

Phase-3-Studien mit Linaclotide bei Reizdarmsyndrom mit Obstipation

Eine präspezifizierte Analyse basierend auf von der European Medicines Agency spezifizierten Endpunkten

Originalpublikation

Quigley EMM, Tack J, Chey WD et al (2012) Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C – a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* doi:10.1111/apt.12123

Fragestellung und Hintergrund. Behandlungsoptionen zur Verbesserung der Gesamtsymptomatik bei Reizdarmsyndrom mit Obstipation („irritable bowel syndrome with constipation“, IBS-C) fehlen. Ziel dieser Studie war eine präspezifizierte Analyse zur Evaluation der Wirkung und Sicherheit von Linaclotide, einem Guanylatcyclase-C-Agonisten bei Patienten mit IBS-C, die auf Wirkungsparametern basiert, welche für die Einreichung bei der European Medicines Agency (EMA) präspezifiziert wurden.

Patienten und Methodik. Zwei randomisierte, doppelt-verblindete Multizenter-Phase-3-Studien untersuchten Linaclotide einmal täglich (290 µg) für 12 Wochen (Studie 31) oder 26 Wochen (Studie 302) bei Patienten mit IBS-C. Die präspezifizierten primären Endpunkte waren die folgenden von der EMA empfohlenen coprimären Endpunkte: 1) 12 Wochen lang Ansprechen bei abdominalen Schmerzen/Beschwerden [$\geq 30\%$ Rückgang beim mittleren abdominalen Schmerz- und/oder Beschwerdescore (11-Punkte-Skalen), auch keine Verschlechterung seit Beginn für ≥ 6 Wochen] sowie 2) 12 Wochen lang Ansprechen bei IBS (Symptome „er-

heblich“ oder „vollständig“ verbessert für ≥ 6 Wochen).

Ergebnisse. Insgesamt wurden 800 (Studie 31) und 804 Patienten (Studie 302) randomisiert. Einen signifikant größeren Anteil in der Gruppe Linaclotide vs. Placebo hatten Patienten, die 12 Wochen lang bei abdominalen Schmerzen/Beschwerden ansprachen (Studie 31: 54,8% vs. 41,8%; Studie 302: 54,1% vs. 38,5%; $p < 0,001$) sowie Patienten, die bei IBS ansprachen (Studie 31: 37,0% vs. 18,5%; Studie 302: 39,4% vs. 16,6%; $p < 0,0001$). In ähnlicher Weise sprachen signifikant mehr mit Linaclotide vs. mit Placebo behandelte Patienten in Studie 302 für ≥ 12 Wochen an (abdomineller Schmerz/Beschwerden: 53,6% vs. 36,0%; Grad der Verbesserung bei IBS: 37,2% vs. 16,9%; $p < 0,0001$). Der Anteil beim aufrechterhaltenen Ansprechen (Ansprechen bei coprimärem Endpunkt sowie bei ≥ 2 der letzten 4 Behandlungswochen) war ebenfalls signifikant größer mit Linaclotide vs. Placebo in beiden Studien ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung. Eine Behandlung mit Linaclotide erzielte eine signifikante Verbesserung bei abdominalen Schmerzen/Beschwerden und eine Verbesserung der IBS-C-Symptome im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 12 und 26 Wochen.

Studienregistrierung: ClinicalTrials.gov (identifiers: NCT00948818 und NCT00938717).

Kommentar

Da die Ursachen des Reizdarmsyndroms nicht eindeutig geklärt sind und es bislang keine kausale Therapie gibt, steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. Dabei ist das Behandlungsziel die Linderung der Beschwerden. Behandelt wird das prädominante Symptom: entweder Diarrhö (z. B. Flohsamenschalen, Loperamid), Schmerz (z. B. Buscopan, Mebeverin), Blähbauch (Simethicon, Iberogast) oder Obstipation (Flohsamenschalen, Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat). Liegen mehrere Symptome vor, ist auch eine Kombinationstherapie zu empfehlen. Häufig gestaltet sich die Therapie des Reizdarmsyndroms schwierig, da die Ursachen multifaktoriell und nicht ausschließlich durch eine gestörte Darmfunktion bedingt sind. Aus diesem Grund ist bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms neben der symptomatischen Therapie eine Ernährungsberatung und/oder eine kognitive Verhaltenstherapie von großer Bedeutung. Mit Linaclotide (Constella[®]) wird ab Mai 2013 ein Medikament für das Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp in Deutschland auf den Markt kommen. Die Studienlage, wie u. a. in der vorliegenden Publikation, lässt auf ein neues Medikament hoffen, das nicht nur die Obstipation bessert, sondern auch abdominale Beschwerden lindert.

Linaclotide ist ein Agonist der Guanylatcyclase C (GCC). Es hat eine geringe orale Bioverfügbarkeit, wirkt lokal und hat wenige systemische Nebenwirkungen. Durch Bindung an die GCC

wird vermehrt zyklisches GMP (cGMP) gebildet, was intrazellulär zur Aktivierung des CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“) führt.

Darüber hinaus kommt es zur Sekretion von Bikarbonat und Chlorid ins Darmlumen, woraufhin entsprechend dem elektrischen und osmotischen Gradienten Natrium und Wasser nachströmt. Dadurch wird der intestinale Transit erhöht. Es wird vermutet, dass das cGMP auch extrazellulär über eine Modulation von viszeralem Schmerzfasern eine positive Wirkung auf Patienten mit Reizdarmsyndrom hat. Dies konnte im Tiermodell bereits gezeigt werden [1, 2, 3].

Nachdem Linaclotide in Phase-I- und Phase-II-Studien bereits günstige Wirkungen auf Darmsymptome und abdominale Beschwerden zeigen konnte [4, 5], liegen uns jetzt Phase-III-Studien zu diesem Medikament vor. In zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien (800 bzw. 804 Patienten) konnte Linaclotide eine signifikante Linderung der abdominalen Symptome und eine relevante Verbesserung der Darmsymptome bewirken. 54,8 bzw. 54,1% der mit Linaclotide behandelten Patienten erreichten über mindestens 6 der 12 bzw. 26 Therapiewochen eine Reduktion der abdominalen Schmerzen im Gegensatz zu 41,8 bzw. 38,5% in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Linaclotide zeigte auch eine günstige Wirkung auf die Stuhlfrequenz und -konsistenz sowie eine Linderung der durch Blähbauch hervorgerufenen Schmerzen. So konnte in der Therapiegruppe eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Linaclotide erfüllt somit sowohl die von der FDA als auch von der EMA vorgegebenen Endpunkte bei Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp.

Als häufigste unerwünschte Nebenwirkung wurde in beiden Studien über leichte bis moderate Diarrhö berichtet. 19,5 bzw. 19,7% der Patienten aus der Therapiegruppe litten unter Diarrhö verglichen mit 3,5 bzw. 2,5% aus der Placebogruppe, was aufgrund des Wirkmechanismus eines GCC-Agonisten durchaus zu erwarten war. Bei nur sehr wenigen Patienten war die Diarrhö so schwer, dass es zu einem Abbruch der Studie führte (5,7%/4,5% vs. 0,3%/0,2%). Beide Studien

berichten in weniger als 2% der Fälle über schwere, unerwünschte Nebenwirkungen. Bezüglich aller berichteten Nebenwirkungen zeigte sich allerdings kaum ein Unterschied zwischen dem Therapiearm und dem Placeboarm der Studie (56 bzw. 65% vs. 53 bzw. 57%). Entsprechend anderen Studien beim Reizdarmsyndrom konnte auch hier eine hohe Ansprechrate im Placeboarm gefunden werden, wodurch der Benefit der Behandlung möglicherweise kaschiert werden kann. Insgesamt konnte aber trotzdem gezeigt werden, dass die Behandlung mit Linaclotide zu einer signifikanten Verbesserung aller Symptome beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp führen kann, bei einer gleichzeitig relativ guten Verträglichkeit [6].

