

Richtlijn Proctologie

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen
Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Patiëntenfederatie Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN

© 2023

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

Tel. 085 048 1460

Email: nvvh@heelkunde.nl

Website: <https://www.heelkunde.nl>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	4
SAMENVATTING AANBEVELINGEN (HERZIENE EN VERVANGEN MODULES)	5
STARTPAGINA RICHTLIJN PROCTOLOGIE	7
VERANTWOORDING	9
MODULE 1: AANVULLENDE DIAGNOSTIEK BLOEDVERLIES PER ANUM	16
MODULE 2: BEHANDELALGORITME SYMPTOMATISCHE HEMORROÏDEN	26
MODULE 3: BEHANDELING VOOR GETROMBOSEERDE HEMORROÏDEN	27
MODULE 4: PROFYLACTISCHE BEHANDELING GETROMBOSEERDE HEMORROÏDEN	28
MODULE 5: PERIANALE FISTELS	29
5.1 SFINCTERSPARENDE EN NIET-SFINCTERSPARENDE PROCEDURES VOOR SIMPELE PERIANALE FISTELS	31
5.1.1 <i>Fistulectomy versus fistulotomy</i>	32
5.1.2 <i>LIFT versus fistulotomy</i>	34
5.1.3 <i>Fistulotomy versus fistulotomy with marsupialization</i>	36
5.2 SFINCTERSPARENDE EN NIET-SFINCTERSPARENDE PROCEDURES VOOR COMPLEXE PERIANALE FISTELS	38
5.2.1 <i>Cutting seton versus sphinctersaving and non-sphinctersaving alternatives</i>	39
5.2.2 <i>LIFT versus advancement flap</i>	41
5.2.3 <i>Fistulotomy versus fistulectomy or fistulotomy with direct sphincter repair (FISR = FIPS)</i>	42
5.2.4 <i>Laser therapy</i>	45
MODULE 6: WAARDE MRI EN ENDO-ECHO PERIANALE FISTELS	49
MODULE 7: ACUTE ANALE FISSUREN	50
7.1 CONSERVATIVE TREATMENT VERSUS CONSERVATIVE TREATMENT OR PLACEBO	52
7.1.1 <i>Glyceryl trinitrate (GTN) versus topical nifedipine</i>	52
7.1.2 <i>Glyceryl trinitrate (GTN) versus diltiazem</i>	54
7.2 CONSERVATIVE TREATMENT VERSUS SURGICAL TREATMENT	55
7.2.1 <i>Glyceryl trinitrate (GTN) versus lateral internal sphincterotomy (LIS)</i>	55
Overwegingen– van bewijs naar aanbeveling	56
Aanbeveling(en)	57
MODULE 8: CHRONISCHE ANALE FISSUREN	59
8.1 CONSERVATIVE TREATMENT VERSUS CONSERVATIVE TREATMENT	64
8.1.1 <i>Glyceryl Trinitrate (GTN) versus control/placebo</i>	64
8.1.2 <i>Calcium channel blockers (CCB) versus control/placebo</i>	66
8.1.3 <i>Glyceryl Trinitrate (GTN) versus calcium channel blockers (CCB)</i>	68
8.1.4 <i>Glyceryl Trinitrate (GTN) versus Botulinum toxin (botox)</i>	70
8.1.5 <i>Glyceryl trinitrate (GTN) versus Isosorbide mononitrate (ISMN)</i>	72
8.1.6 <i>Topical glyceryl trinitrate (GTN) versus intra-anal glyceryl trinitrate (GTN)</i>	73
8.1.7 <i>Botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior</i>	74
8.1.8 <i>Botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral</i>	75
8.1.9 <i>Glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 40 days vs. glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 80 days</i> ..	76
8.1.10 <i>Low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox)</i>	77
8.1.11 <i>Calcium channel blockers (CCB) versus botulinum toxin (botox)</i>	78
8.1.12 <i>Botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo</i>	79
8.2 CONSERVATIVE TREATMENT VERSUS SURGICAL TREATMENT	81
8.2.1 <i>Glyceryl trinitrate (GTN), botulinum toxin (botox) or calcium channel blockers (CCBs) versus Lateral internal sphincterotomy (LIS) (<=6 months follow-up & >6 months follow-up)</i>	81
8.2.2 <i>Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PPTNS) versus glyceryl trinitrate (GTN)</i>	85
8.3 SURGICAL TREATMENT VERSUS SURGICAL TREATMENT	86
8.3.1 <i>Open lateral internal sphincterotomy (OLIS) versus closed lateral internal sphincterotomy (CLIS)</i> ...	86
8.3.2 <i>Fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy (LIS)</i>	88

8.3.3 Lateral internal sphincterotomy (LIS) versus V-Y anoplasty	89
8.3.4 Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus LIS.....	90
8.3.5 Lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap (AAF).....	91
Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling	92
Aanbeveling(en).....	95
MODULE 9: PATIËNTENPERSPECTIEF BIJ PROCTOLOGIE	98

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Mw. dr. M.S. (Mich) Dunker, colorectaal chirurg (EBSQ), Nederlandse Vereniging voor Heelkunde.
- Dhr. dr. D.D.E. (David) Zimmerman, colorectaal chirurg (EBSQ), Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Mw. dr. S.O. (Stefanie) Breukink colorectaal chirurg (EBSQ), Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Mw. dr. O. (Oddeke) van Ruler, colorectaal chirurg (EBSQ), Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Mw. dr. J.M.T. (Jikke) Omloo, colorectaal chirurg (EBSQ), Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Mw. dr. R.J.F. (Richelle) Felt - Bersma, maag- darm- leverarts, Nederlandse Vereniging voor Maag- Darm- Leverartsen.
- Mw. dr. N.H.N. (Nynke) Meijer – de Vrieze, dermatoloog, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Meelezers

- Mw. MSc. M.L.S. (Madeleine) Ensink, beleidsmedewerker, Patiëntenfederatie Nederland
- Dhr. drs. M. (Martin) de Kiefte, radioloog, Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Met ondersteuning van:

- Dhr. MSc. M. (Mitchel) Griekspoor, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Dhr. dr. W. (Wouter) Harmsen, senior-adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten (t/m Februari 2023).

Samenvatting aanbevelingen (herziene en vervangen modules)

Module 1: Aanvullende diagnostiek bloedverlies per anum

Voor patiënten jonger dan 50 jaar met bloedverlies per anum zonder risico-indicatoren voor CRC* kan colonoscopie achterwege worden gelaten (volgens de vigerende de NHG standaard uit 2017).

Voor patiënten jonger dan 50 jaar met bloedverlies per anum, met risico-indicatoren voor CRC* dient een colonoscopie verricht te worden (gelijk aan de NHG standaard).

Bij persistent bloedverlies per anum, na behandeling voor proctologische aandoeningen, dient in samenspraak met de patiënt een colonoscopie overwogen te worden.

Bij patiënten met een hoog risico op complicaties bij een colonoscopie dient individueel afgewogen te worden of een colonoscopie verricht moet worden ter uitsluiting van CRC of een hoog-risico adenoom (HRA). Zo nodig kan voor een CT colografie gekozen worden.

*Risico-indicatoren voor CRC bij patiënten met bloedverlies per anum (veranderd defecatiepatroon, ontlasting vermengd met bloed, afwezigheid perianale afwijkingen en intra-anaale afwijkingen, CRC-familie).

Zie ook het stroomdiagram bij de aanverwante producten van deze module.

* Bij verdenking op andere pathologie zie de betreffende richtlijn.

Module 5: Perianale fistels

5.1 Sfinctersparende en niet-sfinctersparende procedures voor simpele perianale fistels

5.1.1 Fistulectomie versus fistulotomie

Verkieft een fistulotomie boven een fistulectomie indien ervoor gekozen wordt een perianale fistel te behandelen door middel van een niet-sfinctersparende ingreep.

5.1.2 LIFT versus fistulotomie

Behandel intersfincterische fistels bij voorkeur met fistulotomie*, tenzij er reeds sprake is van een gestoorde continentie.

Overweeg laag verlopende transsfincterische fistels (fistels die verlopen door het onderste één derde deel van de externe anale sfincter) te behandelen middels fistulotomie*.

Bespreek bij laag verlopende transsfincterische fistels met de patiënt de lagere slagingskans en de potentiële betere functionele resultaten van sfinctersparende technieken.

*Let hierbij ook op betrokkenheid van de sfincter, risico op incontinentie en verwachting van de patiënt.

5.1.3 fistulotomie versus fistulotomie met marsupialisatie

Marsupialisatie van de fistu/otomie wond kan overwogen worden na fistu/otomie voor simpele anale fistels.

5.2 Sfinctersparende en niet-sfinctersparende procedures voor complexe perianale fistels

5.2.1 Snijdende seton versus sfinctersparende en niet-sfinctersparende alternatieven

Pas géén behandeling middels een snijdende seton toe.

5.2.2 LIFT versus transanale verschuivingsplastiek

LIFT dient als ingreep van eerste keuze overwogen te worden voor de behandeling van primaire complexe fistels indien technisch uitvoerbaar.

5.2.3 fistulotomie versus fistulectomie of fistulotomie met directe sfincter reparatie (FISR / FIPS)

In ervaren handen kan fistulotomie met directe sfincter reparatie (FISR / FIPS)* overwogen worden bij streng geselecteerde patiënten met een transsfincterische perianale fistel.

*Let hierbij ook op betrokkenheid van de sfincter, risico op incontinentie en verwachting van de patiënt.

5.2.4 Laser therapie

Laserbehandeling kan niet worden aan- of afgeraden in de behandeling van perianale fistels.

Module 7: Acute anale fissuren

Start met basistherapie in de vorm van leefstijl- en dieetadviezen*, aangevuld met laxantia ten behoeve van het verzachten van de ontlasting.

Overweeg het gebruik van diltiazem 2% (crème of gel, zes weken, twee tot drie keer daags).

Voer geen chirurgische ingreep uit bij acute fissuren.

Zie eveneens stroomdiagram in bijlage onder 'chronische fissuren'.

* *Voldoende bewegen, voldoende water drinken.*

Module 8: Chronische anale fissuren

Start met diltiazem 2% (crème of gel, zes weken, twee tot drie keer daags intra-anaal) en verdere basistherapie in de vorm van leefstijl- en dieetadviezen*, aangevuld met laxantia ten behoeve van het verzachten van de ontlasting.

Overweeg bij het niet verdragen of falen van diltiazem over te stappen naar ISDN 1% (zes weken, vijf tot zes keer daags intra-anaal)

Overweeg het gebruik van tweemaal 25 eenheden botuline toxine bilateraal intersfincterisch (of het equivalent dysport van tweemaal van 50 eenheden).

Overweeg bij persisterende klachten na acht tot twaalf weken als step-up botox te herhalen, eventueel gecombineerd met een fissurectomie.

Overweeg bij refractaire fissuren een niet-sfinctersparende operatie (laterale interne sfincterotomie (LIS)) uit te laten voeren door een ervaren behandelaar.

Wees terughoudend met het uitvoeren van een laterale interne sfincterotomie (LIS) bij vrouwen.

Zie eveneens het stroomdiagram.

