

# Langzeitresultate beim Vergleich von Glycerintrinitrat und Botulinustoxin A bei der Behandlung chronischer Analfissuren

De Nardi P, Ortolano E, Radaelli G, et al. Comparison of glycerine trinitrate and botulinum toxin-A for the treatment of chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum* 2006;49:427–32.

**Fragestellung und Hintergrund:** Diese Studie wurde zum Vergleich der Wirksamkeit zweier verschiedener „chemischer Sphinkterotomien“ bei chronischen Analfissuren durchgeführt.

**Patienten und Methodik:** Von Januar bis Dezember 2001 wurden 30 konsekutive Patienten (17 männlich; mittleres Alter 41,8 Jahre) mit chronischen posterioren Analfissuren aufgenommen. Die Patienten wurden randomisiert, um entweder 0,2-prozentige Glycerintrinitratsalbe zu erhalten, die acht Wochen lang dreimal täglich auf den After aufgetragen wurde (Gruppe A), oder 20 Einheiten einer Botox®-A-Injektion in den internen analen Sphinkter auf jeder Seite der anterioren Mittellinie (Gruppe B). Die Patienten wurden nach 15 Tagen, nach einem, drei, sechs, zwölf und alle weitere zwölf Monate beurteilt. Das Follow-up lag zwischen 36 und 46 Monaten. Patienten jeder Gruppe, bei denen keine Ver-

besserung eintrat, wurden operativ behandelt.

**Ergebnisse:** Zwölf Patienten in Gruppe A und elf in Gruppe B hatten eine Besserung oder Linderung der Beschwerden bei der ersten Nachuntersuchung. Die Fissur war bei zehn Patienten in Gruppe A und bei acht in Gruppe B nach drei Monaten (66,7 und 57,1%) geheilt. Bei fünf Patienten jeder Gruppe kam ein Rezidiv der Fissur während des Follow-up vor. Die Heilungsrate nach drei Jahren betrug 40 bzw. 33,3% für Gruppe A bzw. B. Kein Patient in jeder Gruppe berichtete über schwere Nebenwirkungen; allerdings hatten drei Patienten in Gruppe A (20%) vorübergehende Kopfschmerzen. Keiner hatte fäkale Inkontinenz.

**Schlussfolgerung:** Beide Behandlungsarten können als Therapie erster Wahl angesehen werden, auch wenn sie weniger effektiv als eine Operation sind.

## Kommentar

Mehr als ein Jahrzehnt ist nach Etablierung der „chemischen Sphinkterotomie“ mit Glycerintrinitrat (GTN) als therapeutischer Alternative zur operativen Therapie der chronischen Analfissur mittlerweile vergangen.

Die guten früh-postoperativen Ergebnisse des letztgenannten Eingriffs mit

über 90% Abheilung der Fissur mussten unter Berücksichtigung der iatrogenen Inkontinenz als Komplikation im Langzeitverlauf deutlich relativiert werden. So zeigt eine epidemiologische Kohortenstudie mit einem medianen Follow-up von über zehn Jahren immerhin eine anale Inkontinenzrate von etwa 20% nach Sphinkterotomie im Vergleich zu einer nicht operierten Kontrollgruppe, ein Drittel davon im Stadium III nach Parks [4].

Nach den anfänglich enthusiastisch stimmenden Daten der ersten prospektiven Studien mit GTN versus Plazebo mit über 80% Abheilungsrate der Fissur kam es im Verlauf der weiteren Jahre zu einer deutlichen Korrektur der Ergebnisse nach unten, da sich der Effekt in randomisierten, verblindeten Multicenter-Studien nicht mehr darstellen ließ [1]. Wie häufig, scheint dabei die medizinisch-wissenschaftliche Wahrheitsfindung vom Studiendesign mehr noch als vom Therapieschema abhängig zu sein. So ist eine Abheilungsrate unter topischer medikamentöser Therapie von 98% offenbar nur zur erzielen, wenn man eine retrospektive Analyse mittels Telefoninterview durchführt [12].

Die vorliegende Arbeit von Nardi et al. ist im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin erst einmal positiv zu werten, da sie als prospektiv randomisierte Studie den Evidenzlevel 1b erfüllt und zusätzlich Langzeitergebnisse präsentiert werden (Follow-up 36 Monate). Hervorzuheben sind die klaren Eingangskriterien mit einer Definition der chronischen posterioren Fissur, die nicht nur die Dauer der Symptome, sondern auch das pathomorphologische Korrelat mit der Trias-Vorpostenfalte, sichtbaren Internusfasern und hypertropher Analpapille definiert. Das Gleiche gilt für den Endpunkt der Studienauswertung mit narbiger Abheilung der Fissur, die durch mehrfache klinische chirurgische Nachuntersuchung festgestellt wurde. Als Nachteil der Studie ist die relativ geringe statistische Aussagekraft bei kleinen Gruppen mit je 15 Patienten zu werten.

