and persistence of a fistula after GMT to achieve a definitive fistula closure rate after recurrences of 71% (23/32) among all 32 patients (Table 1). Of these operations, 17 were performed to close a recurrent or persistent fistula in 8 patients (2.1 follow-up procedures per patient per closed fistula after recurrence or persistence). Despite performing a total of 26 other follow-up procedures on 9 other patients, those 9 other patients had a persistent fistula and in one another case there is a suspicion of a recurrence due to an abscess without a clinical proof of a fistula.

At the time of GMT, 15 patients were not taking any specific CD medication (Table 4). In six of those cases the fistula healed without follow procedures. Only in 4 of those 15 patients (healing rate 73%) without specific CD medication at the time of GMT a fistula remained after follow procedures. In 5 of the 17 cases (healing rate 71%) where patients took a specific CD medication a residual fistula remained after follow procedures. However, the p value for comparing the healing rate with or without specific CD medication is 0.589 and thus not of statistical significance.

Table 2 Additional procedures after GMT for patients with fistula persistence

Patient	Date of GMT	Follow-up procedures	Last follow-up
I	03/2016	Persistence 05/2016 fistulectomy 04/2017 fistulectomy and rectal flap 03/2018 fistulectomy and rectal flap	03/2018 fistula not closed
II	05/2014	Persistence 04/2015 rectal flap 11/2016 stoma closure	11/2016 fistula closed
III	03/2015	Persistence 06/2015 rectal flap 10/2015 stoma closure	10/2015 fistula closed
IV	01/2000	Persistence 03/2000 vaginal flap 09/2007 proctocolectomy and converting loop ileostomy in double barrel ileostomy (not because of fistula) 05/2010 abscess excision	01/2012 fistula closed
V	07/2014	Persistence 09/2014 vaginal flap 02/2015 rectal flap 05/2015 vaginal flap 12/2015 vaginal flap 03/2017 seton	11/2017 fistula not closed
VI	02/2016	Persistence 04/2016 vaginal flap	04/2016 fistula not closed
VII	05/2012	Persistence 10/2012 fistulectomy, vaginal and rectal flap and fistula plug 02/2013 fistulectomy and vaginal flap	04/2013 fistula not closed
VIII	07/2015	08/2015 wound infection with necrosis and excision of the gracilis flap	10/2015 fistula not closed

Table 3 Fistula closure rate after follow-up procedures depending on gender

Female IBD patients	Male IBD patients
<i>n</i> = 21/30	<i>n</i> = 2/2
70%	100%

IBD inflammatory bowel disease

GMT was performed without fecal diversion in 1 patient and the fistula healed anyway. In 19 patients, the stoma could be reversed after fistula closure and in 2 patients, stoma reversal is intended after fistula healing. A late recurrence after stoma reversal was suffered by 7 patients, 4 of whom received a new stoma with follow-up surgical procedures thereafter. As a result, in 3 of the 7 latter cases, fistula closure was achieved. In summary, a stoma reversal after follow-up procedures due to fistula persistence or recurrence was achieved in 18 of 31 (58%) of the stoma patients and in two other cases where a fistula closure has been achieved a stoma closure is being planned.

Mean age was 42 years (median 43 years, range 24–54 years, 95% CI 33–51 years) in the patients with complete remission after GMT and 40 years (median 41 years, range

27–55 years, 95% CI 33–49 years) in the patients who suffered a recurrence (*p* = ns).

The mean number of operations before GMT was 4.3 (median3, range 1–20) and 4.4 (median2, range 1–25) in the groups who did not and did suffer a recurrence, respectively (*p* = ns).

There was no difference in fistula closure rates between patients who received a gamma-loop of gracilis muscle to the ipsilateral pubic ramus (7/10, 70%) and those who underwent GMT on the contralateral pubic ramus (15/22, 68,1%) (*p* = ns).

Data were collected on fistula closure and the closure rate by fistula etiology was calculated (Table 5).

Complications

Aside from 1 case of wound infection with ischemia of the gracilis muscle, 1 case of postoperative hemorrhage in the thigh 2 cases of suture granuloma and complaints about scar tissue and some numbness on the operated thigh, no other major complications following harvesting and inserting of the gracilis muscle were documented.

When a new fecal diversion was performed during the same session, some patients needed postoperative intravenous fluid

Table 4 CD medication at the time of GMT

Patient no.	Gender	CD onset (year)	GMT (year)	Fistula closed	Perioperative IBD medication	IBD Medication before GMT	IBD medication after GMT
1	f	1984	2000	y	Short chain fatty acid enema	1997 steroids; 1998 azathioprine	2002 and 2005 mesalazine foam, steroids
2	f	1985	2001	y	Azathioprine, steroids, colifoam	Unknown	Unknown
3	f	1989	2004	y	None	Unknown	Unknown
4	f	1988	2004	y	Azathioprine and steroids	2001 azathioprine, steroids	2007 azathioprine, steroids
5	f	1984	2010	y	None	Unknown	Unknown
6	f	2003	2010	y	Mercaptopurine	02/2010 adalimumab, mercaptopurine	Unknown
7	m	2000	2005	y	None	Unknown	09/2005 azathioprine
8	m	1989	2012	y	Azathioprine	11/2011 azathioprine	12/2012 azathioprine
9	f	2002	2014	y	adalimumab (pause)	12/2013 adalimumab	03/2015 adalimumab
10	f	1994	2010	y	Adalimumab, azathioprine, steroids	Unknown	Unknown
11	f	2006	2005/2006	y	None	Unknown	Unknown
12	f	1988	2002	n	Azathioprine, steroids, mesalazine foam	Unknown	2005, 2006, 2013 azathioprine
13	f	2001	2005	y	None	Unknown	2010 none; 2011 none; 2014 steroids
14	f	1984	2006	y	None	Unknown	2016 azathioprine
15	f	1997	2005	n	None	Infliximab	2007 azathioprine, steroids
16	f	2012	2012	n	None	None	None
17	f	1995	2012	n	Steroids	Unknown	Unknown
18	f	2005	2013	n	None	Unknown	07/2013 sulfasalazine supp
19	f	2007	2009	n	Methotrexate (MTX)	Unknown	09/2009 MTX; 2014–2015 MTX, steroids; 10/2015–2016 steroids, golimumab; 09/2016 adalimumab
20	f	1999	2014	y	Sulfasalazine	02/2012 sulfasalazine	2014 sulfasalazine; 2015 sulfasalazine, steroids, azathioprine
21	f	2002	2014	y	None	Unknown	11/2016 none
22	f	2006	2015	y	None	10/2014 steroids, adalimumab	10/2015 vedolizumab
23	f	1988	2000	y	Azathioprine, steroids, sulfasalazine	Unknown	10/2002 steroids, azathioprine; 2006 azathioprine
24	f	2010	2015	y	Azathioprine	Azathioprine, mesalazine	10/2015 azathioprine
25	f	2005	2016	y	None	Unknown	None
26	f	1998	2015	y	None	Unknown	None
27	f	1995	2015	y	Sulfasalazine	Unknown	07/2017 steroid foam
28	f	2005	2016	y	None	Infliximab	Unknown
29	f	2007	2016	y	Vedolizumab (pause)	Vedolizumab	02/2017 vedolizumab; 03/2018 ustekinumab
30	f	1992	2015	n	None	Unknown	None
31	f	1998	2016	n	Mercaptopurine	Mercaptopurine	2016 mercaptopurine
32	f	2008	2016	n	Azathioprine, steroids	Azathioprine, steroids	05/2016 azathioprine, steroids; 04/2017 azathioprine

f female, m male, y yes, n no, GMT gracilis muscle transposition, CD Crohn's disease, IBD inflammatory bowel disease