**Voldoende bewegen, voldoende drinken*

Startpagina richtlijn Proctologie

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met hemorroïden, fissura ani en perianale fistels en welke onderwerpen belanghebbenden het belangrijkste vonden om in de richtlijn besproken te hebben. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De mogelijke onderzoeken bij anaal bloedverlies
- De beste behandeling van Graad 1, 2, 3 en 4 symptomatische hemorroïden
- De optimale behandeling van getromboseerde aambeien
- De profylactische behandeling van getromboseerde hemorroïden
- De verschillende behandelingen van perianale fistels
- De waarde van MRI en endo-echo perianale fistels
- De beste behandeling van anusscheurtjes
- De wensen en verwachtingen van patiënten

Onderstaande modules zijn in 2023 aangepast:

- **Herzien (2023):** Aanvullende diagnostiek bloedverlies per anum – Indicatie voor colonoscopie
- **Vervangen (2023):** De module 'Chirurgische behandeling perianale fistels' is herzien en opgedeeld in twee submodules:
 - Sfinctersparende en niet-sfinctersparende procedures voor simpele perianale fistels
 - Sfinctersparende en niet-sfinctersparende procedures voor complexe perianale fistels
- **Vervangen (2023):** De module 'Fissura ani' is herzien en in de herziene versie opgedeeld in twee aparte modules:
 - Acute anale fissuren
 - Chronische anale fissuren

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de in de tweede (en derde) lijn zorg voor patiënten met hemorroïden, fissura ani en perianale fistels.

Voor patiënten

Proctologie is het vakgebied van artsen die zich bezighouden met aandoeningen rondom het anale gebied. De proctologie betreft een grote groep verschillende aandoeningen. Deze richtlijn richt zich specifiek op aanbevelingen ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van:

- Aambeien (hemorroïden)
- Anusscheurtjes (fissura ani)
- Nieuw ontstane gangetjes tussen de darm en de huid rondom de anus (perianale fistels)

Aambeien komen vaak voor. Geschat wordt dat ongeveer de helft van alle mensen ooit last heeft van aambeien. Perianale fistels en anusscheurtjes komen minder vaak voor. Hoe vaak precies is niet bekend.

Meer informatie over aambeien en anusscheurtjes is te vinden op Thuisarts:

<https://www.thuisarts.nl/aambeien/ik-heb-last-van-aambeien>

<https://www.thuisarts.nl/anusscheurtjes/ik-heb-anusscheurtjes>

Meer informatie over perianale fistels is te vinden op de website van de dermatologen:

<http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/perianalefistel.htm>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de (colorectaal) chirurgen, maag-darm-leverartsen en dermatologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de Patiëntenfederatie Nederland ten aanzien van shared decision making.

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	volgt
Eerstvolgende beoordeling actualiteit	volgt
Geautoriseerd door:	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie Nederlandse Vereniging voor Radiologie Patiëntenfederatie Nederland
Regiehouder(s):	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financierder heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2020 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor hemorroïden, anusscheurtjes en perianale fistels.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Mw. dr. M.S. (Mich) Dunker	Colorectaal chirurg	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Geen. <u>Overige belangen</u> Geen.	Geen restricties.
Dhr. dr. D.D.E. (David) Zimmerman	Colorectaal chirurg	* Lid Executive Committee European Society Coloproctology (onbetaald) * Lid Education Committee European Society Coloproctology (onbetaald) * Voorzitter werkgroep richtlijn 'Perianal Fistula', European Society Coloproctology (onbetaald) * Secretaris Examencommissie UEMS, Divisie Coloproctologie (onbetaald) * Vice voorzitter Dutch Society of Colorectal Surgery (onbetaald).	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Adviseur, Takeda, eenmalig, onkostenvergoeding ontvangen. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Geen. <u>Overige belangen</u> Geen.	Geen restricties.
Mw. dr. S.O. (Stefanie) Breukink	Chirurg	Chair guideline committee ESCP, onbetaald.	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> PI RCT Napoleon study: Cost-effectiveness and effectiveness of	Geen restricties.

			<p>rubber band ligation versus sutured mucopexy versus haemorrhoidectomy in patients with recurrent haemorrhoidal disease: a multicentre, randomized controlled trial. ZonMw subsidie.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie</u> PI van richtlijn ESCP haemorrhoidal disease</p> <p>ESCP = European Society of Coloproctology</p> <p>escp.eu.com/images/guidelines/documents/escp-guidelines-haemorrhoidal-disease.</p> <p><u>Overige belangen</u> Geen.</p>	
Mw. dr. O. (Oddeke) van Ruler	Chirurg	Geen.	<p><u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen.</p> <p><u>Persoonlijke relaties</u> Geen.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek</u> PI ALERT-CD trial. Onderzoek naar praktijkvariatie en kwaliteit van leven bij patiënten met Crohnse perianale fistels. Funding TAKEDA. Crohnse fistels zijn geen onderdeel van deze richtlijn.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie</u> PI onderzoek naar autologe celtherapie bij cryptoglandulaire en Crohnse perianale fistels. Nog in experimentele fase derhalve geen onderdeel van deze richtlijn.</p> <p><u>Overige belangen</u> Geen.</p>	Geen restricties.
Mw. dr. J.M.T. (Jikke) Omloo	Chirurg, Gelre ziekenhuizen	Geen.	<p><u>Persoonlijke financiële belangen</u> Niet van toepassing.</p> <p><u>Persoonlijke relaties</u> Niet van toepassing.</p> <p><u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Niet van toepassing.</p> <p><u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Niet van toepassing.</p>	Geen restricties.

			<u>Overige belangen</u> Niet van toepassing.	
Mw. dr. R.J.F. (Richelle) Felt - Bersma	Maag- Darm – Leverarts	MDL-arts aan de VU regulier, daarbij 1 dag ge/outsourced naar de Proctoskliniek te Bilthoven. Voorts 12/13x per jaar op de vrijdagmiddag Proctologie in MCV de Veluwe.	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Geen. <u>Overige belangen</u> Geen.	Geen restricties.
Mw. dr. N.H.N. (Nynke) Meijer – de Vrieze	Dermatoloog	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Geen. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Geen. <u>Overige belangen</u> Geen.	Geen restricties.

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van de Patiëntenfederatie Nederland voor de schriftelijke knelpuntenanalyse. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptmodules zijn tevens voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz
Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijndatabase).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er waarschijnlijk geen substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Aanvullende diagnostiek bloedverlies per anum	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële

		gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Perianale fistels	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Acute anale fissuren	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Chronische anale fissuren	Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten die hemorroiden, anusscheurtjes of perianale fistels ervaren. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door middel van een schriftelijke knelpuntenanalyse. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">– er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;– het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">– er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;– het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">– er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;– er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">– er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;– de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige

effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1: Aanvullende diagnostiek bloedverlies per anum

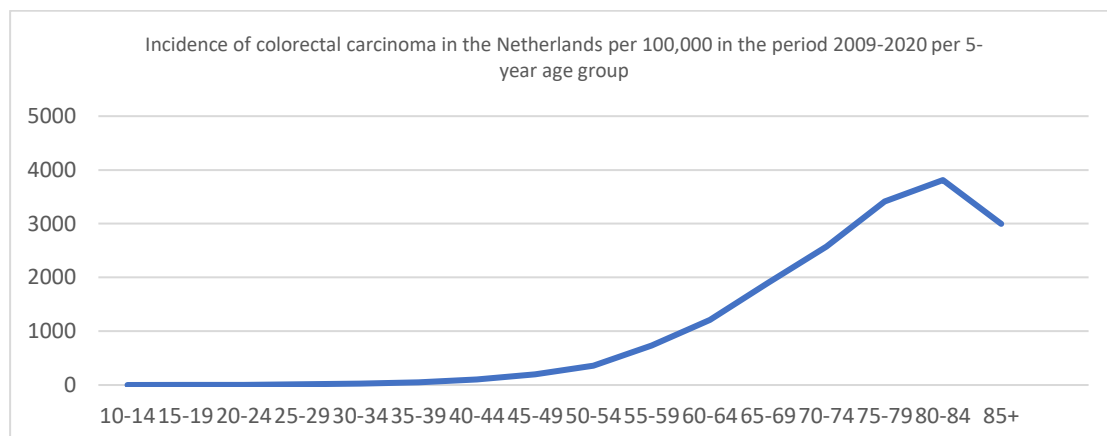
Uitgangsvraag

Wanneer is er een indicatie voor een colonoscopie bij patiënten met (gering) bloedverlies per anum?

Inleiding

Bloedverlies per anum kan een symptoom zijn van anale afwijkingen, zoals aambeien, fissuren, anale carcinomen, maar ook van afwijkingen met een hoger risico, zoals (procto-)colitis, hoog-risico adenomen ("advanced" adenomen of "advanced" poliepen in de Angelsaksische literatuur) en colorectale carcinomen (CRC).

De incidentie van CRC in de Nederlandse bevolking van 2008 tot 2020 is goed weergegeven in onderstaande figuur (IKNL, 2021). De incidentie bij mannen is iets hoger dan bij vrouwen.



Er bestaat een NHG-Standaard voor rectaal bloedverlies. In deze standaard wordt een colonoscopie aanbevolen bij mensen met rectaal bloedverlies en een van de volgende risico-indicatoren: leeftijd boven de 50 jaar, veranderd defecatiepatroon, ontlasting gemengd met bloed, afwezigheid van perianale afwijkingen, CRC in de familie voor het 70e levensjaar of bij verdenking op inflammatoire darmziekten (Damoiseaux , 2017).

In 2013 werd de richtlijn colonoscopie-surveillance voltooid, die de methode van surveillance bespreekt na het vinden van poliepen, carcinomen en in geval van familiair risico op colorectaal carcinoom. Deze richtlijn beschrijft de kwaliteit van aanvullend onderzoek (colonoscopie/sigmoïdoscopie) (hoofdstuk 2), en stelt dat er geen indicatie is voor aanvullende diagnostiek door sigmoïdoscopie (NVMDL, 2013).

Voor patiënten jonger dan 50 jaar met een bloeding per anum zonder risico-indicatoren is er in de praktijk geen eenduidig beleid voor het inzetten van aanvullende diagnostiek om een colorectaal carcinoom uit te sluiten. Hier moet een afweging worden gemaakt tussen de belasting, de kosten en het risico van endoscopie versus het risico op het missen van een colorectaal carcinoom.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: When is there an indication for a colonoscopy in patients with (minor) blood loss per anum?

P: patients younger than 50 years of age with rectal bleeding

I: Colonoscopy

C: Sigmoidoscopy; no further intervention; expectative policy

O: Advanced adenoma/colorectal carcinoma; pain; patient satisfaction.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered advanced adenoma/colorectal carcinoma as a critical outcome measure for decision making; and hemorrhoids, polyps, pain, and patient satisfaction as important outcome measures for decision making.

The workgroup defined a difference in relative risk <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 4 February 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 342 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs, and observational studies regarding colonoscopy in patients with rectal bleeding. Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, five studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and six studies were included.

Results

Six studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

The prospective, observational study of **Hussian (2019)** evaluated the role of sigmoidoscopy in identifying bleeding in the lower gastrointestinal tract (with or without diarrhea) before gastrointestinal surgery or long-term medication. Hussian (2019) included patients who presented to the outpatient clinic or were admitted to the hospital with mild to moderate bleeding in the lower gastrointestinal tract with and without diarrhea. All patients underwent a rectal examination and were prepared by bowel preparation for colonoscopy with an oral polyethylene glycol solution (six liters in two different doses) the day before the procedure. A total of 600 patients were included in the study. The study categorized patients by their age (<10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80). The patients were divided into two groups. The first group (n=318) consisted of patients in whom the most common complaint was rectal bleeding only. The most common complaint in the

second group was chronic diarrhea with blood and cramps. The study reported the incidence of colorectal carcinoma, hemorrhoids, and polyps as relevant outcome measures.