Im Vergleich zu früheren Studien wurde der Pharmakokinetik von GTN mit der drei- statt zweimaligen täglichen Salbenapplikation Rechnung getragen,

so dass unter zusätzlicher Berücksichtigung der zweimonatigen Anwendungsdauer von einer topischen Therapie im „Hochdosis-Bereich“ gesprochen werden kann. Allerdings werden keine Angaben zur Patient compliance gemacht. In der Botox-Gruppe entspricht die Dosis und Applikationsart dem Standard aus anderen vergleichenden Studien [2].

Die vorliegende Arbeit zeigt detailliert die im Verlauf sinkende Heilungsrate, sowohl in der GTN- als auch in der Botox-A-Gruppe. Nach einem Maximum von 66 bzw. 53% nach drei Monaten reduziert sich diese auf 40 bzw. 33% nach drei Jahren. In einer prospektiv randomisierten Arbeit mit ähnlichem Studiendesign zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in der GTN-Gruppe, während die Resultate in der Botox-Gruppe von 96% Abheilung der Fissur durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden konnten [2]. Eher fühlt man sich an die Metaanalyse aller randomisierten Studien zur Analfissur von Nelson 2004 erinnert, in der eine Überlegenheit von Botulinumtoxin gegenüber GTN nicht festgestellt werden konnte. Allerdings gilt dies genauso für Nifedipin und Diltiazem im Vergleich zu GTN und im Vergleich aller Sphinkterrelaxanzien zu Plazebo (keine statistische Signifikanz mit odds ratio 0,78) [9].

Zusammenfassend erscheinen die Langzeitergebnisse der vorliegenden Studie bei der medikamentösen Therapie der chronischen Analfissur aus subjektiver Sicht mit entsprechend niedrigem Evidenzlevel, aber auch unter Berücksichtigung oben genannter Metaanalyse, realistisch.

Sie passen auch zu den Resultaten von Pitt et al., die keine höhere Abhei-

lungsrate als 41% nach über einem Jahr nach GTN-Therapie sahen und dabei die Prädiktoren für einen fehlenden Therapieerfolg, wie das Vorliegen einer Vorpostenfalte und die mehr als halbjährige Dauer der Symptomatik mit Signifikanzen belegen konnten [11].

Wirklichkeitsnah erscheint auch die Rezidivquote von 33% im Vergleich mit ähnlich angelegten Studien von Lysy et al. (37%), Pitt et al. (46%) und Kennedy et al. (63%) [7, 8, 11].

Als wesentliche Schlussfolgerung der vorliegenden Arbeit kann also die Bestätigung der generell schlechten Ergebnisse der chemischen Sphinkterotomie mit unter 50% Reepithelialisierung im Langzeitverlauf gelten, sowie der Nachweis einer fehlenden Überlegenheit der Therapie mit Botox® A. Letztere hat bis auf die Vorteile des auch in dieser Studie bestätigten schnelleren Wirkungseintritts, des fehlenden Kopfschmerzes und der Anwendung bei Patienten mit fehlender Compliance für eine Salbentherapie den Nachteil der erheblich höheren Kosten [3].

Lässt man die Heilung mit Epithelialisierung der Fissur außer Acht, ist GTN sogar überlegen, was die Reduktion der Schmerzsymptomatik anbetrifft (80 vs. 47%). Insofern ergibt sich aus der vorliegenden Studie keine Änderung des therapeutischen Algorithmus bei der chronischen Analfissur im nicht-angloamerikanischen Raum. Nach anfänglicher topischer Therapie mit einer nicht über 50% liegenden Erfolgsrate folgt die im Vergleich zur lateralen partiellen Sphinkterotomie Schließmuskelschonende Fissurektomie mit einer Abheilungsrate von bis zu 90%.

## Literatur

1. Altomare DF, et al. Glyceroyl trinitrate for chronic anal fissure – healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 2000;43:174–81.
2. Brisinda G, et al. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999;341:65–9.
3. Essani R, et al. Cost-saving effect of treatment algorithm for chronic anal fissure: a prospective analysis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1237–43.
4. Hasse C, et al. Laterale, partielle Sphinkteromyotomie zur Therapie der chronischen Analfissur. *Chirurg* 2004;75:160–7.
5. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin; early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1029–32.
6. Katsinelos P, et al. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment on chronic anal fissure: long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:179–83.
7. Kennedy ML, et al. Glycerol trinitate ointment for the treatment of chronic anal fissure; results of a placebo-controlled trial and long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 1996;42:1000–6.
8. Lysy J, et al. Long-term results of “chemical sphincterotomy” for chronic anal fissure: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2006;49:858–64.
9. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2004;47:422–31.
10. Notaras MJ. The treatment of anal fissure by lateral subcutaneous internal sphincterotomy – a technique and results. *Brit J Surg* 1971;58:96–100.
11. Pitt J. Reasons for failure of glyceryl trinitrate treatment of chronic fissure-in-ano; a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:864–7.
12. Tranqui P, et al. Non-surgical treatment of chronic anal fissure: nitroglycerin and dilatation versus nifedipine and botulinum toxin. *Can J Surg* 2006;49:41–5.
13. Weinstein D, et al. A prospective, randomized double-blind study on the treatment of anal fissures with nitroglycerin ointment. *Harefuah* 2004;143:713–7, 766–7.

*Dr. Carsten Tamme, Hannover*