Table 5 Fistula closure rate among patients with IBD

Fistula types	Fistula closure rate	Stoma closure rate
Rectovaginal fistula $n=21$	71% (incl. one patient with an abscess after GMT without fistula proof)	55% (1 patient operated without stoma and 1 patient opting against stoma closure after fistula closure)
Anovaginal fistula $n=2$	50%	50%
Anal fistula $n=4$	100%	100%
Pouch fistula $n=3$	67%	67%
Complex fistula $n=1$	0%	0%
Rectourethral fistula $n=1$	100%	0% ^a
Total $n=32$	71%	58%

IBD inflammatory bowel disease

^aStoma closure being planned

Table 6 Complications

Complications	Number of patients
Postoperative hemorrhage	1
Thigh swelling	1
Lymphoedema	1
Suture granuloma	2
Knee pain	1
Thigh hypoesthesia	2
Necrosis of the gracilis muscle	1

and laxative agents due to ongoing paralytic ileus, but no surgical interventions were needed (Table 6).

Discussion

Muscle grafts, particularly gracilis muscle grafts, have been in use since the 1930s. It should be noted that the gracilis muscle does not close the existing fistulas per se, but is used to reduce dead space in the perineum and improve vascularization and healing in areas with compromised blood supply due to soft tissue and muscle loss as a result of previous operations. GMT can be combined with other surgical interventions and, thus, improve the rate of fistula closure.

Alternative approaches include transperineal, endorectal, endovaginal, and transabdominal procedures. Fistula closure can be achieved directly using sutures or glue, with a mucosal flap or biomaterials, via partial bowel resection with anastomosis, or through muscle flap transposition. Fecal diversion can be performed as a stand-alone treatment or used perioperatively as a supplementary measure in some surgical procedures.

Biomaterials represent a relatively new method of treating fistulas. Benefits include less intraoperative trauma and a decreased impact on fecal continence, while treating trans-sphincteric fistulas with moderate–good outcomes [12–17]. Chan et al. [18] showed good results using a fistula plug in simple fistulas, but also a decrease in efficacy after multiple procedures. Other studies showed a high rate of postoperative sepsis after implantation of fistula plugs alone [19, 20]. In combination with a draining seton or an advancement flap, the success rate increases. Long-term studies of this method are necessary to judge its efficacy.

Panés et al. [21–23] describe a promising new therapeutic approach to close treatment-refractory complex perianal fistulas in CD using a single intralesional injection of allogeneic expanded adipose-derived stem cells. This method achieved a 50% remission rate (53 of 107 patients) in an intention-to-treat population. The most common treatment-related adverse events were anal abscess and proctalgia.

The fistula closing rates by sex are shown in (Table 3); however, the significantly smaller number of patients in the male group makes comparisons difficult. All in all, we achieved a definitive fistula closing rate of 71%. Our study including 32 patients is the largest study of performing GMT on IBD patients in the literature so far.

Compared to other studies on GMT, the current study group consisted entirely of patients with IBD, which is generally associated with lower fistula healing rates using different procedures [6, 9, 24–26]. Some patients with IBD show apparent late recurrences; however, some of these may be attributable to spontaneous development of new fistula due to CD activity, rather than a recurrence of a previous fistula.

No significant difference in terms of age was detected between the groups with remission and recurrence. Therefore, the authors would recommend the procedure for IBD patients of all ages. There was also no significant difference in healing rate between patients taking CD specific

medications and patients not taking any CD specific medications at time of GMT.

Fistula persistence after GMT was detected no later than at the first follow-up after GMT, and was treated accordingly. Late recurrences, however, appeared unequally distributed after a mean of 24 months after GMT (median 23 months, range 5–62 months). Almost half of the recurrences took place 5–7 months after GMT and the others appeared 1.5–5 years postoperatively. Another follow-up with clinical examination and anorectal sonography 6–9 months after GMT might be advantageous for earlier detection of a recurrence and initiation of treatment.

Adequate treatment of IBD seems to have a positive impact in preventing late recurrences. Due to the small number of patients in the present cohort, it was not possible to detect whether success after GMT correlated with the different types of CD medication.

The fact that all GMTs were performed by a single surgeon using a standardized procedure reduced the possibility of the outcome being influenced by varying skill levels of different surgeons.

The study has some limitations. First, only a small number of patients were included. Further studies with larger patient numbers are needed. There are, however, only a few similar studies on fistula treatment in IBD patients in the recent literature.

Due to its retrospective design, the current study lacks a uniform follow-up period. A defined interval between the procedure and examination of the patients could improve comparison between the different patients and success rates. The follow-up at 3 months postoperatively did not apply to all patients, mainly because some suffered a persistent fistula and were examined earlier than after 3 months. The next

follow-up after the 3-month follow-up was also somewhat heterogeneous, since most patients received a further follow-up only due to complaints; a large proportion of the patients who achieved complete remission and stoma closure did not attend further examinations.

Another critical point of the study is the correlation between GMT and the fistula closure rate when additional procedures were needed. It is impossible to determine the exact extent of the contribution of GMT to the fistula closure rate when additional operations were performed after GMT. The authors are convinced that the gracilis muscle is the basis for the success of additional fistula operations. Larger trials directly comparing GMT to other surgical procedures with a long follow-up period should be performed to better understand its benefits. This would contribute to determining the best way to treat recurrent fistulas in patients with IBD (Table 7).

Conclusions

Our results are promising and suggest that GMT is a safe and very effective option for the treatment of recurrent fistulas in IBD patients. It should be noted that for complete fistula closure, follow-up procedures may be necessary. The option of dynamization of the muscle creates the possibility of improving fecal continence and, thus, quality of life. The authors suggest that in cases of recurrence after initially addressing a fistula with conventional methods, and after repeated unsuccessful procedures, GMT should be considered.