The retrospective, observational study of Lu (2019) examined the overall diagnostic value of a colonoscopy in young patients with bright red rectal blood loss. Lu (2020) included young adults (≤ 40 years) in whom a diagnostic colonoscopy was performed during the study period. A total of 454 patients were included in the study. The primary outcome measure was the diagnostic value for diseases of the colon, such as inflammatory bowel disease, microscopic colitis, advanced adenoma, and colorectal carcinoma. The study reported the incidence of advanced adenoma and colorectal carcinoma as relevant outcome measures.

The prospective, observational study of Muller (2019) examined the results of colonoscopy in young patients with anal problems and rectal bleeding. Muller (2019) included patients (< 50 years) with rectal bleeding and with a diagnosis of anal problems, which could have been the cause of the anal bleeding. All colonoscopies were performed by experienced endoscopists. Hospital protocol was followed for bowel prep. The hospital protocol consisted of (1) feeding without residue from two days prior to the examination; (2) administration of two tablets of bisacodyl (five mg twice daily) prior to the examination; and (3) ingestion of a solution containing 500 ml of 20% mannitol approximately six hours prior to the examination. A total of 187 patients were included in the study. Histological evaluation was performed by experienced gastrointestinal pathologists. Polyps were classified as advanced adenomas (high-risk lesions) if they had a flaky histology, were more than one centimeter in size, or showed a high dysplasia grade. Sclerosed adenomas were also considered high-risk lesions. The study reported the incidence of colorectal carcinoma and hemorrhoids as relevant outcome measures.

The cross-sectional study of Khalid (2011) examined the frequency and location of endoscopic lesions in young patients with rectal bleeding and whether colonoscopic examination is necessary in patients with rectal bleeding. The study included patients aged 18 to 50 years old who reported complaints of rectal blood loss within six months of the study period. Rectal blood loss was defined as passing blood from the rectum, noticing blood in the stool, blood on the toilet paper or blood in the toilet. The study included 379 patients in the study. The study divided the patients into two groups. Group one consisted of patients with age < 40 years and group two consisted of patients with age 40-50 years. The study reported the incidence of colorectal carcinoma, hemorrhoids, and polyps as relevant outcome measures.

The retrospective study of Koning (2010) examined the prevalence of abnormalities in the colon and rectum in patients with hemorrhoids. The study stratified the results by age to investigate in which age group a complete endoscopy is necessary. The study included patients with hemorrhoids in the study. Patients with risk factors for colorectal cancer were not excluded. A total of 1910 patient were included in the study. The study reported the incidence of colorectal carcinoma and polyps as relevant outcome measures.

The prospective, observational study of Nikpour (2008) examined the prevalence of clinically significant lesions in patients with minimal bright red rectal blood loss. Nikpour (2008) included ambulatory patients who underwent colonoscopy. A total of 402 patients were included. The study divided the patients into two groups. The first group consisted of patients aged younger than 40 years and the second group consisted of patients older than 40 years of age. The study reported the incidence of colorectal carcinoma, hemorrhoids and polyps as relevant outcome measures.

Results

Colonoscopy

(Advanced) adenoma/colorectal carcinoma (critical)

The incidence of (advanced) adenoma/colorectal carcinoma with a colonoscopy was reported in five studies (King, 2010; Lu, 2020; Muller, 2019; Nikpour, 2008; Khalid, 2011).

- The incidence of colorectal carcinoma in the study of King (2010) was 1/97 (1.03%)
- The incidence of advanced adenoma/colorectal carcinoma in the study of Lu (2020) was 10/194 (5.0%)
- The incidence of a malignant tumor in the study of Muller (2019) in the entire population was 1/187 (0.5%).
- The incidence of colorectal carcinoma in the study of Nikpour (2008) was 4/177 (2.3%).

- The incidence of adenomatous polyp/colorectal carcinoma in the study of Khalid (2011) was 17/379 (4.5%).

Hemorrhoids

The incidence of hemorrhoids with a colonoscopy was reported in three studies (Muller, 2019; Nikpour, 2008; Khalid, 2011).

- The incidence of hemorrhoids in the Muller (2019) study was 130/187 (69.5%). The incidence of hemorrhoids in the Muller (2019) study in the patients with adenoma was 28/35 (80.0%) and 102/128 (67.1%) in patients without adenoma.
- The incidence of hemorrhoids in the study of Nikpour (2008) was 62/177 (35.0%).
- The incidence of hemorrhoids in the study of Khalid (2011) was 219/ 379 (57.8%).

Polyps

The incidence of hemorrhoids was reported in one study (Muller, 2019).

- The incidence of polyps in the study of Muller (2019) was 60/187 (32.1%).

Pain

None of the included studies reported information regarding the incidence of pain during colonoscopy.

Patient satisfaction

None of the included studies reported information regarding the level of patient satisfaction with a colonoscopy.

Tabel 1: Incidence colonoscopy

	Total N colonoscopy	Advanced adenoma/colorectal carcinoma	Hemorrhoids	Polyps
Koning, 2010	N=97	1/97 (1,03%)	-	33/97 (34,0%)
Lu, 2020	N=194	10/194 (5,0%)	-	-
Muller, 2019	N=187 Adenoma: N=35 No adenoma N=152	1/187 (0,5%)	Total: 130/187 (69,5%) Adenoma: 28/35 (80,0%) No adenoma: 102/128 (67,1%)	60/187 (32,1%)
Nikpour, 2008	N=177	4/177 (2,3%)	62/177 (35,0%)	-
Khalid, 2011	N=379 <40 year: N=248 40-50 year: N=131	17/379 (4,5%) <40 year: 7/248 (2,8%) 40-50 year: 10/131 (7,6%)	219/379 (57,8%) <40 year: - 40-50 year: -	-

Sigmoidoscopy

(Advanced) adenoma/colorectal carcinoma (critical)

The incidence of advanced adenoma/colorectal carcinoma with a sigmoidoscopy was reported in one study (Hussian, 2019).

- The incidence of colorectal carcinoma in the study of Hussian (2019) was 23/318 (7.2%).

Hemorrhoids

The incidence of hemorrhoids with a sigmoidoscopy was reported in one study (Hussian, 2019).

- The incidence of hemorrhoids in the study of Hussian (2019) was 111/318 (34.9%).

Polyps

The incidence of hemorrhoids at sigmoidoscopy was reported in one study (Hussian, 2019).

- The incidence of polyps in the study of Hussian (2019) was 54/318 (17.0%).

Pain

None of the included studies reported information regarding the incidence of pain during a sigmoidoscopy.

Patient satisfaction

None of the included studies reported information regarding the level of patient satisfaction with a sigmoidoscopy.

Level of evidence

Due to the inclusion of non-comparative studies, it is not possible to assess the level of evidence of the literature by GRADE for the outcome measures *advanced adenoma/colorectal carcinoma, hemorrhoids, polyps, pain, and patient satisfaction* with a colonoscopy and/or sigmoidoscopy.

Conclusions

Colonoscopy

(Advanced) adenoma/colorectal carcinoma (critical)

No GRADE	The incidence of advanced adenoma/colorectal carcinoma with a colonoscopy in patients younger than 50 years ranges from 0.5% to 5.0%. <i>Sources: Koning (2010); Lu (2020); Muller (2019); Nikpour (2008); Khalid (2011).</i>
-----------------	--

Hemorrhoids

No GRADE	The incidence of hemorrhoids with a colonoscopy in patients younger than 50 years of age with minor anesthetic blood loss ranged from 35.0% to 80.0%. <i>Sources: Muller (2019); Nikpour (2008); Khalid (2011).</i>
-----------------	--

No GRADE	The incidence of polyps with a colonoscopy in patients younger than 50 years of age with minor blood loss per anum ranges from 21.2% to 34.0%. <i>Sources: Koning (2010); Muller (2019).</i>
-----------------	---

Pain

No GRADE	The outcome measures of pain and patient satisfaction in patients with minor anomalous blood loss were not reported in the included studies. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

Sigmoidoscopy

No GRADE	The incidence of advanced adenoma/colorectal carcinoma with a sigmoidoscopy is 7.2% in patients younger than 50 years of age with minor blood loss per anum. <i>Sources: Hussian (2019)</i>
-----------------	--

No GRADE	The incidence of hemorrhoids with a sigmoidoscopy is 34.9% in patients with minor blood loss per anum. <i>Sources: Hussian (2019).</i>
-----------------	---

No GRADE	The incidence of polyps with a sigmoidoscopy is 17.0% in patients with minor blood loss per anum.
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De multicenter, dubbel-geblindeerde diagnostische accuratesse studie van **Hicks (2021)** (NICE FIT studie) onderzocht of de fecale immunochemische test (FIT) veilig colorectale kanker kan uitsluiten bij patiënten met rectaal bloedverlies. Van de 9822 patiënten die in de studie werden geïncludeerd, werden er 3143 (32,0%) doorverwezen met rectaal bloedverlies. Bij 4,7% van de patiënten met rectale bloedingen was er sprake van een colorectaal carcinoom, terwijl bij 2,7% van de patiënten zonder rectaal bloedverlies sprake was van een colorectaal carcinoom. Fecaal hemoglobine was aantoonbaar bij 44,1% van de patiënten met rectaal bloedverlies en 33,9% zonder rectaal bloedverlies. De sensitiviteit van de FIT-test voor colorectaal carcinoom bij rectaal bloedverlies versus geen rectaal bloedverlies was 98,6% (95% BI 95,2 tot 99,8%). De sensitiviteit voor fecaal hemoglobine >2 µg/g voor patiënten met rectaal bloedverlies was 95,6% (95% BI 91,5 tot 98,1) en 86,3% (95% BI 80,4 tot 90,9) voor fecale hemoglobine >10 µg/g. Concluderend is fecale hemoglobine niet altijd aantoonbaar bij patiënten met rectaal bloedverlies. Zesenvijftig procent van de patiënten had niet-detecteerbare fecale hemoglobine (<2 µg/g) en colorectaal carcinoom was aanwezig in 0,1% van de patiënten. De hoge sensitiviteit van de FIT-test is bruikbaar voor het uitsluiten van een colorectaal carcinoom bij patiënten met rectaal bloedverlies.

De pilotstudie van **D'Souza (2020)** onderzocht de haalbaarheid voor het gebruik van de fecale immunochemische test (FIT) bij symptomatische patiënten met een laag en hoog risico op colorectale kanker. In de studie werd er bij 298 patiënten een fecale immunochemische test afgenomen voorafgaand aan een colonoscopie. Er bleek geen significante variatie te zijn in fecale hemoglobinegehalten ten aanzien van leeftijd, geslacht of etniciteit. De algehele detectiewaarde van colorectale kanker was 100% bij 2 µg/g en 92% bij >10 µg/g. Indien een drempelwaarde voor fecaal hemoglobine voor onderzoek van 2 µg/g (d.w.z. traceerbaar) of 10 µg/g zou zijn gehanteerd, zou het aantal colonoscopieën bij alle symptomatische patiënten met respectievelijk 70% en 84% zijn gedaald. Voor patiënten met een laag risico bleef de sensitiviteit van de fecale immunochemische test voor colorectale kanker bij beide drempelwaarden van 2 µg/g of 10 µg/g 100%, waarbij het aantal colonoscopieën met respectievelijk 80% en 91% werd verminderd. Concluderend toont de studie aan dat de fecale immunochemische test een veelbelovende technologie is die colorectale kanker kan aantonen bij symptomatische patiënten met hoog of laag risico bij een drempelwaarde van detecteerbare fecale hemoglobine.

