

Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Analfissur

Version 1.0 – Januar 2020

AWMF- Registriernummer: 081-010

Inhalt

Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Analfissur	1
1. Informationen zum Leitlinienreport	5
1.1. Autoren des Leitlinienreports	5
1.2. Dokumente zur Leitlinie	5
1.3. Federführende Fachgesellschaft	5
2. Geltungsbereich und Zweck	6
2.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	6
2.2. Zielorientierung der Leitlinie	6
2.3. Patientenzielgruppe	6
2.4. Anwenderzielgruppe/ Adressaten	7
2.5. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, beteiligte Interessensgruppen	7
3. Methodologische Exaktheit	8
3.1. Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	8
3.1.1 Formulierung von Schlüsselfragen	8
3.1.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema	8

	3
3.1.3 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz	9
3.1.4 Bewertung der Evidenz.....	11
3.1.5. Erstellung von Evidenztabelle	17
3.2. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	17
3.2.1. Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung	17
3.2.2. Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes	18
3.2.3. Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden.....	18
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	18
4.1. Pilottestung	18
4.2. Externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen.....	18
5. Redaktionelle Unabhängigkeit.....	19
5.1. Finanzierung der Leitlinie.....	19
5.2. Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten.....	19
6. Verbreitung und Implementierung.....	20
6.1. Konzept zur Verbreitung und Implementierung	20
6.2. Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen.....	20

- 7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 21**
 - 7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status 21
 - 7.2. Aktualisierungsverfahren..... 21

- References 22**

1. Informationen zum Leitlinienreport

Der Leitlinienreport bezieht sich auf die S3-Leitlinie Analfissur, Version 1.0, 2019.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Dr. med. Lukas Marti, Dr. med. Sabrina Maria Ebinger

Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):

Kliniksekretariat Chirurgie

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstrasse 95

CH-9007 St. Gallen, Schweiz

Tel.: 0041(0)714941342

1.2. Dokumente zur Leitlinie

- Langversion
- Kurzversion
- Patientenleitlinie
- Leitlinienreport
- Englisch-sprachige Version (in Planung)

1.3. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)

Geschäftsstelle der DGK

Maienstr. 3

79102 Freiburg i. Br.

Tel. +49 (0)761 70 438 - 113

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Mit einer Lebenszeitinzidenz von bis zu 11% sind Analfissuren ein häufiges Problem in der medizinischen Versorgung. Die Lebensqualität der Patienten kann aufgrund starker Schmerzen deutlich eingeschränkt sein. Mögliche Komplikationen einer fehlenden oder inadäquaten Therapie können Abszesse, Fisteln oder Inkontinenz umfassen. Aufgrund dessen ist es wichtig, diagnostische und therapeutische Standards zu definieren, die effizient und sicher sind.

2.2. Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Optimierung und Standardisierung der Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Analfissur.

2.3. Patientenzielgruppe

Im Hinblick auf die Diagnostik von Analfissuren sind Patienten aller Altersgruppen mit Ausnahme von Kindern Zielgruppe der vorliegenden Leitlinie sowie Patienten mit primärer als auch sekundärer Analfissur. Hinsichtlich der Therapie bezieht sich die Leitlinie ausschliesslich auf Patienten mit einer primären Analfissur. Der Versorgungsbereich umfasst die ambulante, teilstationäre und stationäre Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung sowie die Primär- und fachärztliche Versorgung.

2.4. Anwenderzielgruppe/ Adressaten

Allgemein- und Viszeralchirurgen, Gastroenterologen, Dermatologen

Zur weiteren Information dient die Leitlinie allgemeinmedizinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten.

2.5. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, beteiligte Interessensgruppen

2.5.1 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Berufsgruppen:

Es wurde Experten aus allen Fachgruppen entsandt, welche sich eingehend mit der Diagnostik und Therapie der Analfissur beschäftigen. Die beteiligten Fachgesellschaften sind im Folgenden aufgelistet.

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK); **federführend**

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie (CACP)

Berufsverband der Coloproktologen Deutschlands (BCD)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Schweizerische Arbeitsgruppe für Koloproktologie (SAKP)

Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Koloproktologie (ACP)

Die Gesellschaft der Allgemeinmediziner, bzw. die DGf Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), wurde auch angefragt. Auf Grund fehlender Ressourcen, habe diese sich nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

2.5.2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten:

Es existieren keine Selbsthilfegruppen oder Patienten-Interessensvertretungen zum Krankheitsbild der Analfissur. Es erfolgte jedoch eine Korrekturlesung der Leitlinie durch einen medizinischen Laien (Frau L. Ebinger, Hünstetten, Deutschland).

3. Methodologische Exaktheit

3.1. Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

3.1.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Ziel der Leitlinie war die Beantwortung der folgenden Schlüsselfragen:

- Ätiologie, Pathogenese (Risikofaktoren) der Analfissur
- Diagnostik der Analfissur
- Konservative und operative Behandlung der akuten Analfissur
- Konservative und operative Behandlung der chronischen Analfissur
- Komplikationen der konservativen und operativen Therapien

3.1.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Bei der Erstellung wurden Leitlinien anderer Fachgesellschaften (*American Society of Colon and Rectal Surgeons, 2017*¹, *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2008*², *American College of Gastroenterology, 2014*³, *Spanisch Society of Gastroenterology, 2007*⁴) sowie ein italienisches Positionspapier⁵ und die deutsche S1-Leitlinie aus dem Jahr 2008 herangezogen.⁶ Diese wurden jedoch nicht als Evidenzquellen angesehen und dementsprechend wurden keine Empfehlungen aus diesen Leitlinien hergeleitet. Auf Grund dessen wurde die methodische Qualität dieser Leitlinien nicht nach DELBI⁷ bewertet.

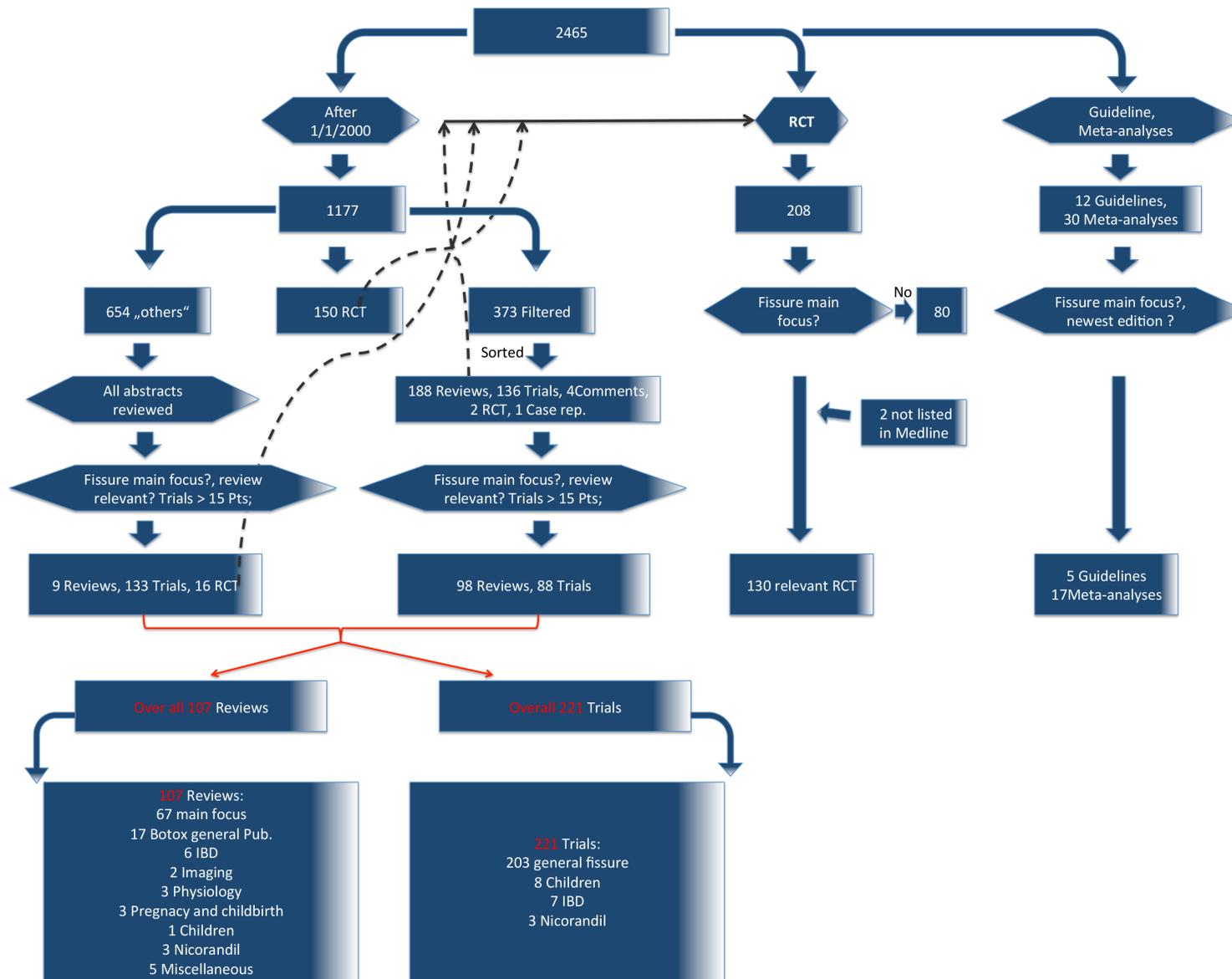
3.1.3 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Für die Erstellung der Leitlinie wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür wurde die Datenbank Medline (PubMed) durchsucht. Alle Studien, welche seit 1895 publiziert wurden, fanden Berücksichtigung. Stichtag der Recherche war der 16.02.2018. Die folgenden Suchbegriffe wurden verwendet: "fissure in ano"[MeSH Terms] OR ("fissure"[All Fields] AND "ano"[All Fields]) OR "fissure in ano"[All Fields] OR ("anal"[All Fields] AND "fissure"[All Fields]) OR "anal fissure"[All Fields]. Zudem wurde die Funktion *“related article”* angewandt um ein grösseres Datenvolumen zu erhalten. Alle *Abstracts*, welche auf diese Weise identifiziert wurden, wurden auf ihre Eignung für die Leitlinie überprüft. Die Recherche ergab insgesamt 2465 Literaturstellen, welche von 1895 bis 2018 veröffentlicht wurden. Ausgeschlossen wurde in diesem Schritt Studien, welche einen anderen Untersuchungsgegenstand als die (akute oder chronische) Analfissur hatten sowie Doppelpublikationen.

In einem zweiten Schritt wurden im Sinne einer hierarchischen Literaturrecherche alle Leitlinien, Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und RCT anhand des Volltextes ausgewertet. Bei 208 Studien handelte es sich gemäss *„Medline terms“* um eine RCT, welche eingeschlossen wurden, wenn sie mindestens zwei Therapie-Arme zur Therapie der Analfissur aufwiesen. Ausschlusskriterien für den Volltext-Review waren 1) nicht-randomisierte Studien 2) keine existierenden Daten zu den Endpunkten „Heilung“ und „Inkontinenz“ oder „Rezidiv“ 3) spezielle Patientencharakteristika (z.B. Kinder, sekundäre Analfissuren). 122 der eingeschlossenen RCT untersuchten chronische Analfissuren, 8 RCT bezogen sich auf die akute Analfissur. Bei 17 Studien handelte es sich um relevante Meta-Analysen; weiterhin fanden sich die obengenannten 5 Leitlinien. Dabei wurden ältere Versionen der gleichen Meta-Analyse bzw. Leitlinie oder solche, welche nicht die Analfissur als Hauptthema hatten, ausgeschlossen. (Abbildung 1/Tabelle 2 im Anhang)

Hinsichtlich der einzelnen chirurgischen Verfahren bestand z.T. eine eingeschränkte Datenlage, weshalb in einem nächsten Schritt Studien jeglichen Studiendesigns, welche die operative (und konservative) Therapie von chronischen Analfissuren untersuchten, und zwischen dem 01. Januar 2000 und dem Stichtag veröffentlicht wurden, einbezogen wurden. Alle in diesem Zeitraum veröffentlichten Reviews bzw. Übersichtsarbeiten zur Analfissur wurden ebenfalls gelesen. Diese Übersichtsarbeiten wurden, im Gegensatz zu den obengenannten Metaanalysen und zu den Studien, nicht als Grundlage zur Beantwortung von Fragen/Statements der Leitlinie verwendet. Dies, da diese Übersichtsarbeiten keine primären Ergebnisse enthalten. Die in den Übersichtsarbeiten gemachten Überlegungen flossen, falls sinnvoll, in die Leitlinie ein. Die detaillierten Ergebnisse der Literatur-Recherche sind im Diagramm nach dem System *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) dargestellt (Abbildung 1).

Abbildung 1: PRISMA Flow-Chart zur Literaturrecherche



Die Gültigkeit der Leitlinie wurde für 5 Jahre festgelegt; somit ist eine erste Überarbeitung für 06/2024 geplant.

3.1.4 Bewertung der Evidenz

Die Klassifikation von Evidenzlevel und Verzerrungsrisiko wurde entsprechend dem in Tabelle 1 dargelegten System des *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* in der Version von 2009 festgelegt.^{8 9} Die Bewertung der Evidenz fand durch methodenkritischen Lesen statt. Entsprechende Anmerkungen zu den einzelnen Arbeiten sind in den Tabellen im Anhang zum Leitlinienreport dokumentiert. Die Qualität der Studien ist in diesen Tabellen zum Einen, durch die Einteilung in randomisiert kontrollierte, vergleichende/nicht vergleichende und prospektive bzw. retrospektive Studien, wie auch die Informationen zu Patientenzahl, Ergebnissen und Follow-up ersichtlich. Zum Anderen, wurde die Qualität der Studien bezüglich Angaben zur Methodik, zu den Ergebnissen und zum Follow-up beurteilt. Als gut wurde die Qualität beurteilt, wenn die Angaben zur Methodik schlüssig waren, der Follow-up dokumentiert war und ersichtlich war, was mit aus der Studie ausgeschlossenen bzw. ausgeschiedenen Patienten passierte. Als Studienqualität beeinträchtigend wurden widersprüchliche Angaben in Methodik oder Resultaten, fehlende oder unklare Angaben zum Follow-up und unklare Angaben, wie die Ergebnisse erhoben wurden, gewertet. Die Empfehlungsgradierung wurde auf Basis des Diagramms in Abbildung 2 bestimmt (übernommen von www.awmf.org). Auf der Konsensuskonferenz wurde die Zustimmung zu den einzelnen Statements und Empfehlungen (Konsensstärke) gemäss Tabelle 2 kategorisiert. Bei mangelnder Evidenz wurden Statements und Empfehlungen auf der Grundlage des Diskurses unter den Mitgliedern der Leitliniengruppe beschlossen und als „Expertenkonsens (EK)“ gekennzeichnet. Die Empfehlungstärke lässt sich aus den abgestuften Formulierungen (*soll/sollte/kann*) entsprechend der Abbildung 2 ableiten.

Tabelle 1: Modifiziertes Schema der Evidenzgradierung nach Oxford (Version 2009), verfügbar unter www.cebm.net

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses	Empfehlungsgrad und Ausdrucksweise
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR” validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR” with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies	A = starke Empfehlung, (“soll”)
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval”j)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR” validated in a single population	Validating** cohort study with good” ” ” reference standards; or CDR” tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses	A = starke Empfehlung, (“soll”)
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts” “	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ” ” ” “	A = starke Empfehlung, (“soll”)
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies	B = Empfehlung (“sollte”)
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR” or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good” ” ” reference standards; CDR” after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way	B = Empfehlung (“sollte”)

					sensitivity analyses	
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research	
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	0 = Empfehlung offen, (“kann”)
3b	Individual Case- Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.	0 = Empfehlung offen, (“kann”)
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis	0 = Empfehlung offen, (“kann”)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles”	0 = Empfehlung offen, (“kann”)

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with
---	--

	statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.
“	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
“i	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into “derivation” and “validation” samples.
” “	An “Absolute SpPin” is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An “Absolute SnNout” is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
“i” i	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
” ” “	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the ‘test’ is included in the ‘reference’, or where the ‘testing’ affects the ‘reference’) implies a level 4 study.
” ” ” “	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are ‘significant’.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic)

Weitere Abkürzungen: SR= systematic review, RCT= randomized clinical trial

Abbildung 2: Evidenzlevel und Empfehlungsgradierung (übernommen von www.awmf.org)

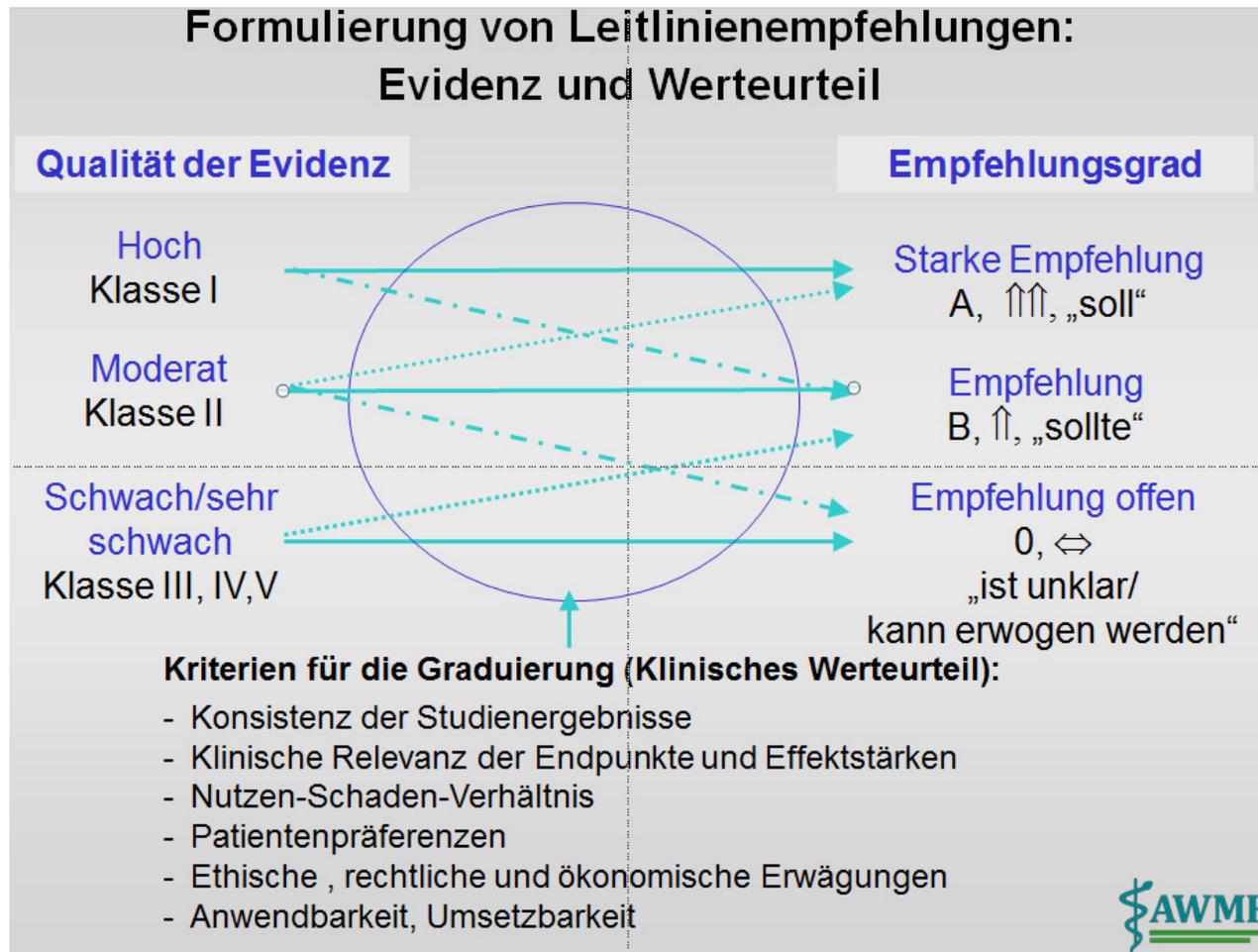


Tabelle 2: Graduierung der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Kein Konsens	< 50 % der Stimmberechtigten

3.1.5. Erstellung von Evidenztabelle

Die auf die oben beschriebene Weise ausgewählten Studien mit Ergebnissen zur Therapie der Analfissur sind in den Evidenztabelle (Tabellen 3-14 im Anhang) aufgelistet. Hierbei wurden die Parameter „*Studiendesign*“, „*Anzahl Patienten*“, „*Heilungsrate*“, „*Inkontinenzrate*“, „*Rezidiv bzw. Erfolgsrate*“, „*andere Komplikationen*“ sowie „*Follow-up*“, sofern in den Studie angegeben, erfasst.

3.2. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

3.2.1. Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Der Text und die Empfehlungen der Leitlinie wurden an der Konsensuskonferenz am 17.03.2018 in München im Rahmen des 44. Deutschen Koloproktologen Kongresses ausgearbeitet. Die Vorbereitung des Textes sowie die systematische Literaturrecherche wurden im Vorfeld durch den Erst-Autoren und die Letzt-Autorin (L.M. und S.E.) durchgeführt. Die einzelnen Schritte in der Literaturrecherche, die Studienauswahl und die Datenextraktion wurden durch diese dabei unabhängig voneinander durchgeführt und gegenseitig geprüft. Der Text des Manuskripts sowie alle abzustimmenden Empfehlungen wurden im Vorfeld den Mitgliedern der Leitlinien-Gruppe per E-Mail zur Vorbereitung zugesandt.

Bei der Konsensuskonferenz nahmen die Mitglieder der Leitliniengruppe sowie die abgesandten Vertreter der jeweiligen o.g. Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz teil. Alle Mitglieder verfügten über die gleiche Stimmberechtigung. Die Abstimmungen über die einzelnen Empfehlungen erfolgten innerhalb eines standardisierten Prozesses:

- Präsentation der Empfehlung
- Stellungnahmen aller Teilnehmer (Einzel-Umlaufverfahren)
- Moderierte Diskussion
- Einbringen und Diskussion von Änderungsvorschläge
- Formulierung und Abstimmung der Änderungen, ggfs. erneute Diskussion
- abschliessende endgültige Abstimmung

Die Abstimmungen erfolgten mittels Handzeichen. Diejenigen Mitglieder, welche nicht an der Konferenz anwesend sein konnten, gaben später schriftlich ihre Zustimmung. Zudem wurde nach Vorliegen der definitiven Fassung der Leitlinie noch die Anerkennung der Vorstände der Fachgesellschaften eingeholt.

Die Konsensuskonferenz wurde von der zertifizierte Leitlinienberaterin der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*, Frau Dr. Muche-Borowski, moderiert. Durch Frau Dr. Muche-Borowski erfolgte auch eine methodische Überprüfung der Leitlinie. Sämtliche Statements fanden eine mehrheitliche Zustimmung und in allen bis auf ein Statement (Statement 1) fand sich ein Konsens oder starker Konsens.

3.2.2. Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Die konservativen und operativen Therapien wurden eingehend bezüglich ihres Nutzens sowie möglichen Risiken und Nebenwirkungen diskutiert und bewertet. Das Ergebnis dieser Beurteilung wurde anhand eines Therapie-Algorithmus bei den chronischen Analfissuren dargestellt.

3.2.3. Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

Die Formulierung der Empfehlungen und die Vergabe von Evidenzgraden und/oder Empfehlungsgraden wurden anhand der vorliegenden Literatur getroffen und an der Konsensuskonferenz abgestimmt. Dies erfolgte anhand der in den Kapiteln 3.1.3 – 3.1.5 dargelegten Standards.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

4.1. Pilottestung

Eine Pilottestung der Leitlinie wurde nicht durchgeführt.

4.2. Externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die fertig gestellten Manuskripte (Langfassung, Kurzfassung, Leitlinienreport, Patientenleitlinie) wurden den Mitgliedern der Leitliniengruppe zur Kommentierung zugesandt. Von den Vorständen der Fachgesellschaften wurden alle Versionen geprüft und genehmigt.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1. Finanzierung der Leitlinie

Die Reisekosten und Aufwandsentschädigung für das Konsensustreffen in München im März 2018 für die zertifizierte AWMF Leitlinienberaterin, Frau Dr. Muche-Borowski, wurden von der DGK übernommen. Die DGK stellte des Weiteren den Leitlinienkoordinatoren einen Betrag von 5000 Euro für die Erstellung der Leitlinie zur Verfügung. Eine finanzielle oder anderweitig geldwerte Unterstützung durch kommerzielle oder industrielle Interessengruppen bestand nicht. Des Weiteren wurde der Inhalt der Leitlinie nicht durch andere Personen medizinischer Fachgruppen, welche nicht Teil der Leitliniengruppe waren, beeinflusst.

5.2. Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Erklärungen über mögliche Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der S3-Leitlinie Analfissur liegen von allen Mitgliedern der Leitlinien-Gruppe schriftlich vor. Die Erklärungen erfolgten anhand des Online-Formulars der AWMF (Stand 2018) und beinhalteten folgende mögliche Interessenskonflikte:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit
- Bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft
- (Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien
- Eigentümer- Interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)
- Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften

Die Original-Formulare sind bei den Leitlinienkoordinatoren hinterlegt. Der Inhalt der Erklärungen ist in tabellarischer Form im Anhang zum Leitlinienreport zusammengefasst. Gemäß der Selbstbewertung der Autoren besteht bei keinem Mitglied der Leitliniengruppe ein relevanter Interessenskonflikt. Als relevanter Interessenkonflikt wäre die Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat, Beratertätigkeit mit direktem

Zusammenhang zum Leitlinienthema oder finanzielle Interessen im Zusammenhang mit einem in Leitlinie erwähnten Produkt oder Verfahren gewertet worden. Es erfolgte zudem eine externe Beurteilung der potentiellen Interessenskonflikte durch Frau Dr. Mucbe-Borowski, welche ebenfalls keine themenbezogenen Interessenskonflikte respektive keine Notwendigkeit zum Ausschluss von bestimmten Abstimmungspunkten erfasste. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, kann die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die systematische Evidenzaufarbeitung sowie die Diskussion der Interessenerklärung während der Konsenskonferenz gesehen werden.

6. Verbreitung und Implementierung

6.1. Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Eine Publikation der Langversion der S3-Leitlinie Analfissur im Journal *Coloproctology* wurde vom Verlag zugesichert. Eine Veröffentlichung einer angepassten Form der Leitlinie in einem englisch-sprachigen, *Peer-reviewed* Journal ist geplant.

6.2. Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Nach unserem Ermessen bestehen keine organisatorischen und/ oder finanziellen Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte im Oktober 2019.

7.2. Aktualisierungsverfahren

Die vorliegende S3-Leitlinie Analfissur ist gültig bis 06/2024. Eine nächste Überarbeitung ist ab 10/2023 geplant.

Für die Einleitung des Aktualisierungsverfahrens ist Herr Prof. F. Hetzer, Zürich, Schweiz (Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie) zuständig.

Falls es in der Zwischenzeit zu relevanten neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen kommen sollte und die Aktualisierung einzelner Inhalte erforderlich ist, so können diese als *Addenda* publiziert werden.

Dementsprechende Hinweise können gerne an Herrn

Prof. Dr. F. Hetzer, Praxis Bellaria/Klinik im Park, 8038 Zürich, Schweiz (Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie) oder Herrn Dr. med. L. Marti/Frau Dr. med. S. Ebinger, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz (Leitlinienkoordinatoren) gerichtet werden.

References

1. Stewart DB, Sr., Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Diseases of the colon and rectum* 2017;**60**: 7-14.
2. Cross KL, Massey EJ, Fowler AL, Monson JR. The management of anal fissure: ACPGBI position statement. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2008;**10 Suppl 3**: 1-7.
3. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *The American journal of gastroenterology* 2014;**109**: 1141-1157; (Quiz) 1058.
4. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Hervas AJ, Vina LM, Ferrus JA, Ferrandiz J, Lopez-Rivas L, Rigau D, Sola I, Bonfill X, Pique JM. [Clinical practice guideline on the treatment of hemorrhoids and anal fissure (update 2007)]. *Gastroenterologia y hepatologia* 2008;**31**: 668-681.
5. Altomare DF, Binda GA, Canuti S, Landolfi V, Trompetto M, Villani RD. The management of patients with primary chronic anal fissure: a position paper. *Techniques in coloproctology* 2011;**15**: 135-141.
6. Raulf F, Meier zu Eissen J, Furtwängler A, Herold A, Mlitz H, Osterholzer G, Pommer G, Strittmatter B, Wienert V. Analfissur. [13.10.2010 19:38].
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) – Fassung 2005/2006 + Domäne 8. <https://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>. [13.10.2019].
8. Pox CP, Schmiegel W. [German S3-guideline colorectal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;**138**: 2545.
9. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. [13.10.19 2019].

Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Analfissur: Anhang

Version 1.0 – Januar 2020

AWMF- Registriernummer: 081-010

Inhaltsverzeichnis Anhang Leitlinienraport Analfissur:

Tabelle 1: Interessenskonflikt-Erklärungen	3
Tabelle 2: In der Leitlinie berücksichtigte relevante Metaanalysen und Guidelines	11
Tabelle 3: Evidenztabelle zur Behandlung der akuten Analfissur	13
Tabelle 4: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit Calciumantagonisten	20
Tabelle 5: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit Nitraten	29
Tabelle 6: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit Botulinumtoxin	56
Tabelle 7: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit anderen konservativen Massnahmen/Substanzen	77
Tabelle 8: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit Fissurektomie	87
Tabelle 9: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit Fissurektomie kombiniert mit Botulinumtoxin	95
Tabelle 10: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit Flap-Verfahren	100
Tabelle 11: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit lateraler Internus- Sphinkterotomie	109
Tabelle 12: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit Analdilatation	157
Tabelle 13: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur mit weiteren operativen Verfahren	163
Tabelle 14: Evidenztabelle zur Behandlung der chronischen Analfissur bezüglich zusätzlicher Resektion von sekundären Veränderungen	170
Tabelle 15: Zuordnung der Mitglieder der Leitliniengruppe	175

Tabelle 1: AWMF Interessenskonflikt-Erklärung

Interessenskonflikt- erklärungen	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautorenschaft	(Drittmittel für) Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Ebinger, S.	Nein	Nein	Nein	Buchkapitel. Thieme: Koloproktologie, Expertise. Analfissur. Buchkapitel Analfissur: DeGruyter Verlag; Manual für Koloproktologie der DGK.	Nein	Nein	Nein. (DGK: Mitglied)	Keine
Martí, L.	Organisati	Nein	Finanzielle	Buchkapitel	Technisches	Nein	Nein	Keine

Interessenskonfliktklärung	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	(Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Konferenz von Hämorrhoidenworkshops für Medtronic/Johnson&Johnson/AMI; gegen Bezahlung an den Arbeitgeber		Unterstützung von durch Dr. L. Marti organisierte Beckenboden-Symposien durch Medtronic, Johnson&Johnson	Analfissur. Thieme: Koloproktologie, Expertise. Buchkapitel Analfissur: DeGruyter Verlag; Manual für Koloproktologie der DGK.	Unterstützung im Rahmen einer Hämorrhoidenstudie; durch AIM/Johnson&Johnson, keine finanziellen Zuwendungen;		(DGK-Mitglied, Hauptdelegierter zur Erstellung der Leitlinie von der DGK aus.)	
Post, S.	Nein	Nein	Nein	Nein	(nur solche ohne gesonderte Finanzierung oder mit öffentlicher	Nein	Vorstand Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie Vorsitz Zertifizierungskommission Viszeral Deutsche	Keine

Interessenskonfliktklärung	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautorenschaft	(Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					DFG-Finanzierung)		Krebsgesellschaft Mitglied Lenkungsausschuss Leitlinien Onkologie	
Herold, A.	Nein	Nein	Firma Falk, MSD, Takeda (Vortrags-Honorar)	Nein	DeloRes-Studie, seit 2010, keine Zuwendungen, kein Bezug zur Leitlinie	Nein	DGK, Generalsekretär, Organisation Jahreskongress DGK	Keine
Schwandner, O.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter der CACP	Keine
Hetzer, F.	FMH (Berufsver	Nein	Lehrauftrag an der	Diverse wissenschaft	Nein	Aktienbesitz MRI	Leitlinienverantwortlicher der DGK.	Keine

Interessenskonfliktklärung	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautorenschaft	(Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	band der Schweizer Ärztinnen und Ärzte)		Universität Zürich	liche Publikationen		Gesellschaft Schaffhausen	Vorstand Schweizer Gesellschaft für Viszeralchirurgie Vorstand Schweizer Arbeitsgruppe für Koloproktologie	
Strittmatter, B.		Springer Verlag, bis 2016, keine Zuwendungen	Falk-Foundation 2015-18, Vortrags-Honorar	Buchartikel, keine Zuwendungen	Nein	Nein	BCD, Vorsitzender	Keine
lesalnieks, I.	Nein	Nein	Bundeskongress der Chirurgie, Nürnberg 2018 zum	Nein	Nein	Nein	DGK Mitglied, Leitlinienkommissionmitglied	Keine

Interessenskonfliktklärung	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	(Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Thema Fissurektomie					
Huth, M.	Nein	Update Europe (Transanale Irrigation)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nur Mitgliedschaft: ÖGCH, ESCP, DGK, ACP, ACP-ASSP; Delegierter der ACP für die Leitlinie	Keine
Schmidt-Lauber, M.	Nein	Keine Zuwendungen (wiss. Zeitschrift Coloproctology ohne Honorar)	Vorträge für BCD, DGK, DGVS, Intensivkurs Gastroenterologie Zu Hämorrhoiden	Coloproctology, gastrourologie, finanzielle Zuwendung nur für ein Thema ohne Bezug zur	BioCrohn; Icare: kein Bezug zur Leitlinie	Nein	Vertreter der DGVS, Mitgliedschaften: BCD; BDI; BNG; Marburger Bund	Keine

Interessenskonfliktklärung	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	(Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchfüh-rung klinischer Studien	Eigentü- mer- interessen (Patent, Urheber-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			, Fissuren etc. (Vortragshonorar und Reisekosten), CED-Nord, Gastroenterologisches Seminar Oldenburg, Falk-Seminare und Gastroforum (keine Honorare etc., Sponsoring	Leitlinie (Artikel über Antikoagulationen)				

Interessenskonfliktklärung	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	(Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			von wiss. Fortbildungen)					
Weyandt, G.	Nein	Nein	Kade, Falk, Meda Pharma Kein direkter Bezug, Medikamente für Proktologie	Nein	Nein	Nein	Leitlinien-Vertreter der DDG, Mitgliedschaften: DGDC, DGK	Keine
Ommer, A.	Nein	Springer „coloproctology“	Ja, Firma Takeda Diverse Kongresse	Ja. Coloproctology, Spinger (Chirurgisch	Nein	Nein	Mitglied VKRR, BCD, DGK; DGAV, CACP, BDC	Keine

Interessenskonfliktklärung	Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coautoren-schaft	(Drittmittel für) Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen, Funktion als Mitglied von Fachgesellschaften	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			(Reisekosten)	e Proktologie, Herausgeber), Thieme Expertise Koloproktologie				
Muche-Borowski, C	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DNebM, DGEpi	keine

Tabelle 2 In der Leitlinie berücksichtigte relevante Metaanalysen und Guidelines

(BT: Botulinum Toxin; CCA: Calciumkanal Antagonist; GTN: Glycerintrinitrat; LIS: Laterale Internus-Sphinkterotomie)

Autoren	Jahr	Zeitschrift	Titel	Bemerkungen
Guideline				
Alonso-Coello P et al. [10]	2008	Gastroenterol Hepatol	[Clinical practice guideline on the treatment of hemorrhoids and anal fissure (update 2007)].	Spanien
Altomare DF et al. [11]	2011	Tech Coloproctol	The management of patients with primary chronic anal fissure: a position paper.	Italien; <i>Positionpaper</i>
Cross KL et al. [67]	2008	Colorectal Dis	The management of anal fissure: ACPGBI position statement.	Association of Coloproctology of Great Britain and Irland
Stewart DB et al. [287]	2017	Dis Colon Rectum	Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures.	American Society of Colorectal Surgeons
Wald A et al. [305]	2014	Am J Gastroenterol	ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders.	American College of Gastroenterology
Metaanalyse				
Bobkiewicz A et al. [39]	2016	World J Surg	Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis.	Dosis BT
Chen HL, et al. [60]	2014	Tech Coloproctol.	Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials.	BT vs. LIS
Ebinger SM et al. [75]	2017	J Gastroenterol	Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials.	Network Metaanalyse zu operativen und medikamentösen Therapien
Garg P et al. [104]	2013	Colorectal Dis	Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis.	Inkontinenz nach LIS
Lin JX et al. [183]	2016	Dis Colon Rectum	Optimal Dosing of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Anal Fissure: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Optimale Dosis BT
Nelson R. [212]	2004	Dis Colon Rectum	A systematic review of medical therapy for anal fissure.	Erster Review zur medikamentösen Therapie von Nelson et al. in Dis Colon Rectum
Nelson RL et al. [214]	2017	Tech Coloproctol	A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure.	Aktueller Review zur Therapie der Analfissur von Nelson et al. in Tech Coloproctol
Nelson RL et al. [215]	2012	Cochrane Database Syst Rev	Non surgical therapy for anal fissure.	Cochrane Metaanalyse von Nelson et al. für die nicht chirurgischen Therapien

Nelson RL et al. [213]	2011	Cochrane Database Syst Rev	Operative procedures for fissure in ano.	Cochrane Metaanalyse von Nelson et al. für die chirurgischen Therapien
Sahebally SM et al. [257]	2018	Int J Surg	Anal advancement flap versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure- a systematic review and meta-analysis.	Anal advancement flap vs. LIS
Sahebally SM et al. [256]	2018	Colorectal Dis	Botulinum toxin injection vs topical nitrates for chronic anal fissure: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	BT vs. topische Nitrate
Sahebally SM et al. [255]	2017	Int J Surg	Oral versus topical calcium channel blockers for chronic anal fissure- a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Orale vs. topische CCA
Sajid MS et al. [261]	2013	Colorectal Dis	Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure.	Topisches Diltiazem vs. GTN
Sajid MS et al. [260]	2008	Colorectal Dis	Botulinum toxin vs glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis.	BT vs. GTN
Sajid MS et al. [258]	2008	Colorectal Dis	Comparison of surgical vs chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis.	LIS vs. chemische Sphinkterotomie
Sajid MS et al. [259]	2008	Int J Colorectal Dis	The efficacy of diltiazem and glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis.	Diltiazem vs. GTN
Shao WJ et al. [273]	2009	Int J Colorectal Dis	Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure.	BT vs. LIS

Tabelle 3: Studien zur Therapie von akuten Analfissuren.

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^δ	Komplikationen [#]	Bemerkungen
RCT													
Antropoli C et al. [18]	1999	141 142 283	tNif 0.2% tLido 1% & tHcort 1%	0.7				134(95%) ^s 71(50%)					Gute Kurzzeitstudie
Bacher H et al. [30] ^v	1997	12 ^v 12 ^v 24 ^f	tGTN 0.2% tXylo 2%	1	12(100%) 10(83%)			11(92%) ^s 5(42%)				4(20%) ^o 0	Für gemischtes Patientengut: - Komp.: Kopfschmerzen - Heilung signif. besser
Bornschein W. [40]	1987	10 ^v 12 ^v 22 ^v	6x250mg Aminosalicylsäure p.o./d 6x Placebo p.o./d	0.4	10(100%) 12(100%)			4(40%) 4(34%)					Gemischtes Patientengut. Orale Salicylate, allerdings sehr kurzer Behandlungszeitraum. Eingeschlossen 44 Patienten mit 52 Fissuren (sequenziell), ausgewertet 48 Fissuren, davon 22 akut und 26 chronisch
Chen J et al. [61]	1992	27 26 53	Topisch Solcoderm „Konservativ“	1	25(93%) 25(96%)	12	25(93%) 25(96%)	21(84%) ^s 9(36%)		3(12%) 5(36%)			Langzeit-FU: Resultate unklar
Chintamani et al. [62]	2009	50 50 100	„Frozen Finger“ Konservativ	3	50(100%) 50(100%)			35(70%) 8(16%)					Vermut. signif. keine Tests zur statistischen Signifikanz aufgeführt
Gaj F et al. [98]	2017	25 25 50	Anale Selbstmassage Anale Dilatatoren (Dilatan®)	0.25 1		6 6		20(80%) 15(60%)		1(4%) 5(20%)			Analer Schmerz: signif. Unterschied nach 6 Mte.
Gaj F et al. [99]	2006	20 20 40	Anale Dilatatoren (Dilatan®) tGTN 0.2%	1	20(100%) 20(100%)	3	20(100%) 20(100%)	18(90%) ^s 9(45%)		2(10%) 1(5%)	16(80%) 8(40%)		
Gaja F et al. [100]	2007	20 20 20	Neuer Dilatator konv. Schema Anale Dilatatoren(Dilatan®) Neuer Dilatator ohne Schema	1	20(100%) 20(100%) 20(100%)			18(90%) 18(90%) 19(95%)					

		60											
Gupta PJ et al. [126]	2008	25 25 50	Röte Chili Placebo	0.5	22(88%) 21(84%)								Cross-over: je 7 Tage: Signif. weniger Schmerz nach Placebo
Gupta PJ et al. [124]	2006	29 29 58	Warme Sitzbäder (+kons.Th) Keine Sitzbäder (+kons.Th)	1	27(93%) 25 (86%)			23(85%) 21(84%)				2 (7%) 0 (0%)	Komp: Erytematöser Ausschlag vom Sitzbad. Sitzbad: Zufriedenheit signif. besser
Jensen SL [155]	1987	30 30 30 90	15g „unprocessed bran“ 7.5g „unprocessed bran“ Placebo	12	25(83%) 25(83%) 25(83%)	18	25(83%) 25(83%) 25(83%)	21(84%) ^s 10(40%) 8(32%)		7(28%) 6(24%) 6(24%)			Alles geheilte Fissuren: Heilung=Ø Rezidiv nach 12 Mte; Rezidiv: Rückfall 6 Mte nach erneuter Heilung und Absetzen (18 Mte)
Jensen SL [156]	1986	35 33 35 103	2x(10g „bran“=Kleie + Sitzbad) tLigno 2% tHcort 2%	0.7	32(91%) 30(91%) 34(97%)			28(88%) ^s 28(85%) 18(60%)				0 0 1(3%)	1xHerpes genitalis nach tHcort.
Keighley MR et al. [166]	1981	34 37 71	LIS in Lokalanästhesie LIS in Vollnarkose	1	34(100%) 37(100%)	12	32(94%) 31(84%)	31(91%) 36(97%)	1(3%) 0	14(41%) ^s 0	17(50%) ^s 36(97%)	3(9%) 1(3%)	Komp.: Nachblutung oder Hämatom
McDonald P et al. [196]	1983	43 38 81	St.Mark's-Anal dilatator+kons. kons.: tLigno1%&Normacol	1.5	35(81%) 31(82%)	6	35(81%) 31(82%)	24(69%) 19(61%)			21(60%) 16(52%)		Heilung/Erfolg: Noch keine OP nach 6 Wo/Mte
Othman I [222]	2010	20 20 40	2x20 U Botox(je Seite Anus) 1x25 U Botox posterior	2		12		18(90%) 17(85%)		4(20%) 3(15%)	14(70%) 14(70%)	2(10%) 2(10%)	Komp.: Hämatom Fehlende Heilung: nicht ganz klar (2 oder 3 in Gr.2)
Salari M et al. [262]	2016	64 62 126	Eigelb in Anus gespritzt tGTN 0.2%	0.3	64(100%) 62(100%)							0 0	Sistieren der Blutungen (=Heilung) u. Sz mit Eigelb signif. besser
Ver- gleichend													
Pro- spektiv													
Frezza EE et al. [94]	1992	143 ^v 35 ^v 178 ^v	tLido, Sitzbad, Dilatator, Lax. LIS	3				124(88%) 35(100%)	0 0			0 0	Gemischtes Kollektiv. Ob prospektiv nicht eindeutig beschrieben.