Table 7 Comparison of pre-existing studies

Author	Year	Number of patients	Fistula type	Follow-up period (months)	Success rate
Zmora et al. [8]	2003	11	RUF	4–40 (median 18, 2)	100%
Fürst et al. [10]	2008	12	RVF and anovaginal	Mean 40	91.6%
Wexner et al. [9]	2008	17	15×RVF 2×pouch–vaginal		33% (Crohn's) and 75% (non-Crohn's)
Wexner et al. [9]	2008	36	RUF		97%
Lefevre et al. [5]	2009	8	RVF	4–55 (median 28)	88%
Ulrich et al. [6]	2009	35	9×RVF 26×RUF	Mean 28 ± 15	94%
Maeda et al. [7]	2011	14	Complex fistula	1–88 (median 10)	64%
Maeda et al. [7]	2011	4	Persistent nonhealing perineal sinus	1–88 (median 10)	50%
Chen et al. [4]	2013	19	RUF and RVF	6–35 (median 18)	94.7%
Current study	2018	32	RVF, RUF, pouch–vaginal, and anovaginal	1–144 (mean 47)	71%

RUF rectourethral fistula, RVF rectovaginal fistula

Acknowledgements S. Korsun contributed to study design, collected and analyzed the data, and wrote the manuscript. G. Liebig-Hoerl assisted in data collection. A. Fuerst supervised data collection, data analysis, the study, and corrected the paper.

Funding The authors did not receive any funding for this study.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest in connection with this study.

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

References

- Scharl M, Huber N, Lang S et al (2015) Hallmarks of epithelial to mesenchymal transition are detectable in Crohn's disease associated intestinal fibrosis. *Clin Transl Med* 4:1
- Bataille F, Rohrmeier C, Bates R et al (2008) Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 14(11):1514–1527
- Siegmund B, Feakins RM, Barmias G et al (2015) Results of the fifth scientific workshop of the ECCO (II): pathophysiology of perianal fistulizing disease. *J Crohn's Colitis* 10(4):377–386
- Chen XB, Liao DX, Luo CH et al (2013) [Prospective study of gracilis muscle repair of complex rectovaginal fistula and rectourethral fistula]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 16(1):52–55
- Lefevre JH, Bretagnol F, Maggiori L et al (2009) Operative results and quality of life after gracilis muscle transposition for recurrent rectovaginal fistula. *Dis Colon Rectum* 52(7):1290–1295
- Ulrich D, Roos J, Jakse G, Pallua N (2009) Gracilis muscle interposition for the treatment of recto-urethral and rectovaginal fistulas: a retrospective analysis of 35 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62(3):352–356
- Maeda Y, Heyckendorff-Diebold T, Tei TM, Lundby L, Buntzen S (2011) Gracilis muscle transposition for complex fistula and persistent nonhealing sinus in perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 17(2):583–589
- Zmora O, Potenti FM, Wexner SD et al (2003) Gracilis muscle transposition for iatrogenic rectourethral fistula. *Ann Surg* 237(4):483–487
- Wexner SD, Ruiz DE, Genua J et al (2008) Gracilis muscle interposition for the treatment of rectourethral, rectovaginal, and pouch-vaginal fistulas: results in 53 patients. *Ann Surg* 248(1):39–43
- Fuerst A, Schmidbauer C, Justyna S-B et al (2008) Gracilis transposition for repair of recurrent anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 23(4):349–353
- Fuerst A (2017) Gracilis transposition for repair of recurrent rectovaginal fistula. *Coloproctology* 39(2):84
- Borda Mederos LA, Chiroque Benites LI, Pinto Elera JO, Manzaneda Pineda AJ (2011) [Experience with a biological plug for biological in complex anal fistula]. *Rev Gastroenterol Peru* 31(4):345–350
- Cintron JR, Abcarian H, Chaudhry V et al (2013) Treatment of fistula-in-ano using a porcine small intestinal submucosa anal fistula plug. *Tech Coloproctol* 17(2):187–191
- Kleif J, Hagen K, Wille-Jorgensen P (2011) Acceptable results using plug for the treatment of complex anal fistulas. *Dan Med Bull* 58(3):A4254
- Schwandner T, Roblick MH, Kierer W et al (2009) Surgical treatment of complex anal fistulas with the anal fistula plug: a prospective, multicenter study. *Dis Colon Rectum* 52(9):1578–1583
- Schwandner O, Fuerst A, Kunstreich K, Scherer R (2009) Innovative technique for the closure of rectovaginal fistula using Surgisis mesh. *Tech Coloproctol* 13(2):135–140
- Champagne BJ, O'Connor LM, Ferguson M et al (2006) Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 49(12):1817–1821
- Chan S, McCullough J, Schizas A et al (2012) Initial experience of treating anal fistula with the Surgisis anal fistula plug. *Tech Coloproctol* 16(3):201–206
- El-Gazzaz G, Zutshi M, Hull T (2010) A retrospective review of chronic anal fistulae treated by anal fistulae plug. *Colorectal Dis* 12(5):442–447
- Lawes DA, Efron JE, Abbas M, Heppell J, Young-Fadok TM (2008) Early experience with the bioabsorbable anal fistula plug. *World J Surg* 32(6):1157–1159
- Panes J, Garcia-Olmo D, Van AG et al (2016) Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 388(10051):1281–1290
- Panes J, Rimola J (2017) Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(11):652–664
- Panes J, Ordas I, Ricart E (2010) Stem cell treatment for Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 6(4):597–605
- Athanasiadis S, Oladeinde I, Kuprian A, Keller B (1995) Endorectal advancement flap-plasty vs. transperineal closure in surgical treatment of rectovaginal fistulas. A prospective long-term study of 88 patients. *Chirurg* 66(5):493–502
- MacRae HM, McLeod RS, Cohen Z, Stern H, Reznick R (1995) Treatment of rectovaginal fistulas that has failed previous repair attempts. *Dis Colon Rectum* 38(9):921–925
- Jones IT, Fazio VW, Jagelman DG (1987) The use of transanal rectal advancement flaps in the management of fistulas involving the anorectum. *Dis Colon Rectum* 30(12):919–923

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Zusammenfassung zur Publikation