Patiënten ouder dan 50 jaar met bloedverlies per anum krijgen volgens de NHG-standaard een colonoscopie. Er zijn voornamelijk in de literatuur geen redenen om hier van de NHG-standaard af te wijken. Het is echter de vraag hoe er gehandeld dient te worden bij patiënten onder de 50 jaar die geen risico-indicatoren (veranderd defecatiepatroon, ontlasting vermengd met bloed, afwezigheid perianale afwijkingen, CRC familie <70e jaar) of verdenking op een inflammatoir darmlijden hebben. Hieronder worden de beschikbare literatuur en overwegingen beschreven.

In hoeverre kan men bij patiënten <50 jaar met bloedverlies per anum en hemorroiden zonder risico-indicatoren afzien van colonoscopie?

Bij patiënten met een fissuur, fistel of een anuscarcinoom is bloedverlies per anum meestal niet het enige symptoom, zodat deze discussie zich toespitst op hemorroiden. Er zijn weinig studies die deze vraag direct beantwoorden.

In de studie van Hussian (2019) werd bij 318 patiënten met milde tot matige bloedingen in het onderste maagdarmkanaal (met en zonder diarree) een sigmoidoscopie uitgevoerd. Bij 23 patiënten (7,2%) werd een gevorderd adenoom of CRC gevonden. Hemorroiden werden bij 111 patiënten (34,9%) en poliepen bij 54 patiënten (17,0%) gevonden.

Een retrospectieve, observationele studie (Lu, 2019) die de algehele diagnostische waarde van een colonoscopie onderzocht bij jonge patiënten (≤40 jaar) met helderrood rectaal bloedverlies vond bij 10 patiënten (5,0%) een gevorderd adenoom of CRC.

In de studie van Müller (2019) werd bij één patiënt (0,5%) met een rectale bloeding veroorzaakt door anale problematiek een gevorderd adenoom of CRC geconstateerd. Van de totale studiepoupopatie werden er bij 130 patiënten (69,5%) hemorroiden en bij 60 patiënten (32,1%) poliepen gevonden.

In de studie van Khalid (2011) werd bij 379 patiënten met helderrood rectaal bloedverlies zonder risicofactoren een colonoscopie verricht. Hemorroïden werden gevonden bij 219 patiënten (57.2%), waarvan bij 198 patiënten hemorroïden de enige bevinding waren (52,2%). In de totale populatie werd bij de 248 patiënten <40 jaar (65%) bij 7 (2,8%) een gevorderd adenoom of CRC gevonden, allemaal gelokaliseerd in het distale colon. Bij de patiënten >40 jaar was dit 7%, waarbij één tumor in het proximale colon was gevonden (Khalid, 2011). Het is echter de vraag in hoeverre deze resultaten uit Zuid-Azië geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Nederlandse situatie. In een Nederlandse studie waarin alle patiënten met rectaal bloedverlies en hemorroïden een colonoscopie ondergingen, werden bij 861 (45,1%) patiënten enkel hemorroïden gevonden; bij 1049 (54,9%) patiënten werden hemorroïden plus een additionele vondst gevonden. In totaal hadden 48 (4,7%) patiënten een CRC. Carcinomen en andere colonpathologie werd vaker gezien bij ouderen (Koning, 2010). In deze studie werden patiënten met risicofactoren echter niet geëxcludeerd.

Een Britse studie bij 604 patiënten die een "open acces" diagnostische kliniek bezochten in verband met bloedverlies (alle soorten), toonde dat bij patiënten met hemorroïden (n=159 (26,3%)) bij 2% een CRC aanwezig was (Robertson, 2006). In studie uit Iran werd bij 404 patiënten met rectaal bloedverlies zonder risicofactoren een colonoscopie verricht. Bij 218 (54,2%) werden hemorroïden gevonden (<40 jaar: 62 (35,0%) en >40 jaar 156 (69,3)). In totaal werd bij 6,5% een CRC (<40 jaar: 4 (2,3%); >40 jaar: 22 (9,8%)) en bij 7,5% adenomateuze poliepen gevonden. Slechts bij twee patiënten werd er een laesie in het transversum gevonden, waarbij beide patiënten wel hemorroïden hadden (Nikpour, 2008). Het is in deze studie echter onduidelijk bij hoeveel van de patiënten met hemorroïden een carcinoom gevonden werd.

Een studie in USA bij in een tertiair centrum door eenzelfde endoscopist was de indicatie voor colonoscopie (9098 patiënten) bij 703 (7,7 %) helderrood bloedverlies. Bij deze 703 patiënten werd bij 47 (6,7%) een CRC of een advanced polyp gevonden. Bij de 182 patiënten <50 jaar hadden slechts 3 (1,6) een CRC of een advanced polyp. De plaats van deze bevindingen werd in de studie niet gerapporteerd (Marderstein, 2008).

Koning (2010) keek prospectief naar bijkomende pathologie bij patiënten verwezen voor hemorroïden behandeling. Bij 961 van de 1005 (95%) waren hemorroïden aanwezig. Bij acht patiënten werd een maligniteit gevonden, allen ouder dan 40 jaar. Zij suggereren een sigmoïdoscopie boven het 40e jaar. In hoeverre er alarmsymptomen aanwezig waren en wat de locatie was bij deze acht patiënten wordt niet helemaal duidelijk (Vening, 2010).

Al deze studies laten zien dat de kans dat een patiënt met minimaal helderrood bloedverlies en hemorroïden onder de 50 jaar en vooral onder de 40 jaar een (rectaal) CRC heeft als oorzaak van rectaal bloedverlies, uitermate klein is.

Het voorkomen van een colorectaal carcinoom onder het 50^e jaar volgens gegevens van het NKI in 2020 bedraagt 700, waarvan bijna 400 tussen de 45 en 50 jaar. De vigerende richtlijn uit de NHG-standaard waarbij de leeftijdsgrens van 50 wordt gehanteerd is uit februari 2017.

De werkgroep is daarom van mening dat bij persisterend bloedverlies, waarbij er na behandeling geen effect optreedt en er geen sprake is van aanwezigheid van risicofactoren, ook een colonoscopie dient te krijgen. Patiënten met een leeftijd <45 jaar waarbij andere risico-indicatoren ontbreken, komen niet in aanmerking om standaard aanvullende diagnostiek in te zetten om CRC uit te sluiten.

Daarnaast zijn er situaties waarbij aanvullende diagnostiek zeer wenselijk kan zijn. Bij sommige patiënten treedt na behandeling van hemorroïden geen verbetering in de klachten op (zie ook de module behandelalgoritme hemorroïden). Bij deze patiënten moet zeker opnieuw worden overwogen colonoscopie in te zetten. In alle gevallen moet de mogelijke winst van het inzetten van aanvullende diagnostiek worden afgewogen tegen de mogelijk nadelige effecten, die overigens minimaal zijn, zeker bij de jongere patiënt.

Een colonoscopie heeft een geringe kans op complicaties. Het risico op een ernstige complicatie (perforatie, nabloeding) is 0,02%. Factoren die het risico op deze complicaties verhogen zijn: instrumentatie (poliepectomie), stollingsproblemen (bloedingen) en afhankelijk van de soort ingreep is het risico hoger. Patiënten met ASA-klasse 3 tot 4 hebben een verhoogd risico op cardiopulmonale problemen (Church, 2013). Bij patiënten met een verhoogd risico op complicaties bij de colonoscopie (ASA IV) kan overwogen worden om een CT-colografie te doen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het doel is om te voorkomen dat er een colorectaal carcinoom of een inflammatoire darmziekte wordt gemist. Het is dan ook een dringend advies om een colonoscopie te ondergaan.

Bij een colonoscopie wordt het laxeren als onplezierig ervaren. Daarnaast bestaat er, zoals eerder beschreven, altijd een kleine kans op een complicatie. Bij patiënten met een hoog risico op complicaties kan een CT colografie worden overwogen.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten voor een coloscopie zijn standaard en is geen extra kostenpost, omdat deze binnen 'good clinical practice' vallen. Er is geen literatuur aangaande de kosten over specifieke voorkeuren van de patiënt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een coloscopie is een algemeen aanvaard diagnosticum voor onbegrepen rectaal bloedverlies en ook in de preventieve zorg bij het Bevolkingsonderzoek (BVO) op dikke darmkanker en is al geaccepteerd, haalbaar gebleken en geïmplementeerd. Het doen van een colonoscopie tussen de 45 en 50 jaar die voor proctologisch spreekuur verwezen worden is door voortschrijdend inzicht verkregen uit de gegevens van BVO dikke darmkanker en moet als zodanig besproken worden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De richtlijn rectaal bloedverlies is uit 2017 en geeft aan dat beneden het 50^e jaar bij ontbreken van andere risicofactoren buiten het rectaal bloedverlies om, er geen indicatie voor een coloscopie is. Voortschrijdend inzicht uit gegevens van het BVO-darmkanker hebben aangetoond dat er een stijgende tendens is bij patiënten tussen de 45 en 50 jaar. Om die reden adviseren wij een coloscopie ook voor die leeftijdsgroep. De nadelen zijn een extra coloscopie met lavage en een minimaal risico op een complicatie. Het voordeel is het uitsluiten van een colorectaal carcinoom en het kunnen behandelen van een (pre) maligne aandoening middels poliepectomie (poliep) of een operatie (maligniteit). Een onderzoek op fecaal occult bloed vervangt nooit een coloscopie.

Aanbevelingen

Voor patiënten jonger dan 50 jaar met bloedverlies per anum zonder risico-indicatoren voor CRC* kan colonoscopie achterwege worden gelaten (volgens de vigerende de NHG standaard uit 2017).

Voor patiënten jonger dan 50 jaar met bloedverlies per anum, met risico-indicatoren voor CRC* dient een colonoscopie verricht te worden (gelijk aan de NHG standaard).

Bij persisterend bloedverlies per anum, na behandeling voor proctologische aandoeningen, dient in samenspraak met de patiënt een colonoscopie overwogen te worden.

Bij patiënten met een hoog risico op complicaties bij een colonoscopie dient individueel afgewogen te worden of een colonoscopie verricht moet worden ter uitsluiting van CRC of een hoog-risico adenoom (HRA). Zo nodig kan voor een CT colografie gekozen worden.

*Risico-indicatoren voor CRC bij patiënten met bloedverlies per anum (veranderd defecatiepatroon, ontlasting vermengd met bloed, afwezigheid perianale afwijkingen en intra-anaale afwijkingen, CRC-familie).

Zie ook het stroomdiagram bij de aanverwante producten van deze module.

* Bij verdenking op andere pathologie zie de betreffende richtlijn.

Kennislacunes

Wanneer is er een indicatie voor een colonoscopie bij patiënten met (gering) bloedverlies per anum?

Literatuur

Hussian, S. S. A. (2019). Role of sigmoidoscopy in the diagnosis of lower GIT bleeding. *Revista Latinoamericana de Hipertension*, 14(6), 697-701.

Kim NH, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, Jung YS. Should asymptomatic young men with iron deficiency anemia necessarily undergo endoscopy? *Korean J Intern Med*. 2018 Nov;33(6):1084-1092. doi: 10.3904/kjim.2016.421. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29294595; PMCID: PMC6234398.

Lai PY, Chan KW, Wong CK, Meng W, Luk W. Can the colour of per-rectal bleeding estimate the risk of lower gastrointestinal bleeding caused by malignant lesion? *Int J Colorectal Dis*. 2016 Feb;31(2):335-42. doi: 10.1007/s00384-015-2414-4. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26519152.

Lu R, Kassim T, Dave D, Klair JS, Ashfaq M, Chandra S, Murali AR. Diagnostic Yield of Colonoscopy in Young Adults with Lower Gastrointestinal Symptoms in a Multicenter Midwest Cohort. *Dig Dis.* 2020;38(6):484-489. doi: 10.1159/000506073. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32088711.

Muller BG, Contu PC, Tarta C, Lazzaron AR, Ghezzi TL, Damin DC. Young patients with benign anal diseases and rectal bleeding: should a colonoscopy be performed? *Int J Colorectal Dis.* 2019 Dec;34(12):2069-2073. doi: 10.1007/s00384-019-03425-9. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31707558.

NHG standaard rectaal bloedverlies: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/rectaal-bloedverlies> (2017)

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen	< 1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Promoten verschijnen nieuwe richtlijn Proctologie	Werkgroepleden en Kennisinstituut. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde	Geen.

Module 2: Behandelalgoritme symptomatiche hemorroiden

Link richtlijndatabase:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/proctologie/behandelalgoritme_symptomatiche_hemorroiden.html

Toelichting

Deze module is reeds geautoriseerd door de betrokken partijen en komt uit de richtlijn Proctologie van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH, 2015). **Deze module is niet herzien.**

Module 3: Behandeling voor getromboseerde hemorroiden

Link richtlijndatabase:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/proctologie/behandeling_voor_getromboseerde_hemorroiden.html

Toelichting

Deze module is reeds geautoriseerd door de betrokken partijen en komt uit de richtlijn Proctologie van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH, 2015). **Deze module is niet herzien.**

Module 4: Profylactische behandeling getromboseerde hemorroiden

Link richtlijndatabase:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/proctologie/profylactische_behandeling_getromboseerde_hem.html

Toelichting

Deze module is reeds geautoriseerd door de betrokken partijen en komt uit de richtlijn Proctologie van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH, 2015). **Deze module is niet herzien.**

Module 5: Perianale fistels

Uitgangsvraag

Wat is de beste chirurgische behandeling voor perianale fistels?

Inleiding

De herziening van de module 'perianale fistels' is deels gebaseerd op de recent verschenen [ESCP-richtlijn](#) perianale fistels in overleg met de ESCP-richtlijn commissie, waar indien nodig aanpassingen zijn gemaakt voor de Nederlandse praktijksituatie. Waar nodig wordt in deze module verwezen naar de [ESCP-richtlijn](#) perianale fistels.

Bij de chirurgische behandeling van perianale fistels wordt altijd een compromis gezocht tussen de kans van slagen van de operatie en de kans op een verminderde continentie door de ingreep. Afhankelijk van de complexiteit van de fistel en de hoeveelheid externe sfincter betrokken bij het fistelcomplex wordt de kans op een verminderde continentie groter en de kans van slagen van de meeste behandelmethode lager. De simpele fistel wordt gedefinieerd als de fistel die intersfincterisch verloopt, of die door het onderste één-derde deel van de externe anale sfincter verloopt (laag transsfincterisch). Voor deze fistels is het uitvoeren van een fistu/otomie de gouden standaard. De complexe fistel wordt gekenmerkt als een fistel die door het bovenste twee-derde van de externe anale sfincter verloopt, meerdere fistelgangen bezit, een hoefijzervormig beloop heeft of ontstaan is door atypische oorzaken (Crohn, HIV, tuberculose, bestraling). De atypische fistels worden hier buiten beschouwing gelaten. Tevens kunnen anterieure fistels bij vrouwen als complex worden beschouwd (aangezien het sfinctercomplex bij vrouwen aan de voorzijde kort is en derhalve een fistu/otomie tot een onverantwoorde hoeveelheid sfincterschade kan leiden). De modules in de huidige richtlijn van perianale fistels, waarin de seton met fibrinelijm of anale plug wordt vergeleken is komen te vervallen, omdat deze technieken (anale plug en fibrine lijm) een zeer lage succes kans hebben en in de dagelijkse praktijk niet worden toegepast. Voor het stroomschema wordt verwezen naar de [ESCP guideline](#).

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

- What is the best surgical treatment for simple perianal fistulas?
- What is the best surgical treatment for complex perianal fistulas?

Simple perianal fistulas

P: Patients with simple perianal fistulas.

I*: Fistulotomy; fistulectomy; ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT); laser therapy.

C: Any other surgical method.

O: Surgical success (healing rate); fecal (in)continence.

*Fibrin glue is no longer included in the PICO-acronym. Application of the fibrin glue is always accompanied by curettage or excochleation of the fistula. Therefore, this treatment is performed under locoregional or general endotracheal anesthesia. The consequence is that this treatment also entails considerable costs and investment of time and effort (on the part of the patient). Further, due to the very low cure rate, the use of fibrin glue in the treatment of perianal fistulas can now be considered abandoned.

The following comparisons were included in the analysis of the literature for simple perianal fistulas:

1. Fistulectomy versus fistulotomy
2. LIFT versus fistulotomy
3. Fistulotomy versus fistulotomy with marsupialization

Complex perianal fistulas

P: Patients with complex perianal fistulas.

I*: Fistulotomy; fistulectomy; ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT); laser therapy.

C: Any other surgical method.

O: Surgical success (healing rate); fecal (in)continence.

The following comparisons were included in the analysis of the literature for complex perianal fistulas:

1. LIFT versus cutting seton
2. LIFT versus advancement flap
3. Fistulotomy versus fistulectomy with direct sphincter repair
4. Laser therapy

Relevant outcome measures

The guideline development group considered surgical success (healing rate) as a critical outcome measure for decision making; and incontinence as an important outcome measure for decision making.

The workgroup defined a threshold of 10% for continuous outcomes and a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 17 February 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 315 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) regarding surgical treatment in patients with perianal fistula. Twenty-four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twenty studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Two studies reporting on simple perianal fistulas and two studies reporting on complex perianal fistulas. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

5.1 Sfinctersparende en niet-sfinctersparende procedures voor simpele perianale fistels

Summary of literature

Description of studies

The systematic review of **Litta (2021)** assessed the surgical treatment of simple anal fistulas by sphincter-cutting and sphincter-sparing techniques. Litta (2021) searched PubMed, Cochrane, and Google Scholar for published studies between 1990 and April 2020. Litta (2021) included studies that provided any number of cases analyzing any surgical treatment for simple anal fistulas as defined by commonly adopted guidelines. Litta (2021) identified 66 studies. Twenty-eight studies were prospective studies, nineteen studies were retrospective studies, and thirteen studies were randomized controlled trials. For this review, we only included the thirteen randomized controlled trials, in which 1348 patients were involved (Anan, 2019; Chalya and Mabula, 2013; Ganesan, 2017; Ho, 1998; Jain, 2012; Kamal, 2012; Mittal, 2018; Nazeer, 2012; Saber, 2016; Sahakitrungruang, 2011; Shahbaz, 2002; Shahid, 2017; Sheikh, 2015). The reported outcome measures in the study were surgical success (healing rate) and continence.

The meta-analysis of randomized clinical trials of **Xu (2016)** evaluated the efficacy of fistulectomy compared to fistulotomy in patients with low anal fistula. Xu (2016) searched Medline, EMBASE, Cochrane Library and Google. Xu (2016) included all randomized controlled trials, which compared fistulotomy with fistulectomy treatment methods for low anal fistula, and which reported operative time, healing time, complications, recurrence, and incontinence. Studies regarding patients with complex anal fistula in terms of: intestinal tuberculosis, Crohn's disease or infected with HIV who were treated by fistulotomy/fistulectomy and patients undergoing additional procedure along with fistulotomy/fistulectomy were excluded from the study. Six randomized controlled trials, in which 565 patients were involved, met the inclusion criteria of this guideline (Bhatti, 2011; Fatima, 2011; Filingeri, 2004; Kronborg, 1985; Nazeer, 2012; Sheikh and Shukr, 2015). The reported outcome measure in the study was incontinence.

5.1.1 Fistulectomy versus fistulotomy

Results

Surgical success (healing rate)

Success (healing rate) for fistulectomy versus fistulotomy was reported in six studies retrieved from the systematic review of Litta (2021) (Ganesan, 2017; Kamal, 2012; Mittal, 2018; Nazeer, 2012; Saber, 2016; Sheikh, 2015) and three studies from the systematic review of Xu (2016) (Bhatti, 2011; Gafar, 2013; Kronborg, 1985). Both Litta (2021) and Xu (2016) did not provide a specific definition of the outcome surgical success (healing rate). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of surgical success (healing rate) in the fistulectomy group was 447/480 (93.1%), compared to 442/466 (94.8%) in the fistulotomy group. This resulted in a pooled relative risk (RR) of 1.00 (95% CI 0.97 to 1.03), not favoring any of the treatments. This was not considered as a clinically relevant difference.

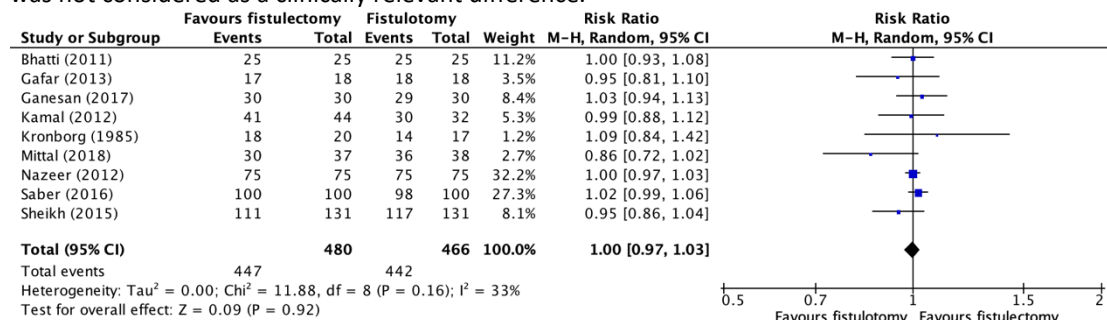


Figure 1. Forest plot showing the comparison between fistulectomy relative to fistulotomy for surgical success (healing rate). Pooled risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Incontinence

Incontinence was reported in three studies retrieved from the systematic review of Litta (2021) (Ganesan, 2017; Kamal, 2012; Mittal, 2018) and in four studies retrieved from the systematic review of Xu (2016) (Bhatti, 2011; Filingeri, 2004; Kronborg, 1985; Nazeer, 2012). Litta (2021) defined incontinence as major incontinence. Xu (2016) defined incontinence as faecal incontinence. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled incidence in the fistulectomy group was 3/229 (1.3%), compared to 1/227 (0.4%) in the fistulotomy group. This resulted in a pooled risk difference (RD) of 0.00 (95% CI -0.02 to 0.02), not favoring any of the treatments. This was not considered as a clinically relevant difference.

