

Behandling af analfissurer

Nina Sonne Bundgaard, Kikke Kirsten Hagen & Andreas Nordholm-Carstensen



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Abdominalcenter K,
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2017;179:V05170384

En analfissur er en længdegående defekt i anodermen analt for linea dentata. Epidemiologien bag sygdommen er dårligt afdækket, men der er formentlig tale om en hyppig tilstand, der afficerer begge køn lige meget [1]. Den sande incidens er vanskelig at vurdere, da mange patienter ikke opsøger læge, og da sygdommen i flere tilfælde er selvlimiterende uden behandling. Analfissurer inddeles i: 1) akutte fissurer, som heler inden for seks uger på konservativ terapi, og 2) kroniske tilfælde, som er symptomgivende i mere end seks uger. Den typiske analfissur er lokaliseret i den posteriore (90%) eller den anteriore midtlinje. Atypiske, sekundære analfissurer kan ses i hele analkanalens cirkumferens og associeres med sygdomme som mb. Crohn, hiv, cancer, syfilis, tuberkulose, herpes og eksem samt traumer. Atypiske analfissurer bør udredes i generel anæstesi med podning og biopsi og vil ikke blive omtalt her. Andre differentialdiagnoser er den intersfinkteriske abscess (med konstant smerte og forhøjede infektionstal) og de lave intersfinkteriske fistler, hvor den indre åbning kan forveksles med en kronisk fissur og den ydre åbning med en *sentinel tag*.

DIAGNOSTIK

Analfissurer genkendes på de klassiske symptomer med defækationsrelaterede smerter. Disse beskrives af patienterne som at kvittere glasskår eller som krampeligende smerter, der persisterer i minutter til timer efter afføring. Det er ofte socialt invaliderende og kan medføre defækationsblokada og excessivt laksantiaforbrug. Nogle patienter har kun smerter efter defækation, mens andre tillige har neuralgiform smerteudstråling. Symptomerne kan være fluktuerende med symptomfrie perioder, hvilket kan vanskeliggøre diagnosen. En del

patienter oplever *soiling*, pruritus og hæmatokesi. Hæmatokesi skal desuden udredes if. de nationale guidelines [2].

En analfissur ses kun, når der ledes efter den. Den objektive undersøgelse udføres optimalt med patienten på et gynækologisk leje, hvor nates spredes og anus krænges ud, så anodermen og linea dentata kan inspiceres. Dette vil ofte udløse smerte. Rektaleksploration og anoskopi hos en vågen patient bør undgås, da dette er yderst smertefuldt. Den akutte analfissur ses som en overfladisk vulnerabel lineær defekt med skarpt demarerede kanter. Den kroniske analfissur danner en dybere defekt med indurerede kanter med en glat epitelialiseret overflade i bunden eller synlige tværgående fibre fra den interne sfinkter. En kronisk analfissur har ofte en *sentinel tag* (**Figur 1**), dvs. en ødematøs marisk i den anale ende af fissuren og evt. en hypertrofisk analpapil, som er en fibrøs polyp i den orale ende ved linea dentata. Epitelialiseringen i området kan danne et låg over fissuren og dermed en submukøs fistel, der retinerer detritus og giver pusafgang.

PATOFYSIOLOGI

De hyppigst udløsende årsager til analfissurer er forstoppelse, langvarig diarré, partus, overdreven analhygiejne og analkirurgi såsom mariskektomi og hæmoroidektomi. Den præcise patogenese er dog uklar, og flere tilfælde opstår idiopatisk. Den interne sfinkter er ofte hypertont, men om det øgede hviletryk er en medvirkende årsag til fissuren, en følge af fissuren eller en kombination, vides ikke [3]. En teori er, at analspasm fører til højt hviletryk i den interne sfinkter, hvilket medfører relativ iskæmi. Fissuren kan derved betragtes som et iskæmisk sår [4]. Den posteriore midtlinje har den dårligste perfusion i analkanalen, hvilket kan forklare den hyppige fissurlokalisering der [5]. I få tilfælde er den interne sfinkter hypo- eller normoton, f.eks. ved høj alder, hvor glatmuskulatur mister tonus. *Pascual et al* fandt ved manometri, at 68% havde hypertont intern sfinkter, og resten havde hypoton eller normal sfinktertonus [3].

BEHANDLING AF AKUTTE ANALFISSURER

Behandlingen stiler initialt mod at ophæve den udløsende årsag og dernæst sænke hviletrykket i den interne sfinkter, så perfusionen øges, og fissuren heler.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Analfissurer er en hyppig, benign sygdom, der er kendetegnet ved en lineær defekt i anodermen analt for linea dentata, oftest i den posteriore (90%) eller anteriore midtlinje (10%).
- ▶ De fleste tilfælde kan behandles konservativt, men der er høj recidivrate, hvis den udløsende årsag ikke elimineres. Injektion med botulinum type A-toxin og lateral intern sfinkterotomi er indiceret ved refraktær kronisk analfissur.
- ▶ Analdilatation frarådes pga. risiko for sfinkterskade og stor risiko for inkontinens.

Halvdelen af de akutte fissurer heler ved behandling med rigelig væske, motion, fiberholdig kost og evt. af-føringsregulering i form af *Psyllium*-frøskaller 15 ml \times 2 dagligt samt magnesiumoxid. Nogle analfissurer heler spontant uden behandling [6]. Den medicinske noninvasive lokalbehandling er diltiazemgel 2% eller glyceryltrinitratsalve 0,2%. Diltiazem blokerer kalciumfluks i glatmuskulaturen, hvorved den relaxeres. Glyceryltrinitratsalve inducerer relaxation via neurotransmitteren nitrogenoxid. I et Cochranereview af *Nelson et al* fandt man, at begge stoffer var lige effektive og gav en heling på ca. 49%. Glyceryltrinitrat har dog flere bivirkninger end diltiazemgel i form af takyfyksi og hovedpine (30%) [7]. Derudover er der 30-50% risiko for senrecidiv et år efter behandlingen [7, 8]. Standarddosis af begge præparater er 0,5 g \times 2 dagligt i 6-8 uger, og i studier har man ikke påvist forskel på effekten ved andre doser, eller hvis det injiceres [7].

Hydrokortisoncreme anbefales ikke, da helingen ved brug af den er dårligere end ved konservativ behandling [7].

BEHANDLING AF KRONISKE ANALFISSURER

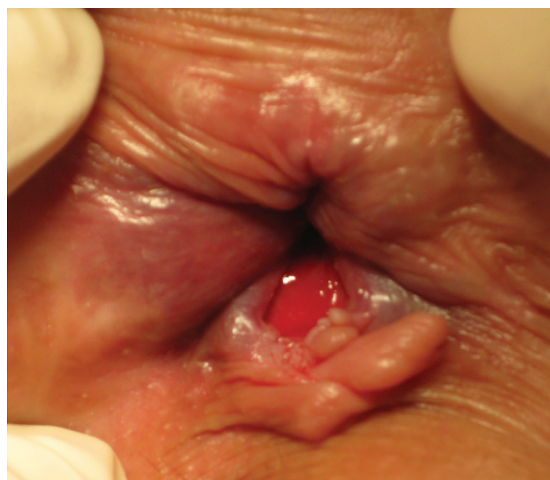
Behandlingen af de kroniske fissurer er baseret på de samme principper som de akutte analfissurer. Flere patienter søger først lægehjælp, når den akutte fissur er progredieret til et kronisk stadium. Derfor må der igen stiles mod at ophæve den udløsende årsag og påbegynde den medicinske noninvasive behandling med f.eks. diltiazemgel. Persisterer symptomerne trods disse tiltag og relevant medicinsk noninvasiv lokalbehandling i otte uger, kan patienten henvises til invasiv lokalbehandling i form af injektioner med botulinum type A-toxin.

Botulinum type A-toxin er et neurotoksin, som blokerer den perifere neuromuskulære transmission ved at hæmme den præsynaptiske frigørelse af acetylkolin i den neuromuskulære synapse. Dette fører til denervation af både glat og tværstribet muskulatur, indtil de motoriske endeplader er vokset ud igen. Virkningen indtræder efter dage til uger. Den maksimale effekt ses efter seks uger og varer i ca. 12 uger [9]. Behandlingen med botulinum type A-toxin kan gentages ved manglende eller begrænset effekt, men tidligst efter 12 uger pga. risiko for udvikling af neutraliserende antistoffer [10].

Der er adskillige studier af behandling af analfissurer med botulinum type A-toxin, men der er stor forskel på de anvendte procedurer, hvad angår både dosis (5-150 IE), injektionssted, og om proceduren er UL- eller palpationsvejledt. Den rapporterede helingsrate er 38-96% [8, 11, 12]. I Cochranestudiet af *Nelson et al* fandt de samme helingsrate på 49% ved injektion af botulinum type A-toxin som ved diltiazembehandling [7].

En metaanalyse fra 2016 [12] har vist, at helingsraten hverken er dosisafhængig eller afhængig af ind-

FIGUR 1



Kronisk analfissur med sentinel tag.

FIGUR 2



Palpatorisk vejledt injektion med botulinum type A-toxin, intenderet i interne sfinkter i 60 graders vinkel.

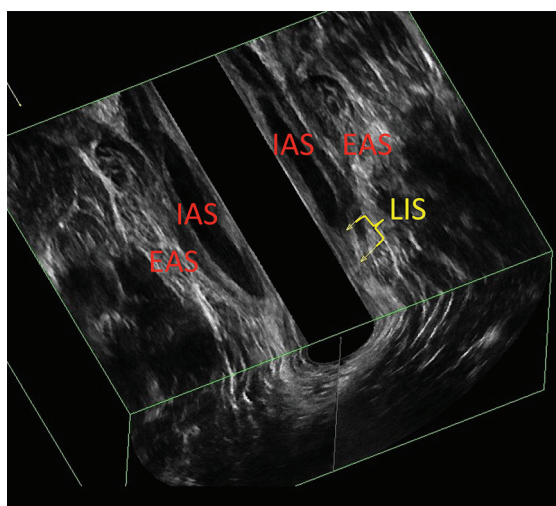
stikssted. Dette kan muligvis skyldes, at botulinum type A-toxin diffunderer ud i omgivelserne. Desuden er der ikke fundet signifikant sammenhæng mellem inkontinens og dosis [12]. Rationalet for at give botulinum type A-toxin i den interne sfinkter er at ophæve den interne sfinkters spasme og ikke hæmme knibekraften i den eksterne sfinkter.

På Abdominalcenter K, Bispebjerg Hospital, praktiseres proceduren palpationsvejledt, ambulant og uden anæstesi. Der injiceres 25 IE botulinum type A-toxin i den interne sfinkter ved kl. 3 og kl. 9 i en 60 graders vinkel i forhold til horisontalplanet mod den ipsilaterale natis. Dette er i et griseforsøg fundet at være den optimale vinkel [9] (**Figur 2**).

De typiske bivirkninger er temporær incontinentia minor (flatus) hos 10% [7]. Desuden er der en høj reci-

 **FIGUR 3**

Tredimensionalt endoanal UL-skanningsbillede af analkanalen efter lateral intern sfinkterotomi.



EAS = den eksterne analsfinkter; IAS = den interne analsfinkter; LIS = lateral intern sfinkterotomi med markering af myotomien.

divrate på 42-50% i forhold til lateral intern sfinkterotomi, hvor recidivraten er ca. 8% [7, 8, 11].

KIRURGISK BEHANDLING AF KRONISKE ANALFISSURER

Generelt er kirurgisk behandling mere effektiv end medicinsk behandling, men indebærer en risiko for varig inkontinens [13, 14].

Den primære kirurgiske behandling af behandlingsrefraktær, kronisk analfissur er lateral intern sfinkterotomi (LIS). Denne procedure kan også vælges som førstevalgsbehandling hos unge, normalvægtige, mandlige patienter med langvarig eller udtalt symptomatologi. Ved LIS deles den anale del af den interne sfinkter, men der er stor variation i, hvordan proceduren udføres både globalt og regionalt. Traditionelt deles sfinkteren til linea dentata, men et randomiseret prospektivt studie har vist, at lavere sfinkterotomi giver mindre grad af temporær inkontinens end almindelig sfinkterotomi 2% vs. 11%, men også langsommere heling. Studiet viste, at i gruppen med sfinkterotomi op til linea dentata fik 4% persisterende inkontinens, alle var kvinder [15]. På Abdominalcenter K, Bispebjerg Hospital, praktiseres lukket LIS UL-vejledt. (Figur 3) Beavers kataraktkniv indføres i den intersfinkteriske grøft ved kl. 3, og den anale del af sfinkter deles op til 5 mm hos kvinder og op til linea dentata hos mænd. De helt anale fibre er de vigtigste og de sværeste at få med. Submucosa efterlades intakt.

Op til 96% af analfissurerne er helet efter seks uger, men 6-9% af patienterne oplever incontinentia minor (flatus og soiling) og 1-4% har incontinentia major (fæces) [13, 14]. Åbne og lukkede LIS har vist sig at

være lige effektive og med lige stor risiko for inkontinens [13, 16]. LIS anbefales ikke til patienter med inkontinens, og risikoen for inkontinens er større hos ældre og adipøse patienter end hos yngre og normalvægtige. En anden postoperativ komplikation er absces og fisteldannelse med en incidens på 0-4% ved åben LIS og 0-2% ved lukket LIS [14].

Patienter med øget risiko for inkontinens kan tilbydes fissurektomi i kombination med behandling med botulinum type A-toxin. Helingen ved fissurektomi er dårligere (88%) end ved LIS og med en højere recidivrate på 12% samt 2% risiko for inkontinensgener [17]. En mulig komplikation er nøglehulsdeformitetsdefekt, som kan føre til fækal soiling [6, 16, 17]. Hos patienter uden sfinkterspasme kan analplastik overvejes. Dette er dog et større operativt indgreb, en del får soiling pga. huddække i analkanalen, og der er risiko for manglende heling og lapnekrose. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland anbefaler V-Y advancement-plastik hos patienter med hypoton sfinkter, men evidensen for dette er sparsom [8].

Manuel analdilatation anbefales ikke pga. 50% risiko for sfinkterskade og dermed risiko for inkontinens, og i 50% af tilfældene er analdilatation uden effekt [8, 16, 18, 19].

PERSPEKTIVERING

Generelt er patofysiologien og den optimale behandlingstilgang dårligt klarlagt. Flere prospektive, randomiserede studier er på vej om både den noninvasive medicinske behandling, behandling med botulinum type A-toxin og de kirurgiske teknikker, såsom LIS versus anokutane lapper. Nye medicinske præparater kommer til stadighed på markedet for at udfordre de etablerede præparater såsom diltiazem og glyceryltrinitrat, f.eks. evalueres et præparat med hibiscusekstrakt p.t. i Danmark i et randomiseret klinisk studie mod diltiazemgel (clinicaltrials.gov ID NCT02158013) til behandling af kroniske fissurer. Der findes tillige studier, hvor man p.t. søger at afklare, hvordan den medicinske behandling helt basalt appliceres bedst. Med de udløsende årsager til akutte analfissurer in mente er det formentlig svært at forhindre, at de overhovedet opstår. Fokus for kommende studier må derfor være på, hvordan vi forhindrer progression af den akutte, ofte selvlimiterende fissur til en kronisk tilstand. I denne forbindelse synes det at være oplagt at undersøge faktorer, der har indflydelse på sårheling, f.eks. rygning og biofilms betydning.

Perspektivet for fremtidige kirurgiske teknikker må selvsagt stille mod højeste helingsrate med lavest mulige inkontinensrisiko. Teknikker som laserbehandling og stamcelleinjektioner kan potentielt opfylde disse krav, men er fortsat for dårligt undersøgt til at kunne anbefales rutinemæssigt i denne sammenhæng.

KONKLUSION

Analfissurer heler ofte ved konservativ behandling. Førstevalgsbehandling er afføringsregulering og noninvasiv medicinsk lokalbehandling med diltiazemgel. Andenvalgsbehandling er injektioner med botulinum type A-toxin. Hos normalvægtige patienter med fuld kontinens kan der tilbydes LIS, som er en effektiv behandling, men med risiko for inkontinens. Et alternativ hos adipøse patienter og patienter med sfinkterskade er fissurektomi kombineret med injektioner af botulinum type A-toxin. Anal *advancement*-plastik kan tilbydes udvalgte patienter.

SUMMARY

Nina Sonne Bundgaard, Kikke Kirsten Hagen & Andreas Nordholm-Carstensen:

Treatment of anal fissures

Ugeskr Læger 2017;179:V05170384

Anal fissure is a common ailment, however, the pathophysiology and optimal treatment strategy is unclear. Anal fissures may be classified as acute or chronic. Acute fissures are effectively treated and prevented with conservative measures, whereas chronic fissures typically require medical or surgical therapy. Invasive interventions have superior healing rates compared with local medical therapies, but may cause persistent incontinence. New interventions are constantly introduced and may be of value in patients with high risk of incontinence, but more evidence is currently needed.

KORRESPONDANCE: Nina Sonne Bundgaard.

E-mail: ninasonnebundgaard@gmail.com

ANTAGET: 3. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. oktober 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Mapel DW, Schum M, von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol* 2014;14:129.
- DCCG's nationale retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer, 2015. http://dccg.dk/retningslinjer/20150505/2015_usprogram.pdf (26. jun 2017).
- Pascual M, Pera M, Courtier R et al. Endosonographic and manometric evaluation of internal anal sphincter in patients with chronic anal fissure and its correlation with clinical outcome after topical glyceryl trinitrate therapy. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:963-7.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. *Dis Colon Rectum* 1994;37:664-9.
- Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H et al. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989;32:43-52.
- Schlichtemeier S. Anal fissure. *Aust Prescr* 2016;39:14-7.
- Nelson R, Thomas K, Morgan J et al. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:3-5.
- Cross KLR, Massey EJD, Fowler AL et al. The management of anal fissure: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2008;10:1-7.
- Bhardwaj R, Drye E, Vaizey C. Novel delivery of botulinum toxin for the treatment of anal fissures. *Colorectal Dis* 2006;8:360-4.
- Naumann M, Carruthers A, Carruthers J et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX) across multiple indications. *Mov Disord* 2010;25:2211-8.
- Valizadeh N, Jalaly NY, Hassanzadeh M et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: randomized prospective controlled trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2012;397:1093-8.
- Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L et al. Botulinum toxin injection for treatment of chronic anal fissure: is there any dose-dependent efficiency? *World J Surg* 2016;40:3064-72.
- Wiley M, Day P, Rieger N et al. Open vs. closed lateral internal sphincterotomy for idiopathic fissure-in-ano: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2004;47:847-52.
- Garg P, Garg M, Menon GR. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:104-17.
- Elsebae MMA. A study of fecal incontinence in patients with chronic anal fissure: prospective, randomized, controlled trial of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy. *World J Surg* 2007;31:2052-7.
- Nelson R, Chattopadhyay A, Brooks W et al. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD002199.
- Schorragel IL, Witvliet M, Engel AF. Five-year results of fissurectomy for chronic anal fissure: low recurrence rate and minimal effect on continence. *Color Dis* 2012;14:997-1000.
- Herzig DD, Lu KC. Anal fissure. *Surg Clin North Am* 2010;90:33-44.
- MacDonald A, Smith A, McNeill AD. Manual dilatation of the anus. *Br J Surg* 1992;79:1381-2.