„Gracilis muscle transposition for treatment of recurrent anovaginal, rectovaginal, rectourethral, and pouch-vaginal fistulas in patients with inflammatory bowel disease“

in

Techniques in Coloproctology

ISSN 1123-6337 Volume Number

DOI <https://doi.org/10.1007/s10151-018-1918-7>

Einleitung

Die Behandlung von rezidivierenden und komplexen anorektalen Fisteln stellt eine große Herausforderung dar. Bei der chirurgischen Therapie von Fisteln bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) treten hohe Rezidiv-Raten auf. Fisteln bei Patienten mit CED resultieren aus wiederholten entzündlichen Vorgängen mit daraus folgender intestinaler Fibrose und Bildung von Strikturen, ausgelöst möglicherweise durch den epithealen-mesenchymalen Übergang. Die Ätiologie der Fisteln spiegelt die vorhandenen Komorbiditäten der Patienten wieder, welche auch intraoperativ adäquat behandelt werden müssen (z.B. perineale Defekte und Narbenbildung mit kompromittierter lokaler Blutversorgung in der Folge von früheren proktologischen Eingriffen). Abhängig vom Fistelverlauf können verschiedene operative Zugangswege benutzt werden, zum Beispiel transabdominal, transperitoneal oder lokal. Es existieren mehrere chirurgische Methoden wie beispielsweise Exzision, Advancement Flaps, Fibrinkleber oder die Anwendung von Biomesh. Die Transposition von autologen Muskellappen, wie zum Beispiel Martius, sartorius oder gracilis stellen weitere Möglichkeiten zum Fistelverschluss dar. Dennoch konnte bis jetzt kein Konsens getroffen werden über die Methode der ersten Wahl. Die Kombination von verschiedenen Eingriffen nach erfolglosem Fistelverschluss könnte die Effektivität einzelner Verfahren verbessern.

Material und Methoden

Studiendesign und Patientenkollektiv

Wir führten anhand der Daten von Patienten mit Fisteln und CED als Grunderkrankung aus zwei Zentren eine retrospektive Studie zwischen Januar 2000 bis Mai 2018 durch. Alle Patienten wurden zwischen Januar 2000 und Mai 2018 mittels Gracilis Muskel Transposition (GMT) in den Abteilungen für Chirurgie des Universitätsklinikums Regensburg und des Caritas Krankenhaus St. Josef in Regensburg (Deutschland), operiert, um eine anovaginale, rektovaginale (RVF), rektourethrale (RUF) oder pouch-vaginale Fistel zu therapieren. Alle Gracilis-Transpositionen wurden durch einen einzigen Operateur durchgeführt. CED Patienten, die ausschließlich wegen Stuhlinkontinenz operiert wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Folgeoperationen aufgrund eines Fistel-Rezidivs wurden auch durch andere Chirurgen durchgeführt. Bei allen Patienten wurde im Vorfeld der GMT mindestens einen anderer erfolgloser Eingriff zum Fistelverschluss durchgeführt, wie zum Beispiel eine Fistelexzision, ein Advancement Flap, ein Fistula Plug oder die Anwendung von Fibrin-Kleber.

Operationstechnik

Die GMT wurde entsprechend in standardisierter Technik durchgeführt. Bis auf einen Fall erfolgte die GMT unter Schutz eines künstlichen Darmausgangs. Falls vor der GMT kein Stoma vorhanden war, wurde intraoperativ zusätzlich eine doppelläufiges Ileostoma angelegt. Wir favorisierten es allerdings, falls das Stoma bereits präoperativ angelegt war, da hierdurch die lokale Entzündungsreaktion im Bereich der Fistel bereits im Vorfeld reduziert werden konnte. Perioperativ erfolgte die antibiotische Prophylaxe mit Cefuroxim und Metronidazol. Der Fistelgang wurde mit Tasthäkchen aufgesucht und komplett exzidiert. Der Defekt an der rektalen Seite wurde mit Einzelknopfnähten verkleinert. Nach Aufsuchen des Gracilis-Muskels erfolgte eine ca. 10-12 cm lange Inzision an der medialen Seite des Oberschenkels. Das distale Ende des Muskels wurde durch Abtasten identifiziert und nach Stichinzision medial vom Kniegelenk abgesetzt. Der Muskel wurde mobilisiert, nachdem die kleineren versorgenden Blutgefäße mittels Koagulation und die größeren mittels Ligaturen verschlossen wurden. Während der Mobilisation wurde sehr drauf geachtet, dass der neurovaskuläre Faszikel an der lateralen proximalen Seite des Muskels spannungsfrei liegt. Es wurde anschließend durch stumpfe Präparation zwischen dem ipsilateralen proximalen Oberschenkel ein subkutaner Tunnel von medial zur kontralateralen perianalen Region geschaffen. Der

Muskel wurde dann durch den Tunnel durchgezogen und genau unterhalb der Nahtreihe platziert, die für den Verschluss der Fistel auf der rektalen Seite angelegt wurde. Dadurch wurde das Rektum abgedeckt und zudem wurde gut vaskularisiertes Gewebe zur Weichteildefektdeckung eingebracht. Eine Rotation des Muskels um seine Achse wurde sorgfältig vermieden. Das distale Ende des Muskels wurde dann nach Transposition durch einen zusätzlichen subkutanen Tunnel und mittels kleiner Inzision mit Prolene Fäden am kontralateralen Sitz- oder Schambein fixiert. Zum Schluss wurde der Gracilis Muskel mit einem Mukosalappen abgedeckt. Im Falle einer zusätzlichen Stuhlinkontinenz wurde der Gracilis Muskel weiter durchgezogen um eine zirkuläre Schleife (Gamma-Loop) um dem Analkanal zu erschaffen und wurde dann auf dem ipsilateralen Periost von Os ischium oder Os pubis fixiert. Diese Methode erzeugt potenziell eine Verbesserung der Kontinenz durch eine zusätzliche Muskelkontraktion. Eine sekundäre Dynamisierung des Gracilis Muskels stellt eine zusätzliche Option für die Optimierung der Funktion des Analsphinkters dar. Falls präoperativ noch kein Stoma vorhanden war, wurde simultan ein künstlicher Darmausgang angelegt. Nur ein Patient entschied sich gegen ein protektives Stoma.

Studienergebnisse

Als erstes Zwischenergebnis wurde der komplette Fistelverschluss in der ersten Folgeuntersuchung (ungefähr 3 Monate postoperativ) ohne zusätzliche Folgeoperationen definiert. Ein sensibles klinisches Zeichen für ein Fistelrezidiv ist ein Flatus vaginalis. Bei allen Patienten wurde eine klinische Untersuchung, inklusive Proktoskopie und Rektoskopie, Lufteinblasung und Sondierung der Fistelnarbe (zum Teil in Narkose) durchgeführt. In den unklaren Fällen erfolgten zudem die Gabe von wasserlöslichem Kontrastmittel, eine Endosonographie oder eine Magnetresonanztomographie vom Becken. Nach sicherem Fistelverschluss wurde das Stoma rückverlagert.

Als Endergebnisse wurden die definitive Fistel-Verschlussrate, auch nach Folgeoperationen im Falle eines Fistelrezidivs, sowie die Stoma-Rückverlagerungsrate ausgewertet. Weiterhin wurde die Zeitspanne ohne Fistel im Falle eines Spätrezidivs berechnet.

