

# Wirksamkeit und Sicherheit einer Botox-A-Injektion im Vergleich mit einer topischen Nitroglycerinsalbe bei der Behandlung chronischer Analfissuren

Eine prospektive randomisierte Studie

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 randomized study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2107–12.

**Fragestellung und Hintergrund:** In der vorliegenden Studie wird die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Botox-A-Injektionen mit topischen Nitroglycerinsalben bei der Behandlung chronischer Analfissuren (CAF) verglichen.

**Patienten und Methodik:** In der Studie wurden 50 ambulante Patienten mit CAF randomisiert, die entweder mit einer einzelnen Botox-Injektion (30 IU Botox®) oder topisch mit Nitroglycerinsalbe 0,2% zweimal täglich für 2 Wochen behandelt wurden. Bei einem primären Therapieversagen wurden die Patienten der anderen Behandlungsgruppe für weitere 2 Wochen zugeordnet. War die CAF auch nach 4 Wochen noch nicht abgeheilt, erhielten die Patienten eine Kombinationstherapie bestehend aus Botox und Nitroglycerin für zusätzliche 4 Wochen. Bei persistierender CAF in der 8. Woche wurde entsprechend der weiteren, individuellen Entscheidung des Untersuchers behandelt. Heilungsraten, Symp-

tome und Nebenwirkungen der Therapie wurden jeweils nach 2, 4, 8, 12, und 24 Wochen nach der Randomisierung dokumentiert.

**Ergebnisse:** Die Gruppe, die anfangs mit Nitroglycerin (13 von 25, 52%) behandelt worden war, zeigte im Vergleich mit der Botox-Gruppe (6 von 25, 24%) eine höhere Heilungsrate von CAF nach den ersten 2 Wochen der Behandlung ( $p < 0,05$ ).

Am Ende der 4. Woche war die CAF bei drei weiteren Patienten abgeheilt, die alle Nitroglycerin nach anfänglicher Botox-Injektion erhalten hatten. Milde Nebenwirkungen kamen bei 13 von 50 (26%) Patienten vor, von denen alle außer einem Nitroglycerin bekamen.

**Schlussfolgerung:** Nitroglycerinsalbe war der teureren und invasiven Botox-Therapie für die Primärheilung einer CAF überlegen, wenn auch mit häufigeren, jedoch milden Nebenwirkungen.

## Kommentar

Fruehauf und Kollegen untersuchten die Wirksamkeit von Botox-Injektion und die Applikation von Nitroglycerinsalbe bei der Behandlung chronischer Analfissuren. In den vergangenen Jah-

ren haben sich parallel einige Therapiemöglichkeiten etabliert, die in verschiedenen „Experten-Meinungen“ [1, 3, 6] und „Behandlungsrichtlinien“ [2, 5] zusammengefasst publiziert wurden und teilweise in ihrer Bewertung differieren. Ein Grund hierfür liegt in der

unterschiedlichen Definition der chronischen Analfissur. Zusätzlich liegt eine aktuelle und umfassende Cochrane-Analyse [4] zur Therapie der chronischen Analfissur vor.

In der vorliegenden Arbeit findet sich in den Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien eine erfreulich klare Definition der chronischen Analfissur, die alle relevanten morphologischen Veränderungen wie auch den zeitlichen Verlauf berücksichtigt. Um der Rationale der untersuchten konservativen Therapieoptionen Rechnung zu tragen, wäre ein Hinweis auf einen normalen bzw. erhöhten Sphinktertonus wünschenswert. Die Konzentrationen bzw. Dosierungen beider Präparate entsprechen denen in der Literatur. Das Studiendesign ist interessant gewählt: beim Versagen des primären Agens erfolgt ein Wechsel zum Alternativ-Präparat. Bleibt auch danach ein Therapieerfolg aus, kommt die Kombination beider Präparate zur Anwendung bzw. in einem vierten Behandlungsschritt eine nicht-spezifische, erfahrungsbasierte Therapie der Autoren („open therapy“), um schließlich bei erneutem Therapieversagen die Patienten einer Fissurektomie zuzuführen. Offen bleibt in der Beurteilung, wie die Heilung, und damit das Therapieziel definiert wird: Schmerzfreiheit der Patienten oder Abheilen des Ulkus mit vollständiger Re-Epithelialisierung des Anodermdefektes und Rückbildung der typischen Sekundärveränderungen. Eine Verkleinerung des Defektes wird dokumentiert, eine Wertung dieser Veränderungen unterbleibt jedoch im Ergebnisteil.

Berücksichtigt man die Anzahl der verschiedenen Therapiestrategien (Monopräparat, Alternativpräparat, die Kombination beider Präparate sowie die „open therapy“), dann erscheint

eine Probandenzahl von 50 für beide Studienarme gering. Am Ende der konservativen Therapie, d.h. nach 12 Wochen, finden sich 18% (n = 9) Therapieversager, von denen 2 Patienten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Es verbleiben demnach 14% der Probanden, die als Nonresponder eingestuft werden. Über die Gründe, weshalb diese Gruppe von Patienten nicht operativ behandelt wurde, finden sich keine Angaben.

Zusammenfassend bestätigen die Autoren die höhere Wirksamkeit einer Nitroglycerin-basierten konservativen Therapie (bei einer höheren Rate unerwünschter Nebenwirkungen) gegenüber einer wesentlich teureren und invasiven Behandlung mit Botulinum-Toxin-A. Für mich bleibt unklar, weshalb die Autoren, die eine Heilungsrate von 97% nach Fissurektomie bei chronischen Analfissuren zitieren, diese Therapieoption ihren Patienten nicht häufiger anbieten.

#### Literatur

1. Orsay C, et al. Practice parameters for the management of anal fissures: Dis Colon Rectum 2004;47:2003–7.
2. American Gastroenterological Association. AGA medical position statement: diagnosis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology 2003;124:233–4.
3. Prodigy Knowledge. Anal fissure, Newcastle: Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle, 2006: [http://www.cks.library.nhs.uk/anal\\_fissure](http://www.cks.library.nhs.uk/anal_fissure)
4. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database of Syst Rev 2006: CD003431.
5. Lund JN, et al. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. Tech Coloproctol 2006;10:177–80.
6. Acheson AG, Scholefield JH. Anal fissure: the changing management of a surgical condition. Langenbecks Arch Surg 2005;390:1–7.

*Dr. Alex Furtwängler,  
Freiburg i. Breisgau*