

Lokale Anwendung von Nitroglycerin-Salbe zur Behandlung von Analfissuren. Eine Alternative zur chirurgischen Therapie?

Heinz Bacher, Herwig Cerwenka, Azab EI-Shabrawi, Wolfgang Schweiger, Marcus Yves Rigler,
Gabriele Hoess, Johanna Freisinger, Georg Rosanelli, Johann Pfeifer, Georg Werkgartner,
Hans Joerg Mischinger¹

Zusammenfassung:

Analfissuren werden häufig chirurgisch mit einer lateralen Sphinkterotomie behandelt, wobei jedoch die Gefahr einer postoperativen Inkontinenz besteht. Dies ist besonders ein Problem bei jüngeren Frauen, die noch mehrere Geburten vor sich haben, die eine weitere Belastung für die Sphinktermuskulatur darstellen. Stickstoffmonoxid-(NO-)Freisetzer wie Glyceryltrinitrate (GTN) konnten in kleineren Studien wirksam zur reversiblen chemischen Sphinkterotomie eingesetzt werden. NO ist ein wichtiger Neurotransmitter, der die Relaxation des inneren Schließmuskels bewirkt. Die klinische Wirksamkeit der lokalen NO-Therapie wurde in unserer prospektiv randomisierten Studie untersucht.

Schlüsselwörter: Analfissur · Stickstoffmonoxid · Lokale Nitroglycerin-Anwendung · Laterale Sphinkterotomie

Local Nitroglycerin for Treatment of Anal Fissures. An Alternative to Surgical Treatment?

Abstract:

Patients suffering from anal fissures are commonly treated by lateral sphincterotomy. This surgical treatment includes the risk of postoperative incontinence, especially in young women with a possible vaginal delivery in their future. Glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, was shown to be effective to induce reversible chemical sphincterotomy. Nitric oxide is an important neurotransmitter mediating relaxation of the internal anal sphincter. The clinical evidence for therapeutic adequacy was examined in a prospective randomized study.

Key Words: Anal fissure · Nitric oxide · Local nitroglycerin · Lateral sphincterotomy

¹Abteilung für Allgemeinchirurgie (Leiter: Univ.- Prof. H. J. Mischinger),
Karl-Franzens-Universität Graz, Österreich.

Annahme des Manuskripts: 17.1.2000.

Analfissuren sind ein häufiges Krankheitsbild in der koloproktologischen Praxis. Häufigste klinische Symptome sind brennende Schmerzen und Blutabgang bei der Defäkation. In der Manometrie findet sich bei den Analfissuren häufig ein erhöhter Ruhedruck des Sphincter internus, der in der Folge zur Ausbildung eines ischämischen Ulkus führt [11]. Berichte über die chirurgische Therapie der Analfissuren mittels lateraler Sphinkterotomie geben eine gute Erfolgsrate von bis zu 95 % an [8]. Als postoperative Komplikationen wurden eine Harnsperre, Blutungen, Abszesse und Fistelbildungen sowie eine Inkontinenzrate von 1,5 bis zu 30% angegeben [5, 8]. Die Rezidivrate lag bei etwa 5 % [6]. Die irreversible Schwächung des Kontinenzorgans stellt besonders für jüngere Frauen, die noch mehrere Geburten vor sich haben, eine große Gefahr dar, da beim Geburtsvorgang eine zusätzliche, klinisch nicht erkannte Sphinkterverletzung eintreten kann [4,9].

Stickstoffmonoxid-(NO-)Freisetzer wie Glyceryltrinitrat (GTN) konnten in kleineren Studien wirksam zur reversiblen chemischen Sphinkterotomie eingesetzt werden [11, 2,7,12]. Es wird über Erfolgsraten von 41 bis 88% berichtet, wobei die Ergebnisse bei den akuten Analfissuren generell besser waren [3]. Ursache für das schlechtere Ansprechen der chronischen Fissuren sind einerseits eine mögliche Toleranzentwicklung auf Nitrate [12] und andererseits ein Ausbleiben der Sphinkertonusreduktion bei den chronischen Fissuren, die sich von einem funktionellen Krankheitsbild in ein chronisches Ulkus mit manifester Durchblutungsstörung entwickelt haben [1]. Als häufigste Nebenwirkung werden Kopfschmerzen mit einer Inzidenz von 20 bis 75% beschrieben [3].

Wir haben in unserer randomisierten prospektiven Studie die klinische Wirksamkeit der lokalen NO-Therapie untersucht.

Patienten und Methode

Im Zeitraum zwischen Oktober 1994 und Mai 1996 wurden in der koloproktologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Chirurgie Graz 126 Patienten (66 Frauen, 60 Männer, Durchschnittsalter 44 Jahre) mit der klinischen Diagnose einer akuten oder chronischen Analfissur behandelt. Kriterium für eine akute Fissur war ein benignes oberflächliches Ulkus im Analkanal mit einer Schmerz- und Blutungsanamnese von vier bis

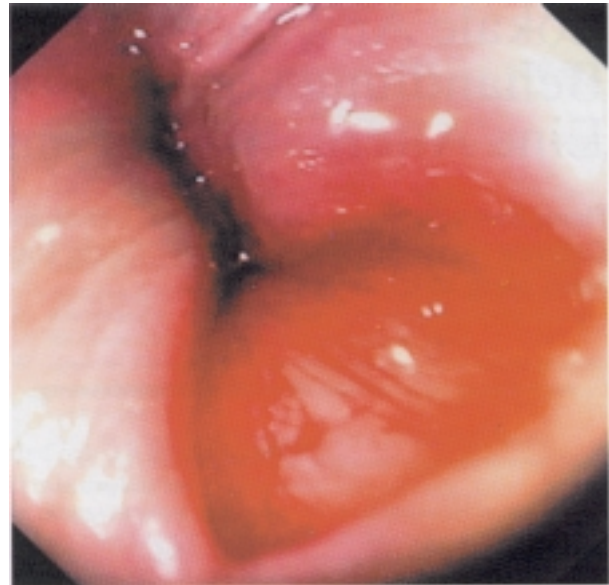


Abbildung 1. Akute Analfissur mit benignem oberflächlichen Ulkus im Analkanal

sechs Wochen (Abbildung 1). Eine chronische Fissur wurde als ein induriertes benignes Ulkus mit unterminierten Wundrändern und einem sichtbaren inneren Schließmuskel definiert. Häufig konnten zusätzlich eine ödematöse Mariske am distalen Ende (Vorpostenfalte) und eine hypertrophierte Analpapille im Bereich der Linea dentata gesehen werden (Abbildung 2). Die klinischen Symptome bestanden über mehrere Monate. Patienten mit anorektalen Voroperationen wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission geprüft und gemäß dem Helsinki-Abkommen durchgeführt.

Es fanden sich 66 akute und 60 chronische Analfissuren, die gemäß einer Randomisierungsliste [10] in zwei Therapiegruppen unterteilt wurden. Die Therapie der Gruppe A bestand in der 3mal täglichen lokalen Anwendung einer 0,2%igen Nitroglycerin-Salbe. Die Salbe war zusammengesetzt aus 2g Percutol® (2% Glyceryltrinitrat, Coma Pharma Wien, Cusi Laboratories Ltd., Haslemere, United Kingdom), welches mit 20 g Vaseline verdünnt wurde. Die Patienten wurden gebeten, Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen und allergische Hautreaktionen, genau zu notieren. Patienten der Gruppe B wurden mit einer lokalen Anästhesialsalbe (Xylocain®-Gel, Astra Chemicals, Wedel/Holstein) behandelt.

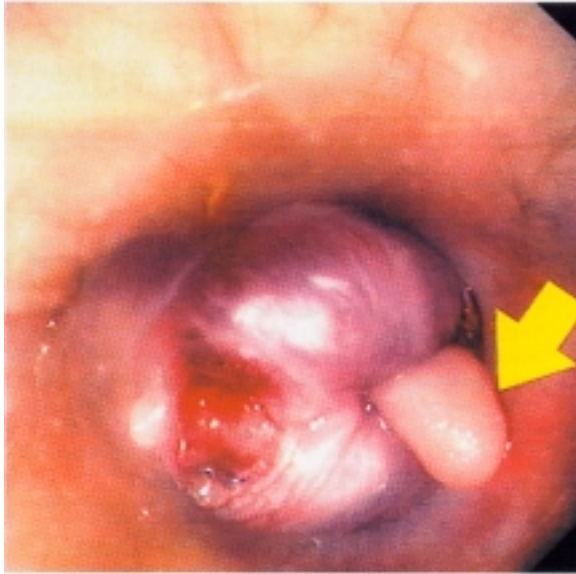


Abbildung 2. Chronische Analfissur mit einem indurierten benignen Ulkus mit unterminierten Wundrändern und einem sichtbaren inneren Schließmuskel. Ödematöse Mariske am distalen Ende (Vorpostenfalte) und eine hypertrophierte Analpapille im Bereich der Linea dentata (Pfeil)

Vor Einleiten der Therapie, nach vier Wochen und nach einem Jahr wurde eine Sphinktermanometrie durchgeführt. Hierbei wurden der maximale Ruhe- und Kneifdruck gemessen. Wir verwendeten ein wasserperfundiertes Kathetersystem (Zinetics Medical Inc., Salt Lake City, UT) mittels einer kontinuierlichen und schrittweisen Durchzugstechnik. Die Messung wurde von Untersuchern durchgeführt, die die primäre Diagnose des Patienten nicht kannten. Die Ergebnisse wurden mittels Computersoftware der Firma Synectics ausgewertet (Polygram Software, Synectics Medical, Stockholm, Schweden). Zur statistischen Analyse wurde der Student's unpaired t-Test und der X^2 -Test verwendet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Nach einem Monat heilten in der Nitroglycerin-Gruppe 90,9 % der akuten und 60 % der chronischen Fissuren ab. In der Xylocain®-Gruppe zeigte sich eine Heilungsrate von 51,5 % bei den akuten, aber nur von 33,3 % bei den chronischen Fissuren. Die Manometrie zeigte bei den abgeheilten Fissuren in der Nitroglycerin-Gruppe eine Reduktion des mittleren maximalen Ruhedrucks von

20,9% (110 zu 87 cm H₂O, $p = 0,0022$, t-Test). Der mittlere maximale Kneifdruck reduzierte sich ebenfalls signifikant von 181 auf 158 cm H₂O (12,7 %, $p = 0,03$, t-Test). In der Xylocain®-Gruppe konnte keine signifikante Sphinkterdruckreduktion erzielt werden.

Als Nebenwirkung in der Nitroglycerin-Gruppe fand sich bei 40% der Patienten ein leichter Kopfschmerz, zwei Patienten (3,3%) zeigten eine lokale allergische Reaktion. In der Xylocain®-Gruppe fanden sich keine nennenswerten Nebenwirkungen. Die Schmerzen konnten mit der Nitroglycerin-Salbe deutlich besser reduziert werden.

Nach einem Jahr fand sich in der Nitroglycerin-Gruppe unter den 30 abgeheilten akuten Fissuren bei zwei Patienten ein Rezidiv (6,6%), das mit einer neuerlichen Percutol®-Salben-Therapie zur Abheilung gebracht werden konnte. Von den 18 primär abgeheilten chronischen Fissuren zeigten vier Patienten (22,2%) neuerlich Beschwerden. In dieser Gruppe mußten drei Patienten einer operativen Sanierung mittels lateraler Sphinkterotomie zugeführt werden (drei von 18 Patienten, 16,6%). Die Manometrie zeigte nur bei den mit Percutol® behandelten akuten Fissurrezidiven eine neuerliche signifikante Druckreduktion, die chronischen Fissurrezidive zeigten einen Nitroglycerin-Gewöhnungseffekt mit einer deutlich schlechteren Druckreduktion.

In der Xylocain®-Gruppe fanden sich unter den 17 abgeheilten akuten Fissuren zwei Rezidive (11,7 %), die auf Wunsch der Patienten operativ saniert werden mußten. Unter den zehn primär abgeheilten chronischen Fissuren fanden sich drei Patienten mit neuerlichen Beschwerden (30%), die ebenfalls mit einer lateralen Sphinkterotomie behandelt wurden.

Diskussion

Stickstoffmonoxid ist ein wichtiger Neurotransmitter, der die Relaxation des inneren Schließmuskels vermittelt. Mit den NO-Freisetzern wie Glyceryltrinitrat (GTN) eröffnet sich eine neue konservative Therapieoption in der Behandlung von Analfissuren.

Unsere Studie konnte zeigen, daß die lokale Nitroglycerin-Applikation zu einer schnellen Schmerzreduktion und zu einer Abheilung von 90,9% der akuten Analfissuren infolge der signifikanten Sphinkterdruckreduk-

tion führt. Unter den chronischen Analfissuren konnte immerhin jede zweite Fissur zur Abheilung gebracht werden. Bedenkt man die postoperativen Komplikationen sowie eine Inkontinenzrate von bis zu 30% nach einer operativen Sanierung mittels lateraler Sphinkterotomie, so profitieren mindestens 50 bis 60% der Patienten von dieser neuen konservativen Therapiemöglichkeit.

Als Nebenwirkungen müssen lediglich leichte passagere Nitrokopfschmerzen (40%) und die Gefahr einer lokalen Unverträglichkeit (3,3%) in Betracht gezogen werden. Im Rahmen der Nitroglycerin-Therapie traten bei keinem unserer Patienten Kontinenzbeschwerden auf. Die Rezidivrate unter den chronischen Analfissuren nach einem Jahr ist mit etwa 20% zwar etwas höher als nach der operativen Sanierung mittels lateraler Sphinkterotomie (5%), doch besteht die Möglichkeit mittels einer neuerlichen konservativen Therapie die Hälfte der Patienten befriedigend zu behandeln. In unserer Studie mußten wir allerdings feststellen, daß die wenigen Patienten mit einem neuerlichen Fissurrezidiv die operative Therapie vorziehen. Dies wird durch unsere Erfahrung unterstützt, daß es nach wiederholter Nitroglycerin-Therapie offenbar zu einem Gewöhnungseffekt kommt, der die neuerliche lokale Nitroglycerin-Applikation langwierig und daher für den Patienten oft frustrierend gestaltet. Somit hat die chirurgische Therapie der Analfissur nach wie vor ihren wichtigen Stellenwert im Management der Rezidivfissur.

Aufgrund der 90%igen Erfolgsaussicht bei akuten Analfissuren und der 60%igen Erfolgsrate in der Behandlung chronischer Analfissuren empfehlen wir primär eine konservative lokale Nitroglycerin-Therapie über vier bis sechs Wochen. Bei entsprechender Patientencompliance kann man für das Fissurrezidiv eine neuerliche lokale Behandlung empfehlen, oft wird aber die Geduld des Patienten zu stark strapaziert, so daß eine chirurgische Sanierung zum schnelleren Erfolg führt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die lokale Applikation einer Nitroglycerin-Salbe ein neues, einfaches, risikoarmes Therapieprinzip in der Behandlung von Analfissuren darstellt.

Literatur

1. Bacher H, Mischinger HJ, Werkgartner G, et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: An alternative to lateral sphincterotomy? *Dis Colon Rectum* 1997;40:840-5.
2. Gorfine SR. Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerin. *Dis Colon Rectum* 1995;38:453-7.
3. Hyman NH, Cataldo PA. Nitroglycerin ointment for anal fissures: effective treatment or just a headache? *Dis Colon Rectum* 1999;42:383-5.
4. Kamm MA. Obstetric damage and faecal incontinence. *Lancet* 1994;344:730-3.
5. Khubchandani IT, Reed JF. Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano. *Br J Surg* 1989;76:431-4.
6. Lewis TH, Corman ML, Prager ED, et al. Long-term results of open and closed sphincterotomy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1988;31:368-71.
7. Lund JN, Scholefield JH. A randomized, prospective, doubleblind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997;349:11-4.
8. Oh C, Divino CM, Steinhagen RM. Anal fissure. 20-year experience. *Dis Colon Rectum* 1995;38:378-82.
9. Oliveira L, Pfeifer J, Wexner SD. Physiological and clinical outcome of anterior sphincteroplasty. *Br J Surg* 1996;83:502-5.
10. Pocock ST. *Clinical trials*. New York: Wiley, 1983:73-6.
11. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994;37:664-9.
12. Watson SJ, Kamm MA, Nicholis RJ, et al. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 1996;83:771-5.

Korrespondenzanschrift:

Univ.-Prof. Dr. Heinz Bacher, Abteilung für
Allgemeinchirurgie der Universität, Auenbruggerplatz 29,
A-8036 Graz,
Telefon (+43/316) 385-2755, Fax -4666,
E-Mail: heinz.bacher@kfunigraz.ac.at