Auswertung der Daten

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse anhand der medizinischen Krankenakten der Patienten bezüglich Alter, Anzahl der vorausgegangenen Operationen, Fisteltypen, Fistelverschluss-Rate, Komplikationen, Folgeeingriffe und Stoma-Rückverlagerungsrate durchgeführt. Die Informationen wurden in einer Microsoft Excel Datei Tabelle Version 2010

(Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) gesammelt. Die statistische Datenauswertung erfolgte in Form von Mittelwerten und Median-Werten für quantitative Aussagen und Prozentenzahlen für qualitative Merkmale.

Ethische Aspekte

Eine formelle Einwilligung der Patienten zu Durchführung der Studie war aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht erforderlich.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 32 Patienten (2 männlich, 30 weiblich; mittleres Alter 39 Jahre, Spannweite 24-55 Jahre) mit CED und rezidivierender Fistel, welche mittels Gracilis Muskel Transposition oder Re-Transposition zwischen Januar 2000 und März 2018 in unseren Einrichtungen operiert wurden, in unsere Studie eingeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium war zudem die Teilnahme zumindest an der ersten Verlaufsuntersuchung nach drei Monaten. Zwei weitere Patienten mit einer geringeren Nachbeobachtungszeit als drei Monate wurden weiterhin eingeschlossen (einer mit Nekrose des Gracilis Muskels und einer mit persistierender Fistel), um die Selektionsverzerrung zu verringern und somit realistische Ergebnisse über die Fistelverschluss- und Komplikationsraten präsentieren zu können. Bei allen Patienten sind bereits im Vorfeld verschiedene chirurgische Verfahren zum Fistelverschluss angewendet worden (Mittelwert 2 Operationen, Spannweite 1-25 Operationen). Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach der GMT war 47 Monate (Spannweite 1-144 Monate). Manche Patienten erlitten nach der GMT ein Fistelrezidiv oder hatten eine kleine Restfistel, so dass verschiedene Folgeeingriffe veranlasst wurden um einen definitiven Fistelverschluss zu erreichen (siehe Tabelle 1, 2 und 3).

Tabelle 1. Folgeeingriffe nach GMT bei Patienten mit Rezidiv

Patient	Datum der GMT	Folgeeingriffe	Letzte Nachuntersuchung
I	09/2002	12/2002 Stomarückverlagerung 12/2005 Rezidiv 03/2006 Abszessspaltung und Fistelexzision 05/2006 Fistelexzision und doppelläufiges Ileostoma	09/2013 Fistel nicht verschlossen
II	04/2005	07/2005 Stomarückverlagerung 02/2010 Rezidiv / neue Fistel 02/2010 Fistelexzision 04/2010 Fistelexzision, rectal flap und Fistula-Plug 08/2010 vaginal und advancement flap 09/2010 doppelläufiges Sigmoidostoma 11/2010 Fistelexzision und vaginal flap 03/2011 Stomarückverlagerung	03/2011 Fistel verschlossen
III	04/2013	07/2013 Stomarückverlagerung 10/2013 Rezidiv 11/2013 Biomesh 12/2013 Fadendrainage 06/2015 vaginal flap 03/2018 Fadendrainage	03/2018 Fistel nicht verschlossen
IV	06/2009	09/2009 Stomarückverlagerung 08/2014 Rezidiv nach Crohn-Schub 10/2014 rectal flap 11/2014 Fistelexzision und rectal flap 02/2015 rectal flap und endständiges Kolostoma 03/2015 rectal und vaginal flap 05/2015 rectal flap 09/2017 Fistelexzision und rectal flap 02/2018 Martius-Lappen	03/2018 Fistel nicht verschlossen

V	12/2015	02/2016 Stomarückverlagerung 04/2017 Abszessspaltung 07/2017 Fistelexzision	08/2017 Fistel verschlossen
VI	02/2016	09/2016 Stomarückverlagerung 11/2016 Fistelexzision	12/2017 Fistel verschlossen
VII	10/2005	07/2006 Stomarückverlagerung 03/2007 Rezidiv 03/2007 Abszessspaltung 12/2007 Fadendrainage und doppeläufiges Ileostoma	12/2007 Hausverbot, Fistel nicht verschlossen
VIII	05/2016	12/2016 Rezidiv 12/2016 Abszessspaltung 02/2017 Fistelexzision und rectal flap 03/2017 Abszessspaltung 03/2018 Stomarückverlagerung	03/2018 Fistel verschlossen
IX	05/2006	10/2006 Rezidiv 11/2006 Fistelexzision und rectal advancement flap	11/2009 Fistel verschlossen

Tabelle 2. Folgeeingriffe nach GMT bei Patienten mit Fistelpersistenz

Patient	Datum der GMT	Folgeeingriffe	Letzte Nachuntersuchung
I	03/2016	Persistenz 05/2016 Fistelexzision 04/2017 Fistelexzision und rectal flap 03/2018 Fistelexzision und rectal flap	03/2018 Fistel nicht verschlossen
II	05/2014	Persistenz 04/2015 rectal flap 11/2016 Stomarückverlagerung	11/2016 Fistel verschlossen
III	03/2015	Persistenz 06/2015 rectal flap 10/2015 Stomarückverlagerung	10/2015 Fistel verschlossen
IV	01/2000	Persistenz 03/2000 vaginal flap 09/2007 Proktokolektomie und Umwandlung doppeläufiges in endständiges Ileostoma (nicht aufgrund der Fistel) 05/2010 Abszessspaltung	01/2012 Fistel verschlossen
V	07/2014	Persistenz 09/2014 vaginal flap 02/2015 rectal flap 05/2015 vaginal flap 12/2015 vaginal flap 03/2017 Fadendrainage	11/2017 Fistel nicht verschlossen
VI	02/2016	Persistenz 04/2016 vaginal flap	04/2016 Fistel nicht verschlossen
VII	05/2012	Persistenz 10/2012 Fistelexzision, vaginal und rectal flap und Fistula-Plug 02/2013 Fistelexzision und vaginal flap	04/2013 Fistel nicht verschlossen
VIII	07/2015	08/2015 Wundinfektion und Nekrose sowie Exzision des Gracilis-Lappens	10/2015 Fistel nicht verschlossen

Tabelle 3. Fistelverschlussrate nach Folgeeingriffen abhängig vom Geschlecht

Weibliche CED Patienten	Männliche CED Patienten
<i>n</i> = 21/30	<i>n</i> = 2/2
70%	100%

Einer der 32 Patienten mit CED entwickelte eine Wundinfektion mit Nekrose des Gracilis Muskels und bei sieben weiteren Patienten wurde eine Restfistel bei der ersten Verlaufsuntersuchung nachgewiesen, diese benötigten zusätzliche Operationen. Während der nachfolgenden Nachuntersuchungsperiode zeigte sich in neun weiteren Fällen ein Fistelrezidiv oder eine neue Fistel, bei einem anderen Patienten kam es zu einer Abszessbildung ohne Fistelnachweis (mediane Zeit nach GMT bei diesen neun Patienten vor einem Rezidiv: 17 Monate, Spannweite 5-62 Monate). Sieben von diesen Rezidiv-Fällen traten nach Stomarückverlagerung auf (mediane Zeit nach Stoma-Rückverlagerung bis zum Rezidiv 17 Monate, Spannweite 2-59 Monate). Eine Differenzierung zwischen Rezidiv und Auftreten einer neuen Fistel aufgrund der Crohn-Aktivität war jedoch schwer. In einem Fall kam es zu einem Rezidiv unmittelbar im Anschluss eines Crohn-Schubs. Die primäre Fistelverschlussrate, in der die Fistel während der gesamten Nachbeobachtungszeit verschlossen blieb und keine weiteren Eingriffe nötig waren, lag bei 47% (15/32).

