

Chronische Analfissur und konservative Therapie

Chronic Anal Fissure and Conservative Therapy

Autoren

H. Krammer¹, K. González-Schulze¹, A. Herold²

Institute

¹ Gastroenterologie und Ernährungsmedizin am End- und Dickdarmzentrum (EDZ) Mannheim

² End- und Dickdarmzentrum (EDZ) Mannheim

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-102018>
 Online-Publikation: 29.3.2016
 Akt Dermatol 2016; 42: 189–193
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Heiner Krammer
 Gastroenterologie und
 Ernährungsmedizin am
 End- und Dickdarmzentrum
 Mannheim
 Bismarckplatz 1
 68165 Mannheim
krammer@magendarm-zentrum.de

Zusammenfassung

Analfissuren sind relativ häufige Leiden, die oft durch die starken Schmerzen die Lebensqualität der Patienten empfindlich beeinträchtigen können. Eine Therapie sollte daher möglichst frühzeitig erfolgen.

Bei der konservativen Behandlung haben sich vor allem Glycerol-Tri-Nitrat (GTN)-Salben bewährt, deren Wirkung auch in klinischen Studien gut dokumentiert ist.

Bei der Analfissur handelt es sich um einen länglichen, ulkusartigen Defekt im Anoderm des distalen Analkanals, der durch Schmerzen bei der Defäkation und durch anale Blutungen charakterisiert wird. Die Fissuren befinden sich in 80% der Fälle dorsal, bei 15% in der ventralen Mittellinie des Analkanals.

Für Betroffene ist die Erkrankung häufig mit einem großen Leidensdruck assoziiert, da die Schmerzen oft sehr stark sind. Zusätzlich besteht oft ein quälender Juckreiz. Der starke, stechende Verkrampfungsschmerz tritt besonders nach dem Stuhlgang auf und kann in manchen Fällen bis zu mehreren Stunden – sogar bis zu 24 Stunden – nach der Defäkation anhalten. In der Praxis geht es primär darum, die betroffenen Patienten so schnell wie möglich von ihren Schmerzen zu befreien, und sekundär um eine langfristige Heilung der Fissur. Blutungen treten intermittierend auf. Sie imponieren oft als hellroter Fleck auf dem Toilettenpapier oder im Stuhl.

Analfissuren sind im jungen und mittleren Lebensalter relativ häufig.

Eine Verbesserung der Lebensqualität bei erfolgreicher Therapie ist sowohl für die topische Behandlung [1] als auch für die operative Therapie in Studien dokumentiert [2].

Die Fissuren werden nach Krankheitsdauer als akut oder chronisch bezeichnet. Dauern Symptome länger als sechs Wochen, so spricht man

von einer chronischen Analfissur. Eine andere Einteilung spricht von chronischer Fissur, wenn sekundäre Veränderungen, z.B. eine Vorpostenfalte oder narbige Läsionen, vorhanden sind.

Differenzialdiagnostisch gilt es, Analkarzinome, luetische Fissuren oder Fisteln im Rahmen eines Morbus Crohn auszuschließen.

Wie entsteht eine Analfissur?

Aus heutiger Sicht ist die Analfissur multifaktoriell bedingt. So kann die Passage zu harten Stuhls die Ursache für das Einreißen des Anoderms sein. Doch viele Patienten haben zu Beginn der Beschwerden keine Obstipation [3]. Anatomische Studien zeigten auch, dass das Einreißen von einer Ischämie verursacht wird, wobei der genaue Wirkmechanismus nicht geklärt ist [4,5]. Auffällig ist ein primärer oder sekundärer Spasmus des Analsphinkters, dessen Abschwächung das primäre Ziel der konservativen Therapie ist. Untersuchungen zeigten, dass der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des Sphincter ani internus Stickstoffmonoxid (NO) ist [6,7]. Bei Patienten mit Analfissur kann ein NO-Synthetase-Mangel vorliegen, der für eine Hypertonie des inneren Sphinkters sorgt. Der erhöhte Sphinktertonus hat zur Folge, dass der Blutfluss abnimmt und das Anoderm minderdurchblutet wird. Dies begünstigt die Bildung von Analfissuren und behindert auch Heilungsprozesse in dieser Region [8].

In der Regel sind mehrere der beschriebenen ätiologischen Faktoren bei der Ausbildung der Analfissur beteiligt. **Abb. 1** zeigt, wie eine mechanische Läsion über Schmerz und Ischämie letztlich zu einer Chronifizierung des Krankheitsprozesses führen kann.

Folgen der chronischen Analfissur sind sekundäre Veränderungen im Analbereich wie freiliegende Muskelfasern oder die Entstehung der Vorpostenfalte, einer Hautfalte am äußeren Ende des Anal-

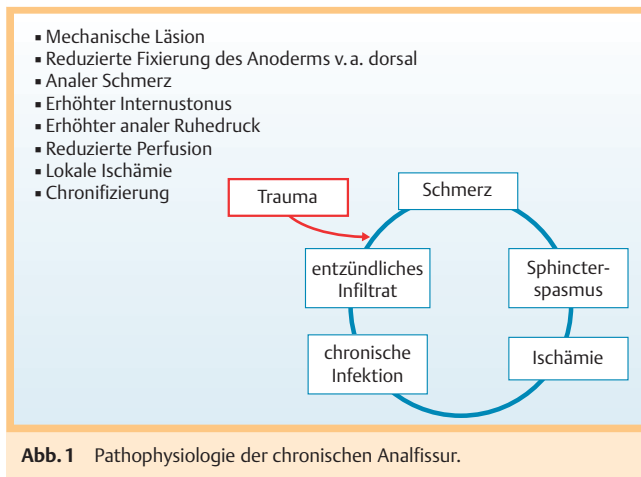


Abb. 1 Pathophysiologie der chronischen Analfissur.

kanals, die sich bei länger bestehenden Analfissuren bildet. Durch eine proximale Entzündung kann es zudem zur Ausbildung einer hypertrophen Analpapille kommen.

Therapeutische Strategien

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Therapie zwischen konservativen und operativen Verfahren, wobei auf Letztere hier nicht eingegangen wird. Zusätzlich zu den im Folgenden genannten konservativen Therapieverfahren sind begleitende Maßnahmen sinnvoll. Es sollte zu einer ballaststoffreichen Ernährung geraten werden, da sich dadurch das Stuhlvolumen vermehrt und die Stuhlkonsistenz verbessert. Dies ist jedoch nur möglich, wenn zusätzlich zur Ballaststoffaufnahme eine ausreichende Menge an Flüssigkeit zugeführt wird. Eine ballaststoffreiche Ernährungsweise mit der Aufnahme von 30g Ballaststoffen pro Tag wird auch von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlen. Nur wenn dies unzureichend ist, kann bei unverändert hartem Stuhl die Defäkation zumindest gelegentlich durch Laxanzien erleichtert werden.

Die früher häufig praktizierte forcierte Analdilatation ist aufgrund der Inkontinenzgefahr heute obsolet. In der Vergangenheit wurde noch die protrahierte Dilatation mit Analdehnern in Verbindung mit Cinchocain- oder Lidocain-haltigen Salben durchgeführt. Die Dehnung wurde meist zweimal täglich für drei bis fünf Minuten durchgeführt, wobei etwa zehnmal zwischen An- und Entspannen gewechselt wurde. Allerdings gibt es zu diesem Verfahren nur eine ältere Beobachtungsstudie, die bei Patienten mit akuter, unkomplizierter Analfissur durchgeführt wurde. Hier gelang bei 77% der 224 Patienten eine Ausheilung der Analfissur in acht Wochen. Publikationen bei Patienten mit chronischer Analfissur fehlen. Dies ist besonders angesichts der Tatsache kritisch zu bewerten, dass bei akuten Fissuren eine Placebo-Responserate von teilweise über 60% besteht.

GTN-Salbe: Mittel der Wahl bei Analfissuren

Bei der konservativen Therapie der Analfissur werden meistens Salben eingesetzt. Als Mittel der Wahl gelten Salben mit den Wirkstoffen Glycerol-Tri-Nitrat (GTN) oder Iso-Sorbid-Di-Nitrat (ISDN) [9].

GTN wird transanodermal rasch resorbiert und wirkt als Stickstoffmonoxid (NO)-Donor. GTN relaxiert den internen analen Sphinkter und sorgt so für eine bessere Durchblutung des Anoderms. Dadurch können auch bereits entstandene Läsionen leichter wieder abheilen. In einer Studie zeigte sich, dass der anale Ruhedruck 15 bis 90 Minuten nach Applikation einer GTN-haltigen Salbe signifikant gesenkt wird [10].

Die Therapie mit GTN-haltigen Salben ist unter wissenschaftlichen Aspekten gut dokumentiert: In fünf Studien, die mit GTN-haltigen Salben durchgeführt wurden, zeigten sich Heilungsraten zwischen 46 und 84% [11–15]. Die Dauer der Studien betrug zwischen vier und acht Wochen.

Bei GTN-haltigen Salben liegt die optimale Wirkstoffkonzentration bei 0,2%–0,4% GTN. Die Salben müssen zweimal tgl. perianal über eine Behandlungsdauer von mehreren Wochen eingesetzt werden. Auf diese Weise lässt sich häufig eine Abheilung erreichen.

Bezüglich der Schmerzlinderung zeigte sich in zwei Dosisfindungsstudien, dass 0,4%ige GTN-Salben die stärkste Wirkung aufweisen [3].

Eine 0,4%ige GTN-Salbe ist als zugelassenes Fertigarzneimittel erhältlich. Für Ärzte bietet die Verwendung eines Fertigarzneimittels eine höhere Therapiesicherheit, da von einem standardisierten Wirkstoffgehalt ausgegangen werden kann. Dagegen kam eine amerikanische Studie, in der frei rezeptierte Salben auf ihren Wirkstoffgehalt hin geprüft wurden, zu dem Schluss, dass nur in 46% der Proben der angestrebte Wirkstoffgehalt enthalten war; die restlichen Salben waren entweder unter- oder überdosiert [16].

Zu beachten ist, dass die Salben nicht gemeinsam mit anderen NO-Spendern oder Sildenafil eingesetzt werden dürfen.

Vorübergehende Kopfschmerzen sind eine bekannte Begleiterscheinung bei der Therapie mit GTN-haltigen Salben, die bei bis zu 25% der behandelten Patienten auftreten [3]. Sie sind in der Regel gut zu beherrschen. Bei Bedarf können sie mit einem leichten Analgetikum wie Paracetamol über zwei bis drei Tage beseitigt werden. Bei der Applikation der Salbe ist darauf zu achten, dass sie nur extern appliziert wird, um die Gefahr von Kopfschmerzen zu reduzieren. Die hypotensive Wirkung der Creme kann durch Alkohol und andere Vasodilatoren oder Antihypertensiva verstärkt werden, hierüber sollten Patienten aufgeklärt werden.

Die Wirkung des GTN-haltigen Fertigarzneimittels hinsichtlich der Schmerzreduktion bestätigte sich in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie auf eindrucksvolle Weise: Hier erreichten bei Anwendung der 0,4%igen GTN-haltigen Salbe die Hälfte der Patienten bereits am 6. Behandlungstag eine Schmerzreduktion um 50%, bei Therapie mit Placebo war dies erst nach 18 Tagen der Fall ($p < 0,008$).

Zur Behandlung der Analfissur werden auch Rezeptur-Salben eingesetzt, welche die Kalziumantagonisten Diltiazem oder Nifedipin enthalten. Das Wirkprinzip dieser Salben besteht ebenfalls in einer Senkung des analen Ruhedrucks, allerdings über einen anderen Mechanismus. Die Substanzen hemmen den Einstrom von Kalzium in die glatte Muskelzelle und verhindern so deren Kontraktion.

Es gibt bislang lediglich wenige, kleine, meist offene und unkontrollierte Studien, in denen die Wirkung von Kalziumantagonisten untersucht wurde [17, 18]. In einer Untersuchung an 20 Patienten heilten bei Behandlung mit Kalziumantagonisten 50% der Fissuren aus, bei Therapie mit einer 0,2%igen GTN-haltigen Salbe dage-

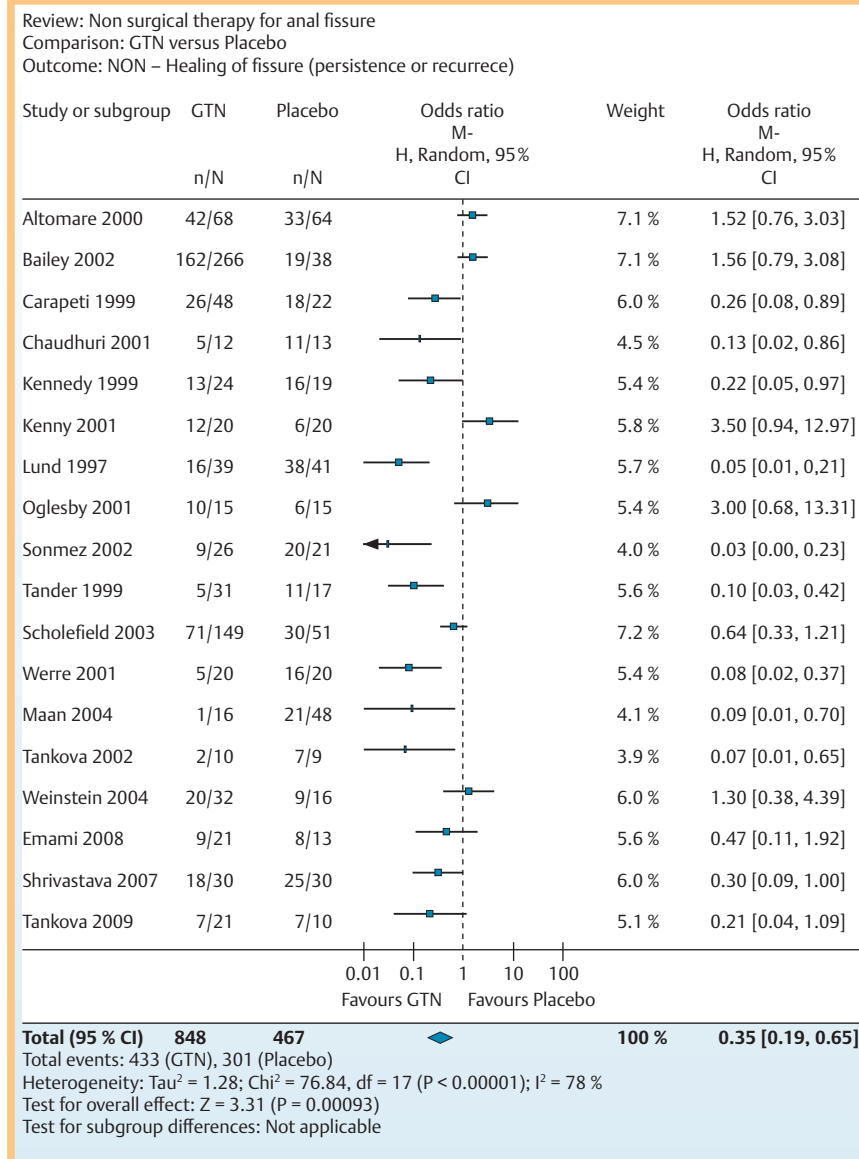


Abb. 2 Vergleich GTN-haltige Salben vs. Placebo [23].

gen 60% [18]. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie existiert bislang weder für Nifedipin noch für Diltiazem.

Früher wurden zur Behandlung der Analfissur Salbenzubereitungen mit Hydrokortison oder einem Lokalanästhetikum eingesetzt, für welche allerdings keine Wirkung auf die Heilung belegt ist und die daher nicht mehr verwendet werden sollten.

Botulinumtoxin zur konservativen Behandlung der Analfissur

Der Einsatz von Botulinumtoxin bei der Analfissur beruht auf der Vorstellung, dass durch eine Lähmung von Sphinkteranteilen und damit die Beseitigung des erhöhten Sphinktertonus das Gewebe wieder besser durchblutet werden kann.

Es existieren verschiedene Injektionstechniken. In der Regel werden 2,5 bis 5 I.E. Botox® oder 10 bis 20 I.E. Dysport® mit einer Insulinspritze mit dünner Nadel in den internen Sphinkter injiziert. Botulinumtoxin hat keine Zulassung für die Analfissur. Zur Therapie mit Botulinumtoxin wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, allerdings einige mit sehr kleinen Patientenzahlen. In die

bislang größte Einzelstudie wurden 100 Patienten eingeschlossen [19] und mit 5 I.E. Botulinumtoxin behandelt. Hier konnte eine Heilung bei 82% der Patienten erreicht werden. Allerdings kam es bei 8% zu einem Rezidiv, die Studiendauer betrug nur acht Wochen. Vergleichsstudien mit nitrathaltigen Salben kamen zu widersprüchlichen Resultaten: Während eine Studie eine klare Überlegenheit der Injektionstherapie sah [20], erbrachte eine kürzlich publizierte Studie, dass nach zweiwöchiger Therapie mit den Nitraten 52%, bei den Botulinumtoxininjektionen dagegen nur 24% der Fissuren zur Ausheilung kommen [21]. Enttäuschend sind vor allem die langfristigen Ergebnisse der Injektionen. Nach drei Jahren kommt es bei 55% der mit Botulinumtoxin behandelten Fissuren zu einem erneuten Ausbruch [22]. Insgesamt ist die hohe Rezidivrate allerdings ein Manko, das allen konservativen Therapiemaßnahmen zu eigen ist. Diesbezüglich ist die operative Korrektur allen konservativen Maßnahmen überlegen. Dies muss jedoch in Relation zu den Risiken einer Operation (z.B. Inkontinenzrisiko) und dem deutlich höheren wirtschaftlichen Aufwand gesehen werden.

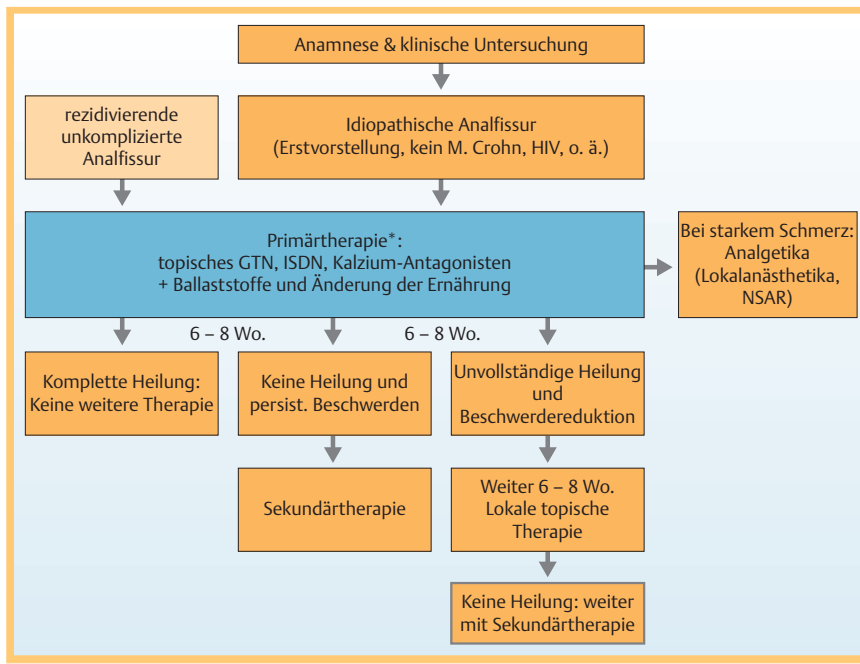


Abb. 3 Therapiealgorithmus bei Erstvorstellung.

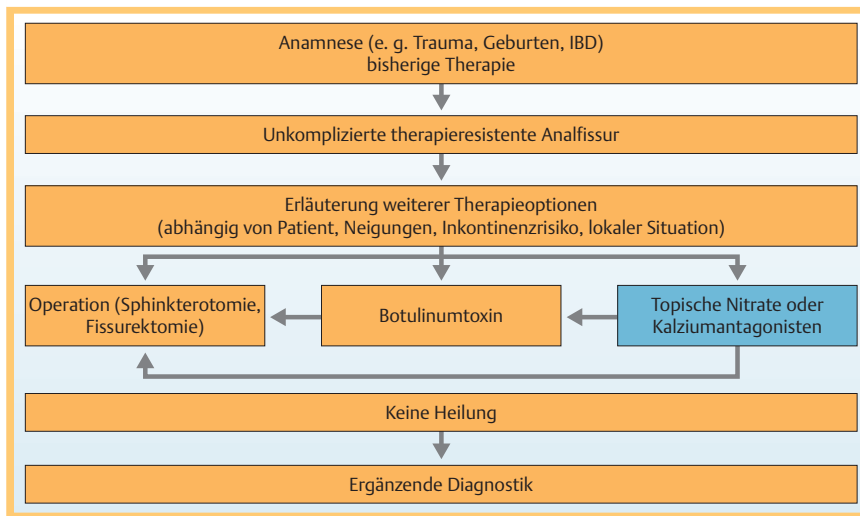


Abb. 4 Algorithmus für die therapieresistente Analfissur.

Wissenschaftliche Evaluierung der konservativen Therapie der Analfissur

Im Jahr 2006 wurde eine Cochrane-Metaanalyse aller nicht-chirurgischer Therapiemaßnahmen zur Behandlung der Analfissur veröffentlicht [23]. In die Analyse wurden randomisierte Studien eingeschlossen, in denen akute oder chronische Analfissuren konservativ behandelt wurden bzw. in denen die konservative mit der operativen Therapie verglichen wurde. Insgesamt konnten 48 Vergleiche ausgewertet werden, in denen 11 verschiedene Behandlungsmöglichkeiten geprüft wurden, darunter GTN-haltige Salben, Botulinumtoxin, Kalziumantagonist, Hydrokortison, Lokalanästhetika, Kleie, aber auch anale Dilatation und chirurgische Maßnahmen (Sphinkterotomie). GTN-haltige Salben wirkten bezüglich einer Heilung der Fissuren signifikant besser als Placebo, selbst wenn der Behandlungseffekt schwach ausgeprägt war (48,6% versus 37%, $p < 0,004$, s. **Abb. 2**). Vergleichbar effektiv waren Injektionen mit Botulinumtoxin und Kalziumantagonisten. Mit Abstand die beste Wirkung erzielte die operative Therapie.

Therapieleitlinien

Seit dem Jahr 2006 gibt es eine europäische Therapierichtlinie zur Behandlung der Analfissur [9], in der sowohl Behandlungsalgorithmen für die Erstversorgung einer Analfissur als auch für die Sekundärtherapie entwickelt wurden (**Abb. 3** und **Abb. 4**). Ist die Diagnose Analfissur (nach Ausschluss anderer Ursachen) gestellt, so wird bei der Erstvorstellung dazu geraten, die Therapie mit topischen Salben zunächst über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen durchzuführen. Zeitgleich sollte dem Patienten eine ballaststoffreiche Ernährung empfohlen werden. Nach sechswöchiger Therapie und fortbestehenden Symptomen sollte der Patient der Sekundärtherapie zugeführt werden. Hat der Patient keine Beschwerden mehr, aber die Fissur ist noch nicht komplett abgeheilt, kann die topische Therapie noch auf weitere sechs bis acht Wochen ausgedehnt werden. Dieser relativ lange Zeitraum ist häufig erforderlich, damit der Defekt effizient heilen kann. Zur Sekundärtherapie sollte man mit dem Patienten besprechen, ob weitere Behandlungsversuche mit topischen Therapieoptionen angewandt werden sollen oder auf invasivere Möglichkeiten

wie Botulinumtoxin oder einen chirurgischen Eingriff zurückgegriffen wird.

Schlussbemerkungen

In den letzten Jahren wurden wesentliche Erkenntnisse über die Ätiologie von Analfissuren gewonnen: Seither ist bekannt, dass Therapiestrategien darauf ausgerichtet sein müssen, den Hypertonus des Analsphinkters zu verringern und auf diese Weise die Blutversorgung zu verbessern. Speziell die Einführung nitralthaltiger Salben hat neue Möglichkeiten der konservativen Therapie dieser verbreiteten Gesundheitsstörung eröffnet, wobei mittlerweile auch ein GTN-haltiges Fertigarzneimittel auf dem Markt ist. Die Therapie mit nitralthaltigen Salben gilt heute als „State of the Art“ der konservativen Therapie der Analfissur, mit der man bei bis zu 2/3 der Patienten eine Abheilung erreichen kann. Im Vergleich zu anderen konservativen wirksamen Methoden, wie z. B. Botulinumtoxin, ist sie nicht nur effektiv, sondern auch einfach anzuwenden und kostengünstig.

Operative Maßnahmen sollten trotz ihrer überlegenen Wirksamkeit und der geringen Rezidivgefahr wegen des deutlich größeren Aufwands und des Inkontinenzrisikos nur bei erfolgloser konservativer Therapie durchgeführt werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Chronic Anal Fissure and Conservative Therapy

Anal fissures are common diseases, which often lead to impaired quality of life due to severe pain. Therefore therapy should be initiated early.

In conservative therapy glyceryl trinitrate ointments are proven successful and their effect is well documented in clinical trials.

Literatur

- 1 Griffin N, Acheson AG, Sheard C et al. Pain coping strategies and quality of life in patients with chronic anal fissure. *Gut* 2002; 50: 211
- 2 Hyman N. Incontinence after lateral internal sphincterotomy: a prospective study and quality of life assessment. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 35–38
- 3 Collins EE, Lund JN. A review of chronic anal fissure management. *Tech Coloproctol* 2007; 112: 209–223
- 4 Lund JN, Binch C, McGrath J et al. Topographical distribution of blood supply to the anal canal. *Br J Surg* 1999; 86: 496–498
- 5 Klosterhalfen B, Vagel P, Rixen H. Topography of the inferior rectal artery. A possible cause of chronic, primary anal-fissure. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 43–52
- 6 Rattan S, Chakder S. Role of nitric oxide as a mediator of internal anal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1992; 262: 107–112
- 7 O’Kelly T. Nerves that say NO: a new perspective on the human recto-anal inhibitory reflex. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: 31–38
- 8 Lund JN. Nitric oxide deficiency in the internal anal sphincter of patients with chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 673–675
- 9 Lund JN, Nyström PO, Coremans G et al. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. *Tech Coloproctol* 2006; 10: 177–180
- 10 Jonas M, Amin S, Wright J et al. Topical 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment has a short-lived effect on resting anal pressure. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1640–1643
- 11 Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H et al. Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure: results of a placebo-controlled trial and long term follow-up. *Dis. Colon & Rectum* 1999; 42: 1000–1100
- 12 Bacher H, Mischinger HJ, Werkgartner G et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? *Dis Colon & Rectum* 1997; 40: 840–845
- 13 Lund JN, Scholefield JH. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349: 11–14
- 14 Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ et al. Randomised controlled trial shows that glycerol trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999; 44: 727–730
- 15 Tander B, Guven A, Demirbag S et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl-trinitrate ointment in the treatment of children with anal fissure. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1810–1812
- 16 Azarnoff DL, Lee JC, Lee C et al. Quality of extemporaneously compounded nitroglycerin ointment. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 509–516
- 17 Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF et al. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1074–1078
- 18 Kocher HM, Steward M, Leather AJ et al. Topical glyceryl trinitrate (GTN-0.2%) vs topical diltiazem (2%) in the treatment of chronic fissure in ano: a prospective double blind randomized trial. DDW Abstract CD-ROM. Alanta: DDW; 2001
- 19 Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin: early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1029–1032
- 20 Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR 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: 65–69
- 21 Fruehauf H, Fried M, Wegmueller B et al. Efficacy and safety of botulinum toxin a injection compared with topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure: a prospective randomised study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2107–2112
- 22 Arroyo A, Perez F, Serrano P et al. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg* 2005; 189: 429–434
- 23 Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD003431. DOI: 10.1002/14651858. CD003431.pub3