Eine weiterführende Studie untersuchte den Effekt nach Abbruch der Therapie mit Linaclotide, indem die Patienten nach der 12-wöchigen Therapieperiode erneut randomisiert wurden und weitere 4 Wochen entweder Placebo oder 290 µg Linaclotide erhielten. Die Patienten, die weiterhin das Medikament erhielten, zeigten eine nachhaltige Verbesserung der Symptome. Patienten, bei denen Linaclotide durch Placebo ersetzt wurde, erfuhren eine Rückkehr der Symptome, allerdings keine Verschlechterung im Sinne eines Reboundeffektes im Vergleich zum Ausgangszustand vor der Therapie. Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten und dann in die Therapiegruppe randomisiert wurden, konnten ebenfalls eine signifikante Verbesserung ihrer Symptome erfahren [7].

Alles in allem ist es erfreulich, dass ein neues Medikament zur Therapie des Reizdarmsyndroms (Schmerz/Obstipationstyp) zugelassen ist und ab Mai 2013 auf dem deutschen Markt erhältlich sein wird. Zudem ist es erstattungsfähig. Aufgrund der Studienlage ist zu erwarten, dass ein Teil unserer Patienten von dieser Therapie profitieren wird, jedoch muss man abwarten, welche Patiententypen auf diese Therapie gut ansprechen werden. Darüber werden wie immer die Erfahrungen in der Praxis entscheiden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Kramer

Gastroenterologie und Ernährungsmedizin,
End- und Dickdarmzentrum Mannheim
Bismarckplatz 1, 68165 Mannheim
kramer@magendarm-zentrum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Referententätigkeit Almirall Hermal GmbH.

Literatur

1. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP et al (2010) Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol* 649:328–335
2. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M et al (2010) Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 22:312–e84
3. Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP et al (2010) Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci* 86:760–765
4. Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA et al (2007) Effects of a 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 133:761–768
5. Johnston JM, Kurtz CB, McDougall JE et al (2010) Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 139:1877–1886
6. Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS et al (2012) Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C – a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* (advance online publication, 11.10.2012, doi:10.1111/apt.12123)
7. Rao SS, Lembo AJ, Shiff SJ et al (2012) A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* (advance online publication, 18.09.2012, doi:10.1038/ajg.2012.255)

Fünf-Jahres-Ergebnisse der Fissurektomie bei chronischer Analfissur

Niedrige Rezidivrate und minimale Beeinflussung der Kontinenz

Originalpublikation

Schor Nagel IL, Witvliet M, Engel AF (2011)
Five-year results of fissurectomy for chronic
anal fissure: low recurrence rate and mi-
nimal effect on continence. *Colorectal Dis*
14:997–1000

Fragestellung und Hintergrund. Ziel dieser Studie war die Bestimmung des Langzeitergebnisses, der Rezidivrate und des Stuhlinkontinenz-Scores nach Fissurektomie wegen einer chronischen Analfissur (CAF), die auf eine konservative Behandlung nicht ansprach.

Patienten und Methodik. Insgesamt 53 konsekutive Patienten (29 Frauen), die sich einer Fissurektomie wegen einer konservativ nicht therapierbaren chronischen Analfissur zwischen 1998 und 2004 unterzogen hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Nach mindestens 5 Jahren Follow-up wurden alle Patienten mit einem standardisierten Fragebogen zur Untersuchung von Rezidiven, zur Zufriedenheit mit der Operation (auf einer Skala von 0–10) sowie zur Stuhlinkontinenz (Vaizey-Score: 0–24) beurteilt. Die Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe von 50 gesunden Freiwilligen verglichen, mit vergleichbarem Geschlecht und Alter, die sich nie zuvor einer Analoperation unterzogen hatten.

Ergebnisse. Insgesamt 43 (81%) Patienten (25 Frauen) beantworteten den Fragebogen. Das mittlere Alter lag bei 40 (SD 12,1) Jah-

ren und das mediane Follow-up betrug 8,2 (Range: 5,5–12,2) Jahre. Fünf Patienten hatten eine rezidivierende CAF (11,6%). Insgesamt 90% der Patienten würden einer Operation, wenn erforderlich, erneut zustimmen. Der mittlere Vaizey-Score beim Follow-up betrug 2,5 (SD±4,2). Bei den 4 Patienten mit einer früheren lateralen Sphinkterotomie lag der mittlere Vaizey-Score bei 3,8 und bei den 8 Patienten, die über eine Kontinenzstörung vor der Fissurektomie berichtet hatten, bei 8,3. Der mittlere Vaizey-Score der 31 Patienten, die vor der Fissurektomie kontinent waren, betrug 0,8 verglichen mit 0,4 in der Kontrollgruppe ($p=0,9$).

Schlussfolgerung. Nach 5 Jahren oder mehr erweist sich eine Fissurektomie bei therapieresistenter CAF als effektiv, mit einer niedrigen Rezidivrate und minimalem Einfluss auf die Kontinenz.

Kommentar

Die Autoren berichten in einer retrospektiven Beobachtungsstudie über die Fissurektomie als operative Therapie bei konservativ therapierefraktärer chronischer Analfissur. Der Wert der Studie liegt in der Bewertung der Langzeitergebnisse mit einem medianen Follow-up von 8,2 Jahren, bei einer Mindestnachbeobachtungszeit von 5 Jahren.

Die Arbeit reiht sich ein in die retrospektiven Studien zur Analfissur, die zu meist „klinische Ergebnisse“ präsentieren. Trotz einer sehr häufigen Krankheitsenti-

tät werden dabei jeweils nur geringe Fallzahlen untersucht. Insgesamt 53 operierte Patienten mit einer Analfissur in einem 7-Jahres-Zeitraum sprechen nicht unbedingt für eine proktologische Spezialisierung der Autoren.

Für die Autoren scheint die Fissurektomie das Standardvorgehen bei der operationsbedürftigen Fissur zu sein. Zwar wird es nicht eindeutig so formuliert, jedoch werden dementsprechend keine Einschlusskriterien angegeben, wie z. B. das Ausmaß der Sekundärveränderungen. Aus klinischer Sicht ist dies richtig, für die Diskussion anderer Konzepte aber ein möglicher Kritikpunkt.

Die Arbeit hat in der anhaltenden Diskussion um den Wert der lateralen Sphinkterotomie dennoch ihren Wert. Nach wie vor wird in den angloamerikanischen Ländern die laterale Sphinkterotomie als Goldstandard favorisiert und in Festlandeuropa – insbesondere im deutschsprachigen Raum – zunehmend der Fissurektomie der Vorzug gegeben. In Deutschland schaffte es die Fissurektomie sogar bis zur Empfehlung der ersten Wahl in die frühere S1-Leitlinie. Die Autoren haben das Konzept der alleinigen Fissurektomie 1998 in ihr klinisches Konzept einbezogen. In den USA kommt die Diskussion dieses Vorgehens nur sehr langsam in Gang [5] und zudem vorwiegend in Studien, welche die Fissurektomie als Begleittherapie bei den unterschiedlichen

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

Formen der *chemischen Sphinkterotomie* verwenden. Ebenso erscheint die Kombination mit weiteren operativen Schritten, z. B. im Sinne einer Dehnung oder lateralen Sphinkterotomie, aus hiesiger Sicht verzichtbar [3].