													Wenn nicht geheilt, dann Übertritt zu LIS
Graziano A et al. [119]	2001	6 ^v 5 ^v 11 ^v	tGTN 0.25% Placebo	0.5	6(100%) 5(100%)	6	6(100%) 5(100%)	5(83%) 5(100%)		1(17%) 1(20%)		17/1°	*Komp.: Kopfschmerzen/ Synkope auf alle GTN Patienten(akute&chronische)
Nicht Vergleichend													
Prospektiv													
Digennaro R et al. [74]	2015	171 ^v	2xLevorag® Emulgel/d	1.3	168(98%)			110(64%)				(6%)°	*Komp.: Unangenehmer Geruch u./o. „Leaking“ in gesamtem gemischtem Kollektiv(akut&chronisch). Chronische Fissuren Arm1; Akute Fissuren Arm 2. Italienische "Wundercreme", Kurzzeit Outcome; wirkt v.a. bei akuten Fissuren. Bei chronischen Fissuren: Heilung <25%. Ruhedruck nach Therapie signif. tiefer
El Tinay Oel F et al. [76]	2005	13 ^v	tGTN 0.25%	1				11(85%)				(10%)°	*Komp.: Kopfschmerzen/Schwindel/Perianaler Pruritus bei chronischen u. akuten Fissuren zusammen angegeben
Emile SH et al. [80]	2017	33 32 65	Konserv. & tGTN 0.2%	1.5	30(91%) 30(94%)			12(40%) ^s 24(80%)				5(17%) ^s 13(43%)	Vergleich-Studie: Ansprechen auf tGTN bei akuten gegenüber chronischen Fissuren. Es zeigte sich eine

													deutliche, signif. Abhängigkeit der Heilungsrate in Abhängigkeit zur Zeitdauer der Symptome (<1 Mt 100%; >6 Mte 33%) Komp.: Kopfschmerzen. Hypotonien traten in 7-8 Patienten je Gruppe auf und waren nicht signif. verschieden.
Garrido R et al. [106]	2005	17 ^v	Gonyautoxin 100 IE (je ½ intersphinkter)	1	17(100%)	14		17(100%)	0	0		0	Akute und chronische Fissuren eingeschlossen, zunächst als randomisierte Studie, wegen hoher Wirksamkeit des Toxins nach 15 Patienten in offene prospektive Studie umgewandelt. Shellfish (Schalentiere, v.a. Muscheln) phytotoxin (Gonyautoxin) wirkt bei CAF ohne Inkontinenz, jedoch häufige Injektionswiederholungen. (2.3 Inj. pro Patient, Vorgehen nicht genau erklärt)
Hasegawa H et al. [144]	2000	16 ^v	tGTN 0.2%	2	16(100%)			13(81%)				3(19%)	Komp.: Kopfschmerzen, so dass die Therapie abgebrochen werden musste. Unklare Angaben bez. akuter Fissuren im weiteren FU.

Katsinelos P et al. [164]	2006	31	tNif 0.5%	2	30(97%)	23		23(77%)		4(14%)	19(63%)	2(7%)	Komp.: leichte Kopfschmerzen
Martellucci J et al. [195]	2017	162	Myoxinol	1	157(97%)	12		84(54%)		11(9%)		1(1%)	Symptomfrei nach 30 Tagen 103; 66%. Initial weitere Therapien benötigten 29; 19%. Von den Übrigen 127 benötigten 11 (=Rezidive) innerhalb 1 Jahr weitere Therapien. Komp.: Therapieabbruch wegen Pruritus
Rather SA et al. [247]	2010	93^v	tGTN 0.2%	1.5	86(92%)			54(63%)				82(49%)/15(9%) ^o	LIS für chronische Fissuren, Langzeit Resultate für tGTN unklar, da gemischte Pat.gruppen ^o Komp.:gemischtes Kollektiv: tGTN: Kopfschmerzen/ Hypotonie; cLIS: Hämatom u./o. Nachblutung.
Songun I et al. [286]	2003	66^v	tISDN 1%	2	66(100%)	12	66(100%)	61(92%)	0	8(12%)		7(7%) ^o	^o Komp.: Gemischtes Kollektiv: Kopfschmerzen, ein Patient brach deshalb die Therapie ab
Retro-spektiv													
Corno F et al. [66]	2009	7^v	tGTN 0.4%	3				14(58%) ^o				2(8%) ^o	^o Resultate gemischtes Kollektiv, 7 von 24 Fissuren akut. Komp.: Schwere Kopfschmerzen, so dass Therapieabbruch
Dessily M et al. [73]	2014	58^v	Sklerosierende Lösung ^o			23		53(91%)	3(3%) ^o	8(13%)		1(1%)/2(2%) ^o	58 akute, 51 chronische Fissuren. Unklar,

													wann Heilung beurteilt wurde. °Inkontinenz u.Komp: Resultate gemischt(chronisch&akut): Komp: Abszess/Nekrose
Fiducia G et al. [90]	2006	26 ^v	cLIS	2				40(89%)°					°Resultate gemischtes Kollektiv, 26 von 45 Fissuren akut
Porrett T et al. [242]	2003	74 ^v	tGTN 0.2%	1.5	50(68%)			31(62%)				11(8%)°	Kombinierte Studie akute&chronische Fissuren mit dem Ziel zu vergleichen, wie gut die Versorgung durch den Spezialarzt bzw. durch eine von diesem angeleitete Spezialistenpflege kraft ist. Diese waren bezüglich des Ergebnisses gleichwertig. °Komp.: für das gesamte gemischte Patientengut.
Ward DI et al. [308]	2000	4 ^v	tGTN 0.5%	? ^B	4(100%)	18		4(100%)	0	0		9 _{(86%)/5_(31%)}	Studie mit gemischtem Kollektiv (4 akute und 14 chronische Fissuren). °Komp.: In gemischtem Kollektiv: Kopfschmerzen/Anale Irritation, keines so stark, dass Studienabbruch nötig. ^B im Schnitt 1.9 Wochen bis Heilung. Vom Stillher prospektive

Die Tabelle 4 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur Therapie mit CCA.

Autor	Jahr	Patientenzahl*: n	Therapie	Kurz-FU (Mte) [†]	Kurz-FU: n(%) [~]	Lang-FU (Mte) [‡]	Lang-FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^δ	Komplikationen [#]	Bemerkungen
RCT													
Abd Elhady HM et al. [1]	2009	40 40 40 40 160	oLIS tDil 2% tGTN 0.2% 2xBotox 20U (je Seite IAS)	2		60		38(95%) 32(80%) 36(90%)	2(5%) 0 0 0	4(10%) 26(65%) 23(58%) 21(53%)		2(5%) 2(5%)/1(3%) 6(15%)/1(3%) 3(8%)	Heilungsrate: keine Angaben zu Botox. Inkontinenz für Flatus und temporär. Komp.: LIS: Infektion; tDil&tGTN: Kopfschmerzen/Hypotonie; Botox:Hämatom
Agrawal V et al. [3]	2013	30 30 30 90	Konserv. (tLido,oMetro,SB) „Konserv.“+2x20mg oNif „Konserv.“+tNif 0.2%	2				14(48%) ^s 23(76%) 27(90%)				0 3(10%)/1(3%) 1(3%)	Komp.: oNif: Kopfschmerzen/Knöchelödeme; tNif: Kopfschmerzen
Ala S et al. [8]	2012	36 25 61	tDil 2% tGTN 0.2%	2	36(100%) 25(100%)			33(92%) ^s 15(60%)				0 ^s 25(100%)	Komp.: Kopfschmerzen
Ala S et al. [7]	2016	29 34 63	tDil 2% lokal Captopril 0.5%	2	26(90%) 24(71%)							0 ^s 11(46%)	Komp.: Pruritus Bezl. Schmerzabnahme/Blutung per ano kein signif. Unterschied
Alvandipour M et al. [14]	2017	44 44 88	tDil 2% lokal Minoxidil 0.5%	2	44(100%) 44(100%)			22(50%) 23(52%)				2(5%) ^s 8(18%)	Etwa gleich gute Wirkung bezügl. Heilung, Zahlen aus Graphik extrahiert. Komp.: Juckreiz nach 1 Mt
Bielecki K et al. [38]	2003	22 21 43	tDil 2% tGTN 0.5%	2	22(100%) 21(100%)			19(86%) 18(86%)				0 7(33%)	Komp.: Kopfschmerzen (keine Signifikanz Berechnung)
Bulus H et al. [50]	2013	20 20 20 50	tIS5MN 0.2% tDil 2% tDil 2% & tIS5MN 0.2%	2	18(95%) 18(95%) 19(98%)			14(78%) 13(72%) 14(74%)				4(22%)/2(11%) 1(6%)/2(11%) 3(16%)/5(26%)	Komp.: Kopfschmerzen/Juckchen; zusätzl. 1x perianale Dermatitis bei tDil und 1x Erektile Dysfunktion bei

													Kombinationstherapie
Carroccio A et al. [55]	2013	80 81 161	tNif 0.3% + "sham" diet tNif 0.3% + "elimination" diet	2	80(100%) 81 (100%)			36(45%) ^s 56(69%)					Komplexe Studie, Weglassen von Milch/Weizen hilft bei der Heilung und bei Reexposition kommt es zum Rezidiv.
De Rosa M et al. [72]	2013	74 68 142	tNif 0.3% + Analdilatator LIS (not specified)	2				51(69%) ^s 60(88%)	0 2(3%)			1 _(1%) /2 _(3%) 1 _(1%) /1 _(1%)	LIS: signif. weniger Schmerzen/OP nötig nach Studienende (0 vs. 29(!)); Inkontinenz nur für Wind
Ezri T et al. [86]	2003	26 26 52	tNif 0.2% tGTN 0.2%	6		10 11		(89%) ^s (58%)		(42%) (35%)		(5%) ^s (40%)	Die Prozentangaben lassen sich nicht in absolute Patientenzahlen umrechnen, da diese offenbar nicht „intention to treat“ gerechnet sind und sich auf verschiedenen grosse Zahlen in der gleichen Gruppe beziehen. Komp.: Kopfschmerzen, Flushing
Gandomkar H et al. [101]	2015	49 50 99	tDil 2% + Dysport 150U LIS	6	49(100%) 50(100%)	12	49(100%) 50(100%)	37(76%) ^s 47(94%)	2(4%) ^s 8(16%)	5(10%) ^s 0	32(65%) ^s 47(94%)	18 _(37%) /3 _(6%) ^s 4 _(8%) /22 _(44%)	Injektion Botulinum Toxin in LA; LIS in Spinal-Anästhesie. Inkontinenz: kurz temporär in med. Gruppe, länger und bei 1 Pat. persistierend in LIS Gruppe. Komp.: Juckreiz/Urinverhalten
Giridhar CM et al.	2014	30 30	tDil 2% LIS (not specified)	1	26(87%) 27(90%)			23(88%) 27(100%)	0 0				Zwar 3 Mte nachkontrolliert,

[112]		60											aber keine genaueren Angaben
Golfam F et al. [116]	2010	65 55 120	tNif 0.5% Konserv.	1	60(92%) 50(91%)	12		42(70%) ^s 6(12%)		11(26%) 5(83%)	31(52%) 1(2%)	4(7%) 0	Komp.: leichte Kopfschmerzen
Golfam F et al. [115]	2014	65 65 130	tNif 0.5% oNif 3x10mg.	1	60(92%) 59(91%)	6		42(70%) ^s 24(49%)		4(7%) 3(5%)		4(7%) ^s 5(8%) ^s /25(42%)	Komp.: Kopfschmerzen und bei oNif: Flushing
Ho KS et al. [150]	2005	44 48 44 136	oNif 2x20mg ret. oLIS (dentate line) Tailored oLIS (apex fissure)	4	43(98%) 48(100%) 43(98%)			7(16%) ^s 46(96%) 42(98%)		4(16%) ^s 0 1(2%)		4(9%) 0 1(2%)	Komp.: oNif: Kopfschmerzen; tailored LIS: Abszess, med. behandelt. Wexner Inkontinenz Score nicht unterschiedlich. Aufgeführt sind: - Als Geheilte, die Pat., welche nach 4 Mte geheilt waren ohne zusätzliche Therapie/randomisierte Gruppe; -Als Rezidive, die Pat welche innerhalb von 4 Mte von den zwischenzeitlich Geheilten unter den komplett behandelten Patienten rezidierten.
Jawaid M et al. [154]	2009	40 40 80	tDil 2% tGTN 0.2%	2				31(78%) 33(83%)	0 1(3%)			9(23%) ^s /1(3%) ^s 27(88%) ^s /5(13%) ^s	Komp.: Kopfschmerzen/Schwindel
Jonas M et al. [158]	2001	24 26 50	oDil 2x60mg tDil 2%	2				9(38%) 17(65%)				8(33%) ^s 0	Komp.: Nebenwirkungen, wie Kopfsz, Übelkeit
Katsinelos P et al. [165]	2006	32 32 64	oLIS tNif 0,5%	2	32(100%) 31(97%)	20.5 19	32(100%) 30(94%)	32(100%) 31(97%)	4(13%) 0	0 2(7%)	32(100%) 28 (88%)	2(6%) ^s / 6(19%) ^s /5(16%) ^s /5(16%) ^s	Inkontinenz: permanente Flatus-Inkontinenz. Komp.: Anale Irritation/Kopfschm

													erzen/"Flushing"
Khaledifar B et al. [169]	2015	36 36 72	tNif 0.3% tISDN 0.2%	0.7	35 (97%) 35 (97%)			27(77%) ^S 18(55%)				2 _(6%) /1 _(3%) ^S 15 _(43%) /2 _(6%)	Komp.: Kopfschmerzen/ Übelkeit
Khan MS et al. [171]	2017	92 92 184	tDil 2% tGTN 0.2%	1				74(80%) ^S 57(62%)					Kopfschmerzen werden zwar nach tDil als weniger häufig bezeichnet, aber keine Resultate dazu gezeigt. Erfolg der Therapie hängt zusätzlich signif. ab von Krankheitsdauer
Kocher HM et al. [175]	2002	31 29 60	tDil 2% tGTN 0.2%	2	25(81%) 26(90%)	3		8(25%) 12(41%)		0 2(7%)		8(26%) ^S 17(59%)	Komp: Kopfschmerzen. Autoren schliessen auf gleiche Effektivität, da fast geheilte Fissuren mit in der Auswertung genommen und diese zusammen mit den komplett geheilten je gleich viele waren.
Mustafa NA et al. [208]	2006	10 10 20	oNif 2x20mg tGTN 0.2%	2				5(50%) 5(50%)	0 0	1(10%) 0		1(10%) 3(30%)	Komp.: Kopfschmerzen
Pardhan A et al. [225]	2014	30 30 60	tDil 2% tGTN 0.2%	0.5	30(100%) 30(100%)							0/2(7%) ^S 12(40%) 1(3%)	Keine Heilung wegen kurzer Nachbeobachtung. Signif. besser Symptomkontrolle (Excellent in 15 bzw. 5 Patienten) nach tDil. Komp.: Kopfschmerzen/ Lokale Irritation
Perrotti P et al. [237]	2002	55 55 110	tNif 0.3%+tLido 1.5% tHcort 1% +tLido 1.5%	1.5	55(100%) 55(100%)	15		52(95%) ^S 9(16%)		3(5%) 5(9%)		1(2%) 3(5%)	Komp.: Nur lokale Rötung, sonst keine beschrieben
Samim M et al. [264]	2012	60 74 134	Botox 20U Inj+Placebo cream tDil 2%+Placebo Inj.	3	52(87%) 67(91%)	39		26(43%) 32(43%)	6(10%) 14(19%)	7(12%) 13(18%)	19(32%) 19(26%)	1(2%) 11(15%)	Komp.: Juckreiz, führte bei 2 Patienten zur

													Therapie Beendung
Sanei B et al. [266]	2009	51 51 102	tDil 2% tGTN 0.2%	3				45(88%) ^s 36(71%)				0/2(4%) ^s 30(59%)/0	Komp.: Kopfschmerzen/Pruritus. Grosser Teil (25%) der tGTN Gruppe wurde wegen Kopfschmerzen operiert
Shrestha SK et al. [275]	2017	45 45 90	tNif 0.5% tGTN 0.2%	2	43(96%) 42(93%)	6		33(77%) ^s 21(50%)		6(24%) ^s 5(18%)		3(7%) ^s 7(17%)	Komp.: Kopfschmerzen, so dass Therapie aufgegeben wurde
Shrivastava UK et al. [276]	2007	30 30 30 90	tDil 2% tGTN 0.2% Placebo	1.5				24(80%) ^s 22 (73%) 10 (33%)		3(13%) ^s 7(32%) 5(50%)		0 20(67%) 0	Komp.: Kopfschmerzen, dazu keine statistische Analyse
Vaithianathan R et al. [302]	2015	45 45 90	tDil 2% LIS (not specified)	1.5	45(100%) 45(100%)			32(71%) 43(96%)	0 0			2(4%) 2(4%)	Komp.: tDil: Kopfschmerzen und „Flushing“ (je 1); LIS: 2 Abszesse, die operiert wurden. Keine statistische Analyse zur Heilungsrate
Ver- gleichend													
Pro- spektiv													
Araujo SE et al. [19]	2010	30 30 60	tDil 2% tBetanechol 0.1%	2	30(100%) 30(100%)	23		16(53%) 15(50%)		4(13%) 4(13%)		3(9%) 1(3%)	Komp.: je 1x Kopfschmerzen, bei tDil zusätzlich 1x Flushing/. Perianalvenenthrombose; je ein Patient/Gruppe stoppte Therapie.
Carapeti EA et al. [53]	2000	15 15 30	tDil 2% tBetanechol 0.1%	2	15(100%) 14(93%)			10(67%) 9(60%)				0 0	Komp.: Nebenwirkungen, im Speziellen Kopfschmerzen
Gil J et al. [109]	2010	205	tGTN 0.2% tDil 2% 25 U Botolinum toxin (not specified)	2	65 59 63			35(54%) 31(53%) 32(51%)					Hauptaussage: Wenn Pressure-Index(Druckanstieg im Verhältnis

spektiv													
Ansaloni L et al. [17]	2002	21 ^{oo}	Oral Lacidipine 6mg	2	20(95%)			19(90%)				1(5%)	Komp: Therapieabbruch wegen Doppelbilder. 5 akute Fissuren eingeschlossen
DasGupta R et al. [68]	2002	23	tDil 2%	3	23(100%)	5		11(48%)		0		0	Keine Komplikationen/N ebenwirkungen berichtet. Von 8 mit tGTN vorbehandelten, heilten 6 (75%)
Farouk R [87]	2014	612 141	Algorhythmus: 1. tDil 2% 2. Fissurektomie & 100UBotox			24		471(77%) 129(91%)	11(8%)	26(20%)		30,5%/92,(19%)	Komp.: tDil: Kontaktdermatitis/ Juckreiz. Inkontinenz für Flatus transient. FisE unter Vollnarkose
Fernandez Garcia MI et al. [88]	2009	70	tDil 2%	2				34(48%)				24(30%)	Kompliziert konstruierte Studie; teils bis 1 Jahr behandelt, meistens 8 Wochen. Komp.: Nebenwirkungen davon 1x (1%)Allergie(Ther apieabbruch); 6(9%) Kopfschmerzen; 10 (14%) Juckreiz, davon 3: Therapieabbruch
Griffin N et al. [122]	2002	47	tDil 2%	2	46(98%)			22(48%)				1(2%)	Nur Patienten, welche erfolglos mit tGTN vorbehandelt wurden, davon fast 50% geheilt. Komp.: 1 allergische Reaktion mit Beendigung Therapie. Ca. 1 Viertel hatte vermehrten Juckreiz.

Griffin N et al. [123]	2004	54	tGTN 0.2%(30) oder tDil(24)	2	39(72%)			27(69%)					Studie zur Erfassung der Lebensqualität, nicht genau ausgewiesen, mit welcher Therapie wie viele heilten.
Knight JS et al. [174]	2001	71	tDil 2%	2	69(97%)	8	41(58%)	51(74%)		14(34%)		4 ^(6%) /1 ^(1%)	Komp.: Perianale Dermatitis/Kopfschmerzen. Längerer FU unübersichtlich, da viele verschiedene Therapien eingebaut
Lysy J et al. [188]	2006	473	Algor.	4	455(96%)	47		384(84%)			153(34%)		Kompliziert konstruierte Studie. Viele erneute medikamentöse Therapien, am Ende der Studie waren 323 konservativ geheilt. Dokumentiert mit LIS operiert nach der langen Zeit: 61 Patienten der initial medikamentös Geheilten. Keine Angaben zur Inkontinenz
Placer C et al. [241]	2007	100	tDil 2%	2				62(62%)				2 ^(2%) /3 ^(3%)	Wenn VAS für Sz nach 1 Woche < 4, dann heilte die Fissur in 95%; wenn darüber, dann in 9%. Komp.: Kopfschmerzen/Juckreiz
Retro-spektiv													
Canelles E et al. [51]	2015	171	tDil 2%			12	166(97%)				85(51%)	1 ^(1%) /3 ^(2%)	Nachkontrollen nicht ganz klar, auf jeden Fall

													klinisch und telefonisch, ob beide genau nach 1 Jahr unklar.
Nash GF et al. [210]	2006	139	tDil	1.5		26	112(81%)	76(68%)			46(41%)	24(21%)	Als Heilung wird gewertet, wenn die Patienten das Resultat bei der Befragung als Erfolg einschätzten. 66 Patienten benötigten erneut eine Therapie. Die verbliebenen wurden als Langzeiterfolg gewertet. Komp.: Diverse Nebenwirkungen, Juckreiz war die Häufigste. Nur 6 stoppten die Therapie wegen Nebenwirkungen.

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

†Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

‡Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

§Lange bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben > 2Monate, sonst unter:†

^Rezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

øErfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

#Andere relevante

§Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

°In der ganzen Studie gemischte Zahlen/Ergebnisse bei einem Anteil an chronischen u. akuten Fissuren

tNif:Topisch angewandtes Nifedipin (Calciumkanal Antagonist); tDil: topisches Diltiazem; tLido: Topisches Lidocain; tISDN: topisches Isosorbite Dinitrat; tIS5MN: topisches Isorbit 5Mononitrat; tGTN: topisches Glycerintrinitrat(=Nitroglycerin); oMetro: oral Metronidazol, oNif: orales Nifedipin; SB: Sitzbad, Konserv.: Konservative Therapie; LIS: Laterale Internus-Sphinkterotomie; oLIS: offene Laterale Internus Sphinkterotomie; pneuDil: pneumatic Dilatation; Algor.: tISDN 1.25mg (Kopfsz: Nifedipin 0.2%);1.n. geheilt 0.2% Nifedipin;2.n. geheilt: 20U Botox.

Komp.:Komplikationen; IAS:Muskulus sphinkter anni internus; Mt/Mte:Monat/Monate; signif.:signifikant; Inj.: Injektion; Pat.:Patient(en); FU: Follow-up; LA: Lokalanästhesie.

Die Tabelle 5 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur Therapie mit Nitraten.

Autor	Jahr	Patientenzahl*: n	Therapie	Kurz-FU (Mte) [†]	Kurz-FU: n(%) [~]	Lang-FU (Mte) [‡]	Lang-FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^δ	Komplikationen [#]	Bemerkungen
RCT													
Abd Elhady HM et al. [1]	2009	40 40 40 40 160	oLIS tDil 2% tGTN 0.2% 2xBotox 20U (je Seite IAS)	2		60		38(95%) 32(80%) 36(90%)	2(5%) 0 0 0	4(10%) 26(65%) 23(58%) 21(53%)		2(5%) 2(5%)/1(3%) 6(15%)/1(3%) 3(8%)	Heilungsrate: keine Angaben zu Botox. Inkontinenz für Flatus und temporär. Komp.: LIS: Infektion; tDil&tGTN: Kopfschmerzen/Hypotonie; Botox:Hämatom
Ahmad J et al [4] [∞]	2007	25 [∞] 25 [∞] 50 [∞]	tGTN 0.2 tligno 5%	2	25(100%) 25(100%)	6	23(92%) 22(88%)	20(80%) ^s 8(32%)		8(40%) 3(38%)		17(68%) ^s 7(28%)	9 akute/16 chronische pro Gruppe. 6 Mte: Keine Angaben, ob die Rausgefallenen geheilt waren. Komp.: Kopfschmerzen
Ala S et al. [8]	2012	36 25 61	tDil 2% tGTN 0.2%	2	36(100%) 25(100%)			33(92%) ^s 15(60%)				0 ^s 25(100%)	Komp.: Kopfschmerzen
Altomare DF et al. [12]	2000	68 64 132	tGTN 0.2% Placebo	1.5	67(99%) ^ζ 64(100%) ^ζ	12	26(90) ^Æ	29(43%) ^ζ 31(48%) ^ζ		5(19%) ^Æ		23(34%) ^s 5(8%)	^ζ Nur lost to FU als Austritt aus Studie gewertet. 4 Wochen Therapie hatten nur: 59/60 Patienten. ^Æ Langzeitresultate nur für geheilte in tGTN Gruppe. Komp.: Kopfschmerzen
Arslan K et al. [25]	2013	122 125 247	tISDN 0.25% LIS subkutan(≈closed?)	2	105(86%) 102(82%)	12	105(86%) 102(82%)	81(77%) ^s 98(96%)	0 6(6%)	5(5%) 1(1%)	76(72%) ^s 98(96%)	7(7%) 15(14%)	OP in LA. Inkontinenz: ausgeprägt mit Wexner Inkontinenz Score von 8-12. Nach 6 Mte deutlich gebessert. Komp.:

													tISDN: Kopfschmerzen, LIS: 4 Hämatom, 7 Blutung, 4 Urinverhalt
Asim M et al. [27]	2014	21 20 40	Botox 20U (3/6 Uhr in IAS) Botox 20U ("")>N 0.2%	3	18(86%) 15(75%)			12 (57%) 10 (50%)	3(14%) 0			1(5%) 15(75%)	Mit Fissur Grading: 1: Sphinkter sichtbar, 2: Sphinkter weit exponiert, 3: Fissur mit unterminierenden Rändern, 4: Fistel. Komp.: Kopfschmerzen: bei 4 Pat. der GTN Gruppe schwergradig. 1 Pat., in der Botox Gruppe: Dieser hatte schon vor Therapiebeginn Kopfschmerzen. Inkontinenz: transient für Flatus nach 6 Wochen
Aslam MI et al. [28]	2014	30 30 60	tGTN 0.2% oLIS	1.5	30(100%) 30(100%)			15(50%) ^s 28(93%)	0 2(7%)			20(67%) ^s 0	Inkontinenz: Für Flatus und Stuhl, evtl. permanent. Komp.: Kopfschmerzen. Nichts zu postoperativen Komp. erwähnt.
Bacher H et al. [30]^v	1997	8 ^v 8 ^v 16 ^v	tGTN 0.2% tXylo 2%	1	8(100%) 5(63%)			5(63%) 1(20%)				4(20%) ^o 0	Für gemischtes Patientengut: - Komp.: Kopfschmerzen - Heilung signif. besser
Bailey HR et al. [31]	2002		tGTN 0.0% 2x/Tag tGTN 0.0% 3x/Tag tGTN 0.1% 2x/Tag tGTN 0.1% 3x/Tag tGTN 0.2% 2x/Tag tGTN 0.2% 3x/Tag tGTN 0.4% 2x/Tag tGTN 0.4% 3x/Tag	2				(50%) (47%) (31%) (49%) (26%) (41%) (39%) (48%)					Keine absoluten Patientenzahlen nur %-Angaben. Keine signif. höhere Heilung, aber signif. weniger Schmerzen mit höherer Dosis
Berkel AE	2014	35	tISDN 1%	2	33(94%)	12		11(33%)	4(12%)	(50%) ^E		15(45%) ^S	Inkontinenz war

et al. [35]		31 66	Dysport® 60U		27(87%)			18(67%)	5(19%)	(28%)		5(19%)	temporär in beiden Gruppen, aber ausgeprägter in Dysport-Gruppe. Komp.: t!SDN v.a. Kopfschmerzen. ^a Von den Geheilten; nur Prozent-Angaben
Berry SM et al. [36]	2013	123 124 247	tGTN 0.4% Placebo	0.7	106(86%) 113(91%)			61(50%) 52(42%)				86(70%) 59(48%)	Komplexe Resultate-Berechnung auf der Grundlage von VAS für Schmerz. Weniger Schmerzen mit tGTN. Heilung nur nebenbei untersucht. Komp.: Anzahl Patienten mit ausserordentliche m Ereignis (Kopfschmerzen). In Placebo Gruppe beendete 1, in der tGTN Gruppe 7 deswegen die Therapie.
Bielecki K et al. [38]	2003	22 21 43	tDil 2% tGTN 0.5%	2	22(100%) 21(100%)			19(86%) 18(86%)				0 7(33%)	Komp.: Kopfschmerzen (keine Signifikanz Berechnung)
Boschetto S et al. [41]	2004	18 18 36	tGTN 0.25% HPADIL	1	18(100%) 18(100%)			7(39%) 17(95%)				7(39%) 0	2-teilige Studie, hier nur 2.Teil: RCT; bei Dilatation 1. Teil der Studie. Hier nicht ersichtlich, ob keine statistische Auswertung erfolgt ist oder ob diese nicht signif. wurde. Komp.: Kopfschmerzen
Brillantino	2014	82	tGTN0.4%+keine Erhalt.ther.			12	73(89%)			43(59%) ^S	28(38%)	0	Einschluss von

A et al [43]		83 165	tGTN0.4%+PHGG <small>5g/T für 10 Mte</small>				70 (84%)			29(41%)	41(59%)	19(23%)	unter GTN nach 2 Mte geheilten Fissuren. Lost to FU: keine Erhalt.ther. Gruppe: 9; PHGG Gruppe 8; Therapieabbruch wegen Distention/Flatulen z: 5 in PHGG Gruppe. Komp: Distention/Flatulen z von 19 von 81 Pat. beschrieben.
Brisinda G et al. [47]	1999	25 25 50	20 U Botox(1/2 bds. anterior) tGTN 0.2%	2	25(100%) 25(100%)	15	25(100%) 24(96%)	24(96%) ^s 15(60%)	0 0	0 0		0 ^s 5(20%)	Nach 2 Mte wurden die verbliebenen Nicht-Geheilten im Sinne eines Crossovers mit der anderen Therapie behandelt. Komp.: Kopfschmerzen, 1 Pat. der tGTN Gruppe erhielt deshalb eine LIS
Brisinda G et al. [45]	2007	50 50 100	30U Botox/90U Dysport tGTN 0.2%	2	50(100%) 50(100%)	21	50(100%) 47(94%)	46(92%) ^s 35(70%)	3(6%) 0	0 7(14%)		0 ^s 17(34%)	Nach 2 Mte wurden die verbliebenen Nicht-Geheilten im Sinne eines Crossovers mit der anderen Therapie behandelt. Komp.: Kopfschmerzen
Brown CJ et al. [49]	2007	38 44 82	cLIS tGTN(0.5%/0.25%(11/33Pat.)			79	24(63%) 27(61%)			3(13%) 16(59%)			Langzeit FU von Richards [251]. Hohe Anzahl Lost-to-FU. Daten sehr schwierig darzustellen, da nicht klar formuliert, was als Rezidiv gewertet wurde. Da die nachträglich mit LIS Versorgt

												der tGTN Gruppe in die Auswertung für die Inkontinenz eingeschlossen wurden, wird hier auf Angabe der Zahlen zur Inkontinenz verzichtet (die wenigen Verbliebenen mit alleiniger tGTN Therapie bei deutlichem Geschlechterunterschied zwischen den Gruppen machen diese Resultate fragwürdig.). Insgesamt unterscheiden sich die Gruppen derart ausgewertet bezüglich Inkontinenz nicht. (Perfekte Kontinenz hatten 8/9 Patienten pro Gruppe d.h. je 33%.) Durchschnittlicher Wexnerscore in beiden Gruppen: 1	
Bulus H et al. [50]	2013	20 20 20 50	tIS5MN 0.2% tDil 2% tDil 2% & tIS5MN 0.2%	2	18(95%) 18(95%) 19(98%)			14(78%) 13(72%) 14(74%)				4 ^{(22%/2^(11%))} 1 ^{(6%/2^(11%))} 3 ^{(16%/5^(26%))}	Komp.: Kopfschmerzen/Juckten; zusätzl. 1x perianale Dermatitis bei tDil und 1x erektile Dysfunktion bei Kombinationstherapie
Carapeti EA et al. [52]	1999	24 24 22 70	tGTN 0.2% tGTN escalating dose Placebo	2.4	23(96%) 23(96%) 22(100%)	9	15(65%) ^s 16(70%) 7(32%)	+ + 0	5(33%) 4(25%) 3(43%)			15(65%) ^s 18(78%) 6(27%)	2.tGTN Gruppe: langsame Dosissteigerung auf 0.6%, 0.1% pro Woche. Komp.: Kopfschmerzen.

													Keine signif. Unterschiede zwischen den tGTN Gruppen. *6 temporäre Inkontinenzen für Flatus in beiden tGTN Gruppen zusammen
Chaudhuri S et al. [59]	2001	12 13 25	tGTN 0.2% Placebo	3	10(83%) 9(69%)			7(70%) ^s 2(22%)				2(20%) 0	Hohe <i>Drop-out</i> Rate. Komp.: milde Kopfschmerzen
Colak T et al. [65]	2003	52 37 89	GTN patch (Nitroderm TTS 5) tGTN 0.2%	1.5	52(100%) 37(100%)			38(73%) 24(65%)				10(19%) 6(16%)	3 Mte Kurzzeit-FU: ähnliche Heilungsrate (39/27), allerdings <i>Drop-outs</i> (4/3) u. ein Teil schon geheilt und wieder rezidiert. Komp.: Kopfschmerzen
De Nardi P et al. [71]	2006	15 15 30	20 UBotox(1/2 bds. anterior) tGTN 0.2%	3	15(100%) 15(100%)	36	15(100%) 15(100%)	8(53%) 10(66%)	0 0	5(33%) 5(33%)	5(33%) 6(40%)	0 3(20%)	Komp.: Kopfschmerzen
Emami MH et al. [79]	2008	22 13 34	supGTN 0.2% supPlacebo	1.5	21(95%) 13(100%)			12(57%) ^s 5(38%)				2(9%) 1(8%)	Cross-over Studie, nach 6 Wochen Therapie; 1 Monat nichts, dann erneut Sup, aber von der anderen Sorte. Danach bessere Heilungsraten: 15(71%) für initial supGTN und 11(87%) für initial Placebo. Komp.: Kopfschmerzen, vermutlich sollte 1 Patient in der GTN Gruppe, der die Therapie wegen Kopfschmerzen sistierte, noch dazu gezählt werden.
Evans J et al. [85]	2001	33 27	tGTN 0.2% open or closed LIS	2	33(100%) 27(100%)	5		20(61%) ^s 26(97%)	0 2(7%)	10(50%) 4(15%)		4(12%)	Initial wurden 65 Pat. randomisiert.

		60											5 Pat. wurden ausgeschlossen vor Therapiestart. Inkontinenz: temporär für Flatus. Komp.: Kopfschmerzen. Rezidive ausgewertet von den Geheilten der primären Therapie.
Ezri T et al. [86]	2003	26 26 52	tNif 0.2% tGTN 0.2%	6		10 11	(89%) ^s (58%)		(42%) (35%)			(5%) ^s (40%)	Die Prozent-Angaben lassen sich nicht in absolute Patientenzahlen umrechnen, da diese offenbar nicht „intention to treat“ gerechnet sind und sich auf verschiedenen grosse Zahlen in der gleichen Gruppe beziehen. Komp.: Kopfschmerzen, Flushing
Festen S et al. [89]	2009	37 36 73	20 U Botox(1/2 bds. anterior) tISDN 1%	2	30(81%) 31(86%)		7(23%) 13(42%)	5(16%) ^e 2(6%)				9(29%) ^e 6(19%)	Je 54 randomisiert, 17 bzw. 18 erhielten Therapie nicht. Komplexe Studie mit 2. Behandlung nach 2 Mte, wenn nicht geheilt. Sehr viele Drop-outs. Deshalb keine Angaben nach mehr als 2 Monaten und zum Rezidiv aufgenommen. ^e Zur Berechnung der prozentualen Angaben mehr Patienten <i>at risk</i> , da nach 1 Mt der Behandlung. Inkontinenz für

													Wind. Komp.: Kopfschmerzen	
Fruehauf H et al. [95]	2006	25 25 50	tGTN 0.2% 2 Wo.->Cross-over 30 U Botox 2 Wo.->Cross-over	0.5	25(100%) 25(100%)	3		13(52%) ^s 6(24%)	0 0				10 _(40%) 3 _(12%) 1(4%)	Komplexe Studie, mit Hauptendpunkt Heilung nach 2 Wochen. Dann Crossover in den anderen Arm, dann Kombinationstherapie. Nach 12 Wochen waren 37/50 (74%) Patienten mit konservativen Massnahmen geheilt. Komp.: Kopfschmerz/Pruritus
Gagliardi G et al. [96]	2010	96 92 188	tGTN 0.4% für 40 Tage tGTN 0.4% für 80 Tage	3	77(80%) 79 (86%)			41(43%) 42(46%)					Nebenwirkungen nicht aufgeteilt ausgewiesen. Kopfschmerzen: 27% aller Patienten. Schmerzen waren signif. durch Fissur Grading beeinflusst (1: keine sichtbaren Sphinkterfasern, 2 sichtbare Fasern, 3 wie 2 und Fibrose) beeinflusst, Heilung nicht. 9 Pat. der 40 Tage Gruppe, deren Symptome schon gebessert hatten, führten ein Cross-over zur 80 Tage Gruppe durch. Diese heilten alle. Falls diese zur 80Tage Gruppe gerechnet würden, ergäbe die 80Tage Therapie signif. bessere	

													Symptomkontrolle.
Grekova NM et al. [120]	2011	53 50 103	tGTN tGTN & tMetro	1	53(100%) 50(100%)	10		29(55%) ^S 48(96%)		(16%) (8%)			Auf russisch publizierte Studie. CAF mit Proktitis und nachgewiesener bakterieller Besiedlung im Stuhlabstrich(>10 ⁵ Koloniebildenden Einheiten /Gram pro Bakterienstamm) eingeschlossen. In Studiengruppe mit Antibiotika-Suppositorien behandelt. Heilung signif. schneller mit zusätzlich lokalem Metronidazol. Die Hypothese der Studie: eine Dysbakteriose führt u.a. zur Fissurbildung.
Jawaid M et al. [154]	2009	40 40 80	tDil 2% tGTN 0.2%	2				31(78%) 33(83%)	0 1(3%)			9 _(23%) /1 _(3%) ^S 27 _(68%) /5 _(13%)	Komp.: Kopfschmerzen/S chwindel
Jones OM et al. [159]	2006	15 15 30	Botox 25 U+ tGTN 0.2% Botox 25 U+ Placebo	2	15(100%) 15(100%)	6		7(47%) 4(27%)	5(33%) 2(13%)				Botox in 3/9 Uhr Position je zur Hälfte in den Internus. Inkontinenz, transient für eine Woche, allerdings 3 von 5 für festen und flüssigen Stuhl in tGTN Gruppe, die Restlichen für Flatus. Grosser Anteil an tiefem oder normalem Ruhedruck, vermutlich deshalb kein Absinken des Ruhedruckes zu

													dokumentieren. Spezielles Patientengut: Alle hatten vorher eine erfolglose medikamentöse Therapie.
Kennedy ML et al. [168]	1999	24 19 43	tGTN 0.2% Placebo	1	24(100%) 19(100%)	29	17(40%)*	11(46%) ^s 3(16%)			10(59%)*	7(29%) 4(21%)	4 (17%) Pat. in der tGTN Gruppe brachen die Therapie wegen Kopfschmerzen ab. Diese wurden im FU trotz LIS miterfasst. Komp.: Kopfschmerzen. *Langzeitresultate: Ab 4 Wochen, wurden alle Pat. (beide Arme) mit tGTN behandelt, welche keine Heilung bzw. ein Rezidiv hatten.
Khaledifar B et al. [169]	2015	36 36 72	tNif 0.3% tISDN 0.2%	0.7	35 (97%) 35 (97%)			27(77%) ^s 18(55%)				2 _(6%) /1 _(3%) ^s 15 _(43%) /2 _(6%)	Komp.: Kopfschmerzen/ Übelkeit
Khan MS et al. [171]	2017	92 92 184	tDil 2% tGTN 0.2%	1				74(80%) ^s 57(62%)					Kopfschmerzen werden zwar nach tDil als weniger häufig bezeichnet, aber keine Resultate dazu gezeigt. Erfolg der Therapie hängt zusätzlich signif. ab von Krankheitsdauer
Kirkil C et al. [172]	2012	15 30 30 75	Konserv. tISDN 5% tISDN 10%	1.5 [®]	15(100%) 30(100%) 30(100%)	70	22(73%) 22(73%)	0 ^s 19(63%) 21(70%)			10(33%) 11(37%)	0 0 2(7%)	[®] Für Konserv. nur 4 Wochen, dann Botox. Nur signif. Heilungsunterschied zwischen kein ISDN und ISDN. Komp.: Kopfschmerzen
Kocher HM et al. [175]	2002	31 29 60	tDil 2% tGTN 0.2%	2	25(81%) 26(90%)	3		8(25%) 12(41%)		0 2(7%)		8(26%) ^s 17(59%)	Komp: Kopfschmerzen. Autoren

													schliessen auf gleiche Effektivität, da fast geheilte Fissuren mit in der Auswertung genommen und diese zusammen mit den komplett geheilten je gleich viele waren.
Libertiny G et al. [182]	2002	35 35 70	tGTN 0.2% LIS (not specified, tailored)	2	35(100%) 35(100%)	24		19(54%) ^s 35(100%)	0 1(3%)	3(16%) 1(3%)	16(46%) 34(97%)	7(20%) 0	OP in Spinal- oder Allg.-Anästhesie. Inkontinenz: Für Flatus. Komp.: Kopfschmerzen, so dass alle die Therapie abbrachen.
Lund JN et al. [187]	1997	38 40 78	tGTN 0.2% Placebo	2	38(100%) 39(98%)	4		26(68%) ^s 3(8%)		3(12%) 0		22(58%) ^s 7(18%)	80 Pat. randomisiert, in jeder Gruppe 1 Pat. ausgeschlossen, da keine Fissur. Komp.: Kopfschmerzen, 1 Pat. in tGTN Gruppe brach deshalb die Therapie ab.
Maan MS et al. [189]	2004	16 16 16 16 64	tGTN 0.2% tLigno 5% Proctosedyl Placebo	1.5	16(100%) 16(100%) 16(100%) 16(100%)			15(95%) ^s 11(69%) 12(75%) 4(25%)				4(25%)/3(19%) 1(6%) 3(19%) 0	Komp.: leichtes lokales Brennen/Kopfschmerzen bei tGTN; Juckreiz bei tLingo&Proctosedyl.
Mishra R et al. [205]	2005	20 20 40	cLIS tGTN 0.2%	1.5	20(100%) 20(100%)			17(85%) 18(90%)	3(15%) 0			1(5%)/2(10%)/2(10%) 3(15%)	Nach Sphinkterotomie signif. schnellere Heilung. Inkontinenz: Langzeitige, aber passagere Inkontinenz für Flatus. Komp.: Hämatom/Wundinfektion/drainagewürdiger

													Abzess bei LIS; Kopfschmerzen bei tGTN
Mustafa NA et al. [208]	2006	10 10 20	oNif 2x 20mg tGTN 0.2%	2				5(50%) 5(50%)	0 0	1(10%) 0		1(10%) 3(30%)	Komp: Kopfschmerzen
Oettle GJ [218]	1997	12 12 24	tGTN ^{oe} cLIS	1	12(100%) 12(100%)	22		10(83%) 12(100%)	0 0	0 0	10(83%) 12(100%)	0 0	^{oe} 0.5% GTN Tabletten in 10ml glycerin <i>lubricating jelly</i> (K-Y [®])
Pardhan A et al. [225]	2014	30 30 60	tDil 2% tGTN 0.2%	0.5	30(100%) 30(100%)							0/2(7%) ^s 12(40%)/1(3%)	Keine Heilung wegen kurzer Nachbeobachtung . Signif. bessere Symptomkontrolle (Excellent in 15 bzw. 5 Patienten) nach tDil. Komp.: Kopfschmerzen/ Lokale Irritation
Parellada C [226]	2004	30 33 63	oLIS tISDN 0.2%	2.5	27(90%) 27(82%)	24		27(100%) 24(83%)	12(44%) 0	0 3(11%)	27(100%) 24(83%)	1(4%) 5(19%)/3(11%)	OP in LA. Die 3 Rezidive in der tISDN Gruppe traten zwischen 3 u. 5 Mte auf und wurden durch eine erneute tISDN geheilt. Deshalb die hohe Erfolgsrate. Inkontinenz: für Flatus, bei 8 Pat. zusätzlich <i>Soiling</i> . Komp.:Abzess für LIS; Kopfschmerzen/S chwindel für tISND
Peng H et al. [236]	2013	120 120 240	tGTN 0.2% Vaseline	2	114(95%) 107(89%)			90(79%) ^s 31(29%)				(42%) ^s (9%)	Komp.: Hauptsächlich Kopfschmerzen, selbstlimitierend
Richard CS et al. [251]	2000	38 44 82	cLIS tGTN(0.5%/0.25%(11/33Pat.))	1.5	38(100%) 42(95%)	6	33(87%) 35(80%)	34(90%) ^s 13(30%)		0 5(38%)		2(5%) ^s 35(80%)	8 Patienten in LIS Gruppe hatten keine LIS (6 wollten keine, 2 hatten keine oder eine geheilte Fissur im OP) d.h.

													es wurden 46 bzw. 44 Pat. randomisiert. Komp.: Kopfschmerzen
Sanei B et al. [266]	2009	51 51 102	tDil 2% tGTN 0.2%	3				45(88%) ^s 36(71%)				0/2(4%) ^s 30(59%)/0	Komp.: Kopfschmerzen/Pruritus. Grosser Teil (25%) der tGTN Gruppe wurde wegen Therapieabbruch aufgrund von Kopfschmerzen operiert
Schiano di Visconte M et al. [268]	2006	16 16 16 48	tGTN 0.25%+Dilatator(Dilatan) tGTN 0.25% Dilatator(Dilatan)	1.5	16(100%) 16(100%) 16(100%)	24		15(94%) 12(75%) 12(75%)	0 0 0	1(6%) 3(19%) 2(13%)	14(88%) 9(56%) 10(63%)	0 3(19%) 0	Kombinierte Therapie: signif. tiefere Sphinterruhedrucke nach Therapie. Komp.: Kopfschmerzen. Rezidive mit Botox behandelt.
Schiano di Visconte M et al. [269]	2009	30 30 60	tGTN 0.25%+Dilatator(Dilatan) tGTN 0.4%	1.5	29(97%) 29(97%)	12	29(97%) 29(97%)	26(87%) 22(73%)	0 0	1(3%) 4(13%)	25(83%) ^s 18(60%)	0 1(3%)/8(27%)	Ein Pat. hielt sich in kombinierter Gruppe nicht ans Therapieprotokoll und wurde ausgeschlossen. Komp: Hypotension/Kopfschmerzen. 1 Pat. mit Hypotension verweigerte jede weitere Therapie. Alle anderen Fissuren, welche nicht heilten, wurden mit einer LIS behandelt.
Scholefield JH et al. [270]	2003	51 52 51 46 200	Placebo tGTN 0.1% tGTN 0.2% tGTN 0.4%	2	41(80%) [‡] 45(87%) [‡] 37(73%) [‡] 32(70%) [‡]			14(34%) [‡] 23(51%) [‡] 14(38%) [‡] 18(56%) [‡]				6(13%) ^s 9(18%) 17(36%) 25(68%)	[‡] Sehr viele Drop-outs. In <i>Intention to treat</i> Analyse sind die ausgeschlossen, welche nicht zur Nachkontrolle kamen, deshalb hier Werte der <i>per</i>

													protocoll Analyse. Es ergab sich keine Signifikanz. Nur wenn 2 sekundäre Veränderungen als Voraussetzung für Einschluss gewählt wurden, wurde das Resultat signif.: 9/37(24%) ^s ; 21/42(50%); 13/36(36%); 17/30(57%) Komp.: Kopfschmerzen
Shrestha SK et al. [275]	2017	45 45 90	tNif 0.5% tGTN 0.2%	2	43(96%) 42(93%)	6		33(77%) ^s 21(50%)		6(24%) ^s 5(18%)		3(7%) ^s 7(17%)	Komp.: Kopfschmerzen, so dass Therapie aufgegeben wurde
Shrivastava UK et al. [276]	2007	30 30 30 90	tDil 2% tGTN 0.2% Placebo	1.5				24(80%) ^s 22 (73%) 10 (33%)		3(13%) ^s 7(32%) 5(50%)		0 20(67%) 0	Komp.: Kopfschmerzen, dazu keine statistische Analyse.
Siddique MI et al. [277]	2008	35 35 70	tGTN 0.2% oLIS	2.5	31(89%) 33(94%)			21(68%) ^s 33(100%)	0 2(6%)			8(26%) 0	Inkontinenz: für Flatus. Komp.: Kopfschmerzen, nur transient
Tankova L et al. [292]	2009	21 21 10 52	tIS5MN 0.1% tGTN 0.1 % Placebo	1.5		3		15(71%) ^s 14(67%) 3(30%)	0 0 0	0 0 0		1(5%) 3(14%)	Komp.: Kopfschmerzen bei tIS5MN; Anales Brennen bei tGTN
Tankova L et al. [293]	2002	10 9 19	tIS5MN 0.2% Placebo	1.5		3		8(80%) 2(22%)	0 0	0 0		2(20%) 0	Komp.: Kopfschmerzen
Thronton et al. [296]	2005	22 5 27	tGTN 0.2% Placebo	2	22(100%) 0			14(64%)				5(23%)	Eigentlich: Manometrie-Studie. Placebo-Arm wurde nach der Manometrie „ausgeschlossen“. Fissur Grading: 1 Sphinkter liegt frei, 2 Sphinkter liegt massiv frei, tiefe Fissur, 3 Tiefe,

												unterminierende Fissur, 4 Tiefe unterminierende Fissur mit Fistel oder Abszess. (Hatte Einfluss auf den Heilungserfolg in der univariaten Analyse, nicht in der multivariaten). Komp.: Kopfschmerzen. Signif. höhere Reduktion des Sphinkterdrucks mit tGTN. Höherer Ruhedruck vor Therapie und höhere Reduktion des Ruhedrucks durch die Therapie waren unabhängig signif. mit besseren Resultaten verbunden.	
Torrabadell a L et al. [300]	2006	11 15 26	tGTN0.3%mit intraanalem Dosiersystem(AccuTip™) tGTN0.3%mit Handschuh am anal verge	2 1.2	10(91%) 11(73%)			4(40%) 2(18%)				1(10%) ^s 10(83%)	Komp.: Kopfschmerzen. Diesbezüglich waren in der perianalen Gruppe 12 Pat. at risk. 7 Pat. haben deshalb von der perianalen zur intraanale Applikationsform gewechselt, davon hat einer weiter unter Kopfschmerzen gelitten. Signif. ausgeprägtere Reduktion des Ruhedrucks bei intraanaler Applikation.
Weinstein D et al. [310]	2004	16 16 16	Placebo tGTN 0.2% tGTN 0.4%	2	12(75%) 21(66%) ^f			9(56%) 20(63%) ^f				1(8%) 7(33%) ^f	In hebräischer Sprache publiziert. Daten aus der

		48			33								Metaanalyse von Nelson et al. extrahiert. Komp.: Kopfschmerzen, bezogen auf Patienten, welche die geplante Behandlung bekommen haben. Keine signif. Unterschiede bzgl. Heilung oder Schmerzreduktion. [§] In Nelson et al. sind die beiden tGTN Gruppen zusammen dargestellt.
Werre AJ et al. [311]	2001	20 17 30	tISDN 1% Placebo	2.5		9		17(85%) ^s 6(35%)	2(12%) 2(33%)			9(45%)/1(5%) 3(18%)	Komp.: Kopfschmerzen/ allergische Reaktion
Yakoot M et al. [317] ^o	2009	20 ^o 20 ^o 20 ^o 60 ^o	Healer tGTN 0.25% Lidocain 2%	1	20(100%) 20(100%) 20(100%)			18(90%) ^s 12(60%) 6(30%)				2(10%) 3(15%) 2(10%)	Komp.: Kopfschmerzen
Yoncheva K et al. [318]	2012	21 10 31	tIS5MN 0.1% Placebo	1.5				15(71%) 3(30%)					Pharmakologische Studie über Trägersubstanzen für tIS5MN, mit kleiner RCT mit chronischen Anfällen.
Zuberi BF et al. [325]	2000	21 21 42 12	tGTN Nitroglycerin patch 10mg/24h Nicht randomisierte Kontrollgruppe: LIS	3	18(86%) 19(90%) 12(100%)			12(67%) 12(63%) 11(92%)				13(72%) 12(63%)	Komp.: Kopfschmerzen
Ver- gleichend													
Pro- spektiv													
Graziano A et al. [119]	2001	16 ^v 16 ^v 32 ^v	tGTN 0.25% Placebo	0.5	16(100%) 16(100%)	6	16(100%) 16(100%)	12(75%) 1(100%)		8(67%) 0		17/1 ^o	^o Komp.: Kopfschmerzen/ Synkope bezogen auf alle GTN Patienten (akute&chronische

													Fissur)
Gil J et al. [109]	2010	205	tGTN 0.2% tDil 2% 25 U Botolinum toxin (not specified)	2	65 59 63			35(54%) 31(53%) 32(51%)					Hauptaussage: Wenn Pressure-Index(Druckanstieg im Verhältnis zum Ruhedruck) präoperativ hoch: Heilung wahrscheinlich. Zu Beginn 205 nach dem Verhältnis 1:1:1 eingeschlossen, 18 vor dem ersten FU ausgeschlossen
Hashmat A et al. [145]	2007	28 28 56	tGTN 0.2% cLIS	3				18(64%) ^s 28(100%)	0 ^s 18(64%)/2(7%)	6(33%) ^s 0		28(100%) ^s 4(14%)	Heilung=beschwerdefrei. Inkontinenz: nach 1 Wochen für Flatus/Stuhl; die für Stuhl persistierend. Komp.: tGTN: Kopfschmerzen; cLIS:Wundkomplikation
Hashmi F et al. [147]	2009	50 47 97	tGTN 0.2% tDil 2%	2		12	32(64%) 35(74%)	26(52%) ^s 29(62%)		8(16%) 5(11%)		13(26%) ^s 2(4%)	Komp.: Kopfschmerzen
Karamanlis E et al. [163]	2010	30 30 30 90	tGTN 0.4% LIS Xylocain/Laktulose	2				18(60%) 28(93%) 5(17%)	0 4(13%) 0			13(43%)/4(13%) 2(7%) 7(23%)	Komp.: tGTN: Kopfschmerzen/Hypotonie; Andere 2 Gruppen: Entzündung. Inkontinenz: für Flatus
Latif A et al. [179]^{oo}	2013	129 ^{oo} 33 ^{oo} 129 ^{oo}	tGTN 0.2% LIS(nonspecified)			5		96(74%) 33(100%)	0 5(15%)			129(100%) 2(6%)/1(3%)	Patienten waren zuerst mit GTN behandelt worden und dann, wenn nötig, mit Sphinkterotomie. Komp.: tGTN: Kopfschmerzen; LIS: Hämatom u. Nachblutung/Wundinfekt
Puche JJ	2010	42	Konserv.	2	38(90%)			10(26%)		4(11%)		0 ^s	Kompliziert

et al. [243]		47 56 145	tGTN 0.2% tDil 2%		40(85%) 46(82%)			16(40%) 18(39%)		6(15%) 6 (13%)		11(28%) 0	konstruierte, retro/prospektive Studie. Ob Rezidive sich auf die initial Geheilten, oder die sek. Geheilten, beziehen, bleibt unklar.
Rather SA et al. [247]	2010	74 ^v 173 ^v 247 ^v	tGTN 0.2% cLIS	1.5	65(88%) 167(97%)	34 28	32(43%) 167(97%)	0 0	0			82(49%)/15(9%) 4(2%)	LIS für chronische Fissuren, Langzeit Resultate für tGTN unklar, da gemischte Pat.gruppen °Komp.: gemischtes Kollektiv: tGTN: Kopfschmerzen/ Hypotonie; cLIS: Hämatom u./o. Nachblutung.
Sileri P et al. [278]	2007	93 63 20 22 32 156	tGTN 0.2% Cryothermaler Dilator ^(Dilatan®) tGTN 0.2% + Dilator Botox 25U + FisE oLIS	3		19		49(53%) ^s 32(51%) 14(70%) 21(95%) 32(100%)	0 0 0 1(5%) 0	1(5%) 3(14%) 0	13(65%) 18(82%) 32(100%)	9(10%)/6(6%)	Interessante, jedoch komplexe Studie mit Cross-over in den med. Ärmern (Therapie nach Wahl) und bei Versagen der konservativen Therapie operative Therapie nach Wahl des Patienten. OP in Sedation und L. A. Der FU scheint komplett zu sein, wird jedoch nicht genau beschrieben. Inkontinenz: Transienter Flatusverlust. Komp.: Kopfschmerzen/Ju ckreiz
Sileri P et al. [279]	2010	183 122 49	tGTN 0.2% Cryothermaler Dilator ^(Dilatan®) tGTN 0.2% + Dilator	3		29		103(55%) 75(62%) 20(41%)	0 0 0	4(8%)	16(33%)	15(8%)/8(4%)	Fortsetzung der o.g. Studie. Inkontinenz:

		30 72 311	Botox 25U + FisE oLIS					28(93%) 71(99%)	1(3%) 0	3(10%) 1(1%)	25(83%) 70(97%)	3(4%)/3(4%)	Transienter Flatusverlust. Komp.: tGTN: Kopfschmerzen/Ju ckreiz. oLIS: Harnverhalt/Wund -Komp.(2 Echymosen/1Absz ess mit Fistel)
Tauro LF et al. [294]	2011	30 30 30 90	tGTN 0.2% FisE&LIS FisE&posteriorIS	3				26(86%) 30(100%) 30(100%)	0 3(10%) 4(13%)			6(20%)	Nur Kurzzeit FU. Inkontinenz: Es wird nicht klar, ob die aufgeführten Inkontinenzen für Flatus und anales „Lecken“ bei den gleichen oder verschiedenen Patienten aufgetreten sind. Beides wurde hier als Inkontinenz gewertet. Komp.: Kopfschmerzen
Retro- spektiv													
Nzimbala MJ et al. [217]	2009	26 44 10 80	tGTN LIS FisE			6	26(100%) 44(100%) 10(100%)			13(50%) 16(36%) 2(20%)			Retrospektiv ausgewertetes Patientengut mit CAF, bezüglich sexuellem Missbrauch, nur solche eingeschlossen, welche dazu antworten wollten/konnten. 15 Patienten waren sexuell missbraucht worden, alle hatten rezidivierende Fissuren, egal nach welcher Therapie.
Sinha R et al. [283]	2012	141 81 55	tGTN 2% 40U Botox(½ je Seite in IAS) oLIS(bis Fissurende)	1,5(?)		16	83(59%) 70(86%) 39(71%)	0 0 0		2(4%)		1(2%)	Algorithmus: Patienten konnten auswählen, was

		(209)											sie wollten. Wenn sie mitmachen, wurde zuerst tGTN offeriert; dann Botox; dann oLIS. (36 wollten mit Botox starten, 31 mit LIS). 14 Pat. heilten mit LIS sehr verzögert ab(>12Wochen) und wurden deshalb nicht als initial erfolgreich gewertet. 2 Pat. heilten nicht, 2 rezidierten. Dazu keine Angaben zu den anderen Verfahren. Komp: Abszess
Tranqui P et al. [301]	2006	21 50 71	tGTN 0.2%+ pneuDil tNif 0.2%+ Botox 30-100 U			27	18(86%) 47(94%)	15(71%) ^S 47(94%)	0 3(6%)	4(27%) 1(2%)			Retrospektive Studie, gut konzipiert. Inkontinenz: Für und transient
Vershenya S et al. [304]	2015	65 97 90 101 72 (350)	FisE ohne Vortherapie FisE mit Vortherapie tDil 2% tGTN0.2% tDil2%+tGTN0.2%	59(91%) 83(86%) 86(96%) 95(94%) 66(92%)				58(98%) ^S 79(95%) 48(56%) 59(62%) 25(37%)	1(2%) 4(5%) 0 0 1(2%)	0 0 8(9%) 9(10%) 5(8%)			Ein Patient kann in mehreren Gruppen erscheinen, durch konsekutiven Übertritt. Medikamentöse Kombinationstherapie nur bei solchen, welche nach einer ersten medikamentösen Therapie nicht geheilt waren.
Nicht Vergleichend													
Prospektiv													
Arslan K et al. [24]	2012	30 47 28 105	tISDN 0.25%	1.5		17		28(93%) ^S 35(74%) 18(64%)		3(11%) 1(3%) 1(6%)		7(7%)	Studie vergleicht das Ansprechen auf tISDN je nach dem ob 0, 1 oder

													2 der folgenden Veränderungen zusätzlich zu einer Fissur mit freiliegenden Sphinkterfasern vorliegt: Intraanale Analpapille u./o. Wächtermariske. Die 1. Gruppe hatte keine, die 2. eine, und die 3. zwei zusätzliche Veränderungen. Als Bias könnte gewirkt haben, dass eine Persistenz einer Papille oder Mariske als fehlende Heilung interpretiert wurde. Komp.: Kopfschmerzen
EI Tinay Oel F et al. [76]	2005	108^v	tGTN 0.25%	1	102(94%)			98(91%)				(10%) ^o	^o Komp.: Kopfschmerzen/Schwindel/Perianaler Pruritus bei chronischen u. akuten Fissuren zusammen angegeben
Emile SH et al. [80]	2017	33 32 65	Konserv.&tGTN 0.2%	1.5	30(91%) 30(94%)			12(40%) ^s 24(80%)				5(17%) ^s 13(43%)	Vergleich-Studie: Ansprechen auf tGTN bei akuten gegenüber chronische Fissuren. Es zeigte sich eine deutliche, signif. Abhängigkeit der Heilungsrate in Abhängigkeit zur Zeitdauer der Symptome (<1 Mt 100%; >6 Mte 33%). Weiter zeigten die chronischen Analfissuren eine schlechtere

													Heilungsrate, wenn sie eine Wächtermarische aufwiesen. (2/3 vs. 10/27) Komp.: Kopfschmerzen. Hypotonien traten in 7-8 Patienten je Gruppe auf und waren nicht signif. verschieden.
Essani R et al. [84]	2005	67 35 8 67	Algorit.	3 3+1.5	67(100%) 35(100%) ?	6		31(46%) 30(86%)	0 0 0	2(6%)			Prospektive Studie zur Kostenanalyse. Alle Patienten wurden nach dem Algorithmus behandelt, d.h. zuerst GTN, bei fehlender Verbesserung über 2 Woche oder fehlender Heilung über 12 Wochen, mit 40U Botox (3 lehnten dies ab und wollten gleich LIS), wenn nach 6 Wochen nach Inj. nicht geheilt: LIS. So benötigten 8 (5 nach Botox Inj.) eine LIS. Es ergab sich eine relevante Kostensenkung mit dem Algorithmus.
Griffin N et al. [123]	2004	54	tGTN 0.2%(30) oder tDii(24)	2	39(72%)			27(69%)					Studie zur Erfassung der Lebensqualität, nicht genau ausgewiesen, mit welcher Therapie wie viele heilten.
Hasegawa H et al. [144]	2000	40^v	tGTN 0.2%	3	40(100%)	6		20(50%)	0	5(25%)		8 _(14%) /26 _(66%) ^o	^o Komp.: Schwere bzw./ leichte Kopfschmerzen im gesamten

													gemischten Kollektiv(56 Pat.). 7 mussten wegen schwergradigen Kopfschmerzen die Therapie abbrechen.
Hashmi F et al. [146]	2012	96	tGTN 0.2%	2	93(97%)	12	67(70%)	52(54%)		7(13%)		24(25%)	Komp.: Kopfschmerzen. 3 mussten deswegen die Therapie abbrechen.
Lysy J et al. [188]	2006	473	Algor.	4	455(96%)	47		384(84%)			153(34%)		Kompliziert konstruierte Studie. Viele erneute medikamentöse Therapien, am Ende der Studie waren 323 konservativ geheilt. Dokumentiert mit LIS operiert nach der langen Zeit: 61 Patienten der initial medikamentös Geheilten. Keine Angaben zur Inkontinenz
Novell F et al. [216] ^o	2004	80^o	tGTN 0.2%	12				62(78%)				61(76%)/3(4%)	Die Autoren verwenden eine ungewöhnliche Aufteilung der Fissuren: akut:<1Mt (10 Pat.); <i>evolving</i> :>1Mt u./o. Wächtermariske (49 Pat.); chronisch: Mehrere Mte, verhärtete Ränder, grosse Wächtermariske, nicht erfolgreiche Vortherapie (21

													Pat.). Die akuten heilten alle; die chronischen nur in 33%. Komp.: Kopfschmerzen, (12 schwergradig)/Hypotonie mit Orthostasenproblemen.
Palazzo FF et al. [224]	2000	45	tGTN 0.5%	3		6		33(73%)		0		45(84%)	Komp.: Kopfschmerzen, 5 (11%) stoppten die Therapie deshalb.
Pascual M et al. [227]	2008	30 84 114	tGTN 0.2%	2	30(100%) 84(100%)			12(40%) 34(41%)					Untersuchung zu Unterschieden zw. anterioren (30) und posterioren Fissuren (84 Patienten) ohne Nachweis signifikanter Unterschiede. Anteriore Fissuren sind häufiger bei Frauen; der Ruhedruck und die Dicke des IAS sind höher bei posterioren Fissuren, jedoch nicht signif.. Bei anterioren Fissuren besteht eine Korrelation zwischen Ruhedruck und Dicke des IAS (nicht bei posterioren Fissuren).
Pascual M et al. [228]	2007	124	tGTN 0.2%	2	124(100%)			52(42%)					Untersuchung bezüglich Zusammenhang von Heilung und Ruhedruck bzw. Dicke IAS: Ein solcher konnte

													nicht nachgewiesen werden.
Pitt J et al. [240]	2001	64	tGTN 0.2%	3	41(64%)	15		26(41%)		12(46%)	14(22%)	41(64%)	Multivariate Analyse mit Suche für Variablen, welche signif. mit einem Misserfolg oder Erfolg einer tGTN Therapie verbunden waren. Eine Wächtermariske und eine Symptomdauer >6Mte ist assoziiert mit nicht erfolgter initialer Heilung; die Wächtermariske auch mit dem Auftreten eines Rezidives. Komp.: Kopfschmerzen, 10 Patienten brachen deshalb die Therapie ab.
Skinner SA et al. [285] ^o	2001	51^o	tGTN 0.2%	1	39(75%)			22(57%)				15(29%)	Alle in einem Jahr an einen Chirurgen zur Therapie einer Fissur Überwiesene. Vorschlag eines Therapieversuch mit tGTN. 14 Pat. lehnten initial ab (nicht eingeschlossen). 7 der Eingeschlossenen hatten akute Analfissuren, Resultate nicht separat ausgewiesen. Komp.: Kopfschmerzen, in 7 Pat. so stark, dass die Behandlung

													abgebrochen wurde. Symptom-Verbesserung nach 4 Wochen, als Heilung angegeben. Dies, da der klinische FU so inkomplett, dass eine Heilung nicht angegeben werden konnte.
Songun I et al. [286]	2003	34 ^v	tISDN 1%	2	34(100%)	12	34(100%)	32(94%)	0	5(16%)		7(7%) ^o	Die in der Publikation getrennt aufgeführten chronischen und Rezidiv-Fissuren zusammen genommen (26 bzw. 8 Patienten). ^o Komp: Gemischtes Kollektiv (auch akute Fissuren): Kopfschmerzen, ein Patient brach deshalb die Therapie ab.
Retro-spektiv													
Corno F et al. [66]	2009	17 ^v	tGTN 0.4%	3				14(58%) ^o				2(8%) ^o	^o Resultate gemischtes Kollektiv,, 17 von 24 Fissuren chronisch. Komp.: Schwere Kopfschmerzen, so dass Therapieabbruch
Porrett T et al. [242]	2003	124 ^v	tGTN 0.2%	1.5	85(68%)			35(41%)				11(8%) ^o	Kombinierte Studie akute&chronische Fissuren mit dem Ziel zu vergleichen, wie gut die Versorgung durch den Spezialarzt bzw. durch eine

													von diesem angelernte Spezialistenpflege kraft ist. Diese waren bezüglich des Ergebnisses gleichwertig. °Komp.: für das gesamte gemischte Patientengut.
Ward DI et al. [308]	2000	14 ^v	tGTN 0.5%	? ^b	12(86%)	18		8(66%)	0	1(13%)		9 ^{(66%)/5^(13%)}	Studie mit gemischtem Kollektiv (4 akute und 14 chronische Fissuren). °Komp.: In gemischtem Kollektiv: Kopfschmerzen/Anale Irritation, keines so stark, dass Studienabbruch nötig. ^b im Schnitt 1.9 Wochen bis Heilung. Vom Stillher prospektive Studie, jedoch nirgends so vermerkt

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

†Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

~Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

‡Lange bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben > 2Monate, sonst unter:†

ΔRezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung:Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

∂Erfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

#Andere relevante

√Gemischtes Patientengut(chronisch/akut), hier nur die chronischen Fissuren aufgeführt.

∞In der ganzen Studie gemischte Zahlen/Ergebnisse bei einem Anteil an chronischen u. akuten Fissuren

°Resultate von chronischen&akuten Fissuren nicht differenziert.

§Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

tNif:Topisch angewandtes Nifedipin (Calciumkanal Antagonist); tDil: topisches Diltiazem; tLigno: Topisches Lignocain; tHcort: topisches Hydrocortison; tISDN: topisches Isosorbite Dinitrat; tIS5MN: topisches Isorbit 5Mononitrat; tGTN: topisches Glycerintrinitrat(=Nitroglycerin); tXylo: topisches Xylocain; Healer: Healer cream: Isosorbid Dinitrat 1%; Lidocain 2%, Rutosides 5%; supGTN: Supp mit Glycerintrinitrat; oNif.: orales Nifedipin; Konserv.: Konservative Therapie; LIS: Laterale Internus-Sphinkterotomie; oLIS: offene Laterale Internus Sphinkterotomie; cLIS: geschlossene Laterale Internus Sphinkterotomie; HPADIL: Hydropneumatic anal dilatation, 10Min mit Wasser und 1.3 Atm. In Mikrovasiv Rigiflex, mit Aussendurchmesser:40mm; pneuDil: pneumatic Dilatation; Algor.: tISDN 1.25mg (Kopfsz Nifedipin 0.2%);1.n. geheilt 0.2% Nifedipin;2.n. geheilt: 20U Botox; FisE: Fissurektomie; posteriorIS: posteriore Internus Sphinkterotomie; Erhalt.ther.: Erhaltungstherapie; PHGG: partially hydrolyzed guar gum; Algorit.: 0.2 % topisches Glycerintrinitrat; bei Versagen, 2x20U Botox (je zu jeder Seite in den Internus); laterale Internus Sphinkterotomie (not specified). Komp.:Komplikationen; IAS:Muskulus sphinkter anni internus; Mt/Mte:Monat/Monate; signif.:signifikant; Pat.:Patient(en); Inj.: Injektion; LA: Lokalanästhesie; bds.: beidseits; FU: Follow-up.

Die Tabelle 6 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur Therapie mit Botulinum toxin.

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^δ	Komplikationen [#]	Bemerkungen
RCT													
Abd Elhady HM et al. [1]	2009	40 40 40 40 160	oLIS tDil 2% tGTN 0.2% 2xBotox 20U (je Seite IAS)	2		60		38(95%) 32(80%) 36(90%)	2(5%) 0 0 0	4(10%) 26(65%) 23(58%) 21(53%)		2(5%) 2 _(5%) /1 _(3%) 6 _(15%) /1 _(3%) 3(8%)	Heilungsrate: keine Angaben zu Botox. Inkontinenz für Flatus und temporär. Komp.: LIS: Infektion; tDil&tGTN: Kopfschmerzen/Hypotonie; Botox:Hämatom
Algaithy ZK [9]	2008	50 50 100	40UBotox ½bds.Fissur in IAS cLIS	1		36		43(86%) ^s 50(100%)	0 1(2%)	7(14%) ^s 0		1 _(2%) /1 _(2%) 1(2%)	Randomisiert, aber nicht erklärt auf welche Weise; kein Consort-Diagramm etc. (Von Nelson et al. ausgeschlossen [213]) Nur weibliche Patientinnen. Komp: Botox: Hämatom/Abszess; LIS: Fistel. Inkontinenz und Rezidiv nach 3 Jahren. Nach 1 Mt: 10 Pat. in Botox-Gruppe transient inkontinent, 1 Pat. in LIS-Gruppe (signif.).
Arroyo A et al [22]	2005	40 40 80	oLIS Botox 25 U	2		36		39(98%) 34(85%)	2(5%) 0	2(5%) 16(47%)	37(93%) 18(45%)	2(5%) 1(3%)	OP in LA. Offene LIS ohne Verschluss der Wunde. Botox in den IAS, je zu beiden Seiten 8 E und vorne 9 E. Bleibende

													Inkontinenz für Flatus nach 6 Mte. Nach 2 Mte 3 (LIS) und 2 (Botox) inkontinente Pat., wobei 2 bzw. 1 zusätzlich für flüssigen Stuhl inkontinent waren. Komp.: Hämatom (je 1 pro Guppe) bzw. 1x selbstlimitierende Blutung. FU scheint komplett, wird nicht explizit erwähnt.
Asim M et al. [27]	2014	21 20 40	Botox 20U (3/6 Uhr in IAS) Botox 20U ("") +GTN 0.2%	3	18(86%) 15(75%)			12 (57%) 10 (50%)	3(14%) 0			1(5%) 15(75%)	Mit Fissur Grading: 1: Sphinkter sichtbar, 2: Sphinkter weit exponiert, 3: Fissur mit unterminierenden Rändern, 4: Fistel. Komp.: Kopfschmerzen, bei 4 Pat. der GTN Gruppe schwergradig. 1 Pat. in der Botox Gruppe: Dieser hatte schon vor Therapiebeginn Kopfschmerzen. Inkontinenz: transient für Flatus nach 6 Wochen
Berkel AE et al. [35]	2014	35 31 66	tISDN 1% Dysport® 60U	2	33(94%) 27(87%)	12		11(33%) 18(67%)	4(12%) 5(19%)	(50%) ^E (28%)		15(45%) ^S 5(19%)	Inkontinenz war temporär in beiden Gruppen, aber ausgeprägter in Dysport-Gruppe. Komp.: tISDN v.a. Kopfschmerzen. ^E Von den Geheilten; nur Prozent-Angaben

Brisinda G et al. [44]	2004	50 50 100	50 U Botox (1/2 bds. anterior) 150 U Dysport (1/2 bds. anterior)	2	50(100%) 50(100%)	22		46(92%) 47(94%)	11(22%) 7(14%)	0 0		0 0	Inkontinenz, passager, für 3 Wochen
Brisinda G et al. [47]	1999	25 25 50	20 U Botox(1/2 bds. anterior) tGTN 0.2%	2	25(100%) 25(100%)	15	25(100%) 24(96%)	24(96%) ^s 15(60%)	0 0	0 0		0 ^s 5(20%)	Nach 2 Mte wurden die verbliebenen Nicht-Geheilten im Sinne eines Crossovers mit der anderen Therapie behandelt. Komp.: Kopfschmerzen, 1 Pat. der tGTN Gruppe erhielt deshalb eine LIS.
Brisinda G et al. [45]	2007	50 50 100	30U Botox/90U Dysport tGTN 0.2%	2	50(100%) 50(100%)	21	50(100%) 47(94%)	46(92%) ^s 35(70%)	3(6%) 0	0 7(14%)		0 ^s 17(34%)	Nach 2 Mte wurden die verbliebenen Nicht-Geheilten im Sinne eines Crossovers mit der anderen Therapie behandelt. Komp.: Kopfschmerzen
Brisinda G et al. [48]	2002	75 75 150	20 U Botox (zu 1/2 in 2 Inj.) 30 U Botox (zu 1/2 in 2 Inj.)	2	75(100%) 75(100%)	21 23		67(89%) 72(96%)	0 ^s 5(7%)	0 0		0 0	Nach 2 Mte wurden die noch Nicht-Geheilten mit 30 U Botox (erste Gruppe) und 50 U Botox behandelt, dann heilten alle. Nach einem Mt war der Unterschied bezüglich Heilung noch ausgeprägter und signifikant.
Colak T et al. [64]	2003	34 34 68	tLido 25 U Botox (bds. Fissur in IAS)	2	28(82%) 34(100%)			6(21%) 24(71%)				0 0	6 Patienten fielen aus der tLido Gruppe, wegen nicht Einhalten des Studienprotokolls unter Anderem wegen fehlender „Wirkung“. Es

													verblieben 28, die ausgewertet wurden.
De Nardi P et al. [71]	2006	15 15 30	20 U Botox(1/2 bds. anterior) tGTN 0.2%	3	15(100%) 15(100%)	36	15(100%) 15(100%)	8(53%) 10(66%)	0 0	5(33%) 5(33%)	5(33%) 6(40%)	0 3(20%)	Komp.: Kopfschmerzen
Festen S et al. [89]	2009	37 36 73	20 U Botox(1/2 bds. anterior) tISDN 1%	2	30(81%) 31(86%)			7(23%) 13(42%)	5(16%) ^e 2(6%)			9(29%) ^e 6(19%)	Je 54 randomisiert, 17 bzw. 18 erhielten Therapie nicht. Komplexe Studie mit 2. Behandlung nach 2 Mte, wenn nicht geheilt. Sehr viele <i>Drop-outs</i> . Deshalb keine Angaben nach 2 Monaten und zum Rezidiv aufgenommen. ^e Zur Berechnung der prozentualen Angaben mehr Patienten <i>at risk</i> , da nach 1 Mt der Behandlung. Inkontinenz für Wind. Komp.: Kopfschmerzen
Fruehauf H et al. [95]	2006	25 25 50	tGTN 0.2% 2 Wo.->Cross-over 30 U Botox 2 Wo.->Cross-over	0.5	25(100%) 25(100%)	3		13(52%) ^s 6(24%)	0 0			10,40%/3 1(4%) _(12%)	Komplexe Studie, mit Hauptendpunkt Heilung nach 2 Wochen. Dann Crossover in den anderen Arm, dann Kombinationstherapie. Nach 12 Wochen waren 37/50 (74%) Patienten mit konservativen Massnahmen geheilt. Komp.: Kopfschmerz/Pruritus
Gandomkar H et al. [101]	2015	49 50 99	tDil 2% + Dysport 150 IU LIS	6	49(100%) 50(100%)	12	49(100%) 50(100%)	37(76%) ^s 47(94%)	2(4%) ^s 8(16%)	5(10%) ^s 0	32(65%) ^s 47(94%)	18,37%/3 4(8%)/22,44%) ^s	Injektion Botulinum Toxin in LA; LIS in Spinal-

												Anästhesie. Inkontinenz: kurz temporär in med. Gruppe, länger und bei 1 Pat. persistierend in LIS Gruppe. Komp.: Juckreiz/Urinverha lt
Iswariah H et al. [153]	2005	17 21 38	Botox 20 U (½ je bds. Fissur in IAS) Open/closed LIS (bis oberes Ende Fissur)	1.5		6	7(41%) ^S 18(86%)	0 0			7(41%) ^S 19(91%)	Randomisiert wurden eigentlich 44, nicht erueierbar, in welcher Gruppe die 6 Pat. waren, die rausfielen (5 <i>withdrew consent</i> , 1 <i>lost to FU</i>) randomisiert waren. Inkontinenz: Wexnerscore war im Schnitt 0 in beiden Gruppen.
Jones OM et al. [159]	2006	15 15 30	Botox 25U+GTN 0.2% Botox 25U+Placebo	2	15(100%) 15(100%)	6	7(47%) 4(27%)	5(33%) 2(13%)				Botox in 3/9 Uhr Position je zur Hälfte in den Internus. Inkontinenz, transient für eine Woche, allerdings 3 von 5 für festen und flüssigen Stuhl in tGTN Gruppe, die Restlichen für Flatus. Grosser Anteil an tiefem oder normalem Ruhedruck, vermutlich deshalb kein Absinken des Ruhedruckes zu dokumentieren. Spezielles Patientengut: Alle hatten vorher eine erfolglose medikamentöse

													Therapie.
Maria G et al. [194]	1998	15 15 30	20 U BotoX _(bds.der Fissur:1/2 in IAS) 0,4ml NaCl _(bds.der Fissur:1/2 in IAS)	2	15(100%) 15(100%)	16 18		11(73%) ^s 2(13%)	0 0	0 0		0 0	Es wurde den nicht Heilenden beider Gruppen, eine (erneute) Botox Therapie angeboten. 3 Pat. der Kontrollgruppe erhielten eine LIS. Rest der nicht geheilten Botox 20U (Kontrollgruppe), 25U (Therapiegruppe). Darauf heilten alle evtl. mit einer erneuten (3.) Botox Injektion. Rezidive wurden keine beobachtet. Inkontinenz: 0 in der Behandlungsgruppe, 1 in der Kontrollgruppe nach Botox <i>Rescue-treatment</i> : passagere Flatusinkontinenz für ca. 1 Woche
Maria G et al. [193]	2000	25 25 50	20U Botox $\frac{1}{2}$ je bds. anterior in IAS 20U Botox $\frac{1}{2}$ je bds. posterior in IAS	2	25(100%) 25(100%)	20 18		22(88%) ^s 15(60%)	0 0	0 0		0 0	Alles Patienten mit chronischer posteriorer Fissur. In Anomanometrie signif. tiefere Ruhedrücke in beiden Gruppen gegen <i>Baseline</i> und von anteriorer Injektion versus posteriorer. Die nicht Geheilten beider Gruppen erhielten weitere 25 U Botox an derselben Stelle, wobei 4 der posterioren Gruppe direkt eine LIS wollten. Die 3

													Pat. die erneut anterior injiziert wurden heilten alle; von den 6 posterior Injizierten heilten 5, der Verbliebene erhielt eine LIS. Nach Heilung wurden keine Rezidive beobachtet.
Mentes BB et al. [202]	2003	50 61 111	oLIS 0.3U/kgBotox je½ bds ant. IAS	2	50(100%) 61(100%)	12	50(100%) 61(100%)	49(98%) 45(74%)	8(16%) 0	2(4%) 7(11%)	47(94%) 53(87%)	0 0	Wenn nach 2 Monaten nicht geheilt, wurde eine 2. Botox Injektion in der Botox Gruppe offeriert, 10 erhielten diese. Erfolg-Spalte: 6 Mte Heilungsrate. Darin sind die 2 Rezidive der LIS-Gruppe enthalten, die Rezidive nach Botox nicht, diese traten erst später auf. Inkontinenz: meist transient für Flatus, 3x1;4x2; 1x8 in <i>Miller's score</i> .
Nasr M et al. [211]	2014	40 40 80	oLIS bis F-Apex Botox 20 U je1/2 neben Fissur	2		4		36(90%) ^s 25(63%)	6(15%) ^s 0	5(13%) ^s 16(40%)		5(13%)/3(8%) 8(20%)	Ob offene oder geschlossene LIS, wird aus dem Text nicht klar, eher offen. Sphinkterfibrose und prätherapeutische Anamnese waren signif. Risikofaktoren für eine fehlende Heilung bzw. Rezidiv. Alter über 50 Jahre war ein Risiko für Inkontinenz. Inkontinenz:

													Moderat 8-14 Wexner, in 1 Pat. transient, in 3 bessernd, aber bis 18 Wochen, in 2 permanent. Komp.: LIS: 5 Blutungen, 3 Urin-Retentionen, Botox: Ekchimose. FU fast sicher komplett, aber nicht explizit erwähnt. Symptomatische nicht heilende/rezidivierende Fissuren erhielten eine (Re-)LIS.
Samim M et al. [264]	2012	60 74 134	Botox 20U Inj+Placebo cream tDil 2%+Placebo Inj.	3	52(87%) 67(91%)	39		26(43%) 32(43%)	6(10%) 14(19%)	7(12%) 13(18%)	19(32%) 19(26%)	1(2%) 11(15%)	Komp.: Juckreiz, führte bei 2 Patienten zur Therapie Beendung
Siproudhis L et al. [284]	2003	23 22 45	Dysport 100U jnj. ½ bds Fissur NaCl0.9% ½ bds Fissur	1	22(96%) 22(100%)	3	18(78%) 19(86%)	5(23%) 5(23%)		3 (17%) 2 (11%)		1 ^(5%) /2 ^(9%) 3 ^(14%) /4 ^(18%)	Angaben bezüglich Heilung/Rezidiven nach 3 Mte nicht ganz eindeutig. Komp.: Abzesse/Perianalvenenthrombose
Suknaic S et al. [288]	2008	30 30 60	Botox 10 U (je bds. o. total) LIS(not specified)	1	27(90%) 28(93%)	6	25(83%) 25(83%)	20(67%) 23(77%)	0 2(7%)		19(63%) 21(70%)		Auf Kroatisch publizierte Studie. Gute Resultate für Botox. Inkontinenz: für Flatus nach 6 Mte. Erfolg nach 3 Mte
Valizadeh N et al. [303]	2012	25 25 50	Botox 50U je ½ bds. (gegenüber Fissur) oLIS(50% IAS inzidiert)	2		12		11(44%) ^S 22(88%)	3(12%) ^S 12(48%)		12(48%) ^S 23(92%)	0 1 ^(4%) /2 ^(8%)	Vermutlich kompletter FU, aber nicht explizit erwähnt. Inkontinenz nach 2 Mte; wurde besser, jedoch persistenter höher in der LIS Gruppe. Nach 3 Mte waren

													20 Pat. in der Botox-Gruppe geheilt, es kam aber zu vielen Rezidiven. Komp.: Hämatom/selbstli mitierende Nachblutung
Ver- gleichend													
Pro- spektiv													
Gil J et al. [109]	2010	205	tGTN 0.2% tDil 2% 25 U Botolinum toxin (not specified)	2	65 59 63			35(54%) 31(53%) 32(51%)					Hauptaussage: Wenn Pressure- Index (Druckanstieg im Verhältnis zum Ruhedruck) hoch: Heilung wahrscheinlich. Zu Beginn 205 nach dem Verhältnis 1:1:1 eingeschlossen, 18 vor dem ersten FU ausgeschlossen
Giral A et al. [111]	2004	10 11 21	Botox 20 U (je ½ bds. Fissur) oLIS	2	10(100%) 11(100%)	14	7(70%) 9(82%)	7(70%) 9(82%)	0 0	0 0		0 0	Kleine Pat.gruppen, guter Botox Erfolg. Die Formulierung/Defi- nition bezüglich Inkontinenz und Komplikationen ist ungenau was die LIS-Gruppe betrifft.
Retro- spektiv													
Ravindran P et al. [248]	2017	75 147 222	Botox 20-40 U Botox 80-100 U	2	55(73%) 103(70%)	24 25	55(73%) 103(70%)	48(87%) 86(83%)	1(2%) ^s 13(13%)	29(53%) ^s 24(23%)			Auch im Kurzzeit- FU nur Patienten, welche im Langzeit-FU mittels Telefoninterview mitmachen ausgewertet., Botox in Narkose, teils mit

												Entfernung des <i>Skintag</i> . In diesen Fällen fast einer Fissurektomie mit Botox entsprechend. Inkontinenz: Kurzzeit-FU: 11 für Stuhl und 2 für Flatus in <i>highdose</i> Gruppe, 1 für Flatus in <i>lowdose</i> Gruppe. Langzeit-FU: keine Inkontinenz. Die Zufriedenheit („würden Sie das Verfahren nochmals wählen?“) war signif. besser in der <i>highdose</i> Gruppe (90 vs. 78%)
Sinha R et al. [283]	2012	141 81 55 (209)	tGTN 2% 40U Botox(½ je Seite in IAS) oLIS(bis Fissurende)	1,5(?)	16		83(59%) 70(86%) 39(71%)	0 0 0	2(4%)		1(2%)	Algorithmus: Patienten konnten auswählen, was sie wollten. Wenn sie mitmachten, wurde zuerst tGTN offeriert; dann Botox; dann oLIS. (36 wollten mit Botox starten, 31 mit LIS). 14 Pat. heilten mit LIS sehr verzögert ab(>12Wochen) und wurden deshalb nicht als initial erfolgreich gewertet. 2 Pat. heilten nicht, 2 rezidierten. Dazu keine Angaben zu den anderen Verfahren. Komp: Abszess
Tranqui P et al. [301]	2006	21 50 71	tGTN 0.2%+ pneuDil tNif 0.2%+ Botox 30-100 U		27	18(86%) 47(94%)	15(71%) ^s 47(94%)	0 3(6%)	4(27%) 1(2%)			Retrospektive Studie, gut konzipiert.

													Inkontinenz: Für Flatus und transient
Nicht vergleichend													
Prospektiv													
Arroyo A et al. [20]	2005	100	25UBotox; 8 je Seite; 9 ant.	2	100(100%)	36	99(99%)	88(88%)	6(6%)	41(41%)	47(47%)	1(1%)/4(4%)	Langzeit FU nach Botox Inj.. Inkontinenz für Flatus bei 5 Pat. und für flüssigen Stuhl bei 1 nach 2 Mte, komplett regredient nach 6 Mte. Zunehmende Rezidive über ein Jahr. Komp: 1x Hämorrhoidalthrombose, 4xEkchymose. Rezidive signif. häufiger bei präoperativ Symptomen >12 Mte und bei Vorliegen einer Wächtermariske.
Arroyo A et al. [23]	2005	50	25 UBotox; 8 je Seite; 9 ant.	2	100(100%)	48		44(88%)	4(8%)	21(42%)	23(46%)	1(2%)/4(8%)	Vermutlich die ersten 50 Patienten, der o.g. Studie. Manometrische Faktoren assoziiert mit Rezidiv waren: Persistierender hoher Sphinkterruhedruck; vor Inj. langsame Wellen und danach persistierende ultralangsame Wellen als Zeichen der Hyperexzitabilität des IAS. Komp.: 1x Hämorrhoidalthro

													mbose, 2xEkchymose.
Charua Guindic L et al. [58]	2007	52	25 UBotox; intersphincter, ant. li/re/post. li	2	52(100%)	18	52(100%)	30(58%)	4(8%)	0	30(58%)	1(2%)	Mexikanische Studie (Text in Spanisch): Inkontinenz: für Flatus nach 2 Wochen nicht mehr vorhanden. Komp: Hämorrhoidalthrombose. Nicht geheilte bis auf 4 asymptotische Pat. mit LIS behandelt. Ein Patient verstarb nach >1 Jahr am Herzinfarkt mit geheilter Fissur.
Essani R et al. [84]	2005	67 35 8 67	Algorit.	3 3+1.5	67(100%) 35(100%) ?	6		31(46%) 30(86%)	0 0 0	2(6%)			Prospektive Studie zur Kostenanalyse. Alle Patienten wurden nach dem Algorithmus behandelt, d.h. zuerst GTN, bei fehlender Verbesserung über 2 Woche oder fehlender Heilung über 12 Wochen, mit 40U Botox (3 lehnten dies ab und wollten gleich LIS), wenn nach 6 Wochen nach Inj. nicht geheilt: LIS. So benötigten 8 (5 nach Botox Inj.) eine LIS. Es ergab sich eine relevante Kostensenkung mit dem Algorithmus.
Godevenos	2004	45	20UBotoX(intersphinkter 3/6/9 Uhr)	2	45(100%)	22		8(18%)	0	2(4%)	33(73%)	1(3%)	Zunächst heilten

D et al. [114]			In nach 2Mte nicht geheilt: 25U Botox	(4)	45(100%)			total:35(78%)	2(4%)				nur 8 Fissuren, die übrigen erhielten nach 2 Mte nochmals 25 U Botox, dann heilten weitere 27, die Restlichen erhielten eine LIS. Inkontinenz: nach 2. Injektion, passager für 2 Wochen, für Flatus. Komp.: kleiner Abszess, drainiert
Lindsey I et al. [185]	2003	40	20U Botox (je½ 3/9Uhr IAS)	2	40(100%)			17(43%)	7(18%)				Alles GTN resistenten Fissuren: mit Botox, knapp 50% geheilt, allerdings 72.5% so gebessert, dass vorläufig keine LIS nötig. Inkontinenz: passager, in 2 für flüssigen Stuhl, letztere 2 nach vorgängiger manueller Analdilatation. Kein längerer FU
Lysy J et al. [188]	2006	473	Algor.	4	455(96%)	47		384(84%)				153(34%)	Kompliziert konstruierte Studie. Viele erneute medikamentöse Therapien, am Ende der Studie waren 323 konservativ geheilt. Dokumentiert mit LIS operiert nach der langen Zeit: 61 Patienten der initial medikamentös Geheilten. Keine Angaben zur Inkontinenz

Madalinski MH et al., [190]	2002	105	25-100 UBotox in Externus						14(13%)			12(11%)	Analyse der Nebenwirkungen von Botox in 105 CAF- und 34 ODS-Pat. (insgesamt 181 Behandlungen). Keine schweren Nebenwirkungen. Alles temporär (auch Inkontinenzen). Komp.: 1Epididymitis, 1Hämorrhoidalprolaps, 2 Perianalvenenthrombosen, 3 grippeartige Symptome, 5 Hämatome; keine Therapie bis auf Antibiose bei Epididymitis und Gummiband beim Hämorrhoidalprolaps
Piccinni G et al. [238]	2009	60	30U Botox _(je½bds. Fissur intersph.) (30UBotox _(je½bds. Fissur intersph.))	2 (2)	60(100%)	24		29(48%) total:49(82%)	2(3%)	4(8%)		3(5%)	Patienten, welche nicht symptomlos waren, erhielten eine 2. Dosis Botox nach 1 Mt. Die symptomlosen heilten nach spätestens 2 Mte. Weitere 20 heilten nach der 2. Inj., der Rest erhielt eine LIS. Inkontinenz in 2 Pat. nach 1. Inj.: passager, spätestens nach 2 Wochen nicht mehr vorhanden. Komp.: Hämorrhoidal thrombose
Thornton MJ et al. [297]	2005	60	20UBotox _(je½ 4/8Uhr intersphinkter)	2.5	56(93%)	5	56(93%)	37(62%)	17(28%)	0		1 _(2%) /2 _(4%)	Botox wurde bei 12 Pat. wiederholt, welche nach 2

												<p>Wochen noch sehr symptomatisch waren. Inkontinenz: 17 Patienten hatten einen höheren Inkontinenzscore nach der Behandlung als vorher, bei allen erholte sich dies, obwohl 3 Pat. primär so stark inkontient waren, dass sie das Haus nicht mehr verlassen konnten. Komp.: Hämatom/Urtikaria nach 48h, regredient. Hoher maximaler analer Ruhedruck und Fissur Score, vor Injektion, waren Risikofaktoren für schlechtere Heilung. Nur Telefoninterview nach initialem FU. Fissur Score: 1: freiliegender IAS 2: weit freiliegende IAS mit tiefer Fissur, 3: tiefe unterminierende Fissur, 4: assoziierte Fistel.</p>	
Witte ME et al. [314]	2007	100	40-60U Dysport ant. in IAS			11	100(100%)	77(77%)	1(1%)	11(14%)	66(66%)	0	<p>ISDN resistente Fissuren. Folgestudie, der nächsten Studie. Injektionen in allg. Anästhesie oder Spinal Anästhesie. Erste 34 Pat.: 40U, nächste 60U Dysport primäre</p>

													Inj.; nach 6 Wochen in noch symptomatischen Patienten 2/3/4. Inj. 40-100U Dysport. Heilung in 77%. Darauf wurden die Rezidive erfasst: Erfolg in 66 % von ISDN resistenten Fissuren. Inkontinenz: passagere Flatusinkontinenz für 3 Wo
Witte ME et al. [315]	2006	32	40U Dysport ant. in IAS			14		24(75%)	1(3%)	1(4%)			Vorgängerstudie zur obenstehenden. Bis auf Abstrakt auf Holländisch publiziert. ISDN resistente Fissuren, Inj. in Spinal oder Allgemein-Anästhesie. Weitere Inj. bei 22 Patienten.
Retro-spektiv													
Barbeiro S et al. [33]	2017	126	25UBotoX _(je 1/3/9Uhr intersphinkter)	3		60	88(70%)	41(47%)	0		40(45%)	0	Nur 70% im Langzeit-FU und nur diese im Kurzzeit-FU ausgewertet. Auswertung so dargestellt, dass die Pat., welche primär heilten (nicht partielle Heilung bzw. Symptomkontrolle) als Erfolg gewertet wurden. Davon blieben 40 geheilt. Wenn die Pat. miteingerechnet werden, die nach einer 2. Botox

													Injektion bzw. Nitraten heilten und geheilt blieben, ergibt sich ein besseres Bild: 56 % Erfolg und weitere 11% partieller Erfolg. 28% erhielten schliesslich eine LIS, bei 2 davon kam es zu einer Inkontinenz.
Brisinda G et al. [46]	2008	80	30U Botox o. 90U Dyport	2		58		59(74%)	8(10%)	0		0	Möglicherweise prospektive Studie (nicht eindeutig dargelegt). Alles Rezidive nach LIS. Inj. je zur Hälfte auf der gegenüberliegenden Seite der Fissur je re/li der Mittellinie. Inkontinenz: passagere Flatus-Inkontinenz<2 Mte. Bei Symptompersistenz nach 2Mte.: 50U Botox bzw. 150U Dyport angeboten. Mit <i>Rescue</i> -Verfahren: Alle restlichen Fissuren geheilt, darauf 11 von 21 passagere Flatus Inkontinenz.
Dat A et al. [69]	2017	101	33U Botox	3				68(67%)	6(6%)			1(1%)	Wenige mit anderer Dosis. Nach Entscheidung Chirurg: intersphinkitär bei Fissur oder 3/9 Uhr, immer in Narkose. Rezidive: 41 von 126 Inj. (32%), allerdings ist

													unklar ob die schon einmal zwischen den Inj. geheilt waren. Persistierender Schmerz nach 1 Mt war der einzige Risikofaktor für ein Rezidiv. Reinjektion in total 18 Patienten (teils mehrfach) nach durchschnittlich 12 Mte. Inkontinenz: passager; 5 leichte Stuhlinkontinenz, 1 für Flatus. Komp.: Harnverhalt
Glover PH et al. [113]	2015	75	100UBotox in IAS (HDCC)	3	75(100%)	6		68(91%)	6(8%)	14(21%)		0	Nur „unkomplizierte“ CAF eingeschlossen. (d.h. keine Polypen, Wächtermarissen oder Fisteln). Mit dem Anoskop wurde an mehr als 8 Stellen zirkumferenziell Botox gespritzt. Inkontinenz: transient für eine Woche, teils für Stuhl, teils für Flatus
Gribanov, II. [121]	2014	118	Lantox (Botulinum Toxin A)	1.5	118(100%)	1 Jahr		118(100%)	0	0	(100%)	0	Auf Russisch publizierte Studie; BotulinumToxin A („Lantoks“) – in den Internus, an 4 Lokalisationen: 1, 5, 7 und 11 Uhr, jeweils 5-10 U. Bei sehr starken Schmerzen (VAS >6), wurden zusätzlich 10 U subkutan direkt

													kaudal der Fissur eingespritzt. Alle CAF heilten ohne eine Inkontinenz. Der Sphinkter-Ruhedruck war signifikant gesunken. Die Schmerzen waren binnen 3 Wochen zu 93% beinahe auf 0 gesunken. Keine Fissur-Operationen nötig während der ganzen Studie. Keine klaren Angaben zur Vollständigkeit des Langzeit-FU
Mehrotra S. [197]	2009	30	0.4U/kgBotox in IAS <small>(3/9Uhr)</small>	3	30(100%)			28(93%)				2(6%)	Komp.: Analer Juckreiz//Dyskomfort. Keine genaueren Daten zu Rezidiven u.a..
Minguez M et al. [204]	2002	69	10-21U Botox in IAS	6		42	53(77%)	57(83%)		22(42%)			Eingeschlossen wurden die 57 Patienten, die nach 6 Mte geheilt waren. Bezüglich Kurzzeit Resultate keine klaren Angaben. Reinjektion bei Symptompersistenz. Risikofaktoren für Rezidiv: Fissuranamnese länger als 12 Mte, anteriore Fissur, geringere Abnahme des maximalen Kneifdrucks, mehr Inj./Botox Menge für Heilung
Radwan MM et al. [245]	2007	37	10-20U Botox in IAS	2				26(70%)	2(5%)			0	Resultate für alle CAF mit 1 Inj. 25/28 (89%) der unkomplizierten

													posterioren Fissuren heilten mit einer 2. Inj. in 2Mte. Die Übrigen liefen schlechter. Kein Langzeit-FU. Inkontinenz: kurzzeitig <i>soiling</i> .
Simms HN et al. [281]	2004	51	30UBotox in 3Portionen in IAS	2	47(92%)	13		37(79%)	0	10(27%)			Gute Wirkung, jedoch hohe Rezidivrate: schliesslich ca. 50% geheilt. In Allgemeinnarkose oder Sedation
Whatley JZ et al. [312]	2015	62	100UBotox in IAS (HDCC)	3				51(82%)				0	Komplizierte Fissuren: D.h. zusätzlich Abszess/Fistel, Wächtermariske etc. Mit dem Anoskop werden an mehr als 8 Stellen zirkumferenziell Botox gespritzt und chirurgisch Wächtermariske/Abszess/Fistel entfernt. Längerer FU für die Angabe von Daten durch immer wiederholte Inj. zu unklar. Einige hatten Stuhl/Flatusinkontinenz, kein Pat. länger als 1Mte.

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

†Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

‡Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

‡Lange bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben > 2Monate, sonst unter: †

^Rezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

∅Erfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

#Andere relevante

§Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

tNif: Topisch angewandtes Nifedipin (Calciumkanal Antagonist); tDil: topisches Diltiazem; tLido: Topisches Lidocanin; tGTN: topisches Glycerintrinitrat(=Nitroglycerin); tISDN: topisches Isosorbite Dinitrat; HDCC: High dose circumferential chemodenervation; LIS: laterale Internus Sphinkterotomie; oLIS: offene laterale Internus Sphinkterotomie; cLIS: geschlossene laterale Internus Sphinkterotomie; pneuDil: pneumatic Dilatation; Algor.: tISDN 1.25mg (Kopfsz Nifedipin 0.2%); 1.n. geheilt 0.2% Nifedipin; 2.n. geheilt: 20U Botox; Algorit.: 0.2 % topisches Glycerintrinitrat; bei Versagen, 2x20U Botox (je zu jeder Seite in den Internus); laterale Internus Sphinkterotomie (not specified).

CAF: Chronische Analfissur. Komp.:Komplikationen; IAS: Muskulus sphinkter anni internus; Inj.: Injektion; Pat.: Patient(en); FU: Follow-up; LA: Lokalanästhesie; bds.: beidseits; ant.:anterior; post.: posterior; li: links; re: rechts; Mt/Mte:Monat/Monate; signif.:signifikant.

Die Tabelle 7 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur Therapie mit anderen konservativen Medikamenten/Massnahmen.

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^σ	Komplika- tionen n [#]	Bemerkungen
Analdilata- toren und Änliches													
RCT													
De Rosa M et al. [72]	2013	74 68 142	tNif 0.3% + Analdilatator LIS (not specified)	2				51(69%) ^s 60(88%)	0 2(3%)			1 _(1%) /2 _(3%) 1 _(1%) /1 _(1%)	LIS: signif. weniger Schmerzen/OP nötig nach Studienende (0 vs. 29(!)); Inkontinenz nur für Wind
Gough MJ et al. [118]	1983	43 ^{oo} 46 ^{oo} 89 ^{oo}	tLigno 2% tLigno2% & St.Mark's Dilatator	1	39(91%) 43(94%)			17(44%) 18(42%)					Kein signifikanter Unterschied. Es wurden auch akute Fissuren eingeschlossen. Allerdings war die Mehrheit klar chronisch.
Schiano di Visconte M et al. [268]	2006	16 16 16 48	tGTN 0.25%+Dilatator(Dilatan) tGTN 0.25% Dilatator(Dilatan)	1.5	16(100%) 16(100%) 16(100%)	24		15(94%) 12(75%) 12(75%)	0 0 0	1(6%) 3(19%) 2(13%)	14(88%) 9(56%) 10(63%)	0 3(19%) 0	Kombinierte Therapie: signif. tiefere Sphinterruhedrücke nach Therapie. Komp.: Kopfschmerzen. Rezidive mit Botox behandelt.
Schiano di Visconte M et al. [269]	2009	30 30 60	tGTN 0.25%+Dilatator(Dilatan) tGTN 0.4%	1.5	29(97%) 29(97%)	12	29(97%) 29(97%)	26(87%) 22(73%)	0 0	1(3%) 4(13%)	25(83%) ^s 18(60%)	0 1 _(3%) /8 _(27%)	Ein Pat. hielt sich in kombinierter Gruppe nicht ans Therapieprotokoll und wurde ausgeschlossen. Komp: Hypotension/Kopf- schmerzen. 1 Pat. mit Hypotension

													verweigerte jede weitere Therapie. Alle anderen Fissuren, welche nicht heilten wurden mit einer LIS behandelt.	
Torrabadell a L et al. [300]	2006	11 15 26	tGTN0.3%mit intraanalem Dosiersystem(AccuTip™) tGTN0.3%mit Handschuh am anal verge	2 1.2	10(91%) 11(73%)			4(40%) 2(18%)				1(10%) ^s 10(83%)	Komp.: Kopfschmerzen. Dabei waren in der perianalen Gruppe 12 Pat. at risk. 7 Pat. haben deshalb von der perianalen zur intraanal Applikationsform gewechselt, davon hat einer weiter unter Kopfschmerzen gelitten. Signif. mehr Reduktion des Ruhedrucks bei intraanaler Applikation.	
Ver- gleichend														
Pro- spektiv														
Frezza EE et al. [94]	1992	114 ^v 99 ^v 213 ^v	tLido, Sitzbad, Dilator, Lax. LIS	3				53(46%) 98(99%)	0 0			0 0	Gemischtes Kollektiv. Ob prospektiv nicht eindeutig beschrieben. Wenn nicht geheilt, dann Übertritt zu LIS. Insgesamt 151 chronische Fissuren behandelt, d.h. ein Teil der Pat. in beiden Gruppen	
Sileri P et al. [278]	2007	93 63 20 22 32	tGTN 0.2% Cryothermal Dilator(Dilatant®) tGTN 0.2%+ Dilator Botox 25U + FisE oLIS	3		19		49(53%) ^s 32(51%) 14(70%) 21(95%) 32(100%)	0 0 0 1(5%) 0		1(5%) 3(14%) 0	13(65%) 18(82%) 32(100%)	9(10%)/6(6%)	Interessante, jedoch komplexe Studie mit Cross-over in den med. Ärmern (Therapie

		156											nach Wahl) und bei Versagen der konservativen Therapie operative Therapie nach Wahl des Patienten. OP in Sedation und L. A. Der FU scheint komplett zu sein, wird jedoch nicht genau beschrieben. Inkontinenz: Transienter Flatusverlust. Komp.: Kopfschmerzen/Juckreiz	
Sileri P et al. [279]	2010	183 122 49 30 72 311	tGTN 0.2% Cryothermal Dilator ^(Dilatan®) tGTN 0.2% + Dilator Botox 25 U + FisE oLIS	3		29		103(55%) 75(62%) 20(41%) 28(93%) 71(99%)	0 0 0 1(3%) 0		4(8%) 3(10%) 1(1%)	16(33%) 25(83%) 70(97%)	15 ^(8%) /8 ^(4%) 3 ^(4%) /3 ^(4%)	Fortsetzung der o.g. Studie. Inkontinenz: Transienter Flatusverlust. Komp.: tGTN: Kopfschmerzen/Juckreiz. oLIS: Harnverhalt/Wund-Komp.(2 Ekchymosen/1Abszess mit Fistel)
Andere Therapie-Substanzen														
RCT														
Ala S et al. [7]	2016	29 34 63	tDil 2% lokal Captopril 0.5%	2		26(90%) 24(71%)							0 ^s 11(46%)	Komp.: Pruritus Bezl. Schmerzabnahme/Blutung per ano kein signif. Unterschied
Alvandipour M et al. [14]	2017	44 44 88	tDil 2% lokal Minoxidil 0.5%	2		44(100%) 44(100%)		22(50%) 23(52%)					2(5%) ^s 8(18%)	Etwa gleich gute Wirkung bezügl. Heilung, Zahlen aus Graphik extrahiert. Komp.: Juckreiz nach 1 Mt

Bornschein W. [40]	1987	14 ^v 12 ^v 26 ^v	6x250mg 5-Aminosalicylsäure p.o./d 6x Placebo p.o./d	0.4	14(100%) 12(100%)			4(29%) 2(17%)					Gemischtes Patientengut. Orale Salicylate, allerdings sehr kurzer Behandlungszeitraum. Eingeschlossen 44 Patienten mit 52 Fissuren (sequenziell), ausgewertet 48 Fissuren, davon 22 akut und 26 chronisch
Brillantino A et al [43]	2014	82 83 165	tGTN0.4%+keine Erhalt.ther. tGTN0.4%+PHGG <small>5g/T für 10 Mte</small>			12	73(89%) 70 (84%)			43(59%) ^S 29(41%)	28(38%) 41(59%)	0 19(23%)	Einschluss von unter GTN nach 2 Mte geheilten Fissuren. Lost to FU in keine Erhalt.ther. Gruppe: 9; PHGG Gruppe 8; Therapieabbruch wegen Distention/Flatulen z: 5 in PHGG Gruppe. Komp: Distention/Flatulen z von 19 von 81 Pat. beschrieben.
Elwakeel HA et al. [78]	2007	38 30 68	topical Clove oil 1% tLigno 5%	1.5	30(79%) 25(84%)	4.5		21(70%) ^S 6(24%)		3(14%) 3(50%)	18(60%) 3(12%)	2(7%)	Patienten konnten, wenn die Therapie nicht wirkte, aus der Studie aussteigen und mit einer LIS behandelt werden. Bis 6 Wochen, fielen folgende Patienten aus der Nachkontrollen: Lost to FU: 4 in clove oil Gruppe/2 tligno Gruppe; wollten nicht mehr teilnehmen 2/3; Allergie (auch unter Komp.): 2/0
Grekova	2011	53	tGTN	1	53(100%)	10		29(55%) ^S		(16%)			Auf Russisch

NM et al. [120]		50 103	tGTN & tMetro		50(100%)			48(96%)		(8%)			publizierte Studie. CAF mit Proktitis und nachgewiesener bakterieller Besiedlung im Stuhlabstrich(>10 ⁵ Koloniebildenden Einheiten /Gram pro Bakterienstamm) eingeschlossen. In Studiengruppe mit Antibiotika-Suppositorien behandelt. Heilung signif. schneller mit zusätzlich lokalem Metronidazol. Die Hypothese der Studie: eine Dysbakteriose führt u.a. zur Fissurbildung.
Maan MS et al. [189]	2004	16 16 16 16 64	tGTN 0.2% tLigno 5% Proctosedyl Placebo	1.5	16(100%) 16(100%) 16(100%) 16(100%)			15(95%) ^s 11(69%) 12(75%) 4(25%)				4 _(25%) /3 _(19%) 1(6%) 3(19%) 0	Komp.: leichtes lokales Brennen/Kopfschmerzen bei tGTN; Juckreiz bei tLigno&Proctosedyl.
Muthukum arassamy R et al. [209]	2005	26 28 36 90	tMinox0.5% + tLigno5% 3x/Tag tMinox0.5% 3x/Tag tLigno5% 3x/Tag	1.5	22(85%) 27(96%) 34(94%)			7(32%) 8(30%) 10(29%)				0 0 0	Nur Kurzzeit-FU. Zeit bis zur Heilung signif. kürzer mit Kombinationstherapie. Keine Aussagen bzgl. Inkontinenz/Rezidive.
Pitt J et al. [239]	2001	14 9 23	2x oral 20mg Indoramin/Tag 2x oral Placebo/Tag	1.5	7(50%) 7(77%)	3	7(50%) 7(77%)	1(7%) 2(22%)		1(7%) 0		6 _(43%) /6 _(43%) 0/1 _(11%)	Schmerzen signif. besser nach Placebo, Nebenwirkungen deutlich weniger nach Placebo (50% brachen die Therapie in der Indoramingruppe

													wegen Nebenwirkungen ab. Komp.: Verstopfung Nase/Kopfschmerzen. Vorzeitiger Studienabbruch aus ethischen Gründen.
Yakoot M et al. [317] ^{oo}	2009	20 ^{oo} 20 ^{oo} 20 ^{oo} 60 ^{oo}	Healer tGTN 0.25% Lidocain 2%	1	20(100%) 20(100%) 20(100%)			18(90%) ^S 12(60%) 6(30%)				2(10%) 3(15%) 2(10%)	Komp.: Kopfschmerzen
Ver- gleichend													
Pro- spektiv													
Araujo SE et al. [19]	2010	30 30 60	tDil 2% tBetanechol 0.1%	2	30(100%) 30(100%)	23		16(53%) 15(50%)		4(13%) 4(13%)		3(9%) 1(3%)	Komp.: je 1x Kopfschmerzen, bei tDil noch 1x Flushing u. Perianalvenenthrombose; je ein Patient/Gruppe stoppte Therapie.
Carapeti EA et al. [53]	2000	15 15 30	tDil 2% tBetanechol 0.1%	2	15(100%) 14(93%)			10(67%) 9(60%)				0 0	Komp: Nebenwirkungen, im Speziellen Kopfschmerzen
Nicht ver- gleichend													
Pro- spektiv													
Digennaro R et al. [74]	2015	113 ^v	2xLevorag® Emulgel/d	1.3	101(89%)			26(23%)				(6%) ^o	*Komp.: Unangenehmer Geruch u./o. „Leaking“ in gesamtem gemischtem Kollektiv(akut&chronisch). Chronische Fissuren Arm1; Akute Fissuren Arm 2. Italienische "Wundercreme", Kurzzeit Outcome; wirkt v.a. bei

													akuten Fissuren. Bei chronischen Fissuren: Heilung <25%. Ruhedruck nach Therapie signif. tiefer
Garrido R et al. [106]	2005	33^v	Gonyautoxin 100 IE (je ½ intersphinkter)	1	33(100%)	14		33(100%)	0	1(3%)		0	Akute und chronische Fissuren eingeschlossen, zunächst als randomisierte Studie, wegen hoher Wirksamkeit des Toxins nach 15 Patienten in offene prospektive Studie umgewandelt. Shellfish (Schalentiere, v.a. Muscheln) phytotoxin (Gonyautoxin) wirkt bei CAF ohne Inkontinenz, jedoch häufige Injektionswiederholung. (2.3 Inj. pro Patient, nicht genau erklärt)
Garrido R et al. [105]	2007	23	Gonyautoxin 100 IE (je ½ intersphinkter)	0.5	23(100%)	10	23(100%)	23(100%)	0	0		0	Folge-Studie zur obigen nach 4 Tagen geplante Reinjektion, und bei Bedarf nach 7 Tagen. Alles CAF. Telefon-FU nach 10 Monaten
Giordano P et al. [110]	2015	60	2xLevorag® Emulgel/d	1.3	50(83%)			30(60%)				2(4%)	2. Levorag-Studie. Keine Langzeitergebnisse. Komp.: Unangenehmer Geruch
Gosselink MP et al. [117]	2005	15	5xL-Arginine 400mg/ml lokal/d	4.5	13(86%)	16		8(62%)		0		4(27%)	Ein anderer „NO“ Wirkstoff (fast) ohne Kopfsz. Nur langsame Heilung (23% nach 3 Mte)

													bei 5x tägl. Therapie. Komp.: Kopfsz, nur leicht meist durch andere Pathologie
Renzi A et al. [249]	2015	31	Myoxinol 3%	2	29(94%)			21(72%)	0			1(3%)	Nur Kurzzeitdaten. Komp.: Analer Juckreiz ohne Therapiestop
Zielanowski MM. [323]^{oo}	2000	63^{oo}	Ketaserin gel 1,2g 3x täglich	2				57(90%)	0			0	Ketaserin: Serotonin-Inhibitor. Hauptnachteil der Studie akute und chronische Fissuren gemischt ohne genaue Angaben. Mediane Symptombdauer: 29(+/-21) Tage
Retro-spektiv													
Dessily M et al. [73]	2014	51^v	Sklerosierende Lösung ^o			23		40(91%)	3(3%) ^o	9(18%)		1(1%)/2(2%) ^o	58 akute, 51 chronische Fissuren. Unklar, wann Heilung beurteilt wurde. ^o Inkontinenz u. Komp: Resultate gemischt(chronisch&akut): Komp: Abszess/Nekrose
Spezieller Toiletten-sitz													
Ver-gleichend													
Pro-spektiv													
Gee T et al. [107]	2013	31 22 53	Toilette seat with anococcygial support oLIS	2	30(97%) 22(100%)	6		30(97%) 22(100%)	0 0	0 0		0 0	Fragestellung der Studie: Ist ein Toiletten-Aufsatz so wirkungsvoll wie LIS!? Auswahl

													der Gruppenzugehörigkeit nach Patienten Präferenz
Nicht vergleichend													
Prospektiv													
Tan KY et al. [291]	2009	32	Toilette seat with anococcygial support	3	32(100%)						28(88%)		Nur Symptome untersucht. 87.5% der Patienten berichten über einen bedeutenden Schmerzurückgang nach 3 Mte.
pTNS													
RCT													
Youssef T et al. [319]	2015	36 37 73	transcutane PTNS 1Mt cLIS(bis L. dentata)	1	36(100%) 37(100%)	12	36(100%) 37(100%)	26(72%) ^S 33(89%)	0 3(8%)	11(41%) ^S 1(3%)		0 3(8%)	LIS unter LA. Klinische Verbesserung schon bei 37 Pat. der LIS Gruppe und bei 27 der PTNS Gruppe nach 1 Mt. Die Verbesserung blieb bei 36 der LIS Gruppe bestehen. Nach PTNS wurde diese kontinuierlich schlechter. Deshalb war auch die Zufriedenheit nach 1 Jahr signif. schlechter. In der Manometrie konnte man nur nach LIS eine signif. Verringerung des Ruhedrucks feststellen. Inkontinenz: 3 nach einem Mt: 2

Die Tabelle 8 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur Fissurektomie.

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^δ	Komplikation n [#]	Bemerkungen
RCT													
Hancke E et al. [143]	2003	30 30 60	FisE(+Dehnung nur 2.4cm) oLIS+FisE(+Dehnung nur 2.4cm)	3	30(100%) 30(100%)			22(73%) 24(80%)	3(11%) 6(20%)			0 0	Operation in Allg.- Anästhesie +Pudendusblock. LIS bis Fissurapex. Bezüglich Inkontinenz ergab sich keine signif. Unterschied. 3 Pat. in Gruppe ohne LIS fielen diesbezüglich weg, da diese schon präOP inkontinent waren. Auf Angabe der Langzeitdaten [141], wird bei einem „lost to FU“ von nahezu 50% verzichtet.
Mousavi SR et al. [206]	2009	32 30 62	FisE LIS (not specified)	2	32(100%) 30(100%)	22	32(100%) 30(100%)	32(100%) 30(100%)	2(6%) 0	1(3%) 0		1(3%) 1(3%)	Die „Geheilten“ sind nicht expliziti erwähnt, es ist davon auszugehen, dass alle heilten. Studie von fragwürdiger Qualität. Zahlendurcheinan der: Wenn bei der Zufriedenheitsber rechnung in der Tabelle, die Anzahl Patienten „getauscht“ würde, stimmen die Prozentzahlen. Die Statistik, welche einen signif. Unterschied bezügl. Komp. zu

<p>Abramowitz L et al. [2]</p>	<p>2013</p>	<p>264</p>	<p>FisE FisE&Mukosadvancementflap</p>	<p>2</p>	<p>44 213 257(97%)</p>	<p>12</p>	<p>207(78%)</p>	<p>44^(100%) 213^(100%)</p>	<p>14(7%)</p>	<p>0</p>		<p>3^(1%)/4^(2%)</p>	<p>Prospektive Studie, mit Fissurektomie und meistens Mukosaflap. Unklar, wer einen Flap bekam und nicht bekannt, wie die 7 aus der Studie gefallenen Pat. operiert wurden. Die Unterschiede zwischen den Op-Methoden bzw. Komp./Inkont. sind nicht genau dargestellt, jedenfalls gab es keine signif. Unterschiede. Wundheilung dauerte 7.0 mit vs. 7.5 Wochen ohne Flap (n. signif.). Inkontinenz nach 1 Jahr: wurde sehr genau bei 195 Patienten untersucht. Neue Inkontinenz ergab sich in 14 von 28 postoperativ relevant Inkontinenten (Wexner >5). Präoperativ waren 31(16%) Pat. relevant inkontinent. Schwere Inkontinenzen (Wexner >10) bestanden präop. bei 8, postop. bei 3 Pat.. Komp.: Harnverhalt/Infektion (2 operativ revidiert)</p>
<p>Retro-spektiv</p>													

Aigner F et al. [5]	2008	118 44 162	FisE LIS(not specified)					(100%) [□] (100%)	2(2%) 2(5%)	9(8%) 1(2%)			Ein Comment von Aigner et al., in welchem er eigenen Daten präsentiert: ohne signif. bessere Ergebnisse für die LIS. Aigner et al. schliessen, dass eine Fissurektomie genügt und LIS ein Overtreatment ist und dass die Pathogenese nicht zwingend durch die Sphinkterhypertonie, eher entzündlich bedingt mit "Fistel" ist. [□] Keine genauen Daten zum FU und Heilung („Wundheilung wurde erreicht in beiden Gruppen“)	
Arthur JD et al. [26]	2008	28 23 51	FisE + Botox40U (je½ bds. Fissur in IAS) FisE + tDil 2%	3	28(100%) 23(100%)			25(89%) [□] 19(82%)	2(7%) 0			0 3(13%)	OP in Allg.-Narkose. Nicht randomisiert. Endpunkt: [□] komplett beschwerdefrei nach 12 Wochen, (P>0.7). Inkontinenz: <i>Soiling</i> passager für 14 Tage, Komp.: Analer Pruritus; (Keine Kopfschmerzen)	
Nzimbala MJ et al. [217]	2009	26 44 10 80	tGTN LIS FisE			6	26(100%) 44(100%) 10(100%)						13(50%) 16(36%) 2(20%)	Retrospektiv ausgewertetes Patientengut mit CAF, bezüglich sexuellem Missbrauch, nur solche eingeschlossen, welche dazu

												antworten wollten/konnten. 15 Patienten waren sexuell missbraucht worden, alle hatten rezidivierende Fissuren, egal nach welcher Therapie.	
Vershenya S et al. [304]	2015	65 97 90 101 72 (350)	FisE ohne Vortherapie FisE mit Vortherapie tDil 2% tGTN0.2% tDil2%+tGTN0.2%	59(91%) 83(86%) 86(96%) 95(94%) 66(92%)				58(98%) ^S 79(95%) 48(56%) 59(62%) 25(37%)	1(2%) 4(5%) 0 0 1(2%)	0 0 8(9%) 9(10%) 5(8%)		Ein Patient kann in mehreren Gruppen erscheinen, durch konsekutiven Übertritt. Medikamentöse Kombinationstherapie nur bei solchen, welche nach einer ersten medikamentösen Therapie nicht geheilt waren.	
Yurko Y et al. [322]	2014	323 64 387	oLIS u.cLIS (zusammen ausgewertet) FisE					176(56%) [¶] 37(58%)	7(2%) 0	20(6%) 8(13%)		4 _(1%) / ₄ _(1%) 2(3%)/0	OP in Allg.-Anästhesie. 199 oLIS/124 cLIS, zusammen ausgewertet, da „gleiche“ Resultate. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die LIS besser ist, da signif. weniger Zweiteingriffe für die Heilung nötig waren. Dies obwohl Heilung/Rezidiv/Komp. keinen signif. Unterschied zeigen. [¶] Weitere 35% bzw. 28% zeigen Epithelialisation; und 7% bzw. 8% waren <i>lost to FU</i> . Ungeheilt: 4% bzw. 6%.

													Die Fissurektomie schneidet gut ab, v.a. keine Stuhlinkontinenz und ordentliche Heilung. Keine klare FU Zeit angegeben, scheint mehrere Jahre zu sein. Inkontinenz: Stuhlinkontinenz (nicht genauer beschrieben). Komp.: Infekte/Urinverhalt
Nicht Vergleichend													
Prospektiv													
Engel AF et al. [81]	2002	17	FisE	1.5	17(100%)	29	17(100%)	16(94%)	0	0	17(100%)	1(6%)/1(6%)	Alle Fissuren, welche mit Isosorbitdinitrat nicht heilten, wurden mit FisE und ISDN behandelt. Alle nach 10 Wochen geheilt. Komp.: Keine frühren; 1 Dermatitis nach 12 Mte, topisch behandelt/1 Kryptoglandulärer Abszess nach 22 Mte.
Pelta AE et al. [235]	2007	109	FisE&Resektion aller sek.Ver.	1.5		12	109(100%)	108(99%)	0	1(1%)	107(98%)		Qualitativ gute prospektive Studie, gute Resultate der „subkutane Fissurektomie“ entspricht der konventionellen Fissurektomie mit Drainagedreieck extraanal. Zusätzlich topisch 10% Metronidazol auf Wunde bis

Retro-spektiv													geheilt.
Meier zu Eissen J. [198]	2001	470	FisE	2.5		48	381(81%)	370(97%)	11(3%)			3(1%)	Erste größere Fissurektomie Studie, grosser <i>lost to FU</i> , Nachkontrolle zwischen 2 u. 6 Jahre postoperativ. Inkontinenz nach Langzeit-FU: <i>Soiling</i> . Komp.: intersphinktere Abzesse/Fisteln, gespalten
Schornagel IL et al. [272]	2012	53	FisE			98	43(81%)	52(98%)		4(9%)	38(88%)		Langer FU (im Minimum>5 Jahre). Kontinenz genau, aber schwierig dargestellt. Es ist nicht eruierbar, wie viele Patienten neu eine Inkontinenz hatten. Im Vergleich zu einer Geschlechts- u. Altersgematchten Kontrollgruppe, ergab sich in den FisE Patienten, welche nicht voroperierten waren, ein Vaizey-score von 0.8 vs. 0.4.

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

†Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

‡Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

§Lange bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben>2Monate, sonst unter:†

^Rezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung:Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

øErfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

#Andere relevante

§Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

tDil: topisches Diltiazem; tGTN: topisches Glycerintrinitrat(=Nitroglycerin); LIS: laterale Internus Sphinkterotomie; oLIS: offene laterale Internus Sphinkterotomie; cLIS: geschlossene laterale Internus Sphinkterotomie; FisE: Fissurektomie;

CAF: Chronische Analfissur; Komp.:Komplikationen; IAS:Muskulus sphinkter anni internus; Mt/Mte:Monat/Monate; sek.Ver.: Sekundäre Veränderungen (≈Wächtermariske; Analpolyp; Randwälle); Inj.: Injektion; Pat.: Patient(en); FU: Follow-up; bds.: beidseits; signif.:signifikant.

Aivaz O et al. [6]	2009	40 19 59	oLIS bis F-Apex FisE + 80UBotoX _(4 Stellen IAS)			19		36(90%) 14(74%)	3(8%) 0	0 1(7%)	36(90%) 13(69%)	1(3%) 0	Keine Signifikanz; LIS: mehr Komplikationen, Fissurektomie und Botox mehr Rezidive/weniger Heilung. Inkontinenz: 1 für Flatus, 2 für Stuhl, bei 2 Pat. passager, bei einem bleibend bis Sphinkterrepair. Komp.: Abszess
Arthur JD et al. [26]	2008	28 23 51	FisE + Botox40U (je½ bds. Fissur in IAS) FisE + tDil 2%	3	28(100%) 23(100%)			25(89%) [□] 19(82%)	2(7%) 0			0 3(13%)	OP in Allg.- Anästhesie. Nicht randomisiert. Endpunkt: □komplett beschwerdefrei nach 12 Wochen, (P>0.7). Inkontinenz: Soiling passager für 14 Tage, Komp.: Analer Pruritus; (Keine Kopfschmerzen)
Nicht Vergleichend													
Prospektiv													
Barnes TG et al. [34]	2015	102	FisE+100UBotoX in IAS in Fissur	3	102(100%)	33	102(100%)	68(67%)	7(7%)	0	97(95%) [□]	0	OP in Allg.- Anästhesie. Lange Heilungszeit. □Heilung in 29 Patienten erst nach >12 Wochen, nach zusätzlich nochmals Botox oder topischer Therapie. Inkontinenz: transient, bei allen nach 12 Wochen normale Kontinenz

Farouk R [87]	2014	612 141	Algorhytmus: 1. tDil 2% 2. FisE + 100U Botox			24		471(77%) 129(91%)	11(8%)	26(20%)		30 ^(9%) /92 ^(10%)	Komp.: tDil: Kontaktdermatitis/ Juckreiz. Inkontinenz für Flatus transient. FisE unter Vollnarkose
Lindsey I et al. [184]	2004	30	FisE & 25U Botox in IAS	4	30(100%)			28(93%)	2(7%)			0	Operation unter Spinal- oder Allg- Anästhesie. Inkontinenz: transient für Flatus, nach 6 Wo nicht mehr vorhanden. Die beiden Pat. mit nicht geheilten waren beschwerdearm und benötigten keine weitere Therapie
Witte ME et al. [316]	2010	21	FisE&80UDysport® <small>(Internus via Wunde)</small>	4	21(100%)	16	21(100%)	19(90%)	3(14%)	0		0	Patienten erst nach Versagen einer tISDN/tDil Therapie; und einer erfolglosen Botulinumtoxin Inj. eingeschlossen. Es wird ein Verschliessen der Wundränder nach Fissurektomie und Botulinumtoxin Inj. beschrieben, und trotzdem scheint die Wunde z.T. der sekundären Heilung überlassen, was damit gemeint ist, bleibt unklar. OP in Spinalanästhesie. Inkontinenz: 1x passager für Flatus, 2x bleibend: Wexner 3 (1x flatus; 1xfluids)

Retro-spektiv													
Baraza W et al. [32]	2008	46	FisE&Botox25-100U <small>(100% Fis, intersphinkter)</small>	2	46(100%)	22	32(70%)	37(80%)	1(2%)	16(50%)		2(4%)	Komplexe Studie, teils 11, teils 22 Mte FU. Alle Patienten: komplett kontinente Frauen, mit vorheriger nicht erfolgreicher med. Therapie. OP in Allg.-Anästhesie. Komp.: Infekt, konservativ behandelt. Inkontinenz: persistierende Urgeinkontinenz nach 18 Mte (Vaziey score 8/24)
Scholz T et al. [271]	2007	40	FisE& je10UBotox <small>in IAS seitlich der Fissur</small>	1.5	40(100%)	12	37(93%)	36(90%)	1(3%)	4(10%)	(79%) [†]	1(3%)/3(8%)	OP in Spinal- oder Allg.-Anästhesie. Heilungsrate: Symptomfrei nach 6 Wochen, davon nur 10 komplett geheilt. Im <i>Abstract</i> werden 38 symptomfrei genannt, im Text 36. [†] Mit Kaplan-Meier berechnet; zu vermuten wären 32 Geheilte. Evtl. wurden auch nur 10U Botox insgesamt injiziert. Inkontinenz, passager, Wexnerscore 5; Komp.: Alle ohne Massnahmen behoben: Infekt/Nachblutung

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

†Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

~Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

^lLange bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben > 2Monate, sonst unter:†

^ΔRezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung:Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

[∂]Erfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

[#]Andere relevante

^sUnterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

tDil: topisches Diltiazem; LIS: Laterale Internus-Sphinkterotomie; tISDN: topisches Isosorbite Dinitrat; tGTN: topisches Glycerintrinitrat(=Nitroglycerin); LIS: laterale Internus Sphinkterotomie; oLIS: offene laterale Internus Sphinkterotomie; FisE: Fissurektomie;

Komp.:Komplikationen; IAS: Muskulus sphinkter anni internus; Mt/Mte:Monat/Monate; Fis.: Fissur; Inj.: Injektion; Pat.: Patient(en); FU: Follow-up; bds.: beidseits; LA: Lokalanästhesie; signif.:signifikant.

gleichend													
Pro-spektiv													
Abramowitz L et al. [2]	2013	264	FisE FisE&Mukosadvancementflap	2	44 213 257(97%)	12	207(78%)	44 ^(100%) 213 ^(100%)	14(7%)	0		3 ^(1%) /4 ^(2%)	<p>Prospektive Studie, mit Fissurektomie und meistens Mukosaflap. Unklar, wer einen Flap bekam und nicht bekannt, wie die 7 aus der Studie gefallenen Pat. operiert wurden. Die Unterschiede zwischen den Op-Methoden bzw. Komp./Inkont. sind nicht genau dargestellt, jedenfalls gab es keine signif. Unterschiede. Wundheilung dauerte 7.0 mit vs. 7.5 Wochen ohne Flap (n. signif.). Inkontinenz nach 1 Jahr: wurde sehr genau bei 195 Patienten untersucht. Neue Inkontinenz ergab sich in 14 von 28 postoperativ relevant Inkontinenten (Wexner >5). PräOP waren 31(16%) Pat. relevant inkontinent. Schwere Inkontinenzen (Wexner >10) bestanden präOP bei 8, postop. bei 3 Pat. Komp.: Harnverhalt/Infekti</p>

													on (2 operativ revidiert)
Theodoropoulos GE et al. [295]	2015	32 30 62	oLIS (bis L. dentata) Trapezoid <small>dermal flap+oLIS(tailored F-Apex)</small>	1		58 21		29(90%) 30(100%)	9(28%) ^S 2(7%)	2(6%) 0		0 2(7%)	OP meist in Allg.-Anästhesie. Neben schnellerer Wundheilung war auch der postoperative Schmerz signif. besser nach Flap+LIS. Die LIS war im Kombinationseingriff nur bis zum Fissur-Apex bzw. höchstens ein 1cm lang. Inkontinenz: <i>Passager: Soiling</i> u./o. Flatus-Inkontinenz, bei oLIS bis 6 Mte, bei Flap+LIS: bis 2 Mte. Komp.: 2 partielle Flap-Dehiszenzen, konservativ ausgeheilt.
Retro-spektiv													
Hancke E et al. [142]	2010	30 30 60	FisE + oLIS(5mm) FisE + Dermalfap	3	30 29	79 88	21(70%) 17(57%)	30(100%) 30(100%)	6(20%) ^S 0	0 0		0 0	OP in Allg.-Anästhesie. Komplette Wundheilung nur im <i>Abstract</i> erwähnt. Ein Patient war stuhlinkontinent vor OP, deshalb nur 29 in Flapgruppe ausgewertet. Inkontinenz: <i>Minor</i> im Kurzzeit FU. Zahlen wie aufgeführt. Langzeit: 10 (48%) in LIS Gruppe, 3 auch für flüssigen Stuhl,

													grösster Teil Soiling; in Flap-Gruppe nur 1 (6%) mit Flatusinkontinenz, signif. Unterschied	
Patel SD et al. [230]	2011	50 50 100	FisE+ ^o “Dreieck“-Dermalflap oLIS	1.5		20 22		48(96%) 44(88%)	0 0				2 ^(4%) /2 ^(4%) 4(8%)	OP in Allg.-Anästhesie. Keine eindeutige Aussage zu Rezidiven und wie FU durchgeführt wurde. Mehr Wiederaufnahme wegen Sz (nicht signif.) und signif. weniger Symptommfreiheit nach LIS. Einige LIS Pat. mit Beschwerdepersistenz wurden mit dem Flap symptomfrei. Komp.: konservativ behandelt: Oberflächliche Infekte/bei Flap zusätzlich 2 Flap-Dehiszenzen
Yuksel O et al. [321]	2008	9 4 2 15	Advancement Dermalflap Diamondflap Konservativ										2(15%)	Studie zu Schlüssellockdefor mitäten: 926 CAF, zum grössten Teil mit LIS behandelt. (28 nicht geheilt; 8 Rezidive) Davon 8 Schlüssellockdefor mitäten, weitere 7 von anderen Kliniken, oder ohne Vor-OP. 13 von 15 Schlüssellockdefor mitäten wurden operiert. OP in Regional-Anästhesie. Studie zum

													Outcome. Verbesserung bei allen Pat., 62% symptomfrei, 38% gebessert. Komp.: Flap-Dehiszenzen
Nicht Vergleichend													
Prospektiv													
Chambers W et al. [57]	2010	54	V-Y Flap von kutan	2	54(100%)	6	54(100%)	51(94%)			53(98%)	4 ^(7%) /3 ^(6%)	Gut konzipierte Studie. Nicht explizit alle Pat. komplett im FU, da keine absoluten Zahlen genannt, sondern nur „alle ausser“. Angewandt wird ein „of midline“ V-Y Flap von aussen. Inkontinenz nicht explizit ausgeschlossen, aber nicht als Komplikation aufgeführt. Komp.: „leichte“ Nachblutung/Wunddehiszenz: 1 Pat. operativ revidiert.
Patti R et al. [231]	2010	16	FisE&kutaner Adv.Flapp	1		12		16(100%)	2(13%)	0		2 ^(13%) /2 ^(13%)	Nur Frauen mit anteriorer Fissur ohne Hochdruck, nach erfolgloser medikamentöser Fissur-Therapie. OP in Spinalanästhesie. Keine expliziten Angaben zur Vollständigkeit des FU. 3 Pat. waren inkontinent vor OP, nach 1 Monat 1 nicht mehr, dafür 2 neue, diese wurden

													wieder ohne Intervention kontinent und es verblieben 2 mit vorherbestehender Inkontinenz; vorbestehend inkontinente Pat. hier nicht aufgeführt. Komp.: Infektion/Dehiscenz, alle konservativ behandelt.
Patti R et al. [232]	2010	26	FisE+kutaner V-Y-Adv.Flap	1		12		26(100%)	3(13%)	0		2 _(9%) /2 _(8%)	Pat. mit fehlender Hypertonie des Sphinkters und medikamentös erfolglos therapierter Fissur eingeschlossen. Ist offenbar ein V-Y Flap. OP in Spinalanästhesie. Bei dieser, der vorher gehenden und der folgenden Studie von Patti et al. überschneiden sich die Studienzeiträume. Keine expliziten Angaben zur Vollständigkeit des FU. Inkontinenz: Initial 4 inkontinent, post-OP 1 Mte: 7; post-OP 12 Mte: 3 (einer neu). 3 neue bei 1 Mte erfasst. Komp: Infektion/Dehiscenz, alle konservativ behandelt.
Patti R et al. [233]	2012	48	FisE+kutaner V-Y-Adv.Flap	1	48(100%)	24	48(100%)	48(100%)	3(6%)	4(8%)		5 _(10%) 3 _(6%) 2 _(4%)	Eingeschlossen: CAF resistent gegenüber medikamentösen Therapie. OP in Spinalanästhesie. Gute Resultate.

													(Solche mit Sphinkter-Hypertonie erhielten noch zusätzlich 30U Botox, je zur Hälfte neben der Mittellinie auf der Gegenseite der Fissur in den IAS). Inkontinenz: Alle für Wind: prä-OP:7; 1Mte post-OP:10 (3 neue); 24 Mte post-OP:6, alle vorbestehend. Komp: Infektion/Dehiszenz/Harnverhalt, alle ohne Re-OP behandelt.
Patti R et al. [234]	2012	15	FisE+kutaner V-Y-Adv.Flap	1		12		15(100%)	0	0		1(7%)	Hypertone, Medikamenten resistente, posteriore CAF bei Männern. Kein zusätzliches Botox, postoperativ topisches Nifedipin. OP in Spinalanästhesie. Neuer Studienzeitraum. Zusätzlich Manometrieresultate: keine <i>ultraslow waves</i> mehr und Sphinkter-Druck signif. geringer als vor der OP. Inkontinenz: 1 Pat. für Wind präOP, persistierend, keine neue, deshalb 0 angegeben. Komp.: Infektion mit partieller Dehiszenz, keine operative Revision

													nötig	
Retro-spektiv														
Alver O et al. [15]	2008	28	„House“- Adv.Flap	?	14(100%)	26	14(100%)						3(11%)	28 Pat. mit verschiedenen Pathogien, davon 14 mit Fissuren. Modifizierter kutaner V-Y-Flap mit geraden Seiten und erst dann „V-Y“. Resultate für alle Pathologien gemeinsam. Alle heilten bis auf eine rektovaginale Fistel. OP für 7 Fissuren in LA, Restliche in Spinal- u. Allg.-Anästhesie. Komp.: Konservativ beherrschte Wunddehiszenzen z
Halahakoon VC et al. [140]	2014	30	„House“- Adv.Flap +40UBotox	1.5	30(100%)			26(87%)	1(3%)				2(7%)	OP in Allg.-Anästhesie. Modifizierter kutaner V-Y-Flap mit geraden Seiten und erst dann „V-Y“ nach FisE. Botox je 20 U bei 3 und 9 Uhr in den IAS. Inkontinenz für Flatus, transient. Komp.: 2 Pat. der nicht geheilt, brauchten eine Re-OP (ReFlap/LIS).
Ouassi M et al. [223]	2011	26	Mukosa- Adv.Flap +FisE	12	26(100%)	24		26(100%)	0	0			1(4%)	OP in Allg.- oder Spinal-Anästhesie. Alle medikamentös u. mit Botox erfolglos vorbehandelt.

													Wächtermarken belassen. Vollständigkeit des FU nicht klar beschreiben. Komp.: Abszess im OP-Gebiet, operativ entlastet, heilte aus.
Singh M et al. [282]	2005	21	Kutaner Rotationslappen	3	21(100%)	?		19(90%)	0	0		2(10%)	Die seitliche Haut wird nach Mobilisation in den Analkanal gedreht. Längerer FU, vermutlich etwa 2 Jahre. 2 Pat. nicht geheilt und 2 Pat. mit <i>Flap-“breakdown“</i> (=Komp.), vermutlich die gleichen Patienten.

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

[†]Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

[‡]Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

[§]Lange bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben > 2Monate, sonst unter: †

^ΔRezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

^øErfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

[#]Andere relevante

[§]Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

Adv.Flapp: Advancement-Flap; LIS: laterale Internus Sphinkterotomie; oLIS: offene laterale Internus Sphinkterotomie; FisE: Fissurektomie; F-Apex: Kraniales Fissurende ; L. dentata : Linea dentata.

CAF: Chronische Analfissur; Komp.:Komplikationen; IAS:Muskulus sphinkter anni internus; LA: Lokalanästhesie; Mt/Mte:Monat/Monate; signif.:signifikant; OP : Operation ; präOP: präoperativ.; postOP: postoperativ; Pat.: Patient(en); FU: Follow-up.

Die Tabelle 11 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur Therapie mit lateralen Internus Sphinkterotomie (LIS).

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^σ	Kompli- katione n [#]	Bemerkungen
RCT													
Abd Elhady HM et al. [1]	2009	40 40 40 40 160	oLIS tDil 2% tGTN 0.2% 2xBotox 20IU (je Seite IAS)	2		60		38(95%) 32(80%) 36(90%)	2(5%) 0 0 0	4(10%) 26(65%) 23(58%) 21(53%)		2(5%) 2(5%)/1(3%) 6(15%)/1(3%) 3(8%)	Heilungsrate: keine Angaben zu Botox. Inkontinenz für Flatus und temporär. Komp.: LIS: Infektion; tDil&tGTN: Kopfschmerzen/Hypotonie; Botox:Hämatom
Algaithy ZK [9]	2008	50 50 100	40UBotox ½bds.Fissur in IAS cLIS	1		36		43(86%) ^s 50(100%)	0 1(2%)	7(14%) ^s 0		1(2%)/1(2%) 1(2%)	Randomisiert, aber nicht erklärt auf welche Weise; kein Consort-Diagramm etc. (Von Nelson et al. ausgeschlossen [213]) Nur weibliche Patientinnen. Komp: Botox: Hämatom/Abszess; LIS: Fistel. Inkontinenz und Rezidiv nach 3 Jahren. Nach 1 Mt: 10 Pat. in Botox-Gruppe transient inkontinent, 1 Pat. in LIS-Gruppe (signif.).
Arroyo A et al. [21]^o	2004	40 40 80	oLIS (bis zur L. dentata) cLIS (bis zur L. dentata)	2	40(100%) 40(100%)	24	40(100%) 40(100%)	39(98%) 37(93%)	3(8%) 2(5%)	2(5%) 1(3%)	37(93%) 36(90%)	1(3%)/1(3%) 1(3%)	Ambulant in LA operiert. Rezidiv war häufiger bei >12Mte Anamnese, Wächtermariske

													und erhöhtem Ruhedruck nach 2 Mte. Inkontinenz: nach 2 Mte, allerdings teils bleibend, je 1 für Flatus, die ändern für flüssigen Stuhl Komp.: bei beiden: Ekchymose; bei oLIS zusätzlich selbstlimitierende Blutung.
Arroyo A et al [22]	2005	40 40 80	oLIS Botox 25 U	2		36		39(98%) 34(85%)	2(5%) 0	2(5%) 16(47%)	37(93%) 18(45%)	2(5%) 1(3%)	OP in LA. Offene LIS ohne Verschluss der Wunde. Botox in den IAS, je zu beiden Seiten 8 E und vorne 9 E. Bleibende Inkontinenz für Flatus nach 6 Mte. Nach 2 Mte 3 (LIS) und 2 (Botox) inkontinente Pat., wobei 2 bzw. 1 zusätzlich für flüssigen Stuhl inkontinent waren. Komp.: Hämatom (je 1 pro Guppe) bzw. 1x selbstlimitierende Blutung. FU scheint komplett, wird nicht explizit erwähnt..
Arslan K et al. [25]	2013	122 125 247	tISDN 0.25% LIS subkutan(≈closed?)	2	105(86%) 102(82%)	12	105(86%) 102(82%)	81(77%) ^s 98(96%)	0 6(6%)	5(5%) 1(1%)	76(72%) ^s 98(96%)	7(7%) 15(14%)	OP in LA. Inkontinenz: ausgeprägt mit Wexner Inkontinenz Score von 8-12. Nach 6 Mte deutlich gebessert. Komp.: tISDN: Kopfschmerzen, LIS: 4 Hämatom,

													7 Blutung, 4 Urinverhalt
Aslam MI et al. [28]	2014	30 30 60	tGTN 0.2% oLIS	1.5	30(100%) 30(100%)			15(50%) ^s 28(93%)	0 2(7%)			20(67%) ^s 0	Inkontinenz: Für Flatus und Stuhl, evtl. permanent. Komp.: Kopfschmerzen. Nichts zu postoperativen Komp. erwähnt.
Aysan E et al. [29]	2004	22 17 39	oLIS, zugenäht oLIS, offengelassen	3	22(100%) 17(100%)							<small>1(6%)/7(32%)/1(5%)/0 0/2(12%)/4(24%)/3(18%)</small>	OP in LA. Vergleich der Folgen, wenn die offene LIS zugenäht wird oder nicht. Heilungsdauer der LIS-Wunde signif. kürzer wenn zugenäht (15 vs. 34 Tage). Sonst keine signif. Unterschiede gefunden. Keine Angaben zum Fissur-Outcome. Komp.: Hämatom/ Ekchymose/Infekt/ Nachblutung
Boulos PB et al. [42]	1984	14 14 28	oLIS (bis zur L. dentata) cLIS (bis zur L. dentata)	1	14(100%) 14(100%)			14(100%) 14(100%)	2(14%) 3(21%)			1(7%)/1(7%) 8(57%)/1(7%)	OP in Vollnarkose. Kein Langzeit FU. Inkontinenz für Flatus. Komp.: Ekchymose/selbstl imitierende Infektion
Brown CJ et al. [49]	2007	38 44 82	cLIS tGTN(0.5%/0.25%(11/33Pat.)			79	24(63%) 27(61%)			3(13%) 16(59%)			Langzeit FU von Richards [251]. Hohe Anzahl Lost- to-FU. Daten sehr schwierig darzustellen, da nicht klar formuliert, was als Rezidiv gewertet wurde. Da die nachträglich mit LIS Versorgten der tGTN Gruppe in die Auswertung

													für die Inkontinenz eingeschlossen wurden, wird hier auf Angabe der Zahlen zur Inkontinenz verzichtet (die wenigen Verbliebenen mit alleiniger tGTN Therapie bei deutlichem Geschlechterunterschied zwischen den Gruppen machen diese Resultate fragwürdig.). Insgesamt unterscheiden sich die Gruppen derart ausgewertet bezüglich Inkontinenz nicht. (Perfekte Kontinenz hatten 8/9 Patienten pro Gruppe d.h. je 33%.) Durchschnittlicher Wexnerscore in beiden Gruppen: 1
De Rosa M et al. [72]	2013	74 68 142	tNif 0.3% + Analdilatator LIS (not specified)	2				51(69%) ^s 60(88%)	0 2(3%)			1 _(1%) /2 _(3%) 1 _(1%) /1 _(1%)	LIS: signif. weniger Schmerzen/OP nötig nach Studienende (0 vs. 29(!)); Inkontinenz nur für Wind
Elsebae MM. [77]	2007	46 46 92	oLIS bis L. dentata oLIS bis F-Apex	4	46(100%) 46(100%)			46(100%) 44(96%)	5(11%) ^s 1(2%)				108 Patienten evaluiert, 16 waren schon präOP inkontinent: Ausschluss. Genannt: <i>Subcutaneus LIS</i> , ist aber „ <i>under direct vision</i> “, also offen, in Allg.-

													Anästhesie. Kein Langzeit-FU. Inkontinenz: 3 bzw. 1 Pat. mit <i>Soiling</i> , 2 für Stuhl. In der „bis L. dentata,“-Gruppe teils bleibend (Frauen nach Geburten).
Ersöz F et al. [82]	2011	27 25 52	oLIS Inzision parallel oLIS Inzision radiär	2	27(100%) 25(100%)	6	27(100%) 25(100%)	1(4%) 2(8%)	0 1(4%)			1(4%)/1(4%) 0/1(4%)	OP in Allg.-Anästhesie. Nur kurzer FU für Rezidive. Keine Angaben zur Fissurheilung. Offene Wundheilung LIS-Inzision: signif. kürzer bei paralleler Inzision (11 vs. 19 Tage). Inkontinenz: passager für Flatus. Komp.: Ekchymose/ Infektion (antibiotisch behandelbar)
Evans J et al. [85]	2001	33 27 60	tGTN 0.2% open or closed LIS	2	33(100%) 27(100%)	5	20(61%) ^s 26(97%)	0 2(7%)	10(50%) 4(15%)			4(12%)	Initial wurden 65 Pat. randomisiert. 5 Pat. wurden ausgeschlossen vor Therapiestart. Inkontinenz: temporär für Flatus. Komp.: Kopfschmerzen. Rezidive ausgewertet von den Geheilten der primären Therapie.
Filingeri V et al. [91]	2005	20 20 40	oLIS mit Radiofrequenz oLIS (gemäß Parks)	1	18(90%) 17(85%)		18(90%) 17(85%)	3(15%) 2(10%)					OP in Allg.-Anästhesie. Kein längerer FU. Wundheilung war etwas schneller mit

													Radiofrequenz, aber nicht signif.. Inkontinenz: Für Flatus, passager für ca. 3 Wochen
Fischer M et al. [92, 93]	1976/ 1978	34 32 66	MAD <small>(3-4Querfinger(4-6cm), 30Sec)</small> oLIS bis L. dentata	2	34(100%) 32(100%)	27	32(94%) 32(100%)	32(94%) 32(100%)	6(18%) ^s 0	5(16%) 1(3%)		0 1(3%)	Eingriff in Allg- oder Spinal- Anästhesie. Nachkontrolle in 2. Publikation beschrieben. Inkontinenz: Für flüssigen Stuhl und Wind bis 6 Monate in allen Pat. persistent, zur Hälfte nach 27 Mte gebessert. Zusätzlich bei je 2 Pat. pro Gruppe <i>Soiling</i> . Komp.:Abszess.
Gandomka r H et al. [101]	2015	49 50 99	tDil 2% + Dysport 150 IU LIS	6	49(100%) 50(100%)	12	49(100%) 50(100%)	37(76%) ^s 47(94%)	2(4%) ^s 8(16%)	5(10%) ^s 0	32(65%) ^s 47(94%)	18 _(37%) /3 _(6%) ^s 4 _(8%) /22 _(44%)	Injektion Botulinum Toxin in LA; LIS in Spinal- Anästhesie. Inkontinenz: kurz temporär in med. Gruppe, länger und bei 1 Pat. persistierend in LIS Gruppe. Komp.: Juckreiz/Urinverha lt
Ghayas N et al. [108]	2015	47 47 94	cLIS oLIS	0.2					2(4%) ^s 10(21%)				Nur Inkontinenz untersucht. Allerdings Ausmass der LIS nicht beschrieben (könnte den Unterschied ausmachen). Keine Angaben zur Heilung etc..
Giridhar CM et al. [112]	2014	30 30 60	tDil 2% LIS (not specified)	1	26(87%) 27(90%)			23(88%) 27(100%)	0 0				Zwar 3 Mte nachkontrolliert, aber keine genaueren Angaben

Gupta PJ. [133]	2004	40 40 80 160	cLIS+Entfernung Papillen oder Polyp cLIS-Entfernung Papillen oder Polyp cLIS+Entfernung Papillen oder Polyp	1	160(100%)	6 18	40(100%) 40(100%) 139(87%)	160(100%)	0 0 4(3%)			2 Studien, eine randomisiert prospektiv, eine als Kohortenstudie. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der Polypen/Papillae mit Radiofrequenzstrom. Begleitsymptome (Pruritus/Fremdkörpergefühl/Prolaps) signif. besser, wenn entfernt gegenüber VorOP bzw. Vergleichsgruppe. Keine Angaben zur Heilung in RCT. Submuköse LIS als cLIS interpretiert.
Gupta PJ. [130]	2007	28 28 56	cLIS + 3g Chilli Pfeffer cLIS kein Chilli Pfeffer	0.25							0 0	Schmerzen waren klar stärker mit Chilli Pfeffer: mit: Globalscore 7.6 vs. 2.95 ohne ^s auch für Brennen anal: mit 8.85 vs. 4.21 ^s . Empfehlung der Autoren: kein Chilli nach OP.
Gupta PJ. [127]	2007	23 23 46	cLIS + 2x/Tag warmes Sitzbad cLIS ohne Sitzbad	0.25	23(100%) 23(100%)	1	23(100%) 23(100%)	?(95%) ?(93%)			0 0	Gemäß Autor <i>no loss to FU</i> , deshalb ist unklar, wie die %-Zahlen bei der Heilung zustande kommen, keine absoluten Zahlen angegeben. (22/23 geheilt wären 96%; 21/23 wären 91%). Schmerzen waren mit oder ohne Sitzbad gleich. Anales Brennen

													war signif. besser mit Sitzbad (Global score: mit 3.75 vs 8.91 ohne Sitzbad).
Gupta PJ. [136]	2004	20 20 40	CLIS+Entfernung Wächterm. mit Radiofrequenz CLIS+Entfernung Wächterm. konventionell									0 1(5%)	2 Studien, eine randomisiert prospektiv, eine als retrospektive Kohortenstudie, diese ist nochmals publiziert unter [132], deshalb hier keine weiteren Angaben dazu. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der „Anhängsel“ (Wächtermarische, angrenzende Hämorrhoiden, assoziierte Fisteln, Polypen etc) mit Radiofrequenzstrom oder konventionell. Vergleichsgruppe n-Studie: Keine Angaben zu Outcome bzgl. Fissuren. Die Heilung der Marispektomie-Stelle war signif. schneller (11 vs. 19 Tage) mit Radiofrequenz, es blutete weniger intraoperativ, die Marispektomie ging schneller und auch die Schmerzen waren schneller weg. Komp.: Infekt in der Wunde
Gupta PJ et al. [137]	2003	70 70 140	CLIS+Entfernung Papillen oder Polyp CLIS-Entfernung Papillen oder Polyp	1	70(100%) 70(100%)	24	67(96%) 62(89%)	70(100%) 70(100%)					Studie in gleichem Zeitraum u. am gleichen Ort wie [135], allerdings

													hier RCT. Untersucht wurden hauptsächlich: Symptome wie Juckreiz/Prolapsg efühl etc. Diese waren alle signif. besser in der Gruppe mit Entfernung der Papillen/Polypen mit Radiofrequenz. Auch die Zufriedenheit auf einer VAS war signif. besser. (9.2 vs 8.1)
Gupta PJ et al. [138]	2008	42 43 85	Sphinkterolysis cLIS	1	42(100%) 43(100%)	12	41(98%) 39(91%)	40(95%) 41(95%)	2(5%) 3(7%)	0 0		1(2%) 1(2%)	<i>Sphinkterolyse</i> ist eine Durchtrennung des IAS mit dem Finger vom Analkanal aus, wobei die Fasern „gebrochen“ werden. Eingriffe in Allg.-Anästhesie. Es konnte kein Unterschied gefunden werden. Bei beiden Gruppen war das Ziel der Durchtrennung bis zur L. dentata. Inkontinenz: Für Flatus, bis auf einen in LIS Gruppe passager. Komp.: Hämatom in Lyse- Gruppe, Abszess, der drainiert wurde in LIS Gruppe.
Gupta PJ. [128]	2004	100 100 200	cLIS+Entfernung Papillen oder Polyp cLIS-Entfernung Papillen oder Polyp	1	100(100%) 100(100%)	12	100(100%) 100(100%)	100(100%) 100(100%)		0 0		1(1%) ^s 8(8%)	Gleicher Zeitraum und Ort wie [133]. Teilnahme am FU nach 12 Mte. war

													ein Einschlusskriterium (In prospektiver Studie?). Eingriffe in Allg.-Anästhesie. Untersucht wurden v.a. Symptome wie Juckreiz/Prolapsgefühl etc. Diese waren alle signif. besser in der Gruppe mit Entfernung der Papillen/Polypen mit Radiofrequenz. Signif. mehr Pat. (89%) mit Entfernung vs. 64% der anderen waren zufrieden mit dem Eingriff. Komp.: Wundinfekt
Gupta V et al. [139]	2014	68 68 136	cLIS (bis F-Apex) oLIS (bis F-Apex)	2		12	68(100%) 66(96%)	0 0	0 0				Undeutlich beschrieben ohne Angaben zur Vollständigkeit des FU. Signif. weniger Sz nach 12/24h (aber Unterschied im VAS nicht eindrücklich 5.6 v.s 6.1 bzw. 2.1 vs. 2.4) und kürzere Hospitalisationsdauer bei cLIS.
Hancke E et al. [143]	2003	30 30 60	FisE _(+Dehnung nur 2.4cm) oLIS+FisE _(+Dehnung nur 2.4cm)	3	30(100%) 30(100%)		22(73%) 24(80%)	3(11%) 6(20%)			0 0	0 0	Operation in Allg.-Anästhesie +Pudendusblock. LIS bis Fissurapex. Bezüglich Inkontinenz ergab sich keine signif. Unterschied. 3 Pat. in Gruppe

												ohne LIS fielen diesbezüglich weg, da diese schon präOP inkontinent waren. Auf Angabe der Langzeitdaten [141], wird bei einem „lost to FU“ von nahezu 50% verzichtet.
Hiltunen KM et al. [149]	1986	20 21 41	cLIS (bis L. dentata) MAD (6Querfinger, 2Min)	2	14 19			14(100%) 15(79%)				OP in Allg.-Anästhesie. Keine Angaben zu Inkontinenz, Rezidiv, Komp.
Ho KS et al. [150]	2005	44 48 44 136	oNif 2x20mg ret. oLIS (dentate line) Tailored oLIS (F-Apex)	4	43(98%) 48(100%) 43(98%)			7(16%) ^S 46(96%) 42(98%)	4(16%) ^S 0 1(2%)		4(9%) 0 1(2%)	Komp.: oNif: Kopfschmerzen; tailored LIS: Abszess, med. behandelt. Wexner Inkontinenz Score nicht unterschiedlich. Aufgeführt sind: - Als Geheilte, die Pat., welche nach 4 Mte geheilt waren ohne zusätzliche Therapie/randomisierte Gruppe; -Als Rezidive, die Pat welche innerhalb von 4 Mte von den zwischenzeitlich Geheilten unter den komplett behandelten Patienten rezidierten.
Hosseini SV et al. [151]	2008	156 155 311	oLIS+FisE+oMetronidazol oLIS+FisE-oMetronidazol	0.25	156(100%) 155(100%)						7(5%) ^S 24(15%) ^S 2(1%) 7(5%) ^S 27(17%) ^S 7(5%) ^S	Kein Unterschied bzgl. postoperativen Schmerzen. Komp.: Blutabgang/Unangenehmes Wundsekret/Wund

													dehiszenz: alle nicht signif. verschieden.
Iswariah H et al. [153]	2005	17 21 38	Botox 20 U <small>(½ je bds. Fissur in IAS)</small> Open/closed LIS <small>(bis oberes Ende Fissur)</small>	1.5		6		7(41%) ^S 18(86%)	0 0		7(41%) ^S 19(91%)		Randomisiert wurden eigentlich 44, nicht erulierbar, in welcher Gruppe die 6 Pat. waren, die rausfielen (5 <i>withdrew consent</i> , 1 <i>lost to FU</i>) randomisiert waren. Inkontinenz: Wexnerscore war im Schnitt 0 in beiden Gruppen.
Jensen SL et al. [157]	1984	28 30 58	MAD oLIS(halboffen, bis L. dentata)	2	28(100%) 30(100%)	18	28(100%) 30(100%)	27(96%) 30(100%)	11(39%) ^S 1(3%)	8(30%) ^S 1(3%)	19(68%) 29(97%)	1(3%) 0	Qualitativ gute Studie. Inkontinenz: MAD Gruppe persistent: 8 für Flatus, 2 für Stuhl, 11 <i>Soiling</i> . LIS Gruppe persistent 1 <i>Soiling</i> . Komp.: Nachblutung, nicht invasiv gestillt.
Kang GS et al. [161]	2008	45 45 90	oLIS + „Randnähte“ oLIS – „Randnähte“	1	42(93%) 44(98%)	3	42(93%) 44(98%)	40(95%) 41(93%)	1(2%) 4(9%)			0/0 4(9%)/2(4%)	Gute Studie. Randnähte: Def.: Herunternähen der LIS Wunde mit 3 Stichen auf den Externus. Damit signif. weniger Schmerzen. Inkontinenz: passager, 1 Pat. mit <i>Soiling</i> , 3 Pat. mit -Inkontinenz in Gruppe ohne Randnähte,. Gruppe mit Randnähte: 1 Pat. mit Flatus-Inkontinenz; angegeben nach 1 Woche; nach 3 Mte alle kontinent.

													Komp.: Selbstlimitierende Blutung/operativ zu drainierender Abszess
Katsinelos P et al. [165]	2006	32 32 64	oLIS tNif 0,5%	2	32(100%) 31(97%)	20.5 19	32(100%) 30(94%)	32(100%) 31(97%)	4(13%) 0	0 2(7%)	32(100%) 28 (88%)	2(6%) <small>6(19%)5(16%)5(16%)</small>	Inkontinenz: permanente Flatus- Inkontinenz. Komp.: Anale Irritation/Kopfschm erzen/"Flushing"
Kortbeek JB et al. [176]	1992	54 58 112	oLIS cLIS	1.5				51(94%) 56(97%)				4(7%) 5(9%)	Schmerzen tendenziell weniger, Spitalaufenthalt signif. kürzer in cLIS, sonst gleich. Inkontinenz nicht beschrieben, vermutlich 0. Komp.: 1/3 Blutungen; 2/1 Harnverhalt; 1/0 Zellulitis; 0/1 Hämorrhoidalthro mbose
Leong AF et al. [180]	1995	20 20 40	oLIS bis L. dentata Rhomboidflap von aussen	1.5	20(100%) 20(100%)	4	20(100%) 20(100%)	20(100%) 17(85%)	0 0		20(100%) 18(90%)	1(5%) 0	OP in Allg.- oder Sattelblock.- Anästhesie. Nach 1.5 Mte erst 17 der Flap-Gruppe geheilt, deshalb 2 LIS, einer heilte bis 3 Mte. nach OP. Komp.: Abszess
Libertiny G et al. [182]	2002	35 35 70	tGTN 0.2% LIS (not specified, tailored)	2	35(100%) 35(100%)	24		19(54%) ^s 35(100%)	0 1(3%)	3(16%) 1(3%)	16(46%) 34(97%)	7(20%) 0	OP in Spinal- oder Allg.-Anästhesie. Inkontinenz: Für Flatus. Komp.: Kopfschmerzen, so dass alle die Therapie abbrachen.
Magdy A et al. [191]	2012	50 50 50 150	oLIS bis L. dentata V-Y Flap (von aussen) V-Y(" ") + tailored oLIS(F-Apex)	3	50(100%) 50(100%) 50(100%)	12	50(100%) 50(100%) 50(100%)	43(86%) ^s 34(68%) 46(92%)	7(14%) ^s 0 1(2%)	2(4%) ^s 11(22%) 1(2%)	42(84%) ^s 24(48%) 47(94%)	2(4%) 6(12%) 5(10%)	OP in Spinal- oder Allg.-Anästhesie. Inkontinenz war permanent, jedoch nur für Flatus.

													Komp.: Flapischämie 0/3/2; Flapdehiszenz 0/2/1; Infekt 0/1/1; Ekchymose, alle ohne ReOP behandelt.
Marby M et al. [192]	1979	78 78 156	cLIS MAD (bis 6 Finger)	1	60(77%) 54(69%)	4	45(58%) 41(53%)	57(73%) 52(67%)	0 0	13(28%) ^{SΠ} 4(10%)		6(8%) 7(9%)	LIS in LA.; MAD in Allg.Anästhesie. ^Π : Wenn man eine theoretische Erfolgsberechnung macht, so kommt man auf 35 erfolgreich behandelte in der LIS Gruppe, und 38 in der MAD Gruppe wie von Nelson et al. auch beschrieben[213], dies ist jedoch nicht verlässlich, da die Angaben unsicher und die ganze Studie unter dem sehr schlechten FU leidet. Komp.: 1Nachblutung/4Hämatome/1Fistel bei LIS Gruppe, Nachblutungen (7) bei MAD
Mentes BB et al. [200]	2005	40 40 80	oLIS bis L. dentata oLIS tailord bis F-Apex	2	38(100%) 38(100%)	12	38(100%) 38(100%)	38(100%) 37(97%)		0 4(11%)	38(100%) 33(87%)		OP in LA. Inkontinenz Wexnerscore, keine Anzahl für Inkontinenzen genannt; signif. Verschlechterung in L. dentata Gruppe gegenüber präOP; nicht in <i>tailored</i> Gruppe (von 0.16 auf 0.58 ^S vs. von 0.29 auf 0.42)
Mentes BB	2008	32	oLIS tailored bis F-Apex	2	31(97%)	6	31(97%)	29(94%)		2(6%)	27(87%)		OP in LA. Keine

et al. [201]		32 64	oLIS calibrated auf 3cm		30(94%)		30(94%)	30(100%)		1(3%)	29(97%)		Pat.-Anzahl bezüglich inkontinenten Pat.; signif. bessere Wexnerscore Werte in calibrierter Gruppe nach 7/28 Tagen (0.2 vs 0.7 ^S bzw. 0 vs. 0.7 ^S), dann besser, aber nicht mehr signif.. Wexner-Ausgangswert als Einschlusskriterium: 0
Mentes BB et al. [202]	2003	50 61 111	oLIS 0.3U/kgBotox je½ bds ant. IAS	2	50(100%) 61(100%)	12	50(100%) 61(100%)	49(98%) 45(74%)	8(16%) 0	2(4%) 7(11%)	47(94%) 53(87%)	0 0	Wenn nach 2 Monaten nicht geheilt, wurde eine 2. Botox Inj. in der Botox Gruppe offeriert, 10 erhielten diese. Erfolg-Spalte: 6 Mte Heilungsrate. Darin sind die 2 Rezidive der LIS-Gruppe enthalten, die Rezidive nach Botox nicht, diese traten erst später auf. Inkontinenz: meist transient für Flatus, 3x1;4x2; 1x8 in Miller's score.
Mishra R et al. [205]	2005	20 20 40	cLIS tGTN 0.2%	1.5	20(100%) 20(100%)			17(85%) 18(90%)	3(15%) 0			1 _(5%) /2 _(10%) /2 _(10%) 3 _(15%)	Nach Sphinkterotomie signif. schnellere Heilung. Inkontinenz: Langzeitige, aber passagere Inkontinenz für Flatus. Komp.: Hämatom/ Wundinfektion/ drainagewürdiger Abzess bei LIS; Kopfschmerzen bei tGTN

Mousavi SR et al. [206]	2009	32 30 62	FisE LIS (not specified)	2	32(100%) 30(100%)	22	32(100%) 30(100%)	32(100%) 30(100%)	2(6%) 0	1(3%) 0		1(3%) 1(3%)	Die „Geheilten“ sind nicht expliziti erwähnt, es ist davon auszugehen, dass alle heilten. Studie von fragwürdiger Qualität. Zahlendurcheinander: Wenn bei der Zufriedenheitsberechnung in der Tabelle, die Anzahl Patienten „getauscht“ würde, stimmen die Prozentzahlen. Die Statistik, welche einen signif. Unterschied bezügl. Komp. zu Gunsten der LIS-Gruppe ergibt (unter Einschluss von Rezidiv und Inkontinenz), scheint fragwürdig. Inkontinenz: für Flatus, nicht präzisiert ob permanent oder passager. Komp.: Urinretention
Nasr M et al. [211]	2014	40 40 80	oLIS bis F-Apex Botox 20 U je1/2 neben Fissur	2		4		36(90%) ^s 25(63%)	6(15%) ^s 0	5(13%) ^s 16(40%)		5(13%)/3(9%) 8(20%)	Ob offene oder geschlossene LIS, wird aus dem Text nicht klar, eher offen. Sphinkterfibrose und prätherapeutische Anamnese waren signif. Risikofaktoren für eine fehlende Heilung bzw. Rezidiv. Alter über 50 Jahre war ein Risiko für

													Inkontinenz. Inkontinenz: Moderat 8-14 Wexner, in 1 Pat. transient, in 3 bessernd, aber bis 18 Wochen, in 2 permanent. Komp.: LIS: 5 Blutungen, 3 Urin- Retentionen, Botox: Ekchimose. FU fast sicher komplett, aber nicht explizit erwähnt. Symptomatische nicht heilende/rezidivier ende Fissuren erhielten eine (Re-)LIS.
Oettle GJ [218]	1997	12 12 24	tGTN [®] cLIS	1	12(100%) 12(100%)	22		10(83%) 12(100%)	0 0	0 0	10(83%) 12(100%)	0 0	[®] 0.5% GTN Tabletten in 10ml glycerin <i>lubricating</i> <i>jelly</i> (K-Y [®])
Olsen J et al. [219]	1987	10 10 20	cLIS bis L. dentata MAD (4 Finger)			12	10(100%) 10(100%)		2(20%) 2(20%)	1(10%) 3(30%)			OP in Allg.- Anästhesie. Subkutane LIS als cLIS interpretiert, nach Beschreibung: halboffen. Nachkontrollen mit Manometrie. Sonst gab es auch nach 1 u. 3 Mte, keine Resultate. Hier aufgelistete sind Resultate nach 1 Jahr. Stuhlinkontinenz anhaltend für Flatus und <i>Soiling</i> bei je 2 Patienten. Der Ruhedruck war in beiden Gruppen postOP reduziert, in LIS- Gruppe allerdings nicht signif.

Parellada C [226]	2004	30 33 63	oLIS tISDN 0.2%	2.5	27(90%) 27(82%)	24		27(100%) 24(83%)	12(44%) 0	0 3(11%)	27(100%) 24(83%)	1(4) 5 _{(19%/3(11%))}	OP in LA. Die 3 Rezidive in der tISDN Gruppe traten zwischen 3 u. 5 Mte auf und wurden durch eine erneute tISDN geheilt. Deshalb die hohe Erfolgsrate. Inkontinenz: für Flatus, bei 8 Pat. zusätzlich <i>Soiling</i> . Komp.: Abzess für LIS; Kopfschmerzen/Schwindel für tISDN
Pujahari AK et al. [244]	2010	110 110 220	Unilateral oLIS Bilateral oLIS	0.5	104(95%) 107(97%)	15			2(2%) 4(4%)	12(12%) 1(1%)			Heilung wurde nach 3 Monaten untersucht, aber keine Daten dazu angegeben. Inkontinenz für Flatus nach 2 Wochen (Verlauf nicht beschrieben). Mehr Re-OP (5) und Sz. in unilateraler Gruppe. OP jeweils in LA.
Ram E et al. [246]	2007	55 53 108	MAD (4 Finger 4Min.) cLIS (1cm)			11.2			8(15%) ^s 2(4%)	6(11%) ^s 1(2%)		1(1%) 2(2%)	OP in Allg.-Anästhesie. Keine genauen Angaben zur Heilungsrate. „Minor“ Inkontinenz nach 11 Mte (<i>Soiling</i> /Flatusinkontinenz). Komp.: Nachblutung
Richard CS et al. [251]	2000	38 44 82	cLIS tGTN(0.5%/0.25%(11/33Pat.))	1.5	38(100%) 42(95%)	6	33(87%) 35(80%)	34(90%) ^s 13(30%)		0 5(38%)		2(5%) ^s 35(80%)	8 Patienten in LIS Gruppe hatten keine LIS (6 wollten keine, 2 hatten keine oder eine geheilte Fissur im OP), d.h. es waren 46 bzw.

													44 Pat. randomisiert. Komp.: Kopfschmerzen
Saad AM et al. [254]	1992	37 21 20 78	MAD(2 Indexfing. Auf 7-8cm) FisE+posteriorIS oLIS bis L. Dentata			3		36(95%) 21(100%) 19(95%)	9(24%) ^S 2(10%) 1(5%)	1(2%) 0 0	34(92%) 21(100%) 19(95%)	1(2%) ^S 8(38%) 0	OP unter Allg.Anästhesie. Sz und Ausfluss signif. häufiger bei posteriorIS. Inkontinenzen für Flatus u. passager bis auf 1 Pat. mit schwergradiger Inkontinenz in MAD-Gruppe. Komp.: Wundinfektion
Siddique MI et al. [277]	2008	35 35 70	tGTN 0.2% oLIS	2.5	31(89%) 33(94%)			21(68%) ^S 33(100%)	0 2(6%)			8(26%) 0	Inkontinenz: für Flatus. Komp.: Kopfschmerzen, nur transient
Suknaic S et al. [288]	2008	30 30 60	Botox 10 U (je bds. o. total) LIS (not specified)	1	27(90%) 28(93%)	6	25(83%) 25(83%)	20(67%) 23(77%)	0 2(7%)		19(63%) 21(70%)		Auf Kroatisch publizierte Studie. Gute Resultate für Botox. Inkontinenz: für Flatus nach 6 Mte. Erfolg nach 3 Mte
Vaithianathan R et al. [302]	2015	45 45 90	tDil 2% LIS (not specified)	1.5	45(100%) 45(100%)			32(71%) 43(96%)	0 0			2(4%) 2(4%)	Komp.: tDil: Kopfschmerzen und „Flushing“ (je 1); LIS: 2 Abszesse, die operiert wurden. Keine statistische Analyse zur Heilungsrate
Valizadeh N et al. [303]	2012	25 25 50	Botox 50U je ½ bds. (gegenüber Fissur) oLIS(50% IAS inzidiert)	2		12		11(44%) ^S 22(88%)	3(12%) ^S 12(48%)		12(48%) ^S 23(92%)	0 1(4%)/2(8%)	Vermutlich kompletter FU, aber nicht explizit erwähnt. Inkontinenz nach 2 Mte; wurde besser, jedoch persistent höher in der LIS Gruppe. Nach 3 Mte waren 20 Pat. in der Botox-Gruppe geheilt, es kam

													aber zu vielen Rezidiven. Komp.: Hämatom/selbstmitrierende Nachblutung
Wang ZY et al. [307]	2005	50 50 100	oLIS 1-1.5cm FisE	1				49(98%) 41(82%)					Sphinkterotomie bei ca. 5Uhr (persönliche Mitteilung Prof. Wang). Zahlen ebenfalls gemäß persönlicher Mitteilung (+Nelson[213]). Keine dokumentierten Inkontinenzen, allerdings keine weiteren Nachkontrollen
Weaver RM et al. [309]	1987	48 63 111	cLIS (bis L. dentata) MAD (4 Finger,4 Min.)	1		17	39(81%) 59(94%)		2(5%) 3(5%)	2(5%) 3(5%)		1(2%) 0	OP in Allg.-Anästhesie. Inkontinenz: nur 1 Pat. schwergradig, in der LIS Gruppe, die anderen mild und transient. Nur Resultate von der Befragung/Nachkontrolle nach 17.4 Mte. Komp.: Großes Hämatom
Wiley M et al. [313]	2004	38 41 79	cLIS oLIS(bis L. dentata)	1.5	36(95%) 40(98%)	12	36(95%) 40(98%)	35(92%) 38(93%)	3(8%) 2(5%)			0 1(2%)	Operation in Allg.-Anästhesie. Heilung nach 6 Wochen (nachher keine Angaben zu Heilung und Rezidiven), Inkontinenz nach 52 Wochen angegeben; davon in 3 (2c /1 oLIS) persistierend schwergradig (Wexner score>10). Komp.: Abszess
Youssef T et al. [319]	2015	36 37	transcutane PTNS 1Mt cLIS(bis L. dentata)	1	36(100%) 37(100%)	12	36(100%) 37(100%)	26(72%) ^S 33(89%)	0 3(8%)	11(41%) ^S 1(3%)		0 3(8%)	LIS unter LA. Klinische

Prospektiv													
Frezza EE et al. [94]	1992	114 ^v 99 ^v 213 ^v	tLido, Sitzbad, Dilator, Lax. LIS	3				53(46%) 98(99%)	0 0			0 0	Gemischtes Kollektiv. Ob prospektiv nicht eindeutig beschrieben. Wenn nicht geheilt, dann Übertritt zu LIS. Insgesamt 151 chronische Fissuren behandelt, d.h. ein Teil der Pat. in beiden Gruppen
Garcia-Granero E et al. [103]	2009	65 75 140	oLIS cLIS			21 [□]		136 (97%)	11(8%)	8(6%)	62(95%) 66(88%)		Gute Studie, jedoch nicht alle Resultate für beide Gruppen dargestellt. Inkontinenz abhängig von Höhe der Sphinkterotomie. Komplette transversale Durchtrennung (Endosono)= CS auch bei kurzer Durchtrennung des Internus: 100% Erfolg, bei oLIS signifikant mehr CS. Def.-Inkontinenz: =>3 Wexner: 2 >8, andere 4-8. [□] Median; (14-29Mte.)
Gee T et al. [107]	2013	31 22 53	Toilette seat with anococcygial support oLIS	2	30(97%) 22(100%)	6		30(97%) 22(100%)	0 0	0 0	0 0	0 0	Fragestellung der Studie: Ist ein Toiletten-Aufsatz so wirkungsvoll wie LIS!? Auswahl der Gruppenzugehörigkeit nach Patienten Präferenz

Giral A et al. [111]	2004	10 11 21	Botox 20 U (je ½ bds. Fissur) oLIS	2	10(100%) 11(100%)	14	7(70%) 9(82%)	7(70%) 9(82%)	0 0	0 0		0 0	Kleine Pat.gruppen, guter Botox Erfolg. Die Formulierung/Definition bezüglich Inkontinenz und Komplikationen ist ungenau was die LIS-Gruppe betrifft.
Hashmat A et al. [145]	2007	28 28 56	tGTN 0.2% cLIS	3				18(64%) ^s 28(100%)	0 ^s 18(64%)/2(7%)	6(33%) ^s 0		28(100%) ^s 4(14%)	Heilung=beschwerdefrei. Inkontinenz: nach 1 Wochen für Flatus/Stuhl; die für Stuhl persistierend. Komp.: tGTN: Kopfschmerzen; cLIS:Wundkomplikation
Karamanlis E et al. [163]	2010	30 30 30 90	tGTN 0.4% LIS Xylocain/Laktulose	2				18(60%) 28(93%) 5(17%)	0 4(13%) 0			13(43%)/4(13%) 2(7%) 7(23%)	Komp.: tGTN: Kopfschmerzen/Hypotonie; Andere 2 Gruppen: Entzündung. Inkontinenz: für Flatus
Latif A et al. [179] ^o	2013	129 ^o 33 ^o 129 ^o	tGTN 0.2% LIS(nonspecified)			5		96(74%) 33(100%)	0 5(15%)			129(100%) 2(6%)/1(3%)	Patienten waren zuerst mit GTN behandelt worden und dann, wenn nötig, mit Sphinkterotomie. Komp.: tGTN: Kopfschmerzen; LIS: Hämatom u. Nachblutung/Wundinfekt
Rather SA et al. [247]	2010	74 ^v 173 ^v 247 ^v	tGTN 0.2% cLIS	1.5	65(88%) 167(97%)	34 28	32(43%) 167(97%)	0 0	0 0			82(49%)/15(9%) 4(2%) ^o	LIS für chronische Fissuren, Langzeit Resultate für tGTN unklar, da gemischte Pat.gruppen ^o Komp.:gemischtes Kollektiv: tGTN: Kopfschmerzen/Hypotonie; cLIS: Hämatom u./o.

													Nachblutung.	
Sileri P et al. [278]	2007	93 63 20 22 32 156	tGTN 0.2% Cryothermal Dilator ^(Dilatan®) tGTN 0.2%+ Dilator Botox 25U + FisE oLIS	3		19		49(53%) ^s 32(51%) 14(70%) 21(95%) 32(100%)	0 0 0 1(5%) 0		1(5%) 3(14%) 0	13(65%) 18(82%) 32(100%)	9 _(10%) /6 _(6%)	Interessante, jedoch komplexe Studie mit Cross-over in den med. Ärmern (Therapie nach Wahl) und bei Versagen der konservativen Therapie operative Therapie nach Wahl des Patienten. OP in Sedation und L. A. Der FU scheint komplett zu sein, wird jedoch nicht genau beschrieben. Inkontinenz: Transienter Flatusverlust. Komp.: Kopfschmerzen/Juckreiz
Sileri P et al. [279]	2010	183 122 49 30 72 311	tGTN 0.2% Cryothermal Dilator ^(Dilatan®) tGTN 0.2% + Dilator Botox 25 U + FisE oLIS	3		29		103(55%) 75(62%) 20(41%) 28(93%) 71(99%)	0 0 0 1(3%) 0		4(8%) 3(10%) 1(1%)	16(33%) 25(83%) 70(97%)	15 _(8%) /8 _(4%) 3 _(4%) /3 _(4%)	Fortsetzung der o.g. Studie. Inkontinenz: Transienter Flatusverlust. Komp.: tGTN: Kopfschmerzen/Juckreiz. oLIS: Harnverhalt/Wund-Komp.(2 Ekchymosen/1Abszess mit Fistel)
Tauro LF et al. [294]	2011	30 30 30 90	tGTN 0.2% FisE&LIS FisE&posteriorIS	3				26(86%) 30(100%) 30(100%)	0 3(10%) 4(13%)				6(20%)	Nur Kurzzeit FU. Inkontinenz: Es wird nicht klar, ob die aufgeführten Inkontinenzen für Flatus und anales „Lecken“ bei den gleichen oder verschiedenen Patienten aufgetreten sind. Beides wurde hier

													als Inkontinenz gewertet. Komp.: Kopfschmerzen
Theodoropoulos GE et al. [295]	2015	32 30 62	oLIS (bis L. dentata) Trapezoid <small>dermal flap+oLIS(tailored F-Apex)</small>	1		58 21		29(90%) 30(100%)	9(28%) ^s 2(7%)	2(6%) 0		0 2(7%)	OP meist in Allg.-Anästhesie. Neben schnellerer Wundheilung war auch der postoperative Schmerz signif. besser nach Flap+LIS. Die LIS war im Kombinationseingriff nur bis zum Fissur-Apex bzw. höchstens ein 1cm lang. Inkontinenz: Passager: <i>Soiling</i> u./o. Flatul-Inkontinenz, bei oLIS bis 6 Mte, bei Flap+LIS: bis 2 Mte. Komp.: 2 partielle Flap-Dehiszenzen, konservativ ausgeheilt
Zuberi BF et al. [325]	2000	21 21 42 12	tGTN Nitroglycerin patch 10mg/24h Nicht randomisiert Kontrollgruppe: LIS	3		18(86%) 19(90%) 12(100%)		12(67%) 12(63%) 11(92%)				13(72%) 12(63%)	Komp.: Kopfschmerzen
Retro-spektiv													
Aigner F et al. [5]	2008	118 44 162	FisE LIS(not specified)					(100%) [□] (100%)	2(2%) 2(5%)	9(8%) 1(2%)			Ein Comment von Aigner et al., in welchem er eigenen Daten präsentiert: ohne signif. bessere Ergebnisse für die LIS. Aigner et al. schliessen, dass eine Fissurektomie genügt und LIS ein Overtreatment

													ist und dass die Pathogenese nicht zwingend durch die Sphinkterhypertonie, eher entzündlich bedingt mit "Fistel" ist. [□] Keine genauen Daten zum FU und Heilung („Wundheilung wurde erreicht in beiden Gruppen“)
Aivaz O et al. [6]	2009	40 19 59	oLIS bis F-Apex FisE+80UBotox(4 Stellen IAS)			19		36(90%) 14(74%)	3(8%) 0	0 1(7%)	36(90%) 13(69%)	1(3%) 0	Keine Signifikanz; LIS: mehr Komplikationen, Fissurektomie und Botox mehr Rezidive/weniger Heilung. Inkontinenz: 1 für Flatus, 2 für Stuhl, bei 2 Pat. passager, bei einem bleibend bis Sphinkterrepair. Komp.: Abszess
Cariati A. [54]	2013	428 27 455	MAD 2 Finger+FisE LIS (not specified)			6	448(99%)	(97%) [□]	13(3%) ^S 4(15%)	9(2%) 1(3%)			MAD: Mit je einem Zeigefinger bei 3/9 Uhr einhängen und für 2-3 Min ziehen bis Sphinkter nachgibt. (2 Patienten erhielten posteriorIS (total operiert: 457) [□] Nur Prozentangaben zur Heilung, und diese nur nach MAD. Inkontinenz: Nicht ganz klar, evtl. 5 Pat.(statt 4) in LIS-Gruppe, sicher einer mit schwergradiger,

													evtl. dieser einzeln gezählt restliche geringgradige Inkontinenz, und meist passager.
Cho DY. [63]	2005	110 115 225	oLIS(traditional: bis L. dentata) oLIS calibrated (auf 31mm)	1.5		71 60	102(93%) 106(92%)	99(97%) 105(99%)	10(10%) ^S 2(2%)	1(1%) 0			OP in Spinalanästhesie. Kalibriert: zuerst <i>tailored</i> bis Fissur-Apex, wenn dann 31mm, stop, sonst bis L. dentata, wenn immer noch nicht 31mm, dann andere Seite LIS. Inkontienz: leichtgradig,, entweder <i>Soiling</i> oder Flatusinkontinenz
Hancke E et al. [142]	2010	30 30 60	FisE+oLIS(5mm) FisE+Dermalflap	3	30 29	79 88	21(70%) 17(57%)	30(100%) 30(100%)	6(20%) ^S 0	0 0		0 0	OP in Allg. Anästhesie. Komplette Wundheilung nur im <i>Abstract</i> erwähnt. Ein Patient war stuhlinkontinent vor OP, deshalb nur 29 in Flapgruppe ausgewertet. Inkontinenz: <i>Minor</i> im Kurzzeit FU. Zahlen wie aufgeführt. Langzeit: 10 (48%) in LIS Gruppe, 3 auch für flüssigen Stuhl, grösster Teil <i>Soiling</i> ; in Flap-Gruppe nur 1 (6%) mit Flatusinkontinenz, signif. Unterschied
Kang WH et al. [162]	2014	298 304 602	oLIS inzision radiär oLIS inzision circulär	2		34 [□]		297 _(100%) 301(99%)	10(3%) 9(3%)	13(4%) 14(5%)		7 _{(2%)/} 4 _(1%) 3 _{(1%)/} 1 _(<1%)	LIS bis zur Linea dentata, Spinalanästhesie. Die Wunden wurden

													mit resorbierbarer Naht verschlossen. [Mean FU; > als 1 Jahr in 73% bzw. 71% der Pat. Inkontinenz: nicht klar, ob Langzeit FU Daten: je ca. ein Drittel <i>Soiling</i> , Gas-, Stuhl-Inkontinenz. Heilung der LIS Wunde signif. schneller (19 vs. 24 Tage), wenn circumferenziell. Komp.: Abszess/Fistel
Landsend E et al. [177]	2003	27 ^o 7 ^o 34 ^o	cLIS bis L. dentata MAD bis 4 Finger			72		18(67%) 4(57%)	2(7%) ?				Text in Norwegisch. Heilung nur in 18 bzw. 4 Patienten. Inkontinenz nicht eindeutig angegeben: sicher 2 bleibende nach LIS. Schon vor der OP 8 Inkontinente. Keine OP aufgrund von Rezidiven. 5 Pat. hatten initial eine akute Fissur.
Nzimbala MJ et al. [217]	2009	26 44 10 80	tGTN LIS FisE			6	26(100%) 44(100%) 10(100%)			13(50%) 16(36%) 2(20%)			Retrospektiv ausgewertetes Patientengut mit CAF, bezüglich sexuellem Missbrauch, nur solche eingeschlossen, welche dazu antworten wollten/konnten. 15 Patienten waren sexuell missbraucht worden, alle hatten rezidivierende

													Fissuren egal nach welcher Therapie.
Patel HS et al. [229]	2013	24 29 53	cLIS oLIS		6		(100%) [¶] (100%)	2(8%) 2(7%)				1(4%) 3(10%)	Kleine Vergleichsstudie mit kurzem FU, von fraglicher Qualität. Keine Rezidive, keine Langzeitinkontinenz gefunden. Inkontinenz: bis auf 1 in oLIS Gruppe mit Inkontinenz für Stuhl nur für Flatus; alle passager. Komp.: Wundinfekt. [¶] Keine klaren Angaben, „ <i>pain relief in both groups</i> “, sicher Pat. mit frühzeitigem <i>Lost to FU</i> .
Patel SD et al. [230]	2011	50 50 100	FisE+„Dreieck“-Dermalflap oLIS	1.5	20 22		48(96%) 44(88%)	0 0				2(4%)/2(4%) 4(8%)	OP in Allg.-Anästhesie. Keine eindeutige Aussage zu Rezidiven und wie FU durchgeführt wurde. Mehr Wiederaufnahme wegen Sz (nicht signif.) und signif. weniger Symptomfreiheit nach LIS. Einige LIS Patienten mit Beschwerdepersistenz wurden mit dem Flap symptomfrei. Komp.: konservativ behandelt. Oberflächliche Infekte/bei Flap zusätzlich 2 Flap-Dehiszenzen

Sinha R et al. [283]	2012	141 81 55 (209)	tGTN 2% 40U Botox(½ je Seite in IAS) oLIS(bis Fissurende)	1,5(?)		16		83(59%) 70(86%) 39(71%)	0 0 0	2(4%)		1(2%)	Algorithmus: Patienten konnten auswählen, was sie wollten. Wenn sie mitmachten, wurde zuerst tGTN offeriert; dann Botox; dann oLIS. (36 wollten mit Botox starten, 31 mit LIS). 14 Pat. heilten mit LIS sehr verzögert ab(>12Wochen) und wurden deshalb nicht als initial erfolgreich gewertet. 2 Pat. heilten nicht, 2 rezidierten. Dazu keine Angaben zu den anderen Verfahren. Komp: Abszess
Yurko Y et al. [322]	2014	323 64 387	oLIS u.cLIS (zusammen ausgewertet) FisE					176(56%) [¶] 37(58%)	7(2%) 0	20(6%) 8(13%)		4 ^(1%) /4 ^(1%) 2(3%)/0	OP in Allg.-Anästhesie. 199 oLIS/124 cLIS, zusammen ausgewertet, da „gleiche“ Resultate. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die LIS besser ist, da signif. weniger Zweiteingriffe für die Heilung nötig waren. Dies obwohl Heilung/Rezidiv/Komp. keinen signif. Unterschied zeigen. [¶] Weitere 35% bzw. 28% zeigen Epithelialisation; und 7% bzw. 8% waren lost to FU. Ungeheilt: 4% bzw. 6%. Die Fissurektomie

													schneidet gut ab, v.a. keine Stuhlinkontinenz und ordentliche Heilung. Keine klare FU Zeit angegeben, scheint mehrere Jahre zu sein. Inkontinenz: Stuhlinkontinenz (nicht genauer beschrieben). Komp.: Infekte/Urinverhalt
Nicht Vergleichend													
Prospektiv													
Ammari FF et al. [16]	2004	158	cLIS bis F-Apex, Wachtermariske entf.			4	126(80%)	126(100%)	31(25%)	0			Inkontinenz vor OP so häufig wie nachher? 35 (28%) präOP inkontinent. Allerdings 3.3 % neu inkontinent. Inkontinenz: 2 für Flatus, 29 <i>Soiling</i> . ITT: Zumindest 80% geheilt. Rest antwortete nicht.
Bessa SS. [37]	2011	350	oLIS	1.5		6		350?(100%)	5(1%)	0		0	Interner Sphinkter und Analmukosa komplett in Spinalanästhesie mit Diatermie bis unterhalb Linea dentata durchtrennt.. Erstaunliche Resultate, kein Rezidiv, keine Inkontinenz nach 6 Wochen; Vollständigkeit des FU nicht eindeutig. Inkontinenz: nach 2 Wochen für Flatus

Essani R et al. [84]	2005	67 35 8 67	Algorit.	3 3+1.5	67(100%) 35(100%) ?	6		31(46%) 30(86%)	0 0 0	2(6%)			Prospektive Studie zur Kostenanalyse. Alle Patienten wurden nach dem Algorithmus behandelt, d.h. zuerst GTN, bei fehlender Verbesserung über 2 Woche oder fehlender Heilung über 12 Wochen, mit 40U Botox (3 lehnten dies ab und wollten gleich LIS), wenn nach 6 Wochen nach Inj. nicht geheilt: LIS. So benötigten 8 (5 nach Botox Inj.) eine LIS. Es ergab sich eine relevante Kostensenkung mit dem Algorithmus.
Gupta P.J. [129]	2007	45	Sphinkterolysis	1	45(100%)	24	44(98%)	41(91%)	3(7%)	1(2%)	43(96%)	1(2%)/2(4%)	<i>Sphinkterolysis</i> ist eine Durchtrennung des M. Internus mit dem Finger vom Analkanal aus, wobei die Fasern „gebrochen“ werden unter Schonung der Mukosa. Eingriffe in Allg.-Anästhesie. Inkontinenz: 1 Pat. mit <i>Soiling</i> , 2 Flatus; passager, nach 2 Jahren nicht mehr vorhanden. Komp.: 1 Hämatom, 2 Ekchymose.

Hyman NH et al. [152]	2004	35	oLIS bis F-Apex	1.5	32(91%)			30(86%)	6(18%)			1 _(3%) /1 _(3%)	Prospektive Studie, jedoch teils <i>Lost to FU</i> Verschlechterung der Kontinenz bei 3 Pat., 5 vorher inkontinent, von diesen bei 2 eine Verbesserung, die restlichen 3 unverändert. Kein längerer FU als 6 Wochen, ausser in den nicht geheilten: 1 heilte nach 3 Mte; einer erhielt einen V-Y-Flap. Komp.: Hämorrhoidal thrombose/ungeklärte Schmerzen
Kanellos I et al. [160]	2005	26	oLIS _(bis L. dentata) +Staplerhämorrhoidopexie	1	26(100%)	24 [□]		26(100%)	7(27%)	0		3 _(12%) /2 _(8%)	Prospektive Studie, untersucht Kombinationseingriff bei III°Hämorrhoiden und CAF. Gemäß Studie gut machbar, aber hohe Kurzzeitinkontinenz- und „Urgency“(Drangsymptome) -Rate. Komp.: Hämatom/ starke Schmerzen. Inkontinenz: PräOp alle kontinent. 4 Stuhlinkontinent (Flatus o. Soiling), 3 starker Stuhl-Drang. Langzeit-FU: alle kontinent. bis 1 Pat. Mit Flatus-Inkontinenz, □Median; Range 2-54 Mte
Khan JS et al. [170]	2009	96	oLIS tailored to F-Apex	1.5	84(88%)	>18	73(76%)	84(100%)	5(6%)	0		2 _(2%) /2 _(2%) /1 _(1%)	OP in Allg.-Anästhesie.

													<p>PräOP alle kontinent. Inkontinenz: 1 Pat. für Flatus, 1 für flüssigen Stuhl, 3 für geformerten Stuhl nach 6 Wochen, nach 12 Wochen noch 3: 1 für Flatus, 2 für flüssigen Stuhl. Komp.: Hämatom+Nachblutung/Abszess/massive Schmerzen. Retrospektiver tel. FU: 2 Jahre (mindestens 1.5 Jahre nach letzter OP): 73 antworteten, keine neuen Komplikationen: Inkontinenz: 1 blieb inkontinent für flüssigen Stuhl, einer verstarb, 1 kontinent.</p>
Kiyak G et al. [173]	2009	126	oLIS bis L. dentata	1.5					9(7%)	4(3%)		41(33%)	<p>OP in Spinalanästhesie. Keine genauen Angaben zur Vollständigkeit des FU und dessen Dauer, nach Standard sollte letzte Nachkontrolle nach 48 Wochen erfolgen. Intial 9 von 129 inkontinent, passager bei 6. Übrige: Wexner: 1/2/u.4. Komp.: 2 milde Nachblutung/4 Ekchymose/1 zu drainierender Abszess/24 Urinverhalt/10</p>

													Stuhlimpaktation
Liang J. et al. [181]	2015	57	RE-oLIS gegenseite; bis F-Apex	3		6		56(98%)	2(4%)	1(2%)		11(19%)	Gute Resultate. Inkontinenz: 2 neu von 27 präOP kontinenten Patienten. 1xFlatus-Inkontinenz, 1x Flatus- + Soiling. 30 waren präOP inkontinent, davon wurden 16 postoperativ besser. 14 waren unverändert. Komp.: 7 leichte Nachblutung; 2 Harnverhalt, 1 Urininfekt, 1 Stuhlimpaktation
Mentes BB et al. [203]	2006	302	oLIS bis L. dentata [¶]	2	244(81%)	12	235(78%)	235(96%)	18(7%)	2(1%)		3(1%)	OP in LA. Nach 4 Mte waren alle geheilt. Lebensqualität nach LIS besser und unter den inkontinenten Patienten auch nicht erniedrigt. Inkontinenz: 7 hatten nach 12 Monaten weiterhin eine Stuhlinkontinenz Komp.: Abszess/Fisteln, die fistulotomiert werden mussten. [¶] Frauen nach Geburt nur bis F-Apex.
Murad-Regadas SM et al. [207]	2013	31	oLIS bis F-Apex	2	31(100%)	6	31(100%)	31(100%)	16(52%)	0			OP in Spinalanästhesie. Nur kontinente Frauen. Inkontinenz: nach 6 Mte: Wexner: 1-7; v.a für Flatus, wenige gelegentlich für

													flüssigen Stuhl. Zusatz-Ergebnis: Deutlich erhöhte Inkontinenzrate bei mehr als 25% Internusdurchdren- nung (der Länge des Sphinkters).
Ortiz H et al. [220] [221]	2005	113	oLIS bis L. dentata	1.5	109	6	109/108(96%) [□]	104(96%)	38(35%)	2/1(1/2%) □		1 ^(1%) /1 ^(1%)	Gut konzipierte Studie, Lebensqualität als Haupt-Endpunkt. OP in LA. Gute Erfolge bezüglich Heilung. SF 36 signifikant besser 6 Monate postOP, weniger Verbesserung bei Kontinenzverschlechterung. Inkontinenz: 49 vorher inkontinent, 38 mehr oder neu inkontinent nach der OP. Komp.: 1Abszess/1Fistel □109 Pat. im FU, später 1 Pat. ausgeschlossen mit Rezidiv, der den 2. Fragebogen nicht ausfüllen wollte.
Salih AM. [263]	2017	190	oLIS+FisE	1		60		190?(100%)	0	3(2%)		28 ^(15%) ,32 ^(17%)	OP in Allg- oder Spinalanästhesie. Wird als prospektive Multizenter-Studie deklariert. Im Text Hinweise, dass retrospektiv. 100% geheilt, keine Inkontinenz, keine Pat. <i>lost to FU</i> . Allerdings kein strukturierter FU beschrieben. Komp.: Selbstlimitierende Blutung/Schmerze

													n über 1 Woche
Sanchez Romero A et al. [265]	2004	120	oLIS	2		12		117(98%)	9(8%)	6(5%)		3 _(3%) /3 _(3%)	OP in LA. Vollständigkeit des FU unklar. Erheblicher Anteil von Inkontinenz, gute Heilung mit LIS. Inkontinenz: nach 2 Mte: 2 für Flatus, 3 für flüssigen Stuhl, 4 für festen Stuhl. Nach 12 Mte nur noch 6 inkontinent. Komp.: Selbstlimitierende Blutung/Ekchymose
Tan KY et al. [290]	2007	24	LIS(tailored)	2					0			0	Methylen blau als Zusatz zur LA ergibt eine Verlängerung der Schmerzfremheit, kein Beweis, nur Hinweis, da die Patienten so wenig Schmerzen hatten. Keine unerwünschten Nebenwirkungen.
Retro-spektiv													
Altomare DF et al. [13]	2005	153	cLIS	1.5		23		121(79%)	2(2%)	1(1%)		1 _(1%) /10 _(7%)	PräOP keine Inkontinenz. Ambulante cLIS in LA. Relativ hohe fehlende Heilung. 25 der nicht geheilten erhielten eine 2. cLIS, davon heilten 16. Inkontinenz: passager für 3 Mte; 1x für Gas, 1x für flüssigen Stuhl. Komp.: Nachblutung/Ekchymose

Casillas S et al. [56]	2005	298	oLIS(+FisE in ca. 1/3 der Pat.)			52	176(59%)	283(95%)	52(30%)	17(6%)			Grösster Teil in Allg.-Anästhesie, nur 20 in LA operiert. Standard: nur unterster 1/3 IAS durchtrennt. Rezidive/Peristenz deutlich häufiger nach OP in LA und wenn nicht im Operationssaal. Langzeit: 30% Inkontinenz für Wind u. <i>Soiling</i> und 8% ausgeprägtere Inkontinenz.
Davies I et al. [70]	2014	66	LIS (not specified, bis L. dentata)			>60	38(58%)	35(92%)	4(11%)			2(5%)	Langzeit-FU mit Fragebogen>60Mte nach OP; Nur 38 von 66 Pat. antworteten. Unzufrieden: 6 von 36. (2 antworteten nicht auf die Frage). Inkontinenz: 4 hatten eine Kontinenzverschlechterung, 2 schwer (1 Colostomie). Komp.: Infekt, 1x operative Drainage, 1x Antibiotika-Therapie
Fiducia G et al. [90]	2006	19^v	cLIS	2				40(89%) ^o					^o Resultate gemischtes Kollektiv, 19 von 45 Fissuren chronisch
Garcea G et al. [102]	2003	65	Konservative oLIS _(5mm IAS)	2			60	63(97%)	2(3%)			0	OP in Allg.-Anästhesie. Kein Langzeit-FU Zeitraum angegeben, geantwortet haben 60 von 65 Pat., Keine Angaben

													zum Rezidiv, Heilung in 97% (vermutlich 63 von 65 bzw. 58 von 60). Trotz sehr konservativer LIS: 2 Inkontinenzen (1x für Flatus; 1x Flatus und flüssiger Stuhl)
Gupta PJ. [125]	2008	312	Sphinkterolysis	1	301(96%)	24		284(91%)	11(4%)	0		7 _(2%) /4 _(1%) /1 _($<1\%$)	Unklares Studiendesign: evtl. prospektive Studie, alle Operationen durch Autor selbst. <i>Sphinkterolysis</i> ist eine Durchtrennung des IAS mit dem Finger vom Analkanal aus, wobei die Fasern „gebrochen“ werden unter Schonung der Mukosa. Eingriffe in Allg.-Anästhesie. Nach 2 Mte alle geheilt. Inkontinenz: <i>Soiling</i> oder Flatus-Inkontinenz für min. 1 Mt, in 2 auch nach 2 Jahren. Komp.: Ekchymose/Hämatom/Abszess drainagewürdig
Gupta PJ. [131]	2006	141	Sphinkterolysis	1	132(94%)	12		129(91%)	23(17%)	0		1 _(1%) /2 _(2%)	Gleicher Zeitraum/Ort wie [129]. <i>Sphinkterolysis</i> ist eine Durchtrennung des IAS mit dem Finger vom Analkanal aus, wobei die Fasern „gebrochen“ werden unter

													Schonung der Mukosa. Eingriffe in Allg.-Anästhesie, Operateur war nur der Autor selbst. Heilung nach 4 Wochen, im weiteren Verlauf alle Fissuren geheilt. Inkontinenz: <i>Soiling</i> oder für Flatus; nach 1 Jahre persistent in 5. Komp.: 1 Hämatom, 2 Ekchmose
Gupta PJ. [135]	2005	136	cLIS+Entfernung Papillen oder Polyp mit Radiofrequenz	1	136(100%)	18	118(87%)	136(100%)		3(3%)			Kohortenstudie, fast wörtlich identisch mit [133], aber andere Zahlen und anderer Beobachtungszeitraum. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der Polypen/Papillen mit Radiofrequenzstrom. Begleitsymptome (Pruritus/Fremdkörpergefühl/Prolaps) signif. weniger im Vergleich zu präOP. Submuköse LIS als cLIS interpretiert.
Gupta PJ. [132]	2003	283	cLIS+Entfernung Anhängsel mit Radiofrequenz	2		18	263(93%)	283(100%)	34(12%)	?(4%)		3(1%)	Retrospektive Kohortenstudie, nochmals publiziert unter [136]. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der „Anhängsel“ (Wächtermariske,

												angrenzende Hämorrhoiden, assoziierte Fisteln, Polypen etc.) mit Radiofrequenzstrom. Alle nach 2 Mte geheilt, keine Angaben zur Vollständigkeit des FU. Inkontinenz: 12% für Flatus passager (im Schnitt für 14 Tage) Nach 18 Mte: Rezidiv bei 4%; bei 3% intermittierende Blutungen wegen Hämorrhoiden, 11 erneute Papillen. 93% beschwerdefrei
Hasse C et al. [148]	2004	523	oLIS bis L. dentata + FisE	3	209	124	209	190(91%)	44(21%)			Kohortenstudie: 523 Pat. operiert, Fragebogen und Nachkontrolle nach 67-183 Mte. an 209 Pat. geschickt, nur diese im Kurzzeit-FU ausgewertet. PräOP keiner inkontinent. KurzpostOP: 39% nach 1 Woche, 15% nach 12 Wochen inkontinent, zumeist nur für Flatus. Inkontinenz: Langzeit-FU: 44 Pat.: 15(34%) Flatus; 20(45%) flüssigen/breiigen Stuhl; 9(20%) festen Stuhl. Vergleichspopulation (orthopädische Patienten):

													„matched“ 209 gleich alt etc.: nur 8 inkontinent, 5 für Flatus; 3 für flüssigen Stuhl.
Kement M et al. [167]	2011	351	oLIS			23	253(72%)		28(11%)				FU: 253 von 351 Patienten antworteten. Keine Risikofaktoren im Vergleich inkontinent vs. kontinent gefunden. Leicht- /schwergradige Inkontinenz: 19 < Wexner score 5/ 9 ≥5. In Subgruppen- Analyse leicht- /schwergradige Inkontinenz: Z.n. vaginaler Geburt und Z.n. vaginaler Geburt kombiniert mit zusätzlichen Eingriffen (Fistulektomie etc.) vermehrt mit schwergradiger Inkontinenz verbunden. LQ- Einschränkung (SF36) korreliert signif., d.h. wird größer, mit zunehmendem Wexnerscore. Keine anderen Outcomes ausser Inkontienz
Lasheen AE et al. [178]	2011	50	Sementale IS	1.2		18.5		?(100%)	0	0		1 ^(2%) /1 ^(2%)	Studiendesign unklar, evtl. prospektiv. Beschrieben wird eine offene Internus Sphinkterotomie in 2 Schritten, einmal von der Linea anocutanea bis in

													die Mitte zwischen dieser und der Linea dentata und einmal von dieser Mitte bis zur Linea dentata, wobei die Lokalisation beider Schnitte durch mindestens einen Abstand von 1 cm radiär von einander getrennt ist. 31 Pat. in Allg.-Anästhesie, 19 in LA operiert. Keine Daten, über Vollständigkeit des FU und keine absoluten Zahlen zu Heilung. Komp.: 1x konservativ behandelte Nachblutung/ 1x ein nach 14 Tagen inzidiertes Abzess.
Liratzopoulos N et al. [186]	2006	246	cLIS(totale Sphinkterotomie)	6	242(98%)	48		224(93%)	(7%)			2(1%)	Retrospektive Studie, Zeitraum Anfang 1981- Ende 2004. 184 Pat. in LA, 62 in Allg.-Anästhesie operiert. Die Angaben zum FU und Rezidiven/ Therapieerfolg sind nicht eindeutig. Der FU beträgt bis 48 Monate, sofern er komplett war, wären 97.5% der Fissuren bleibend geheilt. Inkontinenz: nach 48 Wochen; als „minor“ beschrieben, wobei auch ein Wexner-Score von 7 als „minor“

													beschrieben wird. Bei den Angaben zur Inkontinenz fehlen absolute Zahlen. Komp.: Hämatom
Rosa G et al. [252]	2005	388	Calibrated oLIS	2	261(67%)	12	261(67%)		1(0.4%)	9(3%)		4 ^(1%) /2 ^(1%)	Grosse Studie (1988-2003), zu einer an die präOP Manometrie angepasste oLIS (Durchtrennung von 20% des IAS bei Ruhedruck von 50-60mmHg; 40% bei 60-80 mmHg und 60% IAS Durchtrennung bei >80mmHg); unter Spinalnästhesie oder Allg.-Anästhesie. Unklare Angaben zum FU u. hoher <i>Lost to FU</i> . Angegeben wird keine Heilungsrate, sondern persistierende Schmerzen: In der Tabelle als Rezidiv angegeben. Inkontinenz: für Flatus. Komp.: Re-Op würdige(r) Abszess/Nachblutung
Rotholtz NA et al. [253]	2005	68	oLIS bis L. dentata	1	68(100%)	79	68(100%)	66(97%)	7(10%)			1(1%)	Retropektive Auswertung von zwischen 1994 und 1997 in Allg.-Anästhesie operierten Patienten, von welchen zumindest Angaben ≥2 Jahre

													FU vorhanden waren. Inkontinenz präOP: 0; nach FU relativ schwer und nicht verbessert über den langen FU (Wexner-Score: Durchschnitt 8,2, Range 5-16) Komp.: Re-OP wegen Infekt
Shelygin lu A et al. [274]	2005	216	FisE & cLIS			52	117(54%)		23(20%)	12(10%)			Auf Russisch publizierte Studie, FU per Telefon-Interview. Von den 216 Pat., die zwischen 1995 und 2001 behandelt wurden, nur 117 erreicht. Alle Patienten mit Beschwerden wurden einbestellt und untersucht. Bei Allen mit Rezidiv konnte endosonographisch eine «nicht adäquate» Sphinkterotomie diagnostiziert werden. Hoher Anteil an Inkontinenten: 1 für festen, 8 für flüssigen, 12 für Flatus, 2 <i>Soiling</i>
Simkovic D et al. [280]	2000	134	oLIS bis L. dentata				90(67%)		11(12%)	4(4%)		2(2%)	Keine eindeutigen Angaben zur Dauer des FU. Patienten von 1985-1997 in Allg.-Anästhesie operiert und 1998 90 davon klinisch nachkontrolliert. 73% der Pat. waren sehr

													zufrieden mit dem Resultat, 4% sehr unzufrieden. Die Zufriedenheit war höher, wenn ein proktologischer Spezialist operiert hatte. Inkontinenz: In 7 Pat. Wind-Inkontinenz, 3 <i>Soiling</i> , und 1 benötigte „Kompressen“. Komp.: 2x Re-OP wegen Fisteln
Syed SA et al. [289]	2003	96 ^y	oLIS bis L. dentata					0 [°] □	5(5%) [°]	0 [°] □		9 _(10%) /2 _(2%) [°]	Insgesamt im Zeitraum 1994-2001 112. wegen Fissur behandelte Pat. eingeschlossen (96 CAF, 16 akute Fissuren). 19 ausgeschlossen, da mit MAD oder LIS schon voroperiert. In den abgedruckten Resultaten sind jedoch die akuten Fissuren in den Prozentzahlen mit enthalten. OP in Sattelblock. □: Keine Angaben zur Heilung und Länge, wie auch Vollständigkeit des FU. Gemäß Publikation, Resultate unabhängig ob LIS kombiniert mit Gummibandligatur oder Haemorrhoidektomie: keine Rezidive, keine bleibenden Inkontinenzen.

													°Inkontinenz nur temporär: 3 für Flatus, 2 <i>Soiling</i> . °Komp.: Harnverhalt/Blutung.
Ticmeanu F et al. [298]	2005	47	cLIS	6		12		?(100%)	0			1 _(2%) /2 _(4%)	Auf Rumänisch publizierte Studie: Vollständigkeit des FU sowie Heilungsrate nicht näher angegeben. Alle Pat. von einem Chiurgen zwischen 1990 und 2002 operiert, telefonische oder klinische Befragung. Im FU keine absoluten Zahlen. Komp.: Hämatom/operativ entlasteter Abszess
Tocchi A et al. [299]	2004	186	cLIS („total“)	1.5	164(88%)	12		164 _(100%)	15(9%)	0		2 _(1%) /5 _(3%)	Finger geführte, blinde, totale Sphinkterotomie, zusätzlich Resektion von Wächtermariske und Analpolyp, wenn vorhanden. >10% <i>Lost to FU</i> in der Nachkontrolle. Inkontinenz für Flatus u./o. <i>Soiling</i> , bei 10 Pat. passager, bei 5 bleibend. Komp.: Nachblutung/Hämatom od. Ekchymose. Mittleres FU: 30Mte
Zubair M et al. [324]	2014	50	oLIS	0.5	50(100%)	2	50(100%)	50(100%)	18(36%)			2 _(4%) /2 _(4%)	Studiendesign nicht eindeutig: evtl. prospektiv. OP unter

Die Tabelle 12 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur (manuellen) analen Dilatation.

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^δ	Komplikationen [#]	Bemerkungen
RCT													
Boschetto S et al. [41]	2004	18 18 36 109	tGTN 0.25% HPADIL HPADIL	1 1	18(100%) 18(100%)	 24	 	7(39%) 17(95%) 103(95%)	 0	 0	 	7(39%) 0 3(3%)	2 teilige Studie, 2. Teil: RCT; 1. Teil prospektive Studie. Hier nicht ersichtlich, ob keine statistische Auswertung erfolgt ist oder ob diese nicht signif. wurde. Komp.: RCT: Kopfschmerzen. Prospektive Studie: Hämorrhoidalthrombose, konservativ behandelt.
Fischer M et al. [92, 93]	1976/ 1978	34 32 66	MAD (3-4 Querfinger(4-6cm), 30Sec) oLIS bis L. dentata	2	34(100%) 32(100%)	27	32(94%) 32(100%)	32(94%) 32(100%)	6(18%) ^s 0	5(16%) 1(3%)		0 1(3%)	Eingriff in Allg.- oder Spinal-Anästhesie. Nachkontrolle in 2. Publikation beschrieben. Inkontinenz: Für flüssigen Stuhl und Wind bis 6 Monate in allen Pat. persistent, zur Hälfte nach 27 Mte gebessert. Zusätzlich bei je 2 Pat. pro Gruppe <i>Soiling</i> . Komp.: Abszess
Hiltunen KM et al. [149]	1986	20 21 41	cLIS (bis L. dentata) MAD (6Querfinger, 2Min)	2	14 19			14(100%) 15(79%)					OP in Allg.-Anästhesie. Keine Angaben zu Inkontinenz, Rezidiv, Komp.
Jensen SL	1984	28	MAD	2	28(100%)	18	28(100%)	27(96%)	11(39%) ^s	8(30%) ^s	19(68%)	1(3%)	Qualitativ gute

et al. [157]		30 58	oLIS(halboffen, bis L. dentata)		30(100%)		30(100%)	30(100%)	1(3%)	1(3%)	29(97%)	0	Studie. Inkontinenz: MAD Gruppe persistent: 8 für Flatus, 2 für Stuhl, 11 <i>Soiling</i> . LIS Gruppe Gruppe persistent 1 <i>Soiling</i> . Komp.: Nachblutung, nicht invasiv gestillt.
Marby M et al. [192]	1979	78 78 156	cLIS MAD (bis 6 Finger)	1	60(77%) 54(69%)	4	45(58%) 41(53%)	57(73%) 52(67%)	0 0	13(28%) ^{SΠ} 4(10%)		6(8%) 7(9%)	LIS in LA.; MAD in Allg.Anästhesie. Π:Wenn man eine theoretische Erfolgsberechnun g macht, so kommt man auf 35 erfolgreich behandelte in der LIS Gruppe, und 38 in der MAD Gruppe wie von Nelson et al. auch beschrieben[213], dies ist jedoch nicht verlässlich, da die Angaben unsicher und die ganze Studie unter dem sehr schlechten FU leidet. Komp.: 1Nachblutung/4Hä matome/1Fistel bei LIS Gruppe, Nachblutungen (7) bei MAD
Olsen J et al. [219]	1987	10 10 20	cLIS bis L. dentata MAD (4 Finger)			12	10(100%) 10(100%)		2(20%) 2(20%)	1(10%) 3(30%)			OP in Allg.- Anästhesie. Subkutane LIS als cLIS interpretiert, nach Beschreibung: halboffen. Nachkontrollen mit Manometrie. Sonst gab es auch nach 1 u. 3 Mte, keine Resultate. Hier aufgelistete sind Resultate

													nach 1 Jahr. Stuhlinkontinenz anhaltend für Flatus und <i>Soiling</i> bei je 2 Patienten. Der Ruhedruck war in beiden Gruppen postOP reduziert, in LIS-Gruppe allerdings nicht signif.
Ram E et al. [246]	2007	55 53 108	MAD (4 Finger 4Min.) cLIS (1cm)			11.2			8(15%) ^S 2(4%)	6(11%) ^S 1(2%)		1(1%) 2(2%)	OP in Allg.-Anästhesie. Keine genauen Angaben zur Heilungsrate. „Minor“ Inkontinenz nach 11 Mte (<i>Soiling</i> /Flatusinkontinenz). Komp.: Nachblutung
Saad AM et al. [254]	1992	37 21 20 78	MAD(2 Indexfing. Auf 7-8cm) FisE+posteriorIS oLIS bis L. Dentata			3		36(95%) 21(100%) 19(95%)	9(24%) ^S 2(10%) 1(5%)	1(2%) 0 0	34(92%) 21(100%) 19(95%)	1(2%) ^S 8(38%) 0	OP unter Allg.Anästhesie. Sz und Ausfluss signif. häufiger bei posteriorIS. Inkontinenz für Flatus u. passager bis auf 1 Pat. mit schwergradiger Inkontinenz in MAD-Gruppe. Komp.: Wundinfektion
Weaver RM et al. [309]	1987	48 63 111	cLIS bis L. dentata MAD (4 Finger,4 Min.)	1		17	39(81%) 59(94%)		2(5%) 3(5%)	2(5%) 3(5%)		1(2%) 0	OP in Allg.-Anästhesie. Inkontinenz: nur 1 Pat. schwergradig, in der LIS Gruppe, die anderen mild und transient. Nur Resultate von der Befragung/Nachkontrolle nach 17.4 Mte. Komp.: Großes Hämatom
Yucel T et al. [320]	2009	20 20 40	CIAD für 5min auf 4.8cm oLIS bis L. dentata	2	20(100%)	12	18(90%) 18(90%)	18(90%) 17(85%)	0 0	0 0	18(90%) 17(85%)	0 0	CIAD: Mit Spekulum über 20“ langsam dehnen, und

													langsam loslassen. Ein Pat. der LIS-Gruppe erhielt eine zusätzliche LIS auf der Gegenseite, und heilte, je 2 verliessen die Studie, da sie nicht geheilt waren nach 2 Mte.
Ver- gleichend													
Retro- spektiv													
Cariati A. [54]	2013	428 27 455	MAD 2 Finger+FisE LIS (not specified)			6	448(99%)	(97%) [□]	13(3%) ^S 4(15%)	9(2%) 1(3%)			MAD: Mit je einem Zeigefinger bei 3/9 Uhr einhängen und für 2-3 Min ziehen bis Sphinkter nachgibt. (2 Patienten erhielten posteriorIS (total operiert: 457) [□] Nur Prozentangaben zur Heilung, und diese nur nach MAD. Inkontinenz: Nicht ganz klar, evtl. 5 Pat.(statt 4) in LIS-Gruppe, sicher einer mit schwergradiger, evtl. dieser einzeln gezählt restliche geringgradige Inkontinenz, und meist passager.
Landsend E et al. [177]	2003	27 [°] 7 [°] 34 [°]	cLIS bis L. dentata MAD bis 4 Finger			72		18(67%) 4(57%)	2(7%) ?				Text in Norwegisch. Heilung nur in 18 bzw. 4 Patienten. Inkontinenz nicht eindeutig angegeben: sicher 2 bleibende nach

													LIS. Schon vor der OP 8 Inkontinente. Keine OP aufgrund von Rezidiven. 5 Pat. hatten initial eine akute Fissur.
Tranqui P et al. [301]	2006	21 50 71	tGTN 0.2%+ pneuDil tNif 0.2%+ Botox 30-100 U			27	18(86%) 47(94%)	15(71%) ^s 47(94%)	0 3(6%)	4(27%) 1(2%)			Retrospektive Studie, gut konzipiert. Inkontinenz: Für Flatus und transient
Nicht Vergleichend													
Prospektiv													
Gaj F et al. [97]	2017	25	MAD bis 4 Finger („low energy“)	3	25(100%)	12	25(100%)	22(88%)	0	3(12%)			Nicht klar geschrieben. Langsame Dilatation mit kreisenden Bewegungen in tiefer Sedation mit wenig Energie(vom Chirurgen subjektiv abgeschätzt). Keine Inkontinenz beobachtet. Unklar, was mit den nicht geheilten Pat. passierte: erneute MAD?
Renzi A et al. [250]	2005	33	pneuDil	1.5	33(100%)	26	32(97%)	31(94%)	2(6%)	1(3%)		3(9%)	In LA: 40mm Durchmesser, 60mm langer Ballon mit 1.4 Atmosphären (20 psi) im Analkanal für 6 Min. aufgeblasen. Inkontinenz: Flatus, passager, aber länger als 6 Wochen. Komp.: Hämatom.

													Langzeit-FU; Telefoninterview
Santander C et al. [267]	2010	27	Kontrollierte Dil auf 4.5cm	2	27(100%)	18	27(100%)	25(93%)	1(4%)	4(16%)	21(78%)	0	Anoskop wurde für 4 Minuten auf 4.5 cm „aufgeschraubt“ in LA. Nachkontrolle: Telefoninterview. Inkontienz: passager für Flatus. Keine Inkontinenz nach18 Mte

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

†Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

~Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

‡Lange bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben > 2Monate, sonst unter:†

^Rezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung:Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

øErfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

#Andere relevante

°In der ganzen Studie gemischte Zahlen/Ergebnisse bei einem Anteil an chronischen u. akuten Fissuren

§Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

tNif:Topisch angewandtes Nifedipin (Calciumkanal Antagonist); tGTN: topisches Glycerintrinitrat(=Nitroglycerin); LIS: Laterale Internus-Sphinkterotomie; oLIS: offene Laterale Internus Sphinkterotomie; cLIS: geschlossene Laterale Internus Sphinkterotomie; MAD: manuelle Analdilatation; CIAD: Controlled intermitted Analdilatation; pneuDil: pneumatic Dilatation; Dil: Dilatation; HPADIL: Hydropneumatic anal dilatation; 10Min mit Wasser und 1.3 Atm. In Mikrovasiv Rigiflex, mit Aussendurchmesser:40mm; FisE: Fissurektomie; posteriorIS: posteriore Internus Sphinkterotomie.

Komp.:Komplikationen; LA: Lokalanästhesie; Mt/Mte:Monat/Monate; signif.:signifikant; Pat.: Patient(en); FU: Follow-up; L. dentata: Linea dentata; OP: Operation; postOP: postoperativ; bds.: beidseits.

Die Tabelle 13 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zu weiteren operativen Verfahren für die Analfissur.

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^σ	Komplika- tionen [#]	Bemerkungen
RCT													
Filingeri V et al. [91]	2005	20 20 40	oLIS mit Radiofrequenz oLIS (gemäß Parks)	1	18(90%) 17(85%)			18(90%) 17(85%)	3(15%) 2(10%)				Operation in Allg.-Anästhesie. Kein längerer FU. Wundheilung war etwas schneller mit Radiofrequenz, aber nicht signif. Inkontinenz: Für Flatus, passager für ca. 3 Wochen
Gupta PJ. [136]	2004	20 20 40	CLIS+Entfernung Wächterm. mit Radiofrequenz CLIS+Entfernung Wächterm. konventionell									0 1(5%)	2 Studien, eine randomisiert prospektiv, eine als retrospektive Kohortenstudie, diese ist nochmals publiziert unter [132], deshalb hier keine weiteren Angaben dazu. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der „Anhängsel“ (Wächtermarische, angrenzende Hämorrhoiden, assoziierte Fisteln, Polypen etc) mit Radiofrequenzstrom oder konventionell. Vergleichsgruppe n-Studie: Keine Angaben zu Outcome bzgl. Fissuren. Die Heilung der Marispektomie-

													Stelle war signif. schneller (11 vs. 19 Tage) mit Radiofrequenz, es blutete weniger intraoperativ, die Marisektomie ging schneller und auch die Schmerzen waren schneller weg. Komp.: Infekt in der Wunde
Gupta PJ. [133]	2004	40 40 80 160	cLIS+Entfernung Papillen oder Polyp cLIS-Entfernung Papillen oder Polyp cLIS+Entfernung Papillen oder Polyp	1	160(100%)	6 18	40(100%) 40(100%) 139(87%)	160(100%)		0 0 4(3%)			2 Studien, eine randomisiert prospektiv, eine als Kohortenstudie. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der Polypen/Papillae mit Radiofrequenzstrom. Begleitsymptome (Pruritus/Fremdkörpergefühl/Prolaps) signif. besser, wenn entfernt gegenüber VorOP bzw. Vergleichsgruppe. Keine Angaben zur Heilung in RCT. Submuköse LIS als cLIS interpretiert.
Saad AM et al. [254]	1992	37 21 20 78	MAD(2 Indexfing. Auf 7-8cm) FisE+posteriorIS oLIS bis L. Dentata			3	36(95%) 21(100%) 19(95%)	9(24%) ^S 2(10%) 1(5%)	1(2%) 0 0	34(92%) 21(100%) 19(95%)	1(2%) ^S 8(38%) 0		OP unter Allg.Anästhesie. Sz und Ausfluss signif. häufiger bei posteriorIS. Inkontinenzen für Flatus u. passager bis auf 1 Pat. mit schwergradiger Inkontinenz in MAD-Gruppe. Komp.: Wundinfektion

Ver- gleichend													
Pro- spektiv													
Tauro LF et al. [294]	2011	30 30 30 90	tGTN 0.2% FisE&LIS FisE&posteriorIS	3				26(86%) 30(100%) 30(100%)	0 3(10%) 4(13%)			6(20%)	Nur Kurzzeit FU. Inkontinenz: Es wird nicht klar, ob die aufgeführten Inkontinenzen für Flatus und anales „Lecken“ bei den gleichen oder verschiedenen Patienten aufgetreten sind. Beides wurde hier als Inkontinenz gewertet. Komp.: Kopfschmerzen
Nicht Ver- gleichend													
Retro- spektiv													
Esfahani MN et al. [83]	2015	25	Laser „FisE“ & „LIS“	0.5		12?		?(100%)	0	0		1(4%)	Op in LA. Mit dem „Continuous-mode“ (Schneide-Modus) des Laser wird ein Debridement der Fissur gemacht (FisE?), dann werden 8 Löcher (Durchmesser: 2-3 mm, Abstand von Loch zu Loch: 3-5mm) durch den dargestellten unteren IAS bei 3 Uhr geschossen, ohne diesen radial zu durchtrennen. Die Fissur wird darauf mit dem „Fractional-mode“ bestrahlt und die obere Lefze der Fissur darauf nach unten genäht. Angaben zum FU

													sehr vage, kein genaues Protokoll. „Alle in 2 Wochen geheilt, keine Inkontinenz, kein Rezidiv“..Komp.: Infekt, operativ revidiert
Gupta P.J. [132]	2003	283	CLIS+Entfernung Anhängsel mit Radiofrequenz	2		18	263(93%)	283(100%)	34(12%)	?(4%)		3(1%)	Retrospektive Kohortenstudie, nochmals publiziert unter [136]. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der „Anhängsel“ (Wächtermariske, angrenzende Hämorrhoiden, assoziierte Fisteln, Polypen etc.) mit Radiofrequenzstrom. Alle nach 2 Mte geheilt, keine Angaben zur Vollständigkeit des FU. Inkontinenz: 12% für Flatus passager (im Schnitt für 14 Tage) Nach 18 Mte: Rezidiv bei 4%; bei 3% intermittierende Blutungen wegen Hämorrhoiden, 11 erneute Papillen. 93% beschwerdefrei

Gupta PJ. [135]	2005	136	cLIS=Entfernung Papillen oder Polyp mit Radiofrequenz	1	136(100%)	18	118(87%)	136(100%)		3(3%)			Kohortenstudie, fast wörtlich identisch mit [133], aber andere Zahlen und anderer Beobachtungszeitraum. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der Polypen/Papillen mit Radiofrequenzstrom. Begleitsymptome (Pruritus/Fremdkörpergefühl/Prolaps) signif. weniger im Vergleich zu präOP. Submuköse LIS als cLIS interpretiert..
Gupta PJ et al. [134]	2005	37 32 17 88	Abszesseröffnung + „FisE“ Spaltung Fistel + „FisE“ Ausräumen Antibiom + „FisE“	2		18		88(100%)	12(14%)	2(2%)		5(6%)	Retrospektive Analyse. 88 (eingeschlossene Patienten)/von 532 in diesem Zeitraum behandelte Pat. mit Fissuren (Einschlusszeitraum 6/1999 bis 6/2001). Diese hatten entzündliche Veränderung. Operation der Entzündlichen Veränderungen (Abszess, Antibioma (= chronischer Abszess), und distale Fistel mit Durchtrennung von Sphinktermuskulatur: Ähnlich wie Fissurektomie kombiniert mit

													sparsamer posteriorer Sphinkterotomie. Führt zur erfolgreichen Behandlung der Fissur (keine zusätzliche Sphinkterotomie), jedoch relativ viele Inkontinenzen für Flatus. Komp.: 3 Hypergranulationen, 1 vorzeitiger Verschluss der Drainagewunde Fistel, 1 <i>Antibiomarezidiv</i> .
Memon AS et al. [199]	2010	136	FisE+ <i>"superficial"</i> posteriorIS	2		18			8(6%)	1(1%)		10(7%)	Studiendesign unklar: evtl. prospektiv. OP in Spinal- oder Allg.-Anästhesie. FisE mit Resektion sek. Veränderungen und Narbengewebe. Dann Durchtrennen der oberflächlichen Faser des IAS auf der ganzen Länge der Fissur. Keine Angaben zur Vollständigkeit der Nachkontrollen. Keine Angaben zur Heilung; 1 Rezidiv (so formuliert suggeriert es, dass alle geheilt waren?) Inkontinenz: Transient, 3 für Stuhl, 5 für Flatus. Komp.: Harnverhalt

*kursiv: Untergruppen, fett: Total;

†Kurze Nachbeobachtungszeit in Monaten;

~Nur angegeben wenn klar im Text erklärt;

^fLänge bzw. „Gesamt“ –Nachbeobachtungszeit in Monaten, nur angegeben > 2Monate, sonst unter:†

^ΔRezidiv bis Abschluss Nachbeobachtung:Fissur war geheilt, und neu aufgetreten. Angaben zu Rezidiv sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

[∂]Erfolg bis Abschluss Nachbeobachtung: Fissur geheilt, nicht rezidiert und nicht erneut behandelt. Angaben zu Erfolg sind oft unsicher(hat eine weitere zwischenzeitliche Behandlung stattgefunden?)

[#]Andere relevante

[§]Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant

tGTN: topisches Glycerintrinitrat(=Nitroglycerin); LIS: Laterale Internus-Sphinkterotomie; oLIS: offene Laterale Internus Sphinkterotomie; cLIS: geschlossene Laterale Internus Sphinkterotomie; FisE: Fissurektomie; posteriorIS: posteriore Internus Sphinkterotomie; MAD: manuelle Analdilatation.

Komp.:Komplikationen; LA: Lokalanästhesie; Mt/Mte:Monat/Monate; signif.:signifikant; Pat.: Patient(en); FU: Follow-up; L. dentata: Linea dentata; OP: Operation; präOP: präoperativ.

Die Tabelle 14 zeigt alle RCT und die seit 1.1.2000 durchgeführten weiteren Studien zur Resektion von sekundären morphologischen Veränderungen.

Autor	Jahr	Patienten- zahl*: n	Therapie	Kurz- FU (Mte) [†]	Kurz- FU: n(%) [~]	Lang- FU (Mte) [‡]	Lang- FU: n(%) [~]	Heilung n(%)	Inkontinenz n(%)	Rezidiv n(%) ^Δ	Erfolg n(%) ^σ	Komplikationen [#]	Bemerkungen
RCT													
Gupta PJ et al. [137]	2003	70 70 140	CLIS ⁺ Entfernung Papillen oder Polyp CLIS ⁻ Entfernung Papillen oder Polyp	1	70(100%) 70(100%)	24	67(96%) 62(89%)	70(100%) 70(100%)					Studie in gleichem Zeitraum u. am gleichen Ort wie [135], allerdings hier RCT. Untersucht wurden hauptsächlich: Symptome wie Juckreiz/Prolapsg efühl etc. Diese waren alle signif. besser in der Gruppe mit Entfernung der Papillen/Polypen mit Radiofrequenz. Auch die Zufriedenheit auf einer VAS war signif. besser. (9.2 vs 8.1)
Gupta PJ. [133]	2004	40 40 80 160	CLIS ⁺ Entfernung Papillen oder Polyp CLIS ⁻ Entfernung Papillen oder Polyp CLIS ⁺ Entfernung Papillen oder Polyp	1	160(100%)	6 18	40(100%) 40(100%) 139(87%)	160(100%)		0 0 4(3%)			2 Studien, eine randomisiert prospektiv, eine als Kohortenstudie. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der Polypen/Papillae mit Radiofrequenzstrom. Begleitsymptome (Pruritus/Fremdkörpergeföhr/Prolaps) signif. besser, wenn entfernt

													gegenüber VorOP bzw. Vergleichsgruppe. Keine Angaben zur Heilung in RCT. Submuköse LIS als cLIS interpretiert.	
Gupta PJ. [136]	2004	20 20 40	cLIS+Entfernung Wächterm. mit Radiofrequenz cLIS+Entfernung Wächterm. konventionell										0 1(5%)	2 Studien, eine randomisiert prospektiv, eine als retrospektive Kohortenstudie, diese ist nochmals publiziert unter [132], deshalb hier keine weiteren Angaben dazu. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der „Anhängsel“ (Wächtermarische, angrenzende Hämorrhoiden, assoziierte Fisteln, Polypen etc) mit Radiofrequenzstrom oder konventionell. Vergleichsgruppen-Studie: Keine Angaben zu Outcome bzgl. Fissuren. Die Heilung der Mariskektomie-Stelle war signif. schneller (11 vs. 19 Tage) mit Radiofrequenz, es blutete weniger intraoperativ, die Mariskektomie ging schneller und auch die Schmerzen waren schneller weg. Komp.: Infekt in der Wunde
Gupta PJ.	2004	100	cLIS+Entfernung Papillen oder Polyp	1	100 _(100%)	12	100 _(100%)	100 _(100%)				0	1(1%) ^s	Gleicher Zeitraum

spektiv													
Gupta PJ. [132]	2003	283	CLIS+Entfernung Anhängsel mit Radiofrequenz	2		18	263(93%)	283(100%)	34(12%)	?(4%)		3(1%)	Retrospektive Kohortenstudie, nochmals publiziert unter [136]. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der „Anhängsel“ (Wächtermariske, angrenzende Hämorrhoiden, assoziierte Fisteln, Polypen etc.) mit Radiofrequenzstrom. Alle nach 2 Mte geheilt, keine Angaben zur Vollständigkeit des FU. Inkontinenz: 12% für Flatus passager (im Schnitt für 14 Tage) Nach 18 Mte: Rezidiv bei 4%; bei 3% intermittierende Blutungen wegen Hämorrhoiden, 11 erneute Papillen. 93% beschwerdefrei
Gupta PJ. [135]	2005	136	CLIS+Entfernung Papillen oder Polyp mit Radiofrequenz	1	136(100%)	18	118(87%)	136(100%)		3(3%)			Kohortenstudie, fast wörtlich identisch mit [133], aber andere Zahlen und anderer Beobachtungszeitraum. OP in Allg.-Anästhesie, Entfernung der Polypen/Papillen mit Radiofrequenzstrom. Begleitsymptome (Pruritus/Fremdkörpergefühl/Prolaps)

Die Tabelle 15 zeigt die Zuordnung der Mitglieder der Leitliniengruppe zu den Fachgesellschaften

Person	Delegierter von	Funktion
Dr. med. Lukas Marti	<u>DGK</u> , SAKP, DGAV, CACP	Hauptleitlinienverantwortlicher, Leitlinienkoordinator
Professor Stefan Post	<u>DGK</u> , DGAV, CACP	Leitliniengruppenmitglied
Professor Alexander Herold	<u>DGK</u> , DGAV, CACP	Leitliniengruppenmitglied
Professor Oliver Schwandner	DGK, <u>DGAV</u> , <u>CACP</u>	Leitliniengruppenmitglied
Professor Franc Hetzer	DGK, <u>SAKP</u> , DGAV, CACP	Leitliniengruppenmitglied
Dr. med. Bernhard Strittmatter	BCD	Leitliniengruppenmitglied
Professor Igors Iesalnieks	<u>DGK</u> , DGAV, CACP	Leitliniengruppenmitglied
Dr. med. Marcus Huth	ACP	Leitliniengruppenmitglied
Dr. med. Martin Schmidt-Lauber	DGVS	Leitliniengruppenmitglied
PD Dr. med. Gerhard Weyandt	DDG	Leitliniengruppenmitglied
Dr. med. Andreas Ommer	<u>DGK</u> , DGAV, CACP	Leitliniengruppenmitglied
Dr. med. Sabrina M. Ebinger	<u>DGK</u> , SAKP	Leitlinienkoordinatorin
Dr. rer. Biol. Hum. Cathleen Muche-Borowski		Leitlinienmoderatorin, zertifizierte AWMF Leitlinienberaterin

DGK: Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie

DGAV: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie

CACP: Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie

BCD: Berufsverband der Coloproktologen Deutschlands

DGVS: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

DDG: Deutsche Dermatologische Gesellschaft

SAKP: Schweizerische Arbeitsgruppe für Koloproktologie

ACP: Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Koloproktologie

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

References

1. Abd Elhady HM, Othman IH, Hablus MA et al (2009) Long-term prospective randomised clinical and manometric comparison between surgical and chemical sphincterotomy for treatment of chronic anal fissure. *S Afr J Surg* 47:112-114
2. Abramowitz L, Bouchard D, Souffran M et al (2013) Sphincter-sparing anal-fissure surgery: a 1-year prospective, observational, multicentre study of fissurectomy with anoplasty. *Colorectal Dis* 15:359-367
3. Agrawal V, Kaushal G, Gupta R (2013) Randomized controlled pilot trial of nifedipine as oral therapy vs. topical application in the treatment of fissure-in-ano. *Am J Surg* 206:748-751
4. Ahmad J, Andrabi SI, Rathore MA (2007) Comparison of topical glyceryl trinitrate with lignocaine ointment for treatment of anal fissure: a randomised controlled trial. *Int J Surg* 5:429-432
5. Aigner F, Conrad F (2008) Fissurectomy for treatment of chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 51:1163; author reply 1164
6. Aivaz O, Rayhanabad J, Nguyen V et al (2009) Botulinum toxin A with fissurectomy is a viable alternative to lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Am Surg* 75:925-928
7. Ala S, Enayatifard R, Alvandipour M et al (2016) Comparison of captopril (0.5%) cream with diltiazem (2%) cream for chronic anal fissure: a prospective randomized double-blind two-centre clinical trial. *Colorectal Dis* 18:510-516
8. Ala S, Saeedi M, Hadianamrei R et al (2012) Topical diltiazem vs. topical glyceril trinitrate in the treatment of chronic anal fissure: a prospective, randomized, double-blind trial. *Acta Gastroenterol Belg* 75:438-442
9. Algaithy ZK (2008) Botulinum toxin versus surgical sphincterotomy in females with chronic anal fissure. *Saudi Med J* 29:1260-1263
10. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ et al (2008) [Clinical practice guideline on the treatment of hemorrhoids and anal fissure (update 2007)]. *Gastroenterol Hepatol* 31:668-681
11. Altomare DF, Binda GA, Canuti S et al (2011) The management of patients with primary chronic anal fissure: a position paper. *Tech Coloproctol* 15:135-141
12. Altomare DF, Rinaldi M, Milito G et al (2000) Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure--healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 43:174-179; discussion 179-181
13. Altomare DF, Rinaldi M, Troilo VL et al (2005) Closed ambulatory lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissures. *Tech Coloproctol* 9:248-249
14. Alvandipour M, Ala S, Khalvati M et al (2018) Topical Minoxidil Versus Topical Diltiazem for Chemical Sphincterotomy of Chronic Anal Fissure: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *World J Surg* 42:2252-2258
15. Alver O, Ersoy YE, Aydemir I et al (2008) Use of "house" advancement flap in anorectal diseases. *World J Surg* 32:2281-2286
16. Ammari FF, Bani-Hani KE (2004) Faecal incontinence in patients with anal fissure: a consequence of internal sphincterotomy or a feature of the condition? *Surgeon* 2:225-229
17. Ansaloni L, Bernabe A, Ghetti R et al (2002) Oral lacidipine in the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol* 6:79-82
18. Antropoli C, Perrotti P, Rubino M et al (1999) Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 42:1011-1015

19. Araujo SE, Sousa MM, Caravatto PP et al (2010) Early and late results of topical diltiazem and bethanechol for chronic anal fissure: a comparative study. *Hepatogastroenterology* 57:81-85
20. Arroyo A, Perez F, Serrano P et al (2005) Long-term results of botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: prospective clinical and manometric study. *Int J Colorectal Dis* 20:267-271
21. Arroyo A, Perez F, Serrano P et al (2004) Open versus closed lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure: prospective randomized study of clinical and manometric longterm results. *J Am Coll Surg* 199:361-367
22. Arroyo A, Perez F, Serrano P et al (2005) Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg* 189:429-434
23. Arroyo A, Perez-Vicente F, Miranda E et al (2005) [Manometric factors associated with recurrence in botulinum toxin treatment for chronic anal fissure]. *Gastroenterol Hepatol* 28:311-314
24. Arslan K, Erenoglu B, Dogru O et al (2012) Effect of chronic anal fissure components on isosorbide dinitrate treatment. *World J Surg* 36:2225-2229
25. Arslan K, Erenoglu B, Dogru O et al (2013) Lateral internal sphincterotomy versus 0.25 % isosorbide dinitrate ointment for chronic anal fissures: a prospective randomized controlled trial. *Surg Today* 43:500-505
26. Arthur JD, Makin CA, El-Sayed TY et al (2008) A pilot comparative study of fissurectomy/diltiazem and fissurectomy/botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure. *Tech Coloproctol* 12:331-336; discussion 336
27. Asim M, Lowrie N, Stewart J et al (2014) Botulinum toxin versus botulinum toxin with low-dose glyceryltrinitrate for healing of chronic anal fissure: a prospective, randomised trial. *N Z Med J* 127:80-86
28. Aslam MI, Pervaiz A, Figueiredo R (2014) Internal sphincterotomy versus topical nitroglycerin ointment for chronic anal fissure. *Asian J Surg* 37:15-19
29. Aysan E, Aren A, Ayar E (2004) A prospective, randomized, controlled trial of primary wound closure after lateral internal sphincterotomy. *Am J Surg* 187:291-294
30. Bacher H, Mischinger HJ, Werkgartner G et al (1997) Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? *Dis Colon Rectum* 40:840-845
31. Bailey HR, Beck DE, Billingham RP et al (2002) A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 45:1192-1199
32. Baraza W, Boereboom C, Shorthouse A et al (2008) The long-term efficacy of fissurectomy and botulinum toxin injection for chronic anal fissure in females. *Dis Colon Rectum* 51:239-243
33. Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos P et al (2017) Long-term outcomes of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure: 5 years of follow-up. *United European Gastroenterol J* 5:293-297
34. Barnes TG, Zafrani Z, Abdelrazeq AS (2015) Fissurectomy Combined with High-Dose Botulinum Toxin Is a Safe and Effective Treatment for Chronic Anal Fissure and a Promising Alternative to Surgical Sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 58:967-973
35. Berkel AE, Rosman C, Koop R et al (2014) Isosorbide dinitrate ointment vs botulinum toxin A (Dysport) as the primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study. *Colorectal Dis* 16:O360-366
36. Berry SM, Barish CF, Bhandari R et al (2013) Nitroglycerin 0.4% ointment vs placebo in the treatment of pain resulting from chronic anal fissure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol* 13:106
37. Bessa SS (2011) Lateral internal sphincterotomy for chronic idiopathic anal fissure: an alternative approach. *J Gastrointest Surg* 15:466-470

38. Bielecki K, Kolodziejczak M (2003) A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 5:256-257
39. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L et al (2016) Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg* 40:3064-3072
40. Bornschein W (1987) [Treatment of anal fissures by oral administration of 5-amino-salicylic acid]. *Med Klin (Munich)* 82:392-393
41. Boschetto S, Giovannone M, Tosoni M et al (2004) Hydropneumatic anal dilation in conservative treatment of chronic anal fissure: clinical outcomes and randomized comparison with topical nitroglycerin. *Tech Coloproctol* 8:89-92; discussion 92-83
42. Boulos PB, Araujo JG (1984) Adequate internal sphincterotomy for chronic anal fissure: subcutaneous or open technique? *Br J Surg* 71:360-362
43. Brilliantino A, Iacobellis F, Izzo G et al (2014) Maintenance therapy with partially hydrolyzed guar gum in the conservative treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized study. *Biomed Res Int* 2014:964942
44. Brisinda G, Albanese A, Cadeddu F et al (2004) Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized "Botox vs. Dysport" controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 19:695-701
45. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F et al (2007) Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 per cent nitroglycerin ointment for chronic anal fissure. *Br J Surg* 94:162-167
46. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F et al (2008) Botulinum toxin for recurrent anal fissure following lateral internal sphincterotomy. *Br J Surg* 95:774-778
47. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR et al (1999) A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 341:65-69
48. Brisinda G, Maria G, Sganga G et al (2002) Effectiveness of higher doses of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissures. *Surgery* 131:179-184
49. Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L et al (2007) Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 50:442-448
50. Bulus H, Varol N, Tas A et al (2013) Comparison of topical isosorbide mononitrate, topical diltiazem, and their combination in the treatment of chronic anal fissure. *Asian J Surg* 36:165-169
51. Canelles E, Bernal JC, Berasategui J et al (2015) Long-term follow-up of chronic anal fissure (CAF) on diltiazem 2% using a telephone questionnaire. Do results change? *Rev Esp Enferm Dig* 107:216-220
52. Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ et al (1999) Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. *Gut* 44:727-730
53. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK (2000) Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum* 43:1359-1362
54. Cariati A (2013) Anal stretch plus fissurectomy for chronic anal fissure. *Acta Chir Belg* 113:322-324
55. Carroccio A, Mansueto P, Morfino G et al (2013) Oligo-antigenic diet in the treatment of chronic anal fissures. Evidence for a relationship between food hypersensitivity and anal fissures. *Am J Gastroenterol* 108:825-832
56. Casillas S, Hull TL, Zutshi M et al (2005) Incontinence after a lateral internal sphincterotomy: are we underestimating it? *Dis Colon Rectum* 48:1193-1199

57. Chambers W, Sajal R, Dixon A (2010) V-Y advancement flap as first-line treatment for all chronic anal fissures. *Int J Colorectal Dis* 25:645-648
58. Charua Guindic L, Fonseca Munoz E, Guerra Melgar LR et al (2007) [Treatment of chronic anal fissure with botulinic toxin type A]. *Rev Gastroenterol Mex* 72:22-28
59. Chaudhuri S, Pal AK, Acharya A et al (2001) Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate: a double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 20:101-102
60. Chen HL, Woo XB, Wang HS et al (2014) Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctol* 18:693-698
61. Chen J, Michowitz M, Bawnik JB (1992) Solcoderm as alternative conservative treatment for acute anal fissure: a controlled clinical study. *Am Surg* 58:705-709
62. Chintamani, Tandon M, Khandelwal R (2009) 'Frozen finger' in anal fissures. *Trop Doct* 39:225-226
63. Cho DY (2005) Controlled lateral sphincterotomy for chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 48:1037-1041
64. Colak T, Ipek T, Kanik A et al (2002) A randomized trial of botulinum toxin vs lidocain pomade for chronic anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg* 65:187-190
65. Colak T, Ipek T, Urkaya N et al (2003) A randomised study comparing systemic transdermal treatment and local application of glyceryl trinitrate ointment in the management of chronic anal fissure. *Eur J Surg Suppl*:18-22
66. Corno F, Marano A, Volpatto S et al (2009) [Topical use of glyceryl-trinitrate in the treatment of anal fissure]. *Minerva Chir* 64:307-311
67. Cross KL, Massey EJ, Fowler AL et al (2008) The management of anal fissure: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 10 Suppl 3:1-7
68. Dasgupta R, Franklin I, Pitt J et al (2002) Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal Dis* 4:20-22
69. Dat A, Chin M, Skinner S et al (2017) Botulinum toxin therapy for chronic anal fissures: where are we at currently? *ANZ J Surg* 87:E70-E73
70. Davies I, Dafydd L, Davies L et al (2014) Long term outcomes after lateral anal sphincterotomy for anal fissure: a retrospective cohort study. *Surg Today* 44:1032-1039
71. De Nardi P, Ortolano E, Radaelli G et al (2006) Comparison of glycerine trinitrate and botulinum toxin-a for the treatment of chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum* 49:427-432
72. De Rosa M, Cestaro G, Vitiello C et al (2013) Conservative versus surgical treatment for chronic anal idiopathic fissure: a prospective randomized trial. *Updates Surg* 65:197-200
73. Dessily M, Charara F, Chelala E et al (2014) Injection of a sclerosing agent as first line treatment in anal fissure. *Acta Chir Belg* 114:261-265
74. Digennaro R, Pecorella G, La Manna S et al (2015) Prospective multicenter observational trial on the safety and efficacy of LEVORAG(R) Emulgel in the treatment of acute and chronic anal fissure. *Tech Coloproctol* 19:287-292
75. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R et al (2017) Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol* 52:663-676
76. El Tinay Oel F, Guraya SY (2005) The use of 0.2% glyceryl trinitrate ointment for anal fissures. *Saudi J Gastroenterol* 11:40-44
77. Elsebae MM (2007) 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* 31:2052-2057
78. Elwakeel HA, Moneim HA, Farid M et al (2007) Clove oil cream: a new effective treatment for chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 9:549-552
79. Emami MH, Sayedyahosseini S, Aslani A (2008) Safety and efficacy of new glyceryl trinitrate suppository formula: first double blind placebo-controlled clinical trial. *Dis Colon Rectum* 51:1079-1083

80. Emile SH, Elgendy H, Elfeki H et al (2017) Does the duration of symptoms of anal fissure impact its response to conservative treatment? A prospective cohort study. *Int J Surg* 44:64-70
81. Engel AF, Eijsbouts QA, Balk AG (2002) Fissurectomy and isosorbide dinitrate for chronic fissure in ano not responding to conservative treatment. *Br J Surg* 89:79-83
82. Ersoz F, Arikan S, Sari S et al (2011) Type of lateral internal sphincterotomy incision: parallel or vertical? *World J Surg* 35:1137-1141
83. Esfahani MN, Madani G, Madhkhan S (2015) A novel method of anal fissure laser surgery: a pilot study. *Lasers Med Sci* 30:1711-1717
84. Essani R, Sarkisyan G, Beart RW et al (2005) Cost-saving effect of treatment algorithm for chronic anal fissure: a prospective analysis. *J Gastrointest Surg* 9:1237-1243; discussion 1243-1234
85. Evans J, Luck A, Hewett P (2001) Glyceryl trinitrate vs. lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 44:93-97
86. Ezri T, Susmallian S (2003) Topical nifedipine vs. topical glyceryl trinitrate for treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 46:805-808
87. Farouk R (2014) Sphincter-Preserving Therapy for Treating a Chronic Anal Fissure: Long-term Outcomes. *Ann Coloproctol* 30:132-134
88. Fernandez Garcia MI, Albornoz Lopez R, Perez Rodrigo I et al (2009) [Efficacy and safety of topical diltiazem 2 % in anal fissure]. *Farm Hosp* 33:80-88
89. Festen S, Gisbertz SS, Van Schaagen F et al (2009) Blinded randomized clinical trial of botulinum toxin versus isosorbide dinitrate ointment for treatment of anal fissure. *Br J Surg* 96:1393-1399
90. Fiducia G, Bosco V (2006) [Partial left lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure: role and results]. *Chir Ital* 58:501-504
91. Filingeri V, Gravante G (2005) A prospective randomized trial between subcutaneous lateral internal sphincterotomy with radiofrequency bistoury and conventional parks' operation in the treatment of anal fissures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 9:175-178
92. Fischer M, Hamelmann H (1978) [Dilatation or sphincterotomy as the treatment of primary-chronic fissure in ano. Results of a random, clinical study after 2-3 years]. *Chirurg* 49:215-218
93. Fischer M, Thermann M, Trobisch M et al (1976) [Treatment of primary chronic fissure-in-ano by anal dilatation versus sphincterotomy (author's transl)]. *Langenbecks Arch Chir* 343:35-44
94. Frezza EE, Sandei F, Leoni G et al (1992) Conservative and surgical treatment in acute and chronic anal fissure. A study on 308 patients. *Int J Colorectal Dis* 7:188-191
95. Fruehauf H, Fried M, Wegmueller B et al (2006) 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* 101:2107-2112
96. Gagliardi G, Pascariello A, Altomare DF et al (2010) Optimal treatment duration of glyceryl trinitrate for chronic anal fissure: results of a prospective randomized multicenter trial. *Tech Coloproctol* 14:241-248
97. Gaj F, Biviano I, Candeloro L (2017) Low energy manual anal stretch: an approach in the treatment of chronic anal fissure. *Minerva Chir* 72:103-107
98. Gaj F, Biviano I, Candeloro L et al (2017) Anal self-massage in the treatment of acute anal fissure: a randomized prospective study. *Ann Gastroenterol* 30:438-441
99. Gaj F, Trecca A, Crispino P (2006) [Efficacy of anal dilators in the treatment of acute anal fissure. A controlled clinical trial]. *Chir Ital* 58:761-765
100. Gaja F, Trecca A (2007) [Evaluation of the efficacy of a new graduated anal dilator in the treatment of acute anal fissures]. *Chir Ital* 59:545-550

101. Gandomkar H, Zeinoddini A, Heidari R et al (2015) Partial lateral internal sphincterotomy versus combined botulinum toxin A injection and topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 58:228-234
102. Garcea G, Sutton C, Mansoori S et al (2003) Results following conservative lateral sphincteromy for the treatment of chronic anal fissures. *Colorectal Dis* 5:311-314
103. Garcia-Granero E, Sanahuja A, Garcia-Botello SA et al (2009) The ideal lateral internal sphincterotomy: clinical and endosonographic evaluation following open and closed internal anal sphincterotomy. *Colorectal Dis* 11:502-507
104. Garg P, Garg M, Menon GR (2013) Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 15:e104-117
105. Garrido R, Lagos N, Lagos M et al (2007) Treatment of chronic anal fissure by gonyautoxin. *Colorectal Dis* 9:619-624
106. Garrido R, Lagos N, Lattes K et al (2005) Gonyautoxin: new treatment for healing acute and chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 48:335-340; discussion 340-333
107. Gee T, Hisham RB, Jabar MF et al (2013) Ano-coccygeal support in the treatment of idiopathic chronic posterior anal fissure: a prospective non-randomised controlled pilot trial. *Tech Coloproctol* 17:181-186
108. Ghayas N, Younus SM, Mirani AJ et al (2015) Frequency of Post-Operative Faecal Incontinence in Patients with Closed and Open Internal Anal Sphincterotomy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 27:878-882
109. Gil J, Lujan J, Hernandez Q et al (2010) Screening for the effectiveness of conservative treatment in chronic anal fissure patients using anorectal manometry. *Int J Colorectal Dis* 25:649-654
110. Giordano P, Mistrangelo M, Cracco N et al (2015) Topical application of LEVORAG(R) as first-line treatment for chronic anal fissures: a preliminary multicentric study. *Minerva Chir* 70:319-325
111. Giral A, Memisoglu K, Gultekin Y et al (2004) Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a non-randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 4:7
112. Giridhar CM, Babu P, Rao KS (2014) A Comparative Study of Lateral Sphincterotomy and 2% Diltiazem Gel Local Application in the Treatment of Chronic Fissure in ANO. *J Clin Diagn Res* 8:NC01-02
113. Glover PH, Tang SJ, Whatley JZ et al (2015) High-dose circumferential chemodenervation of the internal anal sphincter: A new treatment modality for uncomplicated chronic anal fissure: A retrospective cohort study (with video). *Int J Surg* 23:1-4
114. Godevenos D, Pikoulis E, Pavlakis E et al (2004) The treatment of chronic anal fissure with botulinum toxin. *Acta Chir Belg* 104:577-580
115. Golfam F, Golfam P, Golfam B et al (2014) Comparison of topical nifedipine with oral nifedipine for treatment of anal fissure: a randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J* 16:e13592
116. Golfam F, Golfam P, Khalaj A et al (2010) The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure. *Acta Med Iran* 48:295-299
117. Gosselink MP, Darby M, Zimmerman DD et al (2005) Treatment of chronic anal fissure by application of L-arginine gel: a phase II study in 15 patients. *Dis Colon Rectum* 48:832-837
118. Gough MJ, Lewis A (1983) The conservative treatment of fissure-in-ano. *Br J Surg* 70:175-176
119. Graziano A, Svidler Lopez L, Lencinas S et al (2001) Long-term results of topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissures are disappointing. *Tech Coloproctol* 5:143-147
120. Grekova NM, Maleva EA, Bordunovskii VN et al (2011) [Role of selective decontamination in combined treatment of chronic anal fissure]. *Vestn Khir Im I I Grek* 170:67-71
121. Gribanov, li (2014) [The experience of treatment with medicines of botulinum toxin of type A Lantox of chronic anal fissure with sphincter spasm]. *Khirurgiia (Mosk)*:37-41

122. Griffin N, Acheson AG, Jonas M et al (2002) The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissures that have failed glyceryl trinitrate therapy. *Colorectal Dis* 4:430-435
123. Griffin N, Acheson AG, Tung P et al (2004) Quality of life in patients with chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 6:39-44
124. Gupta P (2006) Randomized, controlled study comparing sitz-bath and no-sitz-bath treatments in patients with acute anal fissures. *ANZ J Surg* 76:718-721
125. Gupta PJ (2008) Closed anal sphincter manipulation technique for chronic anal fissure. *Rev Gastroenterol Mex* 73:29-32
126. Gupta PJ (2008) Consumption of red-hot chili pepper increases symptoms in patients with acute anal fissures. A prospective, randomized, placebo-controlled, double blind, crossover trial. *Arq Gastroenterol* 45:124-127
127. Gupta PJ (2007) Effects of warm water sitz bath on symptoms in post-anal sphincterotomy in chronic anal fissure--a randomized and controlled study. *World J Surg* 31:1480-1484
128. Gupta PJ (2004) Hypertrophied anal papillae and fibrous anal polyps, should they be removed during anal fissure surgery? *World J Gastroenterol* 10:2412-2414
129. Gupta PJ (2007) Internal anal sphincterolysis for chronic anal fissure: a prospective, clinical, and manometric study. *Am J Surg* 194:13-16
130. Gupta PJ (2007) Red hot chilli consumption is harmful in patients operated for anal fissure - a randomized, double-blind, controlled study. *Dig Surg* 24:354-357
131. Gupta PJ (2006) Sphincterolysis: a novel approach towards chronic anal fissure. *Eur Surg Res* 38:122-126
132. Gupta PJ (2003) Sphincterotomy with radio frequency surgery: a new treatment technique of fissure in ano and associated pathologies. *Rom J Gastroenterol* 12:37-40
133. Gupta PJ (2004) A study of hypertrophied anal papillae and fibrous polyps associated with chronic anal fissures. *Rom J Gastroenterol* 13:103-107
134. Gupta PJ (2005) A study of suppurative pathologies associated with chronic anal fissures. *Tech Coloproctol* 9:104-107
135. Gupta PJ (2005) A study of the symptomatology of hypertrophied anal papillae and fibrous anal polyps. *Bratisl Lek Listy* 106:30-33
136. Gupta PJ (2004) Use of radiofrequency in the treatment of minor anal pathology. *Acta Chir Belg* 104:313-317
137. Gupta PJ, Kalaskar S (2003) Removal of hypertrophied anal papillae and fibrous anal polyps increases patient satisfaction after anal fissure surgery. *Tech Coloproctol* 7:155-158
138. Gupta PJ, Kalaskar S, Heda P (2008) Closed lateral internal sphincterotomy versus anal sphincterolysis for chronic anal fissure. *Coloproctology* 30:242-248
139. Gupta V, Rodrigues G, Prabhu R et al (2014) Open versus closed lateral internal anal sphincterotomy in the management of chronic anal fissures: a prospective randomized study. *Asian J Surg* 37:178-183
140. Halahakoon VC, Pitt JP (2014) Anal advancement flap and botulinum toxin A (BT) for chronic anal fissure (CAF). *Int J Colorectal Dis* 29:1175-1177
141. Hancke E, Rikas E, Schwaner S et al (2009) [Fissurectomy versus fissurectomy and lateral internal sphincterotomy for idiopathic chronic fissure in ano. A prospective, randomized trial 5 years postoperatively] *Coloproctology* 31:1-9
142. Hancke E, Rikas E, Suchan K et al (2010) Dermal flap coverage for chronic anal fissure: lower incidence of anal incontinence compared to lateral internal sphincterotomy after long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 53:1563-1568
143. Hancke E, Schwaner S (2003) [Chronic anal fissure - operativ treatment with analdilatation, fissurektomy vs. lateral sphinterotomy] *Coloproctology* 25:95-105

144. Hasegawa H, Radley S, Morton DG et al (2000) Audit of topical glyceryl trinitrate for treatment of fissure-in-ano. *Ann R Coll Surg Engl* 82:27-30
145. Hashmat A, Ishfaq T (2007) Chemical versus surgical sphincterotomy for chronic fissure in ano. *J Coll Physicians Surg Pak* 17:44-47
146. Hashmi F, Memon MM, Khan AM (2012) Efficacy and side effects of glyceryl trinitrate in management of chronic anal fissure. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 24:21-22
147. Hashmi F, Siddiqui FG (2009) Diltiazem (2%) versus glyceryl trinitrate cream (0.2%) in the management of chronic anal fissure. *J Coll Physicians Surg Pak* 19:750-753
148. Hasse C, Brune M, Bachmann S et al (2004) [Lateral, partial sphincter myotomy as therapy of chronic anal fissure. Long-term outcome of an epidemiological cohort study]. *Chirurg* 75:160-167
149. Hiltunen KM, Matikainen M (1986) Anal manometric evaluation in anal fissure. Effect of anal dilation and lateral subcutaneous sphincterotomy. *Acta Chir Scand* 152:65-68
150. Ho KS, Ho YH (2005) Randomized clinical trial comparing oral nifedipine with lateral anal sphincterotomy and tailored sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 92:403-408
151. Hosseini SV, Sabet B, Nouri Amirkolaei M et al (2008) A randomized clinical trial on the effect of oral metronidazole on wound healing and pain after anal sphincterotomy and fissurectomy. *Arch Iran Med* 11:550-552
152. Hyman N (2004) Incontinence after lateral internal sphincterotomy: a prospective study and quality of life assessment. *Dis Colon Rectum* 47:35-38
153. Iswariah H, Stephens J, Rieger N et al (2005) Randomized prospective controlled trial of lateral internal sphincterotomy versus injection of botulinum toxin for the treatment of idiopathic fissure in ano. *ANZ J Surg* 75:553-555
154. Jawaid M, Masood Z, Salim M (2009) Topical diltiazem hydrochloride and glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *J Coll Physicians Surg Pak* 19:614-617
155. Jensen SL (1987) Maintenance therapy with unprocessed bran in the prevention of acute anal fissure recurrence. *J R Soc Med* 80:296-298
156. Jensen SL (1986) Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292:1167-1169
157. Jensen SL, Lund F, Nielsen OV et al (1984) Lateral subcutaneous sphincterotomy versus anal dilatation in the treatment of fissure in ano in outpatients: a prospective randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289:528-530
158. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF et al (2001) A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 44:1074-1078
159. Jones OM, Ramalingam T, Merrie A et al (2006) Randomized clinical trial of botulinum toxin plus glyceryl trinitrate vs. botulinum toxin alone for medically resistant chronic anal fissure: overall poor healing rates. *Dis Colon Rectum* 49:1574-1580
160. Kanellos I, Angelopoulos S, Zacharakis E et al (2005) Stapled haemorrhoidopexy for haemorrhoids in combination with lateral internal sphincterotomy for fissure-in-ano. *Eur Surg Res* 37:317-320
161. Kang GS, Kim BS, Choi PS et al (2008) Evaluation of healing and complications after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: marginal suture of incision vs. open left incision: prospective, randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum* 51:329-333
162. Kang WH, Lim CH, Choi DH et al (2014) Comparison of skin incisions used for open lateral internal sphincterotomies--radial versus circumferential incisions: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 12:1141-1145
163. Karamanlis E, Michalopoulos A, Papadopoulos V et al (2010) Prospective clinical trial comparing sphincterotomy, nitroglycerin ointment and xylocaine/lactulose combination for the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol* 14 Suppl 1:S21-23

164. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G et al (2006) Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol* 12:6203-6206
165. Katsinelos P, Papaziogas B, Koutelidakis I et al (2006) Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 21:179-183
166. Keighley MR, Greca F, Nevah E et al (1981) Treatment of anal fissure by lateral subcutaneous sphincterotomy should be under general anaesthesia. *Br J Surg* 68:400-401
167. Kement M, Karabulut M, Gezen FC et al (2011) Mild and severe anal incontinence after lateral internal sphincterotomy: risk factors, postoperative anatomical findings and quality of life. *Eur Surg Res* 47:26-31
168. Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H et al (1999) Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure: results of a placebo-controlled trial and long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 42:1000-1006
169. Khaledifar B, Mahmoudi MY, Mobasheri M (2015) A Double-Blind Randomized Trial Comparing the Effectiveness and Safety of Nifedipine and Isosorbide Dinitrate in Chronic Anal Fissure. *Malays J Med Sci* 22:42-49
170. Khan JS, Tan N, Nikkhah D et al (2009) Subcutaneous lateral internal sphincterotomy (SLIS)--a safe technique for treatment of chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 24:1207-1211
171. Khan MS, Akbar I, Zeb J et al (2017) Outcome Of 0.2% Glyceryltrinitrate Cream Versus 2% Diltiazem Cream In The Treatment Of Chronic Anal Fissure. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 29:280-284
172. Kirkil C, Aygen E, Dogru O et al (2012) The efficiency of various doses of topical isosorbide dinitrate in the treatment of chronic anal fissure and the long-term results: a prospective, randomized and controlled clinical trial. *Turk J Gastroenterol* 23:28-32
173. Kiyak G, Korukluoglu B, Kusdemir A et al (2009) Results of lateral internal sphincterotomy with open technique for chronic anal fissure: evaluation of complications, symptom relief, and incontinence with long-term follow-up. *Dig Dis Sci* 54:2220-2224
174. Knight JS, Birks M, Farouk R (2001) Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 88:553-556
175. Kocher HM, Steward M, Leather AJ et al (2002) Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 89:413-417
176. Kortbeek JB, Langevin JM, Khoo RE et al (1992) Chronic fissure-in-ano: a randomized study comparing open and subcutaneous lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 35:835-837
177. Landsend E, Johnson E, Johannessen HO et al (2003) [Surgical treatment of anal fissure]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 123:3366-3367
178. Lasheen AE, Morsy MM, Fiad AA (2011) Segmental internal sphincterotomy--a new technique for treatment of chronic anal fissure. *J Gastrointest Surg* 15:2271-2274
179. Latif A, Ansar A, Butt MQ (2013) Morbidity associated with treatment of chronic anal fissure. *Pak J Med Sci* 29:1230-1235
180. Leong AF, Seow-Choen F (1995) Lateral sphincterotomy compared with anal advancement flap for chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 38:69-71
181. Liang J, Church JM (2015) Lateral internal sphincterotomy for surgically recurrent chronic anal fissure. *Am J Surg* 210:715-719
182. Libertiny G, Knight JS, Farouk R (2002) Randomised trial of topical 0.2% glyceryl trinitrate and lateral internal sphincterotomy for the treatment of patients with chronic anal fissure: long-term follow-up. *Eur J Surg* 168:418-421
183. Lin JX, Krishna S, Su'a B et al (2016) Optimal Dosing of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Anal Fissure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 59:886-894
184. Lindsey I, Cunningham C, Jones OM et al (2004) Fissurectomy-botulinum toxin: a novel sphincter-sparing procedure for medically resistant chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 47:1947-1952

185. Lindsey I, Jones OM, Cunningham C et al (2003) Botulinum toxin as second-line therapy for chronic anal fissure failing 0.2 percent glyceryl trinitrate. *Dis Colon Rectum* 46:361-366
186. Liratzopoulos N, Efremidou EI, Papageorgiou MS et al (2006) Lateral subcutaneous internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: our experience. *J Gastrointest Liver Dis* 15:143-147
187. Lund JN, Scholefield JH (1997) A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 349:11-14
188. Lysy J, Israeli E, Levy S et al (2006) Long-term results of "chemical sphincterotomy" for chronic anal fissure: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 49:858-864
189. Maan MS, Mishra R, Thomas S et al (2004) Randomized, double-blind trial comparing topical nitroglycerine with xylocaine and Proctosedyl in idiopathic chronic anal fissure. *Indian J Gastroenterol* 23:91-93
190. Madalinski MH, Slawek J, Duzynski W et al (2002) Side effects of botulinum toxin injection for benign anal disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:853-856
191. Magdy A, El Nakeeb A, Fouda El Y et al (2012) Comparative study of conventional lateral internal sphincterotomy, V-Y anoplasty, and tailored lateral internal sphincterotomy with V-Y anoplasty in the treatment of chronic anal fissure. *J Gastrointest Surg* 16:1955-1962
192. Marby M, Alexander-Williams J, Buchmann P et al (1979) A randomized controlled trial to compare anal dilatation with lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 22:308-311
193. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR et al (2000) Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. *Am J Surg* 179:46-50
194. Maria G, Cassetta E, Gui D et al (1998) A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 338:217-220
195. Martellucci J, Rossi G, Corsale I et al (2017) Myoxinol ointment for the treatment of acute fissure. *Updates Surg* 69:499-503
196. Mcdonald P, Driscoll AM, Nicholls RJ (1983) The anal dilator in the conservative management of acute anal fissures. *Br J Surg* 70:25-26
197. Mehrotra S (2009) Beyond Beauty : Botulinum Toxin Use in Anal Fissure. *Med J Armed Forces India* 65:213-215
198. Meier Zu Eissen J (2001) [Chronic anal fissure, therapy]. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 118:654-656
199. Memon AS, Siddiqui FG, Hamad A (2010) Fissurectomy with posterior midline sphincterotomy for management of chronic anal fissure. *J Coll Physicians Surg Pak* 20:229-231
200. Menten BB, Ege B, Leventoglu S et al (2005) Extent of lateral internal sphincterotomy: up to the dentate line or up to the fissure apex? *Dis Colon Rectum* 48:365-370
201. Menten BB, Guner MK, Leventoglu S et al (2008) Fine-tuning of the extent of lateral internal sphincterotomy: spasm-controlled vs. up to the fissure apex. *Dis Colon Rectum* 51:128-133
202. Menten BB, Irkorucu O, Akin M et al (2003) Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 46:232-237
203. Menten BB, Tezcaner T, Yilmaz U et al (2006) Results of lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure with particular reference to quality of life. *Dis Colon Rectum* 49:1045-1051
204. Minguez M, Herreros B, Espi A et al (2002) Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology* 123:112-117
205. Mishra R, Thomas S, Maan MS et al (2005) Topical nitroglycerin versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *ANZ J Surg* 75:1032-1035

206. Mousavi SR, Sharifi M, Mehdikhah Z (2009) A comparison between the results of fissurectomy and lateral internal sphincterotomy in the surgical management of chronic anal fissure. *J Gastrointest Surg* 13:1279-1282
207. Murad-Regadas SM, Fernandes GO, Regadas FS et al (2013) How much of the internal sphincter may be divided during lateral sphincterotomy for chronic anal fissure in women? Morphologic and functional evaluation after sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 56:645-651
208. Mustafa NA, Cengiz S, Turkyilmaz S et al (2006) Comparison of topical glyceryl trinitrate ointment and oral nifedipine in the treatment of chronic anal fissure. *Acta Chir Belg* 106:55-58
209. Muthukumarassamy R, Robinson SS, Sarath SC et al (2005) Treatment of anal fissures using a combination of minoxidil and lignocaine: a randomized, double-blind trial. *Indian J Gastroenterol* 24:158-160
210. Nash GF, Kapoor K, Saeb-Parsy K et al (2006) The long-term results of diltiazem treatment for anal fissure. *Int J Clin Pract* 60:1411-1413
211. Nasr M, Ezzat H, Elsebae M (2010) Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. *World J Surg* 34:2730-2734
212. Nelson R (2004) A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 47:422-431
213. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W et al (2011) Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002199
214. Nelson RL, Manuel D, Gumienny C et al (2017) A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol* 21:605-625
215. Nelson RL, Thomas K, Morgan J et al (2012) Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003431
216. Novell F, Novell-Costa F, Novell J (2004) Topical glyceryl trinitrate in the treatment of anal fissure. *Rev Esp Enferm Dig* 96:255-258
217. Nzimbala MJ, Bruyninx L, Pans A et al (2009) Chronic anal fissure: common aetiopathogenesis, with special attention to sexual abuse. *Acta Chir Belg* 109:720-726
218. Oettle GJ (1997) Glyceryl trinitrate vs. sphincterotomy for treatment of chronic fissure-in-ano: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 40:1318-1320
219. Olsen J, Mortensen PE, Krogh Petersen I et al (1987) Anal sphincter function after treatment of fissure-in-ano by lateral subcutaneous sphincterotomy versus anal dilatation. A randomized study. *Int J Colorectal Dis* 2:155-157
220. Ortiz H, Marzo J, Armendariz P et al (2005) Quality of life assessment in patients with chronic anal fissure after lateral internal sphincterotomy. *Br J Surg* 92:881-885
221. Ortiz H, Marzo J, Armendariz P et al (2005) [Fissure-in-ano. Alterations in continence and quality of life during disease and at six months after lateral subcutaneous internal sphincterotomy]. *Cir Esp* 77:91-95
222. Othman I (2010) Bilateral versus posterior injection of botulinum toxin in the internal anal sphincter for the treatment of acute anal fissure. *S Afr J Surg* 48:20-22
223. Ouaisi M, Giger U, Sielezneff I et al (2011) Mucosal advancement flap anoplasty for chronic anal fissure resistant to conservative therapy. *World J Surg* 35:900-904
224. Palazzo FF, Kapur S, Steward M et al (2000) Glyceryl trinitrate treatment of chronic fissure in ano: one year's experience with 0.5% GTN paste. *J R Coll Surg Edinb* 45:168-170
225. Pardhan A, Azami R, Mazahir S et al (2014) Diltiazem vs. glyceryl tri-nitrate for symptomatic relief in anal fissure: a randomised clinical study. *J Pak Med Assoc* 64:510-513
226. Parellada C (2004) Randomized, prospective trial comparing 0.2 percent isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: a two-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 47:437-443

227. Pascual M, Pares D, Pera M et al (2008) Variation in clinical, manometric and endosonographic findings in anterior chronic anal fissure: a prospective study. *Dig Dis Sci* 53:21-26
228. Pascual M, Pera M, Courtier R et al (2007) 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* 22:963-967
229. Patel HS, Chavda J, Parikh J et al (2013) Study of operated patients of lateral internal anal sphincterotomy for chronic anal fissure. *J Clin Diagn Res* 7:2863-2865
230. Patel SD, Oxenham T, Praveen BV (2011) Medium-term results of anal advancement flap compared with lateral sphincterotomy for the treatment of anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 26:1211-1214
231. Patti R, Fama F, Barrera T et al (2010) Fissurectomy and anal advancement flap for anterior chronic anal fissure without hypertonia of the internal anal sphincter in females. *Colorectal Dis* 12:1127-1130
232. Patti R, Fama F, Tornambe A et al (2010) Early results of fissurectomy and advancement flap for resistant chronic anal fissure without hypertonia of the internal anal sphincter. *Am Surg* 76:206-210
233. Patti R, Guercio G, Territo V et al (2012) Advancement flap in the management of chronic anal fissure: a prospective study. *Updates Surg* 64:101-106
234. Patti R, Territo V, Aiello P et al (2012) Manometric evaluation of internal anal sphincter after fissurectomy and anoplasty for chronic anal fissure: a prospective study. *Am Surg* 78:523-527
235. Pelta AE, Davis KG, Armstrong DN (2007) Subcutaneous fissurotomy: a novel procedure for chronic fissure-in-ano. a review of 109 cases. *Dis Colon Rectum* 50:1662-1667
236. Peng H, Wang JP, Yang XQ et al (2013) [A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in the treatment of anal fissure]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 16:654-657
237. Perrotti P, Bove A, Antropoli C et al (2002) Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum* 45:1468-1475
238. Piccinni G, Poli E, Angrisano A et al (2009) Botox for chronic anal fissure: is it useful? A clinical experience with mid-term follow-up. *Acta Biomed* 80:238-242
239. Pitt J, Dawson PM, Hallan RI et al (2001) A double-blind randomized placebo-controlled trial of oral indoramin to treat chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 3:165-168
240. Pitt J, Williams S, Dawson PM (2001) Reasons for failure of glyceryl trinitrate treatment of chronic fissure-in-ano: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 44:864-867
241. Placer C, Elosegui JL, Irureta I et al (2007) [Initial response to topical diltiazem can predict outcome of chronic anal fissure]. *Cir Esp* 82:16-20
242. Porrett T, Knowles CH, Lunniss PJ (2003) Creation of a treatment protocol for nurse-led management of anal fissure. *Colorectal Dis* 5:63-72
243. Puche JJ, Garcia-Coret MJ, Villalba FL et al (2010) [Local treatment of a chronic anal fissure with diltiazem vs. nitroglycerin. A comparative study]. *Cir Esp* 87:224-230
244. Pujahari AK (2010) Unilateral versus bilateral lateral internal sphincterotomy: a randomized controlled trial for chronic fissure in ano. *Trop Gastroenterol* 31:69-71
245. Radwan MM, Ramdan K, Abu-Azab I et al (2007) Botulinum toxin treatment for anal fissure. *Afr Health Sci* 7:14-17
246. Ram E, Vishne T, Lerner I et al (2007) Anal dilatation versus left lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective randomized study. *Tech Coloproctol*

247. Rather SA, Dar TI, Malik AA et al (2010) Subcutaneous internal lateral sphincterotomy (SILS) versus nitroglycerine ointment in anal fissure: a prospective study. *Int J Surg* 8:248-251
248. Ravindran P, Chan DL, Ciampa C et al (2017) High-dose versus low-dose botulinum toxin in anal fissure disease. *Tech Coloproctol* 21:803-808
249. Renzi A, Brillantino A, Di Sarno G et al (2015) Myoxinol (Hydrolyzed Hibiscus esculentus Extract) in the Cure of Chronic Anal Fissure: Early Clinical and Functional Outcomes. *Gastroenterol Res Pract* 2015:567920
250. Renzi A, Bruscianno L, Pescatori M et al (2005) Pneumatic balloon dilatation for chronic anal fissure: a prospective, clinical, endosonographic, and manometric study. *Dis Colon Rectum* 48:121-126
251. Richard CS, Gregoire R, Plewes EA et al (2000) Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum* 43:1048-1057; discussion 1057-1048
252. Rosa G, Lolli P, Piccinelli D et al (2005) Calibrated lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Tech Coloproctol* 9:127-131; discussion 131-122
253. Rotholtz NA, Bun M, Mauri MV et al (2005) Long-term assessment of fecal incontinence after lateral internal sphincterotomy. *Tech Coloproctol* 9:115-118
254. Saad AM, Omer A (1992) Surgical treatment of chronic fissure-in-ano: a prospective randomised study. *East Afr Med J* 69:613-615
255. Sahebally SM, Ahmed K, Cerneveciute R et al (2017) Oral versus topical calcium channel blockers for chronic anal fissure-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 44:87-93
256. Sahebally SM, Meshkat B, Walsh SR et al (2018) Botulinum toxin injection vs topical nitrates for chronic anal fissure: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 20:6-15
257. Sahebally SM, Walsh SR, Mahmood W et al (2018) Anal advancement flap versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure- a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 49:16-21
258. Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S et al (2008) Comparison of surgical vs chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 10:547-552
259. Sajid MS, Rimple J, Cheek E et al (2008) The efficacy of diltiazem and glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 23:1-6
260. Sajid MS, Vijaynagar B, Desai M et al (2008) Botulinum toxin vs glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 10:541-546
261. Sajid MS, Whitehouse PA, Sains P et al (2013) Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 15:19-26
262. Salari M, Salari R, Dadgarmoghadam M et al (2016) Efficacy of egg yolk and nitroglycerin ointment as treatments for acute anal fissures: A randomized clinical trial study. *Electron Physician* 8:3035-3041
263. Salih AM (2017) Chronic anal fissures: Open lateral internal sphincterotomy result; a case series study. *Ann Med Surg (Lond)* 15:56-58
264. Samim M, Twigt B, Stoker L et al (2012) Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial. *Ann Surg* 255:18-22
265. Sanchez Romero A, Arroyo Sebastian A, Perez Vicente F et al (2004) Open lateral internal anal sphincterotomy under local anesthesia as the gold standard in the treatment of chronic anal fissures. A prospective clinical and manometric study. *Rev Esp Enferm Dig* 96:856-863

266. Sanei B, Mahmoodieh M, Masoudpour H (2009) Comparison of topical glyceryl trinitrate with diltiazem ointment for treatment of chronic anal fissure. A randomized clinical trial. *Ann Ital Chir* 80:379-383
267. Santander C, Gisbert JP, Moreno-Otero R et al (2010) Usefulness of manometry to select patients with anal fissure for controlled anal dilatation. *Rev Esp Enferm Dig* 102:691-697
268. Schiano Di Visconte M, Di Bella R, Munegato G (2006) Randomized, prospective trial comparing 0.25 percent glycerin trinitrate ointment and anal cryothermal dilators only with 0.25 percent glycerin trinitrate ointment and only with anal cryothermal dilators in the treatment of chronic anal fissure: a two-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 49:1822-1830
269. Schiano Di Visconte M, Munegato G (2009) Glyceryl trinitrate ointment (0.25%) and anal cryothermal dilators in the treatment of chronic anal fissures. *J Gastrointest Surg* 13:1283-1291
270. Scholefield JH, Bock JU, Marla B et al (2003) A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. *Gut* 52:264-269
271. Scholz T, Hetzer FH, Dindo D et al (2007) Long-term follow-up after combined fissurectomy and Botox injection for chronic anal fissures. *Int J Colorectal Dis* 22:1077-1081
272. Schornagel IL, Witvliet M, Engel AF (2012) Five-year results of fissurectomy for chronic anal fissure: low recurrence rate and minimal effect on continence. *Colorectal Dis* 14:997-1000
273. Shao WJ, Li GC, Zhang ZK (2009) Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 24:995-1000
274. Shelygin Iu A, Zharkov EE, Orlova LP et al (2005) [Long-term results of excision of anal fissure in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy]. *Khirurgiia (Mosk)*:33-39
275. Shrestha SK, Thapa PB, Maharjan DK et al (2017) Effectiveness of 0.2% Glyceryl Trinitrate and 0.5% Nifedipine in the Treatment of Chronic Anal Fissure. *JNMA J Nepal Med Assoc* 56:149-152
276. Shrivastava UK, Jain BK, Kumar P et al (2007) A comparison of the effects of diltiazem and glyceryl trinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Surg Today* 37:482-485
277. Siddique MI, Murshed KM, Majid MA (2008) Comparative study of lateral internal sphincterotomy versus local 0.2% glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 34:12-15
278. Sileri P, Mele A, Stolfi VM et al (2007) Medical and surgical treatment of chronic anal fissure: a prospective study. *J Gastrointest Surg* 11:1541-1548
279. Sileri P, Stolfi VM, Franceschilli L et al (2010) Conservative and surgical treatment of chronic anal fissure: prospective longer term results. *J Gastrointest Surg* 14:773-780
280. Simkovic D, Smejkal K, Hladik P (2000) Assessment of sphincterotomy results in patients treated for anal fissure. *Rev Esp Enferm Dig* 92:399-404
281. Simms HN, McCallion K, Wallace W et al (2004) Efficacy of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Ir J Med Sci* 173:188-190
282. Singh M, Sharma A, Gardiner A et al (2005) Early results of a rotational flap to treat chronic anal fissures. *Int J Colorectal Dis* 20:339-342
283. Sinha R, Kaiser AM (2012) Efficacy of management algorithm for reducing need for sphincterotomy in chronic anal fissures. *Colorectal Dis* 14:760-764
284. Siproudhis L, Sebille V, Pigot F et al (2003) Lack of efficacy of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 18:515-524
285. Skinner SA, Polglase AL, Le CT et al (2001) Treatment of anal fissure with glyceryl trinitrate in patients referred for surgical management. *ANZ J Surg* 71:218-220

286. Songun I, Boutkan H, Delemarre JB et al (2003) Effect of isosorbide dinitrate ointment on anal fissure. *Dig Surg* 20:122-126
287. Stewart DB, Sr., Gaertner W, Glasgow S et al (2017) Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum* 60:7-14
288. Suknaic S, Patrlj L, Steresinic M et al (2008) [Surgical or biologic sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure]. *Acta Med Croatica* 62:73-80
289. Syed SA, Waris S, Ahmed E et al (2003) Lateral internal anal sphincterotomy for anal fissure: with or without associated anorectal procedures. *J Coll Physicians Surg Pak* 13:436-439
290. Tan KY, Seow-Choen F (2007) Methylene blue injection reduces pain after lateral anal sphincterotomy. *Tech Coloproctol* 11:68-69
291. Tan KY, Seow-Choen F, Hai CH et al (2009) Posterior perineal support as treatment for anal fissures--preliminary results with a new toilet seat device. *Tech Coloproctol* 13:11-15
292. Tankova L, Yoncheva K, Kovatchki D et al (2009) Topical anal fissure treatment: placebo-controlled study of mononitrate and trinitrate therapies. *Int J Colorectal Dis* 24:461-464
293. Tankova L, Yoncheva K, Muhtarov M et al (2002) Topical mononitrate treatment in patients with anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 16:101-103
294. Tauro LF, Shindhe VV, Aithala PS et al (2011) Comparative study of glyceryl trinitrate ointment versus surgical management of chronic anal fissure. *Indian J Surg* 73:268-277
295. Theodoropoulos GE, Spiropoulos V, Bramis K et al (2015) Dermal flap advancement combined with conservative sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. *Am Surg* 81:133-142
296. Thornton MJ, Kennedy ML, King DW (2005) Manometric effect of topical glyceryl trinitrate and its impact on chronic anal fissure healing. *Dis Colon Rectum* 48:1207-1212
297. Thornton MJ, Kennedy ML, King DW (2005) Prospective manometric assessment of botulinum toxin and its correlation with healing of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 48:1424-1431
298. Ticmeanu F, Berevoescu NI (2005) [Treatment of chronic anal fissure using closed internal and lateral sphincterotomy]. *Chirurgia (Bucur)* 100:133-137
299. Tocchi A, Mazzoni G, Miccini M et al (2004) Total lateral sphincterotomy for anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 19:245-249
300. Torrabadella L, Salgado G (2006) Controlled dose delivery in topical treatment of anal fissure: pilot study of a new paradigm. *Dis Colon Rectum* 49:865-868
301. Tranqui P, Trottier DC, Victor C et al (2006) Nonsurgical treatment of chronic anal fissure: nitroglycerin and dilatation versus nifedipine and botulinum toxin. *Can J Surg* 49:41-45
302. Vaithianathan R, Panneerselvam S (2015) Randomised Prospective Controlled Trial of Topical 2 % Diltiazem Versus Lateral Internal Sphincterotomy for the Treatment of Chronic Fissure in Ano. *Indian J Surg* 77:1484-1487
303. Valizadeh N, Jalaly NY, Hassanzadeh M et al (2012) Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: randomized prospective controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 397:1093-1098
304. Vershenya S, Klotz J, Joos A et al (2015) Combined approach in the treatment of chronic anal fissures. *Updates Surg* 67:83-89
305. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC et al (2014) ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 109:1141-1157; (Quiz) 1058
306. Wang ZY, Liu H, Sun JH et al (2011) [Mucosa advancement flap anoplasty in treatment of chronic anal fissures: a prospective, multicenter, randomized controlled trial]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 9:402-409

307. Wang ZY, Sun JH, Chen XJ (2005) [Prospective randomized trial of optimum anal canal release treatment for chronic anal fissure]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 3:190, 206
308. Ward DI, Miller BJ, Schache DJ et al (2000) Cut or paste? The use of glyceryl trinitrate paste in the treatment of acute and chronic anal fissure. *Aust N Z J Surg* 70:19-21
309. Weaver RM, Ambrose NS, Alexander-Williams J et al (1987) Manual dilatation of the anus vs. lateral subcutaneous sphincterotomy in the treatment of chronic fissure-in-ano. Results of a prospective, randomized, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 30:420-423
310. Weinstein D, Halevy A, Negri M et al (2004) [A prospective, randomized double-blind study on the treatment of anal fissures with Nitroglycerin ointment]. *Harefuah* 143:713-717, 767, 766
311. Werre AJ, Palamba HW, Bilgen EJ et al (2001) Isosorbide dinitrate in the treatment of anal fissure: a randomised, prospective, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Surg* 167:382-385
312. Whatley JZ, Tang SJ, Glover PH et al (2015) Management of complicated chronic anal fissures with high-dose circumferential chemodenervation (HDCC) of the internal anal sphincter. *Int J Surg* 24:24-26
313. Wiley M, Day P, Rieger N et al (2004) Open vs. closed lateral internal sphincterotomy for idiopathic fissure-in-ano: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 47:847-852
314. Witte ME, Klaase JM (2007) Botulinum toxin A injection in ISDN ointment-resistant chronic anal fissures. *Dig Surg* 24:197-201
315. Witte ME, Klaase JM (2006) [Favourable results with local injections of botulinum-A toxin in patients with chronic isosorbide dinitrate ointment-resistant anal fissures]. *Ned Tijdschr Geneesk* 150:1513-1517
316. Witte ME, Klaase JM, Koop R (2010) Fissurectomy combined with botulinum toxin A injection for medically resistant chronic anal fissures. *Colorectal Dis* 12:e163-169
317. Yakoot M, Abdel Salaam M (2009) Study of efficacy and safety of a new local cream ('healer') in the treatment of chronic anal fissure: a prospective, randomized, single-blind, comparative study. *Arq Gastroenterol* 46:179-182
318. Yoncheva K, Doytchinova I, Tankova L (2012) Preparation and evaluation of isosorbide mononitrate hydrogels for topical fissure treatment. *Curr Drug Deliv* 9:452-458
319. Youssef T, Youssef M, Thabet W et al (2015) Randomized clinical trial of transcutaneous electrical posterior tibial nerve stimulation versus lateral internal sphincterotomy for treatment of chronic anal fissure. *Int J Surg* 22:143-148
320. Yucler T, Gonullu D, Oncu M et al (2009) Comparison of controlled-intermittent anal dilatation and lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissures: a prospective, randomized study. *Int J Surg* 7:228-231
321. Yuksel O, Bostanci H, Leventoglu S et al (2008) Keyhole deformity: a case series. *J Gastrointest Surg* 12:1110-1114
322. Yurko Y, Crockett JA, Culumovic PJ (2014) The efficacy and morbidity of different surgical treatment techniques for chronic anal fissure: an academic colorectal experience. *Am Surg* 80:241-244
323. Zielanowski MM (2000) Topical ketanserin gel for anal fissure: an open-label, prospective study. *Adv Ther* 17:27-31
324. Zubair M, Saaq M, Shah SA (2014) Efficacy and safety of subcutaneous lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 26:141-144
325. Zuberi BF, Rajput MR, Abro H et al (2000) A randomized trial of glyceryl trinitrate ointment and nitroglycerin patch in healing of anal fissures. *Int J Colorectal Dis* 15:243-245

Versions-Nummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 10/2019

Nächste Überprüfung geplant: 06/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online