Um eine definitive Fistel-Verschussrate von 71 % (23/32) unter allen 32 Patienten zu erreichen, waren bei den 17 Patienten mit Rezidiven oder Fistelpersistenz nach GMT insgesamt 43 zusätzliche Operationen erforderlich. Es mussten insgesamt 17 Operationen erfolgen, um dadurch in acht Fällen eine residuale Fistel oder ein Rezidiv zu verschließen (2,1 Folgeeingriffe pro Patient pro verschlossene Fistel nach Restfistel/Fistelrezidiv). Trotz der Durchführung von insgesamt 26 weiteren Operationen an neun anderen Patienten blieb bei diesen die Fistel weiterhin offen, zudem bestand in einem weiteren Fall ein Fistelverdacht wegen eines Abszesses ohne klinischen Nachweis einer Fistel.

Zum Zeitpunkt der GMT nahmen 15 Patienten keine Crohn spezifische Medikation ein (siehe Tabelle 4.).

Tabelle 4: CED spezifische Medikation zur Zeit der GMT

Pat.-Nr.	Geschlecht	ED CED (Jahr)	GMT (Jahr)	Fistelnverschluss	Perioperative CED Medikation	CED Medikation vor GMT	CED Medikation nach GMT
1	w	1984	2000	ja	Einlauf mit kurzkettigen Fettsäuren	1997 Steroide; 1998 Azathioprin	2002 und 2005 Mesalazin-Schaum, Steroide
2	w	1985	2001	ja	Azathioprin, Steroide, Colifoam	unbekannt	unbekannt
3	w	1989	2004	ja	keine	unbekannt	unbekannt
4	w	1988	2004	ja	Azathioprin und Steroide	2001 Azathioprin, Steroide	2007 Azathioprin, Steroide
5	w	1984	2010	ja	keine	unbekannt	unbekannt
6	w	2003	2010	ja	Mercaptopurin	02/2010 Adalimumab, Mercaptopurin	unbekannt
7	m	2000	2005	ja	keine	unbekannt	09/2005 Azathioprin
8	m	1989	2012	ja	Azathioprin	11/2011 Azathioprin	12/2012 Azathioprin
9	w	2002	2014	ja	Adalimumab (Pause)	12/2013 Adalimumab	03/2015 Adalimumab
10	w	1994	2010	ja	Adalimumab, Azathioprin, Steroide	unbekannt	unbekannt
11	w	2006	2005/2006	ja	keine	unbekannt	unbekannt
12	w	1988	2002	nein	Azathioprin, Steroide, Mesalazin-Schaum	unbekannt	2005, 2006, 2013 Azathioprin
13	w	2001	2005	ja	keine	unbekannt	2010 keine; 2011 keine; 2014 Steroide
14	w	1984	2006	ja	keine	unbekannt	2016 Azathioprin
15	w	1997	2005	nein	keine	Infliximab	2007 Azathioprin, Steroide

16	w	2012	2012	nein	keine	keine	keine
17	w	1995	2012	nein	Steroide	unbekannt	unbekannt
18	w	2005	2013	nein	keine	unbekannt	07/2013 Sulfasalazin-Schaum
19	w	2007	2009	nein	MTX	unbekannt	09/2009 MTX; 2014-2015 MTX, Steroide; 10/2015-2016 Steroide, Golimumab; 09/2016 Adalimumab
20	w	1999	2014	ja	Sulfasalazin	02/2012 Sulfasalazin	2014 Sulfasalazin; 2015 Sulfasalazin, Steroide, Azathioprin
21	w	2002	2014	ja	keine	unbekannt	11/2016 keine
22	w	2006	2015	ja	keine	10/2014 Steroide, Adalimumab	10/2015 Vedolizumab
23	w	1988	2000	ja	Azathioprin, Steroide, Sulfasalazin	unbekannt	10/2002 Steroide, Azathioprin; 2006 Azathioprin
24	w	2010	2015	ja	Azathioprin	Azathioprin, Mesalazin	10/2015 Azathioprin
25	w	2005	2016	ja	keine	unbekannt	keine
26	w	1998	2015	ja	keine	unbekannt	keine
27	w	1995	2015	ja	Sulfasalazin	unbekannt	07/2017 Steroid-Schaum
28	w	2005	2016	ja	keine	Infliximab	unbekannt
29	w	2007	2016	ja	Vedolizumab (Pause)	Vedolizumab	02/2017 Vedolizumab; 03/2018 Ustekinumab
30	w	1992	2015	nein	keine	unbekannt	keine
31	w	1998	2016	nein	Mercaptopurin	Mercaptopurin	2016 Mercaptopurin
32	w	2008	2016	nein	Azathioprin, Steroide	Azathioprin, Steroide	05/2016 Azathioprin, Steroide; 04/2017 Azathioprin

Pat.-Nr.: Patienten-Nummer, ED: Erstdiagnose, w: weiblich, m: männlich, MTX: Methotrexat

In sechs von diesen Patienten heilte die Fistel ohne Folgeoperationen aus. Eine Fistel nach Folgeeingriffen blieb bei nur vier von diesen 15 Patienten, die keine Crohn spezifische Therapie zur Zeit der GMT erhielten (Verschluss Rate 73%). In der Gruppe, in der die Patienten eine Crohn spezifische Therapie während der GMT bekamen, konnte bei fünf der 17 Patienten die Fistel auch nach Folgeeingriffen nicht verschlossen werden (Verschluss Rate von 71 %). Der P-Wert für die Fistel-Verschlussrate im Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Crohn spezifische Medikation beträgt 0,589 und ist somit nicht statistisch signifikant.

Die GMT erfolgte in einem Fall ohne Anlage eines protektiven künstlichen Darmausgangs und die Fistel heilte dennoch. Eine Stomarückverlagerung konnte nach Ausheilung der Fistel bei 19 Patienten durchgeführt werden und ist bei zwei weiteren Patienten mit ausgeheilten Fisteln in Planung. Sieben Patienten erlitten ein Spätrezidiv nach Stomarückverlagerung, vier von diesen Patienten benötigten eine erneute Stoma-Anlage und Folgeeingriffe. In Folge hiervon konnte in drei der sieben Fälle die Fistel erneut verschlossen werden. Alles in Allem konnte eine Stomarückverlagerung nach Folgeeingriffen aufgrund eines Fistelrezidivs bei 18 von 31 Patienten (58%) erreicht werden und ist in zwei anderen Fällen mit verschlossener Fistel beabsichtigt.