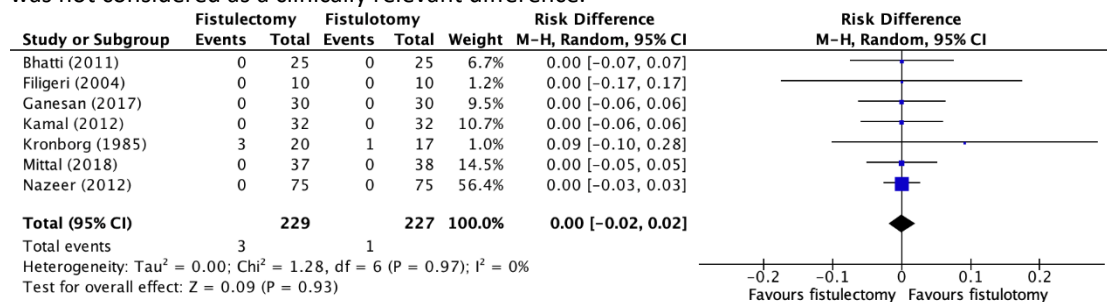


Figure 2. Forest plot showing the comparison between fistulectomy relative to fistulotomy for incontinence. Pooled risk difference, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Level of evidence

Surgical success (healing rate)

Fistulectomy versus fistulotomy - The level of evidence regarding the outcome measure surgical success (healing rate) comes from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of a lack of blinding (risk of bias, -1), conflicting study results (inconsistency, -1) and heterogeneity in the study results (heterogeneity, -1). The level of evidence is *very low*.

Incontinence

Fistulectomy versus fistulotomy - The level of evidence regarding the outcome measure surgical success comes from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of a lack of blinding (risk of bias, -1) and the small number of events (imprecision, -2). The level of evidence is *very low*.

Conclusions

Surgical success (healing rate)

Very low GRADE	Fistulectomy may result in little to no difference in surgical success (healing rate) when compared with fistulotomy in patients with simple perianal fistulas. However, the evidence is very uncertain. <i>Sources: Litta (2021) ((Ganesan, 2017; Kamal, 2012; Mittal, 2018; Nazeer, 2012; Saber, 2016; Sheikh, 2015); Xu (2016) ((Bhatti, 2011; Gafar, 2013; Kronborg, 1985).</i>
---------------------------	--

Incontinence

Very low GRADE	Fistulectomy may result in little to no difference in incontinence when compared with fistulotomy in patients with simple perianal fistulas. However, the evidence is very uncertain. <i>Sources: Litta (2021) (Ganesan, 2017; Kamal, 2012; Mittal, 2018); Xu (2016) (Bhatti, 2011; Filingeri, 2004; Kronborg, 1985; Nazeer, 2012).</i>
---------------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de vergelijking van fistulectomie met fistulotomie voor simpele perianale fistels rapporteerden negen studies informatie over de cruciale uitkomst 'chirurgisch succes (genezingspercentage)' en zeven studies rapporteerden data over 'incontinentie'. De literatuur liet geen klinisch relevant verschil in chirurgisch succes (genezingspercentage) voor de vergelijking van behandeling met een fistulectomie ten opzichte van een fistulotomie zien (gepoolde RR 1,00; 95% BI 0,97 tot 1,03). Er werd ook geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de twee behandelingen voor incontinentie. Het niveau van bewijs voor beide uitkomsten werd beschouwd als 'zeer laag'.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Omdat het uitvoeren van een fistulectomie omslachtiger is dan het uitvoeren van een fistulotomie en geen extra voordelen lijkt te hebben, kunnen patiënten de voorkeur hebben voor fistulotomie in plaats van een fistulectomie bij een operatie waarbij het fisteltraject gekliefd wordt.

Kosten (middelenbeslag)

Er wordt geen verschil in kosten verwacht tussen deze twee interventies.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er lijken geen problemen te zijn met betrekking tot de haalbaarheid voor implementatie in de klinische praktijk.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Omdat het uitvoeren van een fistulectomie omslachtiger is dan het uitvoeren van een fistulotomie en geen extra voordelen lijkt te hebben, verdient het uitvoeren van een fistulotomie de voorkeur.

Aanbeveling(en)

Verkiez een fistulotomie boven een fistulectomie indien ervoor gekozen wordt een perianale fistel te behandelen door middel van een niet sfinctersparende ingreep.
--

5.1.2 LIFT versus fistulotomy

Results

Surgical success (healing rate)

None of the included studies reported the outcome measure surgical success (healing rate) for LIFT versus fistulotomy for simple anal fistulas.

Incontinence

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for LIFT versus fistulotomy for simple anal fistulas.

Level of evidence

Surgical success (healing rate)

LIFT versus fistulotomy - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure surgical success (healing rate) for simple perianal fistulas.

Incontinence

LIFT versus fistulotomy - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure incontinence for simple perianal fistulas.

Conclusions

Surgical success (healing rate)

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure surgical success (healing rate) in patients with simple anal fistulas. <i>Sources:</i> -
-----------------	--

Incontinence

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure incontinence in patients with simple anal fistulas. <i>Sources:</i> -
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Geen van de geïnccludeerde studies in deze module rapporteerde informatie voor de cruciale uitkomsten 'chirurgisch succes (genezingspercentage)' of 'incontinentie' voor de vergelijking van LIFT met fistu/otomie voor simpele perianale fistels.

Aangezien simpele fistels per definitie veilig kunnen worden behandeld met fistu/otomie (zie module 5.1.1), is er in principe geen plaats voor complexere ingrepen (met lagere succespercentages) zoals LIFT. Bovendien is een LIFT per definitie niet uitvoerbaar bij de meeste eenvoudige (intersfincterische) fistels. Bij lage transsfincterische fistels, waar LIFT technisch haalbaar is, moet de afweging tussen hogere genezingspercentages versus hogere percentages van verminderde continentie na fistu/otomie worden overwogen en met de patiënt worden besproken, bijvoorbeeld bij vrouwen met een laag verloopende, transsfincterische fistel aan de anterieure zijde..

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Aangezien fistu/otomie kan resulteren in een hogere incidentie van kleine beperkingen in continentie, kan LIFT worden besproken als alternatief bij patiënten met lage transsfincterische fistels, waarbij een optimaal functioneel resultaat wenselijk is. Zelfs met het risico op een lagere genezingskans.

Kosten (middelenbeslag)

Er wordt geen verschil in kosten verwacht tussen deze twee interventies.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

LIFT kan technisch lastiger zijn en kan alleen worden toegepast bij bepaalde simpele fistels. Bij patiënten voor wie een optimaal functioneel resultaat van het grootste belang is, zelfs ten koste van een lagere verwachte genezingsgraad, kan deze ingreep na zorgvuldige afweging de voorkeur genieten. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat eenvoudige fistels per definitie adequaat en veilig kunnen worden behandeld met fistu/otomie (zie module 5.1.1). Fistu/otomie moet daarom bij deze patiënten als eerste keus worden beschouwd.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij intersfincterische fistels lijkt het lagere succespercentage van alternatieve therapieën niet op te wegen tegen de uitkomsten van fistu/otomie, waarbij een hoog genezingspercentage kan worden verwacht met zeer acceptabele functionele uitkomsten. Aangezien LIFT technisch niet haalbaar is bij een intersfincterische fistel heeft LIFT bij deze fistels geen meerwaarde en lijkt fistu/otomie de voorkeursbehandeling te zijn.

Bij laag verlopende transsfincterische fistels (onderste één derde van de externe anale sfincter) moet een afweging worden gemaakt, waarbij gekozen moet worden voor ofwel fistu/otomie, waarvan verwacht mag worden dat de kans op genezing het grootst is met een acceptabele kans op minimale verslechtering van de continentie, ofwel LIFT, waarvan op theoretische gronden verwacht mag worden dat de kans op genezing kleiner is, maar waarvan verwacht mag worden dat de functie behouden blijft.

Aanbeveling(en)

Behandel intersfincterische fistels bij voorkeur met fistu/otomie *, tenzij er reeds sprake is van een gestoorde continentie.

Overweeg laag verlopende transsfincterische fistels (fistels die verlopen door het onderste één derde deel van de externe anale sfincter) te behandelen middels fistu/otomie*.

Bespreek bij laag verlopende transsfincterische fistels met de patiënt de lagere slagingskans en de potentiële betere functionele resultaten van sfinctersparende technieken.

*Let hierbij ook op betrokkenheid van de sfincter, risico op incontinentie en verwachting van de patiënt.

5.1.3 Fistulotomy versus fistulotomy with marsupialization

Results

Surgical success (healing rate)

Surgical success (healing rate) for fistulotomy versus fistulotomy with marsupialization was reported in three studies retrieved from the systematic review of Litta (2021) (Ho, 1998; Anan, 2019; Sahakitrungruang, 2011). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of surgical success (healing rate) in the fistulotomy group was 104/107 (97.2%), compared to 105/106 (99.1%) in the fistulotomy plus marsupialization group. This resulted in a pooled relative risk (RR) of 0.98 (95% CI 0.94 to 1.03), in favor of the fistulotomy plus marsupialization group. This was not considered as a clinically relevant difference.

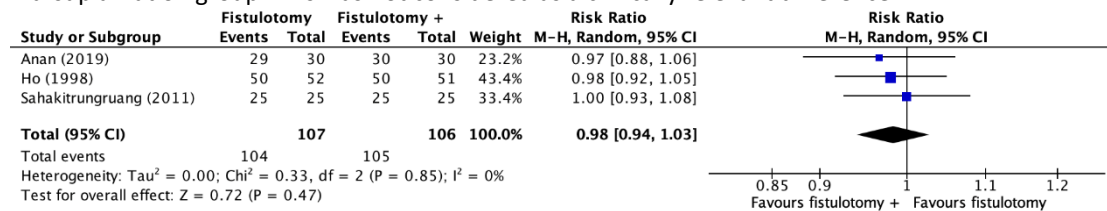


Figure 3. Forest plot showing the comparison between fistulotomy relative to fistulotomy with marsupialization for surgical success (healing rate). Pooled risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Incontinence

The outcome measure incontinence for fistulotomy versus fistulotomy with marsupialization was reported in two studies retrieved from the systematic review of Litta (2021) (Anan, 2019; Sahakitrungruang, 2011). Litta (2021) defined incontinence as major incontinence.

The incidence of incontinence in the study of Anan (2019) was 0/30 (0%) in both the fistulotomy and fistulotomy plus marsupialization group. This resulted in a risk difference of 0.00 (95% CI -0.06 to 0.06). This was not considered as a clinically relevant difference.

The incidence of incontinence in the study of Sahakitrungruang (2011) was 0/25 (0%) in both the fistulotomy and fistulotomy plus marsupialization group. This resulted in a risk difference of 0.00 (95% CI -0.07 to 0.07). This was not considered as a clinically relevant difference.

Level of evidence

Surgical success (healing rate)

Fistulotomy versus fistulotomy with marsupialization - The level of evidence regarding the outcome measure surgical success (healing rate) comes from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence for the following comparisons was downgraded by two levels because of a lack of blinding in the studies (risk of bias, -1) and the small number of events (imprecision, -1). The level of evidence is *low*.

Incontinence

Fistulotomy versus fistulotomy with marsupialization - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence for the following comparisons was downgraded by two levels because of a lack of blinding in the studies (risk of bias, -1) and the small number of events (imprecision, -2). The level of evidence is *low*.

Conclusions

Surgical success (healing rate)

Low GRADE	<p>The evidence suggests that fistulotomy with marsupialization may result in little to no difference in surgical success (wound healing) when compared with fistulotomy in patients with simple perianal fistulas.</p> <p>Sources: Litta (2021) (Ho, 1998; Anan, 2019; Sahakitrungruang, 2011).</p>
------------------	--

Incontinence

Very low GRADE	<p>Fistulotomy may result in little to no difference in incontinence when compared with fistulotomy with marsupialization in patients with simple perianal fistulas, however the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Sources: Litta (2021) (Anan, 2019; Sahakitrungruang, 2011)</i></p>
---------------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de vergelijking van fistu/otomie met fistu/otomie met marsupialisatie voor simpele perianale fistels, rapporteerden drie studies uitkomsten voor de cruciale uitkomst 'chirurgisch succes' en twee studies informatie over 'incontinentie'. De literatuur liet geen klinisch relevant verschil in chirurgisch succes ten gunste van fistu/otomie zien (gepoolde RR van 0,98; 95% BI 0.94 tot 1.03). Er werd ook geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de twee behandelingen voor incontinentie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Er wordt geen verschil in voorkeuren van patiënten verwacht tussen beide interventies.

Kosten (middelenbeslag)

Er wordt geen verschil in kosten verwacht tussen deze twee interventies.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er wordt geen verschil in implementatie verwacht tussen deze twee interventies.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De literatuur toonde geen klinisch relevant verschil voor behandeling met fistu/otomie in vergelijking met fistu/otomie met marsupialisatie bij patiënten met eenvoudige perianale fistels. fistu/otomie met marsupialisatie van de wond kan echter nog steeds gunstig zijn omdat er geen verschillen in patiëntenvoorkeuren, kosten en uitvoering te verwachten zijn.

Aanbeveling(en)

Marsupialisatie van de fistu/otomie wond kan overwogen worden na fistu/otomie voor simpele anale fistels.

5.2 Sfinctersparende en niet-sfinctersparende procedures voor complexe perianale fistels

Summary of literature

Description of studies

The systematic review of **Stellingwerf (2019)** compared ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) procedure with endorectal advancement flap (AF) procedure in patients with cryptoglandular and Crohn's perianal fistulas. Stellingwerf (2019) searched Medline (PubMed) EMBASE (Ovid), and the Cochrane Library up to 13 September 2017. Stellingwerf (2019) included randomized controlled trials, cohort studies, and case series (more than five patients) describing the advancement flap procedure or ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) procedure in patients with high perianal fistula of cryptoglandular and/or Crohn's origin. For this review, patients with Crohn's disease were excluded from the analysis. Studies not reporting success or recurrence rates and length of follow-up, animal studies, reviews, case reports and letters were excluded. Other exclusion criteria were patients aged less than 18 years, those with a stoma, low perianal fistula, rectovaginal and rectourethral fistulas, fistulas without an external opening, and fistulas due to other aetiologies such as malignancy, trauma, or human immunodeficiency virus infection. Combinations of techniques or other variants of the techniques, such as anocutaneous flaps, core-out fistulectomy or dissection of the tract before the actual procedure, were excluded. Stellingwerf (2019) identified 30 studies. Five studies were randomized controlled trials, six studies were prospective cohort studies, and nineteen studies were retrospective cohort studies. Only two randomized controlled trials reporting on cryptoglandular perianal fistulas, in which 109 patients were involved, met the inclusion criteria of this guideline (Madbouly, 2014; Mushaya, 2012). The reported outcome measures in the study were surgical success (healing rate) and incontinence.

The systematic review and meta-analysis of **Balciscueta (2017)** compared rectal advancement flap (RAF), depending upon thickness flap (mucosal, partial, or full thickness) and treatment of the fistulous tract (core-out fistulectomy or curettage). Balciscueta (2017) searched Medline (PubMed, Ovid), the Cochrane Library Database, and Clinicaltrials.gov for published studies between 1985 to December 2015. Balciscueta (2017) included studies that reported information regarding complex anal fistulas of cryptoglandular origin treated with rectal advancement flap. Balciscueta (2017) included 26 studies. One the randomized controlled trial, in which 40 patients were involved, met the inclusion criteria of this guideline (Khafagy, 2010). The reported outcome measure in the study was incontinence.

5.2.1 Cutting seton versus sphinctersaving and non-sphinctersaving alternatives

Results

Surgical success (healing rate)

None of the included studies reported the outcome measure surgical success (healing rate) for cutting seton versus sphinctersaving and non-sphinctersaving alternatives for complex anal fistulas.

Incontinence

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for cutting seton versus sphinctersaving and non-sphinctersaving alternatives for complex anal fistulas.

Level of evidence

Surgical success (healing rate)

Cutting seton versus sphinctersaving and non-sphinctersaving alternatives - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure surgical success (healing rate) for complex perianal fistulas.

Incontinence

LIFT versus fistulotomy - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure incontinence for complex perianal fistulas.

Conclusions

Surgical success (healing rate)

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure surgical success (healing rate) in patients with complex anal fistulas. <i>Sources:</i> -
-----------------	---

Incontinence

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure incontinence in patients with complex anal fistulas. <i>Sources:</i> -
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Helaas zijn er geen gerandomiseerde studies beschikbaar waarin een snijdende seton met sfinctersparende en niet-sfinctersparende technieken voor complexe perianale fistels wordt onderzocht met betrekking tot de cruciale uitkomsten 'chirurgisch succes' of 'incontinentie'. Er zijn verschillende kleine case series beschikbaar (Pekka 1997, Ibister 2001, Chuang-wei 2008, Ege 2013, Rosen 2015, Patton 2015), waarbij heterogeniteit in case selectie en/of techniek en toepassing het erg moeilijk maakt om conclusies te trekken. De enige beschikbare gerandomiseerde studie maakt gebruik van een gemedicineerde seton, waardoor conclusies over het gebruik van niet-gemedicineerde snij-setons onmogelijk zijn (Ho, 2001).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De impact op de levenskwaliteit van pijn, frequente klinische onderzoeken en continentie op de lange termijn is onduidelijk.

Kosten (middelenbeslag)

Op het eerste gezicht lijken snijdende setons een aantrekkelijk alternatief omdat er hoge genezingspercentages lijken te zijn. Ondanks theoretische overwegingen zijn er echter geen vergelijkende onderzoeken beschikbaar die een superioriteit in genezing of functioneel resultaat bevestigen van het gebruik van snijdende setons ten

opzichte van conventionele methoden. Een specifieke overweging bij het gebruik van snijdende setons is de noodzaak van frequente klinische controle om de seton aan te spannen, wat de tevredenheid van de patiënt kan beïnvloeden (lange perioden van pijn en herhaalde klinische beoordeling) en mogelijk belastend is voor de zorgkosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het gebruik van snijdende setons kan resulteren in meer controlemomenten, waar wellicht in sommige centra geen ruimte voor is.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aangezien er geen superioriteit is aangetoond ten opzichte van fistu/otomie of sfinctersparende procedures, en aangezien het gebruik van snijdende setons geassocieerd kan worden met meer postoperatieve pijn en het effect op lange termijn op de functionele uitkomst onduidelijk is, lijkt er geen goede reden te zijn om deze te gebruiken bij de standaardbehandeling van complexe perianale fistels.

Aanbeveling(en)

Pas géén behandeling middels een snijdende seton toe.

5.2.2 LIFT versus advancement flap

Results

Surgical success (healing rate)

The outcome measure surgical success (healing rate) for LIFT versus advancement flap was reported in two studies retrieved from the systematic review of Stellingwerf (2019) (Madbouly, 2014; Mushaya, 2012). Surgical success (healing rate) was defined as no presence of a persisting or recurrent fistula after minimum follow-up of three months. The results were pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of surgical success (healing rate) in the LIFT group was 49/60 (81.7%), compared to 36/49 (73.5%) in the advancement flap group. This resulted in a pooled relative risk (RR) of 1.03 (95% CI 0.88 to 1.20), in favor of the LIFT group. This was not considered as a clinically relevant difference.

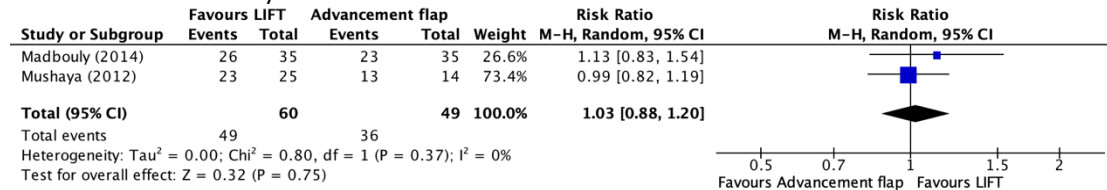


Figure 1. Forest plot showing the comparison between LIFT relative to advancement flap for surgical success (healing rate). Pooled risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Incontinence

The outcome measure incontinence for LIFT versus advancement flap was reported in two studies retrieved from the systematic review of Stellingwerf (2019) (Madbouly, 2014; Mushaya, 2012). Incontinence was defined as fecal incontinence.

The incidence of incontinence in the study of Madbouly (2014) in the LIFT group was 0/35 (0%), compared to 5/35 (14.3%) in the advancement flap group. This resulted in a risk difference (RD) of -0.14 (95% CI -0.27 to -0.02), in favour of the LIFT group. This was considered as a clinically relevant difference.

The incidence of incontinence in the study of Mushaya (2012) in the intervention group was 0/25 (0%), compared to 1/14 (7.1%) in the control group. This resulted in a risk difference (RD) of -0.07 (95% CI -0.23 to 0.09), in favour of the LIFT group. This was not considered as a clinically relevant difference.

Level of evidence

Surgical success (healing rate)

LIFT versus advancement flap - The level of evidence regarding the outcome measure surgical success (healing rate) comes from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence for the following comparisons was downgraded by two levels because of the small number of events and the wide confidence interval crossing the borders of clinical relevance (both imprecision, -2). The level of evidence is *low*.

Incontinence

LIFT versus advancement flap - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence for the following comparisons was downgraded by two levels because of the small number of events and the wide confidence interval crossing the borders of clinical relevance (both imprecision, -2). The level of evidence is *low*.

Conclusions

Surgical success

Low GRADE	The evidence suggests that ligation of intersphincteric fistula tract may result in little to no difference in surgical success (healing rate) when compared with advancement flap in patients with complex perianal fistulas.
------------------	--

Sources: Stellingwerf (2019) (Madbouly, 2014; Mushaya, 2012).

Incontinence

Low GRADE	The evidence suggests that ligation of intersphincteric fistula tract may result in little to no difference in incontinence when compared with advancement flap in patients with complex perianal fistulas. Sources: Stellingwerf (2019) (Madbouly, 2014; Mushaya, 2012).
------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de vergelijking van LIFT met de transanale verschuivingsplastiek (ook bekend als: “MAP”, “Flap”, “endorectale verschuivingsplastiek”, “mucosa verschuivingsplastiek”) voor complexe perianale fistels, rapporteerden twee studies informatie over de cruciale uitkomst 'chirurgisch succes' en twee studies informatie over 'incontinentie'. De literatuur liet geen klinisch relevant verschil in chirurgisch succes ten gunste van LIFT zien (gepoolde RR van 1.03; 95% BI 0.88 tot 1.20). Er werd ook geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de twee behandelingen voor incontinentie. Het niveau van bewijs voor beide uitkomsten werd als 'laag' beschouwd. Toch is er een kleine, consistente hoeveelheid bewijs dat bij patiënten met een fistel een LIFT (indien uitvoerbaar) voordelen kan hebben ten opzichte van de behandeling middels een transanale verschuivingsplastiek. Helaas is door complexiteit, configuratie van de fistel en door eventuele persisterende inflammatie een LIFT niet bij iedere patiënt technisch haalbaar. Het is dus ook niet zo dat bij iedere patiënt met een transsfincterische fistel beide technische opties mogelijk zijn. Het genezingspercentage lijkt vergelijkbaar in de systematische review van de literatuur en de functionele resultaten zijn mogelijk beter.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Afgezien van de theoretische voordelen in het genezingspercentage zoals gerapporteerd voor primaire complexe fistels, zijn er verschillende andere voordelen die bijdragen aan het overwegen van LIFT ten opzichte van een transanale verschuivingsplastiek. De morbiditeit na LIFT is aanzienlijk lager dan die na een transanale verschuivingsplastiek, omdat er aanzienlijk minder dissectie nodig is op het distale rectum en de sfincter. Bovendien is de rectale mucosa (en dus de gevoeligheid) onbeschadigd. Dit kan leiden minder weefselschade en een snellere terugkeer naar een volledig herstel en normaal functioneren. LIFT kan in een niet te verwaarlozen deel van de patiënten wél leiden tot gedeeltelijke genezing, waarbij het transsfincterische deel wel geneest, maar het intersfincterische deel niet (downstaging, downgrading, simplification). In dit geval kan een aanvullende intersfincterische fistu/otomie noodzakelijk zijn.

Kosten (middelenbeslag)

Het is denkbaar dat de noodzaak van wondverzorging en wondverzorgingsmateriaal minder is door de afwezigheid van een grote uitwendige wond. Dit is echter niet onderzocht. Als secundaire fistu/otomie noodzakelijk is, moeten extra kosten en belasting voor de patiënt worden ingeroepen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Beide technieken worden beschouwd als technisch uitdagend. Bovendien moeten chirurgen, vanwege de grote variatie in technieken en gerapporteerde resultaten, beschikken over voldoende ervaring om per type patiënt voldoende de kans op genezing in te schatten.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Aangezien de uitkomsten bij primaire complexe fistels vergelijkbaar lijken te zijn, lijkt LIFT bij patiënten met een fistel waarbij zowel een transanale mucosaverschuivingsplastiek als wel een LIFT overwogen kunnen worden, een logische eerste keuze voor behandeling, omdat de morbiditeit (postoperatieve pijn) lager is. Er worden ook geen significante verschillen gevonden in postoperatieve continence.

Aanbeveling(en)

LIFT dient als ingreep van eerste keuze overwogen te worden voor de behandeling van primaire complexe fistels indien technisch uitvoerbaar.

5.2.3 Fistulotomy versus fistulectomy or fistulotomy with direct sphincter repair (FISR = FIPS)

Results

Surgical success (healing rate)

None of the included studies reported the outcome measure surgical success (healing rate) for fistulotomy versus fistulectomy or fistulotomy with direct sphincter repair for complex anal fistulas.

Incontinence

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for fistulotomy versus fistulectomy or fistulotomy with direct sphincter repair for complex anal fistulas.

Level of evidence

Surgical success (healing rate)

Fistulotomy versus fistulectomy or fistulotomy with direct sphincter repair - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure surgical success (healing rate) for complex perianal fistulas.

Incontinence

Fistulotomy versus fistulectomy or fistulotomy with direct sphincter repair - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure incontinence for complex perianal fistulas.

Conclusions

Surgical success (healing rate)

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure surgical success (healing rate) in patients with complex anal fistulas. <i>Sources:</i> -
-----------------	---

Incontinence

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure incontinence in patients with complex anal fistulas. <i>Sources:</i> -
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Studies die fistu/otomie vergeleken met fistu/ectomie met primaire sluiting waren van observationeel van aard en werden als zodanig uitgesloten van de literatuuranalyse. Om deze observationele studies mee te laten wegen in de uiteindelijk aanbevelingen worden de belangrijkste resultaten beschreven in onderstaande overwegingen.

De observationele studie van Ratto (2015) concludeerde dat fistu/otomie of fistu/ectomie en primaire sfincterplastiek een therapeutische optie kunnen zijn voor complexe anale fistels. De slagingspercentages waren zeer hoog en het risico op postoperatieve fecale incontinentie was lager dan na eenvoudige fistu/otomie. Er zijn goed opgezette onderzoeken nodig om de opname van deze techniek in een behandelingsalgoritme voor de behandeling van complexe anale fistels te ondersteunen.

Seyfried (2018) concludeert dat fistu/ectomie met primaire sfincterreconstructie een haalbare procedure is die resulteert in een laag recidiefpercentage. Behandeling liet uitstekende resultaten zien. Met betrekking tot proximale (hoge) anale fistels is het risico op recidief hoger, maar nog steeds vergelijkbaar met andere technieken die in deze gevallen worden gebruikt. Deze auteurs vinden dat de kans op een wonddehiscentie groter wordt naar mate het percentage van herstelde kringspier groter wordt.

Geen enkele andere procedure heeft betere resultaten laten zien bij transsfincterische fistels. Het lijkt erop dat continentiestoornissen van ondergeschikt belang zijn voor deze patiënten.

Litta (2019) concludeerde dat FIPS wordt geassocieerd met goede genezingspercentages en een hoge patiënttevredenheid, met een laag risico op continetiebeperking in vergelijking met eenvoudige open liggende fistu/otomie of fistu/ectomie en zodoende kan worden beschouwd als een geldige behandelingsoptie voor geselecteerde fistels. De resultaten van dit onderzoek lijken te suggereren dat patiënten die in aanmerking komen voor FIPS, patiënten kunnen zijn met laag- tot mid- verlopende transsfincterische of intersfincterische fistels. Het risico op het ontwikkelen van postoperatieve (voornamelijk lichte) fecale incontinentie bestaat echter en moet tijdens het gesprek met de patiënt worden besproken.

Aguilar-Martinez (2021) concludeerde dat FIPS een goede optie kan zijn voor de behandeling van complexe anale fistels met acceptabele recidief- en incontinentiepercentages. FIPS kan de ideale techniek zijn voor terugkerende fistels bij mannelijke patiënten met laag verlopende fistels en kan worden overwogen bij patiënten met preoperatieve incontinentie, ongeacht de tractushoogte. Hoge en primaire fistels hebben een verhoogd risico op recidief en incontinentie. Patiënten met deze fistels zouden geschikt kunnen zijn voor technieken die de sluitspier in stand houden en dienen zorgvuldig begeleid te moeten worden als FIPS wordt overwogen.

Iqbal (2021), waarin de uitkomsten van FISR onderzocht werden, profiteert van de inclusie van recente onderzoeken met grotere steekproefgrootten en gevalideerde metingen van continetie. Er werd echter aanzienlijke heterogeniteit aangetoond in gepoolde analyses van bijna alle uitkomstmaten, wat te wijten zou kunnen zijn aan heterogene patiëntengroepen en variatie in uitkomstmeting. Dit samen met de tekortkomingen in de rapportage van fistelhoogte, continetie en radiologische beoordeling, betekent dat de resultaten voor continetie en sfincterdehiscentie met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd, vooral bij hoge fistels.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Er wordt geen verschil in voorkeuren van patiënten worden verwacht tussen beide interventies.

Kosten (middelenbeslag)

Omdat veel patiënten te maken kunnen krijgen met problemen met wondgenezing, kan een toename in het gebruik van wondverzorging en wondverzorgingsproducten worden verwacht.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Voor zover de werkgroep bekend, wordt deze techniek in Nederland niet of nauwelijks toegepast. Lange termijnresultaten voor continetie zijn niet beschikbaar, waardoor hier rekening mee gehouden dient te worden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

FISR kan resulteren in een hoge mate van genezing bij patiënten die goed zijn voorgelicht over de risico's van continentiestoornissen. De ideale kandidaat-patiënt en operatietechniek zijn niet duidelijk vastgesteld. Kwaliteit van leven en patiënttevredenheid zijn niet consistent beoordeeld in de beschikbare literatuur. Functionele gegevens voor de lange termijn zijn niet beschikbaar.

Aanbeveling(en)

In ervaren handen kan FISR* of FIPS* overwogen worden bij streng geselecteerde patiënten met een transsfincterische perianale fistel.

*Let hierbij ook op betrokkenheid van de sfincter, risico op incontinentie en verwachting van de patiënt.

5.2.4 Laser therapy

Results

Surgical success (healing rate)

None of the included studies reported the outcome measure surgical success (healing rate) for laser therapy for complex anal fistulas.

Incontinence

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for laser therapy for complex anal fistulas.

Level of evidence

Surgical success (healing rate)

Later therapy - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure surgical success (healing rate) for complex perianal fistulas.

Incontinence

Laser therapy - Due to a lack of relevant literature, it is not possible to perform a GRADE assessment for the level of evidence regarding the outcome measure incontinence for complex perianal fistulas.

Conclusions

Surgical success (healing rate)

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure surgical success (healing rate) in patients with complex anal fistulas. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

Incontinence

No GRADE	Because of a lack of data in the included studies of this guideline, it was not possible to draw any conclusions regarding the outcome measure incontinence in patients with complex anal fistulas. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er kwamen uit de literatuursearch geen gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken naar voren met betrekking tot lasertherapiebehandeling voor complexe perianale fistels. De recent gepubliceerde [ESCP-richtlijn](#) (2023) beschreef verschillende systematische reviews en meta-analyses met betrekking tot lasertherapiebehandeling bij complexe perianale fistels, gebaseerd op observationeel onderzoek. De belangrijkste studies en resultaten worden beschreven.

Elfeki (2020) includeerde zeven studies, waarin 454 patiënten werden geïncludeerd. Drie studies rapporteerden resultaten na laserablatie van het fisteltraject (LAFT) bij cryptoglandulaire anale fistels (Terzi, 2018; Ozturk, 2014; Quaresimini, 2016), waarvan twee studies patiënten met de ziekte van Crohn includeerden (Giamundo, 2015; Wilhelm, 2017), en twee studies specificerden de etiologie van de fistels niet (Donmez, 2017; Laurette, 2018). Elfeki (2020) rapporteerde een algeheel genezingspercentage van 69,7% met een 95% betrouwbaarheidsinterval variërend van 54,4% tot 85,0% bij een gemiddelde follow-up van 23,7 maanden. Elfeki (2020) rapporteerde ook een gewogen gemiddelde van 1,0% incontinentie in de vorm van kleine vervuiling.

Een andere meta-analyse, die alleen case series includeerde (Frountzas, 2020), vond een gepoold genezingspercentage van 63,0% (95% CI 50,0% tot 75,0%), gebaseerd op 69 patiënten met de ziekte van Crohn (9,0%) en cryptoglandulaire anale fistels.

Aangezien het effect van LAFT alleen werd onderzocht in observationele series en bij patiënten met de ziekte van Crohn, werd het niveau van bewijs voor zowel fistelgenezing als incontinentie als zeer laag en indirect beschouwd. Dit betekent dat de literatuur zeer onzeker is over het effect van LAFT bij complexe perianale fistels. Het niveau van bewijs werd als zeer laag beschouwd vanwege ernstige risico's op bias, inconsistentie en imprecisie.

Kosten (middelenbeslag)

Aangezien de aanschaf van laservezels relatief duur is en er specifieke investeringen noodzakelijk zijn om dit type behandeling te kunnen aanbieden, is lasertherapie relatief duur. Aangezien de invloed op de fecale continentie zeer beperkt lijkt te zijn, kan dit als een groot voordeel worden gezien. Dit voordeel is echter alleen de moeite waard als er een serieus en consistent genezingspercentage kan worden bereikt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Lasertherapie is zeer eenvoudig uit te voeren en te implementeren, waardoor haalbaarheid en implementatie geen probleem lijken te zijn voor dit type therapie. Er moet echter op gelet worden dat de implementatie van aanvullende procedures (bijvoorbeeld flappreparatie) de procedure veel gecompliceerder maakt