Die Autoren können anhand eines Fragebogens die niedrige Rezidivrate (11,6%) und anhand des Vaizey-Scores die sichere Schonung der Kontinenzfunktion belegen. Sie bewerten dabei eine postoperative Befundpersistenz als Rezidiv. Dies sollte Anlass geben, die von den Autoren geübte Technik zu hinterfragen. Sie verwenden keinen Analretractor und exzidieren das Fissurgewebe offensichtlich relativ sparsam: „...excision of the sentinel pile and of a fibroepithelial polyp if present“. Wenn man in einer möglichen Kryptitis eine Teilursache der Fissurentstehung sieht, führt man die Exzision regelhaft bis zur Dentataline durch. Der Retraktor erleichtert die Übersicht und führt bei vorsichtiger Anwendung nicht zu einer bleibenden Muskelläsion. Bei nicht ausrei-

chend weit nach außen geführter Exzision der Haut wird man eher eine persistierende Defektwunde erzeugen, da ein adäquater Sekretabfluss aus der Wunde über längere Zeit zu gewährleisten ist.

Das Vorgehen ist seit 1939 durch Gabriel [2] beschrieben. Seine Arbeit sei explizit zur Lektüre empfohlen. Hier findet sich eine Skizze, die die weit nach perianal reichende Exzisionslinie zeigt.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass die Fissurektomie möglicherweise mit einer leicht erhöhten Rate an Sekundäreingriffen vergesellschaftet ist. Dem können jedoch diejenigen Kollegen nicht zustimmen, die das Verfahren seit Jahrzehnten in der Routine anwenden und über *eminenzbasierte* Erfahrungen an großen Kollektiven verfügen [1, 4, 6].

Wenn die Autoren randomisierte Studien fordern, dürfte dies für die deutschen Proktochirurgen schwierig sein, da sie aus ethischen Gründen einem Studienarm mit einem Kollektiv mit lateraler Sphinkterotomie nicht zustimmen können.

Korrespondenzadresse

Dr. F. Raulf

End- und Dickdarmzentrum Münster
Warendorfer Str. 185, 48145 Münster
franz.raulf@t-online.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aigner F, Conrad F (2008) Fissurectomy for treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 51:1163
2. Gabriel WB (1939) Anal fissure. *Br Med J* 11:519–521
3. Hancke E, Schwaner S (2003) Chronische Analfissur – Operative Behandlung mit Analdilatation, Exzision der Analfissur versus laterale Sphinkterotomie. *Coloproctology* 25:95–105
4. Meier zu Eissen J (2001) Chronische Analfissur, Therapie. *Dtsch Ges Chir (Kongressband 2001)* 654–656
5. Pelta AE, Davis KG, Armstrong DN et al (2007) Subcutaneous fissurotomy: a novel procedure for chronic fissure-in-ano. A review of 109 cases. *Dis Colon Rectum* 50:1662–1667
6. Wienert V, Raulf F, Mlitz H (2012) Analfissur – Symptome, Diagnose und Therapien. ePUB/ISBN 9783844227826

coloproctology 2013 · 35:196–198
DOI 10.1007/s00053-013-0373-1
Online publiziert: 10. Mai 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

R. Siegel

Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Krankenhaus Merheim der Städtischen Kliniken Köln, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Köln

Fistulotomie und Sphinkterrekonstruktion bei komplexen Analfisteln

Klinische und manometrische Langzeitergebnisse

Originalpublikation

Arroyo A, Pérez-Legaz J, Moya P et al (2012) Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano. Long-term clinical and manometric results. *Ann Surg* 255:935–939

Fragestellung und Hintergrund. Ziel dieser Studie war die Analyse klinischer und manometrischer Langzeitergebnisse bei Fistulotomie und Sphinkterrekonstruktion zur Behandlung komplexer Analfisteln. Diese Behandlungen sind aufgrund der postoperativen analen Inkontinenz sowie hoher Rezidivraten schwierig.

Patienten und Methodik. In der vorliegenden Studie wurden 70 Patienten mit der Diagnose einer komplexen Analfistel analysiert, die sich zwischen Oktober 2000 und Oktober 2006 einer Fistulotomie und Sphinkterrekonstruktion unterzogen hatten. Die präoperativen Untersuchungen umfassten eine klinische Untersuchung, anorektale Manometrie sowie anale Endosonographie. Follow-up-Un-

tersuchungen erfolgten während des ersten und zweiten Behandlungsjahres alle 6 Monate und danach alle 2 Jahre. Bei jeder Untersuchung wurden Rezidive und Kontinenzstatus untersucht und die Kontinenz nach dem Wexner-Continence-Grading-Score beurteilt. Drei und 12 Monate nach der Behandlung sowie anschließend alle 2 Jahre wurde eine anale Manometrie durchgeführt. Eine anale Endosonographie erfolgte 6 Monate nach der Behandlung.

Ergebnisse. Bei 64 Patienten wurden die Fisteln als intermediär-hoch transsphinkter (91,42%) klassifiziert, bei 22 Patienten bestand ein Fistelrezidiv (32%). Vor der Operation berichteten 22 Patienten (32%) eine Stuhlinkontinenz, die sich nach dem Eingriff in 15 Fällen (70%) von 6,75 auf 1,88 ($p < 0,005$) auf der Wexner-Skala verbesserte. Acht präoperativ kontinente Patienten (16,6%) berichteten eine postoperative Inkontinenz (Wexner-Score < 3) und 6 Patienten (8,5%) hatten eine rezidivierende Inkontinenz. Von diesen Patienten entwickelten 2 eine rezidivierende Inkontinenz 6 Monate nach der Behandlung, 2 Patienten ein Jahr nach der Behandlung, 1 Patient 2 Jahre nach der Behandlung. Ein Patient entwickelte 5 Jahre nach der Behandlung eine Inkontinenz.

Schlussfolgerung. Die Fistulotomie mit Sphinkterrekonstruktion ist eine effektive Methode zur Behandlung komplexer Analfisteln. Kontinenz- und anale Manometrieergebnisse wurden bei inkontinenten Patienten verbessert und bei kontinenten nicht gefährdet. Die Fistulotomie mit Sphinkterrekonstruktion ist besonders geeignet bei inkontinenten Patienten mit rezidivierenden Fisteln.

Kommentar

Die aktuelle Arbeit von Arroyo et al. ist eine prospektive Beobachtungsstudie an 70 Patienten mit *komplexen* Analfisteln, die mittels Fistelexzision und Sphinkterrekonstruktion behandelt wurden. Fisteln nichtkryptoglandulärer Genese waren ausgeschlossen. Insgesamt 30 der 70 Patienten (42,8%) präsentierten sich mit einem Fistelrezidiv. Hierbei kommt es leider zu einer nicht nachvollziehbaren bzw. fehler-

haften Angabe in der Publikation, denn die Angabe im Abstract mit „22 patients“ bzw. „32%“ Rezidivfisteln lässt sich anhand des vollständigen Artikels und der Tabellen nicht reproduzieren. Die überwiegende Mehrheit der Fisteln wurden als transsphinkter klassifiziert (64 von 70; 91,4%), 6 Fisteln (8,6%) waren suprasphinkter. Etwas undifferenziert erscheint die Angabe zum Ausmaß der Sphinkterbeteiligung der transsphinkteren Fisteln. Zwar wird beschrieben, dass „low transsphinkteric“ Fisteln ausgeschlossen wurden, es bleibt aber unklar, wie genau die Autoren die Hauptpatientengruppe „medium-high trans-sphinkteric“ definieren. Eine weitere Differenzierung z. B. in mittleres und oberes Sphinkterdrittel wäre wünschenswert gewesen (und in Anbetracht der bei allen Patienten zusätzlich durchgeführten Endosonographie in Kombination mit dem operativen Befund sicherlich leicht zu bestimmen).

Eine der wesentlichen Besonderheiten ist die mit 81 Monaten (Mittel; Range: 48–120) sehr lange Nachbeobachtungszeit. Für die Technik spricht v. a. die berichtete sehr niedrige Gesamtrezidivrate von 8,5% (6 von 70 Patienten) nach fast 7 Jahren Follow-up. Auch hier ist der Abstract leider fehlerhaft, denn entsprechend der Daten der Publikation (und der Relevanz der Aussagen) sollte am Ende der Ergebnisse im Abstract wahrscheinlich jeweils „*recurrent fistula*“ oder „*recurrence*“ (Fistelrezidiv) anstelle von „*recurrent incontinence*“ (rezidivierende Inkontinenz) stehen.

Gegenüber der eigenen und in Deutschland verbreiteten Praxis liegt der Unterschied in der Besonderheit, dass die Patienten von Arroyo et al. alle einen vollständigen Hautverschluss und damit keine äußere Drainage erhielten. Dieser *äußere* Verschluss ist dann auch für einen Großteil der postoperativen Komplikationen verantwortlich: Bei 49 Patienten (70%) trat eine zumindest partielle Dehiszenz der Hautnaht mit Entleerung von Serom auf. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint das von uns präferierte Vorgehen mit der zur sekundären Wundheilung offen verbleibenden äußeren Wunde sinnvoll.

Die bei der Technik sicherlich oft überschätzte Komplikation der Muskelnahndehiszenz wurde in dieser Studie erstaunlicherweise bei keinem der 70 Patienten be-

obachtet. Dies entspricht den bisher publizierten Ergebnissen dieser Arbeitsgruppe für diese Technik [1, 2], wird aber von anderen Autoren verschieden berichtet. Roig et al. berichten eine Dehiszenzrate von gut 3% [3], ebenso Kraemer et al. [4]. Dies ist sicherlich realistisch und entspricht der eigenen Erfahrung. Während die Arbeitsgruppe von Perez und Arroyo in den Arbeiten von 2005 und 2006 die Rekonstruktion noch mit einer überlappenden Muskelnahnt des M. sphincter ani externus beschreiben („*overlapping*“; [1, 2]) wird in der aktuellen Publikation eine Stoß-auf-Stoß-Muskelnahnt angegeben („*end-to-end*“), was der in Deutschland mehrheitlich praktizierten Technik entspricht.

Zusätzlich zur standardisierten Fistelchirurgie erfolgten ausführliche prä- und postoperative Untersuchungen, u. a. mit Endosonographie, Analmanometrie und Erhebung des Wexner-Kontinenz-Scores. Entsprechend des erhobenen Wexner-Scores zeigte sich postoperativ keine Verschlechterung der Kontinenz. Insgesamt zeigte sich bei allen Patienten sogar eine signifikante Verbesserung des Wexner-Scores von präoperativ 3,26 über 0,46 nach 6 Monaten auf 0,35 nach 1 Jahr. Diese Verbesserung ist v. a. dem Erfolg bei den präoperativen inkontinenten Patienten zuzuschreiben. In der Gruppe der präoperativen kontinenten Patienten ($n=48$) zeigte sich keine signifikante Änderung des Wexner-Scores (0 vs. 0,23). Die Ergebnisse der Analmanometrie zeigten sich im Gesamtkollektiv und auch in den Subgruppen vor und nach der Operation nicht signifikant verändert, wobei meiner Meinung nach die Bedeutung der Analmanometrie im Vergleich zur klinischen Untersuchung und differenzierten Selbsteurteilung der Patienten mittels Verwendung eines etablierten Fragebogens sicher vernachlässigbar ist.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die in der medizinischen Literatur leider nicht unübliche Kumulation der Patientendaten aus vorangegangenen Arbeiten ohne expliziten Hinweis darauf. In der hier vorliegenden Arbeit sind entsprechend der Erhebungszeiträume und Patientenzahlen wahrscheinlich die Patienten aus der Arbeit von 2005 [1] sowie weitere Patienten aus der randomisierten Studie von 2006 [2] subsumiert. Insbe-

sondere unter Berücksichtigung dieser Patienten wäre ein Vergleich mit dem Langzeitverlauf der randomisierten Vergleichsgruppe mit Advancementflap von großer zusätzlicher Bedeutung.

In der Behandlung hoher und intermediärer transsphinkterer Fisteln hat sich in den letzten Jahren die Fistulotomie unter Spaltung des betroffenen Sphinkteranteils mit der anschließenden anatomischen Rekonstruktion erfolgreich etabliert. Bisher war die Evidenz für dieses Verfahren aber nicht sehr hoch. So wird z. B. in der (aktuell noch nicht wieder überarbeiteten) Cochrane-Übersicht „Surgical intervention for anorectal fistula“ aus dem Jahr 2010 die Exzision mit primärer Sphinkterrekonstruktion nicht einmal analysiert oder als sinnvolle Therapieoption erwähnt [5]. Die von Perez und Arroyo et al. dazu bereits im Jahr 2005 publizierte prospektive Arbeit [1] wurde mit der Begründung „inappropriate study population with complex fistula“ ausgeschlossen. Die von der gleichen Gruppe 2006 publizierte Arbeit [2] mit einem randomisierten Vergleich Advancementflap vs. Sphinkterrekonstruktion wurde leider gar nicht erst in der Cochrane-Analyse berücksichtigt. In der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2011 [6] hingegen werden bei-

de Studien entsprechend zitiert und die Fistelexzision mit direkter Sphinkterrekonstruktion als eines der etablierten Verfahren der plastischen Rekonstruktion dargestellt (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b).

Mit der neuen, hier besprochenen Veröffentlichung von Arroyo et al. mit Langzeitergebnissen von 70 Patienten wird die Datenlage zugunsten dieses Verfahren weiter verbessert, auch wenn aufgrund des Studiendesigns (keine Vergleichsgruppe, keine Randomisierung) die Arbeit keinen höheren Evidenzgrad für die Fistulotomie mit primärer Sphinkterrekonstruktion erbringen kann. Die hochrangig publizierte Studie bestätigt aber eindrücklich die sehr niedrige Rezidivrate bei gleichzeitig sicherem Kontinenzserhalt.

Korrespondenzadresse

Dr. R. Siegel

Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie,
Krankenhaus Merheim der Städtischen Kliniken
Köln, Klinikum der Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln
siegelr@kliniken-koeln.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Perez F, Arroyo A, Serrano P et al (2005) Fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano: prospective study of clinical and manometric results. *J Am Coll Surg* 200(6):897–903
2. Perez F, Arroyo A, Serrano P et al (2006) Randomized clinical and manometric study of advancement flap versus fistulotomy with sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano. *Am J Surg* 192:34–40
3. Roig JV, Garcia-Armengol J, Jordan J et al (1999) Immediate reconstruction of the anal sphincter after fistulectomy in the management of complex anal fistulas. *Colorectal Dis* 1:137–140
4. Kraemer M, Picke D (2011) Fistelspaltung und primäre Sphinkterrekonstruktion zur Behandlung von Analfisteln. *Coloproctology* 33:104–108
5. Jacob TJ, Perakath B, Keighley MR (2010) Surgical intervention for anorectal fistula. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD006319
6. Oomer A, Herold A, Berg E et al (2011) Clinical practice guideline: cryptoglandular anal fistula. *Dtsch Arztebl Int* 108(42):707–713

coloproctology 2013 · 35:198–200
DOI 10.1007/s00053-013-0363-3
Online publiziert: 7. April 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

J. Jongen

Proktologische Praxis, Kiel

Neuartiger „bulking agent“ bei Stuhlinkontinenz

Originalpublikation

Ratto C, Parello A, Donisi L et al (2011) Novel bulking agent for faecal incontinence. *Br J Surg* online doi:10.1002/bjs.7699

Fragestellung und Hintergrund. Derzeit werden verschiedene injizierbare Substanzen („bulking agents“) in der Behandlung von Stuhlinkontinenz („faecal incontinence“, FI) eingesetzt. Ermutigende frühe Ergebnisse lassen sich jedoch im weiteren Zeitverlauf nicht aufrechterhalten. Diese Studie untersucht die kurz- und

mittelfristigen Ergebnisse bei einem neuen „bulking agent“ in der Behandlung von FI.

Patienten und Methodik. Das GatekeeperTM-Implantat umfasst einen dünnen soliden polyacrylen Zylinder, der innerhalb 24 h nach der Implantation di-

cker, kürzer und weicher wird. Insgesamt 14 Patienten mit FI unterzogen sich einer Behandlung mit Gatekeeper™ unter Lokalanästhesie. Vier Implantate wurden bei jedem Patienten mit endoanaler Ultraschallführung in den intersphinkteren Raum eingesetzt. Vor und nach der Behandlung wurde die Anzahl der Episoden mit Inkontinenz Grad 2 und 3 untersucht. Weiterhin wurden der Cleveland-Clinic-Incontinence-Score (CCIS), der Vaizey-Score, der Gesundheitsstatus und die Lebensqualität (Short-Form 36 und Faecal Incontinence-Quality-of-Life-Fragebögen) bestimmt sowie eine anorektale Manometrie und ein endoanaler Ultraschall (EUS) durchgeführt.

Ergebnisse. Das mittlere (SD) Follow-up betrug 33,5 (12,4) Monate. Komplikationen traten keine auf. Es gab einen signifikanten Rückgang bei den Episoden mit Inkontinenz Grad 2 und 3° von 7,1 (7,4) pro Woche bei Beginn auf 1,4 (4,0), 1,0 (3,2) bzw. 0,4 (0,6) pro Woche nach 1 Monat, 3 Monaten und dem letzten Follow-up ($p=0,002$). Der CCIS verbesserte sich signifikant von 12,7 (3,3) auf 4,1 (3,0), 3,9 (2,6) bzw. 5,1 (3,0) ($p<0,001$) und der Vaizey-Score von 15,4 (3,3) auf 7,1 (3,9), 4,7 (3,0) bzw. 6,9 (5,0; $p=0,010$). Stuhlschmierer und die Fähigkeit zum Unterdrücken der Defäkation verbesserten sich signifikant und die Patienten berichteten eine signifikante Verbesserung bei Gesundheitsstatus und Lebensqualität. Beim Follow-up hatten sich die manometrischen Parameter nicht verändert und der EUS zeigte keinerlei Implantatdislokation.

Schlussfolgerung. Das anale Gatekeeper™-Implantat scheint sicher, zuverlässig und effektiv zu sein. Die anfängliche klinische Verbesserung ließ sich über die Zeit halten und die Follow-up-Daten waren ermutigend.

Kommentar

Wieder eine Studie mit einem „bulking agent“, die gute Ergebnisse zeigt, wie sie schon für andere Substanzen [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12] publiziert wurden. Allerdings verwundert es, dass diese Substanzen keinen Siegeszug durch die Kolo-proktologie machen, wenn man „so ein-

fach“ die Stuhlinkontinenz beheben könnte. In Reviews und Metaanalysen [13, 14, 15, 16, 17] sowie in der Cochrane-Studie [18] wird die dürftige Studienlage beklagt.

Die vorliegende Studie ist gut durchgeführt, hat aber keinen Sham- oder Kontrollarm. Patienten mit Inkontinenz Grad 2 oder höher wurden eingeschlossen. Patienten mit einem isolierten Defekt des EAS wurden ausgeschlossen. Es fällt auf, dass relativ viele Männer (6 von 14) und Patienten mit Inkontinenz nach Trauma/Operation (7 von 14) eingeschlossen wurden. Das Follow-up betrug im Median 12 Monate. Alle Parameter zeigten eine deutliche Verbesserung (z. B. ist der CCIS-Median von 12,7 auf 5 gesunken). Solche Veränderungen konnten u. a. auch mit Silikon [2], Mikrobalkons [12] und dem Secca-Verfahren [19] nachgewiesen werden.

Bei der Behandlung der analen Inkontinenz muss mit einem Placeboeffekt gerechnet werden: Nur die Tatsache, dass eine (Schein-)Behandlung an sich stattfindet, kann effektiv sein [6, 20, 21].

Patienten mit hochgradiger Inkontinenz (CCIS >14) werden eher *nicht von der Behandlung profitieren*, für Patienten mit Stuhlschmierer und gering ausgeprägter Inkontinenz könnte sie dagegen von Vorteil sein [13]. Leider ist es noch nicht möglich, Kriterien für einen Erfolg oder Misserfolg herauszuarbeiten. Dies schlägt sich auch in der Tatsache nieder, dass die Behandlung mit „bulking agents“ nicht von INeK oder NICE genehmigt worden ist.

Dieses Produkt hat seinen Preis, dagegen stehen die Kosten, die durch die Stuhlinkontinenz (etwa USD 4000 pro Jahr [22]) verursacht werden. Die sakrale transkutane Nervenstimulation [21] wäre diesbezüglich eine billige, effektive (?) und komplikationsarme Alternative. Komplikationen mit dem Gatekeeper™ wurden zwar nicht beschrieben, sind aber möglich [4, 6, 7, 8, 23].

Abschließend kann man sich dem Kommentar von Christine Norton [24] anschließen: Es bleibt abzuwarten, inwieweit ein signifikanter Unterschied in den Studienparametern wie CCIS auch tatsächlich „das Leben eines Patienten (mit Stuhlinkontinenz) ändert“.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Jongen

Proktologische Praxis
Beselerallee 67, 24105 Kiel
jjongen@proktologie-kiel.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor erklärt, für die Fa. Q-Med eine Postmarketing-Studie [7] mit Solesta® (ebenfalls ein „bulking agent“) durchgeführt zu haben. Hierfür wurde ein Honorar bezahlt.

Literatur

1. Soerensen MM, Lundby L, Buntzen S, Laurberg S (2009) Intersphincteric injected silicone biomaterial implants: a treatment for faecal incontinence. *Colorectal Dis* 11:73–76
2. Chan MK, Tjandra JJ (2006) Injectable silicone biomaterial (PTQ) to treat fecal incontinence after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 49:433–439
3. Portilla F de la, Fernández A, León E et al (2008) Evaluation of the use of PTQ implants for the treatment of incontinent patients due to internal anal sphincter dysfunction. *Colorectal Dis* 10:89–94
4. Tjandra JJ, Chan MK, Yeh HC (2009) Injectable silicone biomaterial (PTQ) is more effective than carbon-coated beads (Durasphere) in treating passive faecal incontinence – a randomized trial. *Colorectal Dis* 11:382–389
5. Maslekar S, Smith K, Harji D et al (2013) Injectable collagen for the treatment of fecal incontinence: long-term results. *Dis Colon Rectum* 56:354–359
6. Graf W, Mellgren A, Matzel KE et al (2011) Efficacy of dextranomer in stabilised hyaluronic acid for treatment of faecal incontinence: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 377:997–1003
7. Dodi G, Jongen J, Portilla F de la et al (2010) An open-label, noncomparative, multicenter study to evaluate efficacy and safety of NASHA/Dx gel as a bulking agent for the treatment of fecal incontinence. *Gastroenterol Res Pract* 2010:467136
8. Ganio E, Marino F, Giani I et al (2008) Injectable synthetic calcium hydroxylapatite ceramic microspheres (Coaptite) for passive fecal incontinence. *Tech Coloproctol* 12:99–102
9. Beggs AD, Irukulla S, Sultan AH et al (2010) A pilot study of ultrasound guided Durasphere injection in the treatment of faecal incontinence. *Colorectal Dis* 12:935–940
10. Tjandra JJ, Chan MK, Yeh HC (2009) Injectable silicone biomaterial (PTQ) is more effective than carbon-coated beads (Durasphere) in treating passive faecal incontinence – a randomized trial. *Colorectal Dis* 11:382–389
11. Altomare DF, La Torre F, Rinaldi M et al (2008) Carbon-coated microbeads anal injection in outpatient treatment of minor fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 51:432–435
12. Feretis C, Benakis P, Daillianas A et al (2001) Implantation of microballoons in the management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 44:1605–1609
13. Watson NF, Koshy A, Sagar PM (2012) Anal bulking agents for faecal incontinence. *Colorectal Dis* 14(Suppl 3):29–33
14. Luo C, Samaranyake CB, Plank LD, Bissett IP (2010) Systematic review on the efficacy and safety of injectable bulking agents for passive faecal incontinence. *Colorectal Dis* 12:296–303

15. Leung FW (2011) Treatment of fecal incontinence – review of observational studies (OS) and randomized controlled trials (RCT) related to injection of bulking agent into peri-anal tissue. *J Interv Gastroenterol* 1:202–206
16. Ehrenpreis ED, Chang D, Eichenwald E (2007) Pharmacotherapy for fecal incontinence: a review. *Dis Colon Rectum* 50:641–649
17. Hussain ZI, Lim M, Stojkovic SG (2011) Systematic review of perianal implants in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg* 98:1526–1536
18. Maeda Y, Laurberg S, Norton C (2013) Perianal injectable bulking agents as treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007959. doi:10.1002/14651858.CD007959.pub3
19. Takahashi-Monroy T, Morales M, Garcia-Osogobio S et al (2008) SECCA procedure for the treatment of fecal incontinence: results of five-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 51:355–359
20. Norton C, Gibbs A, Kamm MA (2006) Randomized, controlled trial of anal electrical stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 49:190–196
21. Leung E, Francombe J (2013) Preliminary results of sacral transcutaneous electrical nerve stimulation for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 56:348–353
22. Xu X, Menees SB, Zochowski MK, Fenner DE (2012) Economic cost of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 55:586–598
23. Wunnik B van, Driessen A, Baeten C (2012) Local giant cell foreign body reaction after silicone injection for fecal incontinence in humans: two case reports. *Tech Coloproctol* 16:395–397
24. Norton C (2011) Treating faecal incontinence with bulking-agent injections. *Lancet* 377:971–972

coloproctology 2013 · 35:200–201

DOI 10.1007/s00053-013-0365-1

Online publiziert: 21. April 2013

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

F. Aigner

Department Operative Medizin, Univ.-Klinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Vergleich der Stapler-Hämorrhoidopexie mit der dopplergesteuerten transanal Hämorrhoidendearterialisierung bei Hämorrhoiden 3. Grades in einer prospektiven randomisierten Multizenterstudie

Originalpublikation

Infantino A, Altomare DF, Bottini C et al (2011) Prospective randomized multicentre study comparing stapler haemorrhoidopexy with Doppler-guided transanal haemorrhoid dearterialization for third-degree haemorrhoids. *Colorectal Dis* 14:205–213

Fragestellung und Hintergrund. Es wurde gezeigt, dass die dopplergesteuerte transanale Hämorrhoidendearterialisierung („transanal haemorrhoid dearterialization“, THD) und die Stapler-Hämorrhoidopexie („stapler haemorrhoidopexy“, SH) weniger schmerzhaft Eingriffe im Vergleich zur Milligan-Morgan-Methode sind. Ziel dieser Studie war der Vergleich der Effektivität von THD im Vergleich zur

SH bei der Behandlung von Hämorrhoiden 3. Grades in einer Vergleichsstudie.

Patienten und Methodik. Insgesamt 169 Patienten mit Hämorrhoiden 3. Grades wurden in 10 kolorektalen Zentren, in denen die Mitarbeiter in beiden Techniken gut geschult waren, für eine THD (n=85) oder SH (n=84) online randomisiert. Der mittlere Follow-up-Zeitraum betrug 17 (15–20) Monate.

Ergebnisse. Frühe postoperative Minor komplikationen traten bei 30,6% der Patienten in der THD-Gruppe und bei 32,1% der Patienten in der SH-Gruppe auf. Mäßiger spontaner Schmerz und Defäkationsschmerz wurden bei der THD-Gruppe in der ersten postoperativen Wo-

che berichtet; dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Späte Komplikationen waren in der SH-Gruppe signifikant höher (p=0,028). Bei 12 Patienten verblieben persistierende Hämorrhoiden in der THD-Gruppe und bei 6 Patienten in der SH-Gruppe (p=0,14). Sechs Patienten in der SH-Gruppe und 10 in der THD-Gruppe unterzogen sich einer weiteren Hämorrhoidenbehandlung (p=0,34). Bei der postoperativen Inkontinenz wurden keine Unterschiede gefunden. Der ODS-Score („obstructed defecation syndrome score“, ODS) war signifikant höher in der SH-Gruppe (p<0,02). Die Verbesserung der Lebensqualität war in beiden Gruppen ähnlich. Der postoperative Aufenthalt in der Klinik betrug 1,14 Tage in der THD- und 1,31 Tage in der SH-Gruppe (p=0,03).

Schlussfolgerung. Sowohl die THD- als auch die SH-Methode sind effektiv bei der Behandlung von Hämorrhoiden 3. Grades mit mittelfristiger Nachbeobachtungszeit. Bei der THD ist die Kosten-Nutzen-Relation besser und die Schmerzen geringer (nicht signifikant) im Vergleich zur SH. Postoperativer Schmerz und Rezidive unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Kommentar

Die hier vorliegende italienische Multi-zenterstudie bringt den langersehnten Vergleich zweier minimal-invasiver Techniken zur Behandlung des drittgradigen Hämorrhoidalleidens. Im Gegensatz zu anderen Vergleichsstudien mit ähnlichen Studienzielen – allerdings entweder unter Verwendung der alleinigen Hämorrhoidalarterienligatur [1] oder unter Einschluss von Patienten mit zweit- und drittgradigen Hämorrhoiden [2] – wurden hier konsequenterweise ausschließlich Patienten mit drittgradigen Hämorrhoiden eingeschlossen und das kombinierte Verfahren Hämorrhoidalarterienligatur und Mukopexie im Sinne eines „rectoanal repair“ angewandt. Die Autoren schlussfolgern, dass zwischen beiden Techniken keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Rezidivrate und Verbesserung der Lebensqualität, sehr wohl jedoch in puncto Krankenhausaufenthaltsdauer und Langzeitkomplikationen wie Obstruktions symptomatik (ODS) oder Urgency zugunsten der THD-Gruppe bestehen. Ob neben einem statistisch signifikanten Unterschied in der Aufenthaltsdauer zwischen 1,14 Tagen in THD-Gruppe und 1,31 Tagen in der SH-Gruppe ($p=0,03$) auch ein klinisch relevanter Unterschied zu verzeichnen ist, sei dahingestellt!

Im Gegensatz zu den bisher publizierten Arbeiten zu diesem Thema (Vergleich SH vs. THD; [1, 2]) wurde in der hier vorliegenden Arbeit eine ausreichend große Patientenzahl randomisiert ($n>170$), wenngleich die Fallzahl über einen Unterschied von 10% in der Erfolgsrate beider Techniken ermittelt, diese jedoch nicht explizit definiert wurde (Beschwerdelinderung, komplette Remission, Ausbleiben eines Rezidivs?).

Erstaunlich ist die hohe früh-postoperative Komplikationsrate in beiden Gruppen über 30% (!) und die doch klinisch – wenn auch nicht statistisch – signifikant höhere Rezidiv- vs. Residualprolapsrate in der THD-Gruppe (14 vs. 7,1%; $p=0,22$).

Ganz klar muss in Zusammenhang mit dieser Studie auch eine Lanze für die Überlegenheit der Kombination einer Schleimhautraffung und Hämorrhoidalarterienligatur gegenüber der alleinigen Ligatur bei der Behandlung des drittgradigen Hämorrhoidalleidens durch Reposition der Hämorrhoidalzone und dadurch Verbesserung der Drainage aus dem Corpus cavernosum recti [3] gebrochen werden. Im Gegenteil, es verhärtet sich – auch ältere Arbeiten aus derselben Arbeitsgruppe betrachtend [4] – der Verdacht, dass die ultraschallgezielte Hämorrhoidalarterienligatur für den anatomisch weniger versierten Operateur die Gefahr birgt, weit mehr als die ursprünglich immer nur bei 3, 7 und 11 Uhr propagierten Ligaturen (bei den angesprochenen Autoren über 7 Ligaturen) zu setzen und dabei eine ungezielte Raffung durch Vernarbung zu erzielen. Vermutlich wird man in Zukunft auf den Einsatz des Dopplers im Sinne einer kostengünstigeren Methode der alleinigen Schleimhautraffung gänzlich verzichten können, wie bereits erste Studien belegen konnten [5].

Am Ende bleibt die Tatsache, dass es sich bei der THD um *die* minimal-invasive Methode bei der Behandlung des höhergradigen Hämorrhoidalleidens ohne Resektion von Rektumschleimhaut handelt, was sich auch in den funktionellen Ergebnissen (niedrigere Dranginkontinenzrate, weniger postoperative Schmerzen, geringere Obstruktionsrate) widerspiegelt. Eine mögliche Persistenz von zu meist jedoch asymptomatischen Hämorrhoidalprolapsen ersten bis zweiten Grades tritt dabei nicht unerwartet auf und muss in das präoperative Aufklärungsgespräch aufgenommen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Aigner

Department Operative Medizin,
Univ.-Klinik für Visceral-,
Transplantations- und Thoraxchirurgie,
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck
Österreich
felix.aigner@i-med.ac.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Avital S, Itah R, Skornick Y, Greenberg R (2011) Outcome of stapled hemorrhoidopexy versus doppler-guided hemorrhoidal artery ligation for grade III hemorrhoids. *Tech Coloproctol* 15(3):267–271
2. Giordano P, Nastro P, Davies A, Gravante G (2011) Prospective evaluation of stapled haemorrhoidopexy versus transanal haemorrhoidal dearterialisation for stage II and III haemorrhoids: three-year outcomes. *Tech Coloproctol* 15(1):67–73
3. Aigner F, Gruber H, Conrad F et al (2009) Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. *Int J Colorectal Dis* 24(1):105–113
4. Infantino A, Bellomo R, Dal Monte PP et al (2010) Transanal haemorrhoidal artery echodoppler ligation and anopexy (THD) is effective for II and III degree haemorrhoids: a prospective multicentric study. *Colorectal Dis* 12:804–809
5. Gupta PJ, Kalaskar S, Taori S, Heda PS (2011) Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation does not offer any advantage over suture ligation of grade 3 symptomatic hemorrhoids. *Tech Coloproctol* 15(4):439–444

Bietet ein erneuter endorektaler Advancementflap eine Option nach Flapversagen und bei Rezidivfisteln?

Originalpublikation

Stremitzer S, Riss S, Swoboda P et al (2012) Repeat endorectal advancement flap after flap breakdown and recurrence of fistula-in-ano – is it an option? *Colorectal Dis* 14:1389–1393

Fragestellung und Hintergrund. Endorektale Advancementflaps stellen eine etablierte Behandlungsmethode bei hochtranssphinkteren und suprasphinkteren Fisteln dar. Die Ergebnisse bei Wiederholungseingriffen im Fall von Flapversagen und Fistelrezidiven sind immer noch unklar. Ziel dieser Studie war eine Analyse der Ergebnisse von wiederholten endorektalen Advancementflap-Anlagen.

Patienten und Methodik. Patienten mit einem erneuten endorektalen Advancementflap-Eingriff nach Flapversagen und Rezidiven von Fisteln kryptoglandulären Ursprungs, die zwischen 1994 und 2010 in unserer Klinik behandelt worden waren, wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse. Insgesamt 97 Patienten unterzogen sich einem endorektalen Advancementflap-Eingriff wegen einer Analfistel. Bei 9 Patienten (9,3%) wurde dieser Eingriff anschließend wegen Flapversagen wiederholt. Das mediane Alter lag bei 40 Jahren (25–60). Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug 85 Monate (26–136). Es wurden bei 8 transsphinkteren Fisteln und einer suprasphinkteren Fistel 7 Vollwand- und 2 Mukosaflap-Wiederholungseingriffe durchgeführt. Der Wiederholungseingriff verlief bei 7 (78%) Patienten erfolgreich. Bei einem der beiden

Patienten mit wiederholtem Flapversagen war auch ein dritter Flap-Eingriff erfolglos. Störungen der postoperativen Stuhlkontinenz wurden bei 5 (55%) Patienten beobachtet. Der mediane postoperative Vaizey-Stuhlinkontinenz-Score lag insgesamt bei 1 (0–4).

Schlussfolgerung. Erneute endorektale Advancementflap-Eingriffe sind mit einer niedrigen Rezidivrate und einem geringen postoperativen Stuhlinkontinenzrisiko durchführbar. Daher stellt die Wiederholung des Eingriffs eine mögliche Option im Fall von Flapversagen und Fistelrezidiven dar.

Kommentar

Die Behandlung hoher Analfisteln stellt ein Problem dar. Während für die sog. sphinkterschonenden Verfahren Heilungsraten von 50–70% bei geringer Beeinträchtigung der Schließmuskelfunktion realistisch sind, können durch aggressive schließmuskeldurchtrennende Verfahren wie dem „cutting seton“ Heilungsraten bis über 90% erzielt werden, weshalb gerade dieses Verfahren im angloamerikanischen Bereich als Therapie der Wahl empfohlen wird [7]. Dieses geschieht jedoch unter Inkaufnahme einer relevanten Inkontinenzrate, die sich oft erst nach Jahren klinisch manifestiert. Aus diesem Grund hat sich in der Fistelchirurgie der Schwerpunkt von Heilung um jeden Preis auf Heilung unter größtmöglicher Kontinenzschonung verlagert [5]. Tatsache bleibt jedoch, dass durch die sog. Flapverfahren gerade im ersten Anlauf nicht immer eine definitive Heilung zu erzielen ist. Erfolgsraten von 100%, wie

von einigen Autoren publiziert, scheinen aus Sicht des koloproktologischen Experten sehr fragwürdig.

Die vorliegende Studie aus Wien bezieht sich auf 97 Patienten mit kryptoglandulären Analfisteln. Diese Fisteln wurden in 17 Jahren in zwei Krankenhäusern operiert. Dies entspricht einer Rate von unter 3 pro Jahr. Wenn man dazu rechnet, dass sicherlich mehrere Operateure beteiligt waren, muss hier die Frage nach koloproktologischem Expertentum mit einem großen Fragezeichen versehen werden! Zugrunde gelegt wird eine Erfolgsrate von 75%, wobei nicht erwähnt wird, ob wirklich alle operierten hohen Fisteln erfasst wurden und alle Patienten für ein Follow-up erreichbar waren. Von den 24 Patienten mit einer persistierenden Fistel – als solches muss man den Zustand bezeichnen, denn ein wirkliches Fistelrezidiv nach definitiv abgeheilte Fistel stellt eine Rarität dar – wurde 15-mal ein Faden eingelegt (4-mal spontanes Durchschneiden, 10-mal sekundäre Spaltung, 1-mal Faden in situ). Die übrigen, wahrscheinlich ausgewählten Patienten wurden einem erneuten Flapverfahren zugeführt. Dieses führte bei 7 Patienten zu einer Heilung (78%). Immerhin traten bei 55% der Operierten (milde) Störungen der Stuhlkontinenz auf. Der verwendete Vaizey-Score mit einer Scala von 1–4 erscheint mir sehr grob und für eine differenzierte Kontinenzbeurteilung ungeeignet.

Zusammenfassend kommt die vorliegende Arbeit zu der Schlussfolgerung, dass ein erneutes Flapverfahren mit relativ guten Heilungschancen möglich ist. Das wussten wir auch aus älteren Publikationen mit Heilungsraten von 46–94% [1,

2, 3, 4, 8]. Sie bestätigt somit trotz methodischer Schwächen bekannte Ergebnisse: Ein erneuter Flap ist machbar und sinnvoll. Weitere Studien mit erhöhter Evidenz sind nicht zu erwarten. Hindernde Gründe sind die relative Seltenheit des Krankheitsbildes und der patientenbezogene individuelle Therapieansatz (Lokalisation der Fistel, Anzahl der Voroperationen etc.). Hauptproblem eines randomisierten Vorgehens wäre die Frage, was denn genau miteinander verglichen werden soll.

Tatsache ist, dass durch kontinentale Verfahren keine 100%ige Heilung garantiert werden kann, so dass ein relevanter Anteil der Patienten einem erneuten Therapieverfahren zugeführt werden muss, wenn eine Heilung angestrebt werden soll. Dazu ist sicherlich ein Flapverfahren möglich. Der Erfolg dürfte v. a. von dem Ausmaß der Voroperationen und lokalen Vernarbungen abhängen. Alternativen wie die Spaltung mit Rekonstruktion sind bei ausgeprägten Vernarbungen und hohen Fisteln mit einem hohen Inkontinenzrisiko im Falle eines Nahtbruchs behaftet. Hier kann ein passageres Stoma nicht ausgeschlossen werden und muss in die Aufklärung einbezogen werden. Auch Plugverfahren versprechen beim Rezidiv keine besseren Ergebnisse als beim Ersteingriff [6].

Die im angloamerikanischen Sprachraum favorisierten Methoden (Langzeitfadendrainage, „cutting seton“) dürften in Deutschland nur sehr schwer an die Patienten vermittelbar sein, da hier doch der Arzt eigentlich immer helfen kann, ohne zu schaden.

Insofern verbleibt wie so häufig in der Proktologie nur ein individuelles Vorgehen in Abhängigkeit von der subjektiven Beeinträchtigung des Betroffenen. Hier ist die Spannweite vom rein konservativen Vorgehen bei geringer Sekretion bis zu definitiver Spaltung unter Inkaufnahme einer relevanten Inkontinenzrate groß. Tatsache ist, dass eine Fistel nicht operiert werden muss: Bei ausreichender Drainage ist ein Rezidivabszess sehr unwahrscheinlich. Gleiches gilt für das Risiko der malignen Entartung! Man darf nicht vergessen, dass jeder weitere Eingriff die betroffenen, meist jüngeren und aktiv im Erwerbsleben stehenden Patienten für einige Wo-

chen von der Arbeit fernhält, so dass jeder Eingriff intensiv diskutiert werden muss. Auch der „sphinkterschonende“ Eingriff schadet dem Schließmuskel durch Narbenbildung. Weiterhin spielt der richtige Zeitpunkt für den Wiedereingriff eine große, wenn auch nicht abschließend geklärte Rolle. Übermäßiger Aktionismus, insbesondere großzügige Spaltungen, helfen dem Patienten wenig.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Ommer
End- und Dickdarm-Zentrum Essen
Rüttenscheider Str. 66, 45130 Essen
aommer@online.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Abbas MA, Lemus-Rangel R, Hamadani A (2008) Long-term outcome of endorectal advancement flap for complex anorectal fistulae. *Am Surg* 74:921–924
2. Athanasiadis S, Nafe M, Köhler A (1995) Transanaler rektaler Verschiebelappen (rectal advancement flap) versus Mucosaflap mit Internusnaht im Management komplizierter Fisteln des Anorectums. *Langenbecks Arch Chir* 380:31–36
3. Hossack T, Solomon MJ, Young JM (2005) Anocutaneous flap repair for complex and recurrent supra-sphincteric anal fistula. *Colorectal Dis* 7:187–192
4. Mitalas LE, Gosselink MP, Zimmerman DD, Schouten WR (2007) Repeat transanal advancement flap repair: impact on the overall healing rate of high transsphincteric fistulas and on fecal continence. *Dis Colon Rectum* 50:1508–1511
5. Ommer A, Herold A, Berg E et al (2011) S3-Leitlinie Kryptoglanduläre Analfistel. *Coloproctology* 33:295–324
6. Ommer A, Herold A, Joos AK et al (2012) Gore BioA Fistula Plug in the treatment of high anal fistulas – initial results from a German multicenter-study. *GMS Ger Med Sci* 10:Doc13
7. Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N et al (2005) Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum* 48:1337–1342
8. Zimmerman DDE, Briel JW, Gosselink MP, Schouten WR (2001) Anocutaneous advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum* 44:1474–1480

Früherkennung von Darmkrebs durch epigenetische Marker

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik sind anhand eines Mausmodells der Frage nachgegangen, welche epigenetischen Veränderungen in Darmtumoren zuerst auftreten. Die Wissenschaftler analysierten die epigenetischen Veränderungen im Erbgut einer Mauslinie, bei der das APC-Gen defekt ist. Dieses Gen dient als Bremse bei der Entstehung von Tumoren, bei vielen Darmkrebspatienten hat es jedoch seine Funktion verloren. In allen Proben aus Tumorzellen erkannten die Forscher dasselbe Muster aus über 13.000 epigenetischen Veränderungen. In gesunden Stammzellen des Darms fanden sie dieses Muster hingegen nicht. Da die Mäuse und damit auch ihre Tumoren zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als drei Monate waren, mussten die Veränderungen sich also schon bald nach der ersten genetischen Mutation im Gen APC in den Tumorzellen ausgebreitet haben. Den Wissenschaftlern zufolge führt also bereits die erste Mutation zur krankhaften Aktivierung zahlreicher Enzyme, die epigenetische Mechanismen kontrollieren. Bemerkenswerterweise entdeckten die Molekularbiologen große Teile des tumorspezifischen epigenetischen Musters nicht nur in der Maus, sondern auch im menschlichen Darmkrebsgewebe. Diese ersten epigenetischen Veränderungen könnten also als Marker dienen und die Früherkennung von Darmtumoren in Zukunft wesentlich vereinfachen.

Literatur:

Grimm C, Chavez L, Vildardell M et al (2013) DNA-methylome analysis of mouse intestinal adenoma identifies a tumour-specific signature that is partly conserved in human colon cancer. *PLoS Genetics* doi:10.1371/journal.pgen.1003250

Quelle: Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, www.molgen.mpg.de