Das Durchschnittsalter bei den Patienten mit kompletter Remission nach GMT lag bei 42 Jahren (median 43 Jahre, Spannweite 24-54 Jahre, 95% CI 33-51 Jahre) und 40 Jahren (median 41 Jahre, Spannweite 27-55 Jahre, 95% CI 33-49 Jahre) bei den Patienten mit Rezidiv (p = nicht signifikant).

Die durchschnittliche Anzahl von Operationen vor GMT lag bei 4,3 (median 3, Spannweite 1-20) beziehungsweise 4,4 (median 2, Spannweite 1-25) jeweils in den Gruppen ohne beziehungsweise mit Fistelrezidiv (p = nicht signifikant).

Es gab keinen Unterschied in der Fistelverschlussrate zwischen der Patientengruppe, welche mit Gamma-Loop vom Gracilis Muskel zum ipsilateralen Os pubis (7/10, 70%) operiert wurden und der Gruppe, in der der Gracilis Muskel zu dem kontralateralen Os pubis durchgezogen wurde (15/22, 68,1 %) (p = nicht signifikant).

Die Angaben über den Fistelverschluss wurden erfasst und ausgewertet sowie die jeweilige Verschlussrate abhängig von der Fistelätiologie errechnet (siehe Tabelle 5.)

Tabelle 5. Fistelverschlussrate bei Patienten mit CED

Fisteltypen	Fistelverschlussrate nach Rezidiv	Stomarrückverlagerungsrate nach Rezidiv
Rektovaginale Fistel <i>n</i> = 21	71% (inkl. 1 Patient mit Abszess nach GMT ohne Fistelnachweis)	55% (1 Patient ohne Stoma operiert und 1 Patient mit Stomaerhalt nach Fistelverschluss auf Patientenwunsch)
Anovaginale Fistel <i>n</i> = 2	50%	50%
Anale Fistel <i>n</i> = 4	100%	100%
Pouch Fistel <i>n</i> = 3	67%	67%
Komplexe Fistel <i>n</i> = 1	0%	0%
Rektourethrale Fistel <i>n</i> = 1	100%	0%*
Gesamt <i>n</i> = 32	71%	58%

*Stomarrückverlagerung geplant

Komplikationen

Die wenigen ernsteren Komplikationen nach Entnahme und Einsetzen des Muskels beinhalten einen Fall mit Wundinfektion und Nekrose des Gracilis Muskels, einen Fall von postoperativer Nachblutung in den Oberschenkel, zwei Fälle von Fadengranulomen sowie Beschwerden aufgrund der Narbenbildung bzw. Gefühlsstörungen im operierten Oberschenkel.

Im Falle einer simultanen Anlage eines Stomas erhielten manche Patienten postoperativ eine Infusionstherapie mit Flüssigkeit und Abführmittel wegen eines paralytischen Ileus, allerdings waren keine operativen Interventionen notwendig (siehe Tabelle 6.).

Tabelle 6. Komplikationen

Komplikation	Patientenzahl
Postoperative Nachblutung	1
Beinschwellung	1
Lymphödem	1
Fadengranulom	2
Knieschmerzen	1
Hypästhesie am Bein	2
Nekrose des Gracilis Muskels	1

Diskussion

Die Anwendung von Muskellappen, speziell des Gracilis Muskels, stammt bereits aus den 1930er Jahren. Der Zweck der Gracilis Muskel Transposition ist nicht der direkte Fistelverschluss, sondern die Totraumreduktion im Perineum und die Verbesserung der lokalen Durchblutung in einem Bereich mit verminderter Blutversorgung nach Verlust von Muskel und Weichteilgewebe nach früheren Operationen. Die GMT kann mit anderen Verfahren kombiniert werden, um somit die Fistelverschlussrate zu verbessern.

Alternative Verfahren beinhalten die transperinealen, endorektalen, endovaginalen und transabdominalen Zugangswege. Ein Fistelverschluss kann auch direkt erzielt werden mittels Verwendung von Fibrinkleber oder mittels Nähten, mittels Schleimhautlappen oder Biomaterialien, mittels Darmteilresektion mit Anastomose oder durch die Transposition von Muskellappen. Ein künstlicher Darmausgang kann als alleiniges Verfahren oder als Zusatzmaßnahme zu anderen operativen Versorgungstechniken benutzt werden.

Biomaterialien stellen eine relativ neue Methode zur Fistelbehandlung dar. Die Vorteile liegen in der geringen Weichteiltraumatisierung und somit der geringeren Gefahr für Stuhlinkontinenz, gleichzeitig können hiermit moderate bis gute Ergebnisse bei der Behandlung von transsphinkteren Fisteln erzielt werden. Chen et al. zeigt gute Erfolge mit der Anwendung von Fistula Plug bei einfachen Fisteln, allerdings kommt es zu einer Abnahme der Wirkung nach multiplen Eingriffen. Andere Studien zeigen hohe Raten an postoperativer Sepsis nach alleiniger Implantation von Fistula Plug. Die Erfolgsrate verbessert sich aber bei der Kombination mit einer Fadendrainage oder einem Advancement Flap. Zur Beurteilung der Effektivität sind allerdings noch Langzeitstudien nötig.

Panés et al. beschreibt eine vielversprechende therapeutische Herangehensweise zum Verschluss von rezidivierenden komplexen perianalen Fistel bei CED Patienten durch die Anwendung von einzelnen Injektionen von allogenen, aus der Fettgewebe gewonnenen, Stammzellen. Mit dieser Methode wurde eine 50%ige Erfolgsquote erreicht (53 von 107 Patienten). Die häufigsten Komplikationen waren Analabszesse und Analspasmen.

Die Differenzierung zwischen den Fistelverschlussraten abhängig vom Geschlecht wird in Tabelle 3 dargestellt, bei der deutlich geringeren Anzahl von männlichen Patienten ist eine Gegenüberstellung allerdings nicht sinnvoll.

Zusammenfassend konnten wir eine Fistelverschlussrate von 71 % erreichen. Unsere Studie mit 32 Patienten ist bislang die größte Studie zur Durchführung von GMT an CED Patienten in der Fachliteratur.

Im Vergleich zu anderen Studien zur GMT ist das hier vorliegende Patientenkollektiv ausschließlich aus CED Patienten zusammengesetzt. Das Vorliegen einer CED als Grunderkrankung ist in der Regel bei der Anwendung von diversen chirurgischen Verfahren mit niedrigeren Fistelverschlussraten assoziiert.

Manche Patienten erleiden Spätrezidive, allerdings könnte das durch spontane Fistelneubildungen aufgrund der Crohn Aktivität und nicht durch das Wiederauftreten einer bereits verschlossenen Fistel bedingt sein.

Es konnten keine Unterschiede bezüglich der Altersverteilung der Patienten in den Gruppen mit und ohne Rezidiv nachgewiesen werden. Infolgedessen empfehlen wir das Verfahren für alle Patienten unabhängig des Alters. Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine CED spezifische Medikation einnahmen und Patienten ohne jegliche CED spezifische Medikation zur Zeit der GMT.

Eine Fistelpersistenz wurde spätestens bei der ersten Nachuntersuchung nach GMT nachgewiesen und wurde entsprechend behandelt. Spätrezidive zeigten sich jedoch ungleichmäßig verteilt nach durchschnittlich 24 Monaten nach GMT (median 23 Monate, Spannweite 5-62 Monate). Fast die Hälfte der Spätrezidive ereignete sich 5-7 Monate nach GMT, die andere Hälfte 1,5-5 Jahre postoperativ. Eine zusätzliche Nachuntersuchung 6-9 Monate postoperativ könnte infolgedessen vorteilhaft sein, um Spätrezidive rechtzeitig zu erkennen und früh genug eine Therapie einzuleiten.

Eine geeignete CED Grundmedikation scheint eine positive Auswirkung auf die Prävention von Spätrezidiven zu haben. Wegen der kleinen Anzahl an Patienten in der aktuellen Studie konnte allerdings nicht nachgewiesen werden, ob der Erfolg nach GMT mit den verschiedenen CED spezifischen Medikationen korreliert.

Die Durchführung aller GMT durch einen einzigen Operateur unter Verwendung eines standardisierten Verfahrens senkt die Wahrscheinlichkeit, das Ergebnis durch uneinheitliche Grade der operativen Fähigkeiten mehrerer Chirurgen zu beeinflussen.

Die Aussagekraft der Studie ist allerdings durch die geringe Zahl der eingeschlossenen Patienten limitiert. Es sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl nötig. Allerdings existieren nur wenig ähnliche Studien über die Fistelbehandlung bei CED Patienten in der aktuellen Literatur.

Wegen des retrospektiven Designs fehlt in der vorliegenden Studie eine einheitliche Periode für die Nachuntersuchungen. Ein definierter Zeitabstand zwischen der Operation und der Nachuntersuchung könnte den Vergleich zwischen den verschiedenen Patienten und den Erfolgsraten optimieren. Die Nachuntersuchung drei Monate nach GMT war nicht einheitlich für alle Patienten, da die Patienten mit Fistelpersistenz früher untersucht wurden. Auch die weitere Nachuntersuchungsperiode nach dem drei-monatigem Follow-up fiel ungleich aus, da die meisten Patienten nur bei Beschwerden nochmals untersucht wurden. Ein Großteil der Patienten, bei welchen eine komplette Heilung mit Stomarückverlagerung erzielt werden konnte, stellte sich nicht erneut zu weiteren Nachuntersuchungsterminen vor.

Ein weiterer Kritikpunkt an der Studie liegt daran, dass bei notwendigen Folgeeingriffen der Anteil der GMT an der Fistelverschlussrate nicht eindeutig evaluierbar ist. Wir sind aber überzeugt, dass die GMT eine Grundlage für weitere erfolgreiche Fisteloperationen ist. Zum besseren Verständnis der Vorteile der GMT sind größere Studien mit direktem Vergleich zwischen GMT und andere operativen Verfahren sowie eine längere Nachbeobachtungszeit nötig. Auf diese Weise könnte ein optimaler Logarithmus für die Behandlung von Rezidiv-Fisteln bei Patienten mit CED ermittelt werden (siehe Tabelle 7.).

Tabelle 7. Vergleich der vorbestehenden Studien

Author	Jahr	Patientenzahl	Fisteltyp	Nachbeobachtungszeit (Monate)	Erfolgsrate
Zmora et al. ^[8]	2003	11	RUF	4–40 (median 18,2)	100%
Fürst et al. ^[10]	2008	12	RVF und anovaginal	Mittel 40	91.6%
Wexner et al. ^[9]	2008	17	15 × RVF 2 × pouch–vaginal		33% (Crohn) und 75% (nicht-Crohn)
Wexner et al. ^[9]	2008	36	RUF		97%
Lefevre et al. ^[5]	2009	8	RVF	4–55 (median 28)	88%
Ulrich et al. ^[6]	2009	35	9 × RVF 26 × RUF	Mittel 28+/-15	94%
Maeda et al. ^[7]	2011	14	Komplexe Fistel	1–88 (median 10)	64%
Maeda et al. ^[7]	2011	4	Persistenter nichtheilender Perinealsinus	1–88 (median 10)	50%
Chen et al. ^[4]	2013	19	RUF und RVF	6–35 (median 18)	94.7%
Aktuelle Studie	2018	32	RVF, RUF, pouch–vaginal und anovaginal	1–144 (Mittel 47)	71%

RUF = rektourethrale Fistel, RVF = rektovaginale Fistel

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist weltweit die größte Studie, die sich mit dem Thema Gracilistransposition und Fistelbehandlung bei CED-Patienten beschäftigt. Unsere Ergebnisse

sind vielversprechend und geben einen ersten Hinweis, dass die GMT eine sichere und sehr effektive Option bei der Behandlung von Rezidiv-Fisteln bei CED-Patienten darstellt. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass für einen kompletten Fistelverschluss Folgeoperationen nach der GMT notwendig sein können. Die Zusatzfunktion durch eine Dynamisierung des Muskels schafft eine Option zur Verbesserung der Analkontinenz und somit Lebensqualität. Die Autoren weisen darauf hin, dass in den Fällen eines Rezidivs nach der Behandlung von Fisteln mit konventionellen Methoden und wiederholten erfolglosen Versuchen des Fistelverschlusses die Durchführung einer GMT erwogen werden sollte.

Danksagung

An Herrn Prof. Dr. med. Alois Fürst für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, die außerordentlich gute Betreuung und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie für die aufmunternde Unterstützung.

An Frau Dr. Alexandra Gerosa für ihre geduldige Hilfe bei der Literaturrecherche.

An Teresa Draeger und Vinzenz Völkel für ihre tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herzlich danken möchte ich auch meiner Mutter, Prof. Dr. Neli Korsun, die mir stets hilfreich zur Seite stand und mich ermutigt hat, diese Arbeit erfolgreich abzuschließen.

Zu guter Letzt bedanke ich mich vielmals bei meiner Ehefrau, Dr. Petra Korsun, für die grenzenlose Geduld sowie ihre andauernde konstruktive Diskussions- und Unterstützungsbereitschaft ohne die diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre.