

Topisch gebruik van tocoferolacetaat versus nitroglycerine voor chronische anale fissuren

Referentie

Ruiz-Tovar J, Llaveró C. Perianal application of glyceryl trinitrate ointment versus tocopherol acetate ointment in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2022;65:406-12. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002120

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van topisch tocoferolacetaat in vergelijking met de standaard behandeling bestaande uit nitroglycerinezalf, op pijnstilling en genezing van chronische anale fissuren?

Achtergrond

Bij personen met constipatie kan passage van harde stoelgang de anale dermis beschadigen, met hypertonie van de sfincter tot gevolg. Daardoor kan een chronische anale fissuur ontstaan. De behandeling van chronische anale fissuren richt zich daarom op het verminderen van de overdruk in de sfincter waardoor de doorbloeding verbetert en de wonde kan helen. Alhoewel minder doeltreffend dan sfincterotomie (1), blijft een conservatieve behandeling eerste keuze omwille van de afwezigheid van ernstige ongewenste effecten, zoals fecale incontinentie (2). Naast hygiënische maatregelen (zoals zitbaden) worden vaak topische vasodilatoren zoals nifedipine, diltiazem en nitroglycerine voorgeschreven. Deze verminderen de druk in de sfincter en bevorderen de lokale bloedtoevoer. Niettegenstaande het bewijs van klinische winst op korte termijn is de kans op herval groot (1). Omwille van zijn vasodilaterende, anti-inflammatoire en wondhelende eigenschappen (3) lijkt topisch gebruik van vitamine E of tocoferolacetaat een nuttig alternatief te zijn (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: symptomatische chronische (minstens 6 weken) anterieure of posterieure anale fissuur ondanks hygiënische maatregelen (warme zitbaden, dieet rijk aan vezels, vezelsupplementen, veel drinken, gebruik van over-the-counterpijnstillers)
- exclusiecriteria: recidiverende anale fissuren, inflammatoire darmziekten, immunosuppressie, hiv, tbc, seksueel overdraagbare aandoening, zwangerschap of borstvoeding, jonger dan 18 jaar, voorgeschiedenis van hoofdpijn en hartziekte, intolerantie of contra-indicatie voor nitraten, geslotenhoekglaucoom
- uiteindelijke inclusie van 160 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 49,6 ($\pm 8,2$) jaar, 56% vrouwen; alle patiënten hadden anale pijn en 70% had rectaal bloedverlies; 92% had een posterieure fissuur.

Onderzoeksopzet

Monocenter gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- nitroglycerinegroep (n=80): met een vingerling tweemaal daags aanbrengen van 2,5 ml nitroglycerine 0,4% zalf (Rectogesic®) ter hoogte van het distale anale kanaal
- tocoferolacetaatgroep (n=80): met een vingerling tweemaal daags aanbrengen van 1 ml tocoferolacetaat (vitamine E) 100% olie (Filme Olio®)* ter hoogte van het distale kanaal
- beide behandelingen werden 8 weken volgehouden en gecombineerd met een vezelrijk dieet.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: anale pijn, gemeten op een VAS (0 tot 100 mm), na 8 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: heling (afwezigheid van anale pijn en anaal bloedverlies + epithelialisatie (volledige bedekking met huid of slijmvlies) van de fissuur bij klinisch onderzoek) na 8 weken behandeling; hervat (symptomen en aanwezigheid van anale fissuur bij klinisch onderzoek) 16 weken na het einde van de behandeling; zelfgerapporteerde therapietrouw
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: na 8 weken behandeling was de anale pijn gedaald van 75,9 (SD 25,2) tot 22,6 (SD 4,4) mm in de glycerinegroep en van 79,3 (SD 22,8) tot 9,8 (SD 1,4) mm in de tocoferolgroep; gemiddeld 10,9 mm (met 95% BI van 4,3 tot 18,6; $p=0,018$) meer daling in de tocoferolgroep
- secundaire uitkomstmaten: na 8 weken behandeling waren meer patiënten geheeld in de tocoferolgroep versus de glycerinegroep (86,3% versus 66,3%; $p=0,003$); 16 weken na het einde van de behandeling herviel 13,2% van deze patiënten in de glycerinegroep versus 2,9% in de tocoferolgroep ($p=0,031$).

*niet beschikbaar in België.

Besluit van de auteurs

Anale pijn was significant lager met tocoferolacetaatolie dan met nitroglycerinezalf na 8 weken behandeling. Tocoferolacetaatolie gaf ook significant betere resultaten wat heling en hervat betreft, 16 weken na het stoppen van de behandeling.

Financiering van de studie

Niet meegedeeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De randomisatie in deze RCT is waarschijnlijk correct uitgevoerd omdat er geen statistisch significante verschillen waren in karakteristieken tussen beide studiegroepen. Of men bij de randomisatie ook concealment of allocation respecteerde, wordt niet duidelijk vermeld. De auteurs voerden wel een powerberekening uit. Ze baseerden zich op hun niet-gepubliceerde ervaringen met gebruik van nitroglycerinezalf bij patiënten met een chronische anale fissuur. Hierbij stelden ze vast dat met nitroglycerinezalf anale pijn verminderd kon worden tot gemiddeld 20 ± 4 mm. Ze verwachtten hieruit dat met tocoferolacetaatolie de anale pijn na 8 weken behandeling zou dalen tot 10 mm, 10 mm meer dus dan met nitroglycerinezalf. Er waren 80 patiënten vereist per studiegroep om met 80% power dit verschil te kunnen aantonen. Door de keuze voor commerciële preparaten was er geen blinding van de deelnemers mogelijk. De verpleegkundigen, die gespecialiseerd waren in proctologie en die het effect moesten beoordelen waren wel geblindeerd. Alhoewel ze nifedipine als eerste keuze behandeling beschouwen kozen de auteurs toch voor nitroglycerine als comparator. Dat was een zuiver pragmatische keuze omdat nifedipinezalf niet gecommercialiseerd is en magistraal bereid moet worden. Vanuit wetenschappelijk perspectief hadden de onderzoekers beter gekozen voor een **dubbel placebo** opzet. We moeten ons wel realiseren dat door de associatie van hoofdpijn met nitroglycerine blinding waarschijnlijk wel moeilijk was geweest. Pijn wordt als primaire uitkomstmaat genomen omwille van het belang op vlak van comfort voor de patiënten en

omdat een vermindering in pijn vooraf gaat aan de histologische heling. Deze uitkomstmaten zijn echter niet gevalideerd. Acht weken therapie lijkt wel voldoende te zijn om te oordelen over therapeutische doeltreffendheid en 16 weken na het stoppen van de therapie lijkt voldoende om mogelijk herstel te evalueren. Jammer dat de anale sfincterdruk niet gemeten werd. Deze objectieve uitkomstmaat had belangrijk kunnen zijn om de resultaten van deze open-label studie correct te kunnen interpreteren. Tot slot voerden de onderzoekers een intention-to-treatanalyse uit maar door de ongelijke uitval in beide groepen (14 in de glycerinegroep en niemand in de tocoferolgroep) is het resultaat van deze analyse mogelijk sterk vertekend.

Beoordeling van de resultaten van de studie

Er is statistisch significant meer pijnstilling, meer heling en minder herstel in de tocoferolgroep dan in de nitroglycerinegroep. Voor heling (pijnstilling + epithelialisatie) kunnen we een NNT van 5 na 8 weken behandeling berekenen, maar hier moeten we meteen aan toevoegen dat dit voor de auteurs slechts een secundaire uitkomstmaat was. Zoals reeds aangehaald in de bespreking van de methodologie kan het gemeten voordeel van tocoferolacetaat wel te maken hebben met de 17,5% patiënten die wegens hoofdpijn de eerste twee weken van de studie stopten met nitroglycerinezalf. De auteurs stellen dat verhogen van de frequentie van 2x naar 3x daags wellicht betere resultaten had gegeven voor nitroglycerine. Ze gaan echter voorbij aan het feit dat dit nog meer hoofdpijn had kunnen veroorzaken, zeker in het begin van de behandeling. Over de precisie waarmee de medicatie werd aangebracht, kan gediscuteerd worden ('*about 1 ml*' en '*about 2,5 ml*'). Nitroglycerine voor rectaal gebruik is in België als geneesmiddel beschikbaar. De bijsluiter geeft aanwijzingen voor het aanbrengen van de dosis. In tegenstelling met wat in de publicatie beschreven staat, gaat het dan niet over 2,5 ml maar over 2,5 cm, wat beter afgemeten kan worden. Tocoferolacetaat aanbrengen is complexer, vermits het over een olieachtige vloeistof gaat. Aanbrengen zou met een injectiespuitje moeten gebeuren en dat is moeilijk zonder externe hulp. Er dient verder op gewezen te worden dat alle patiënten vóór en gedurende de studie hygiënische maatregelen moesten volgen. Het niet gevolgd hebben van hygiënische maatregelen vóór de studie was een exclusie criterium. Dat maakt dat de geïncludeerde patiënten als gemotiveerd beschouwd mogen worden om een bevestigde hardnekkige pathologie te lijf te gaan. Tot slot moet nog vermeld worden dat alle patiënten die de studie vroegtijdig verlieten of onvoldoende resultaat hadden met de behandeling doorverwezen werden naar chirurgie. Zonder verdere details te geven zou de anale fissuur bij al deze patiënten geheeld zijn na laterale sfincterotomie. De meerwaarde van chirurgie versus medicamenteuze behandeling werd nogmaals aangetoond in een recente meta-analyse (5).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de richtlijnen in Ebpraticenet treedt spontaan herstel van anale fissuren op bij 60-80% van de patiënten (6). Als de symptomen zich nog niet langer dan een maand voordoen, wordt spontaan herstel verwacht. Lokale verdovingsgel of -zalf voor en na de ontlasting kunnen de pijn verlichten. De toilethygiëne moet goed zijn. Warme zitbaden (40 °C) tweemaal per dag gedurende 15-20 min kunnen sfincterspasmen en pijn verminderen. Wat een medicamenteuze interventie betreft, beveelt Ebpraticenet een door de apotheker bereid preparaat met een calciumantagonist aan: diltiazem 0,8 g gemengd met emolliens (olie-in-water-emulsie) 40 g of nifedipine 60 mg gemengd met emolliens 30 g. Deze preparaten worden topisch aangebracht drie keer per dag gedurende een periode van 8 weken. In tegenstelling tot nitraatzalf veroorzaken deze preparaten geen hoofdpijn.

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met blindering van de effectbeoordelaars toont aan dat lokaal tocoferolacetaat ten opzichte van nitroglycerinezalf bij patiënten met chronische anale fissuren leidt tot meer pijnverlichting en heling. De grote uitval van patiënten behandeld met nitroglycerine speelt in het voordeel van tocoferolacetaat in deze relatief kleinschalige studie. Alhoewel zich momenteel praktische problemen stellen bij het anaal gebruik van tocoferolacetaat, openen de resultaten van deze studie mogelijkheden voor verder klinisch en galenisch onderzoek.

Referenties

1. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub3
2. 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(3):e104-17. DOI: 10.1111/codi.12108
3. Stanizzi A, Bottoni M, Torresetti M, et al. Topical use of α -tocopherol acetate in delayed wound healing. *Int Wound J* 2015;12:746-7. DOI: 10.1111/iwj.12265
4. Ruiz-Tovar J, Llaveró C. Perianal application of glyceryl trinitrate ointment versus tocopherol acetate ointment in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2022;65:406-12. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002120
5. Jin JZ, Bhat S, Park B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for anal fissure. *Surgery* 2022;172:41-52. DOI: 10.1016/j.surg.2021.11.030
6. Anale fissuur. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 28/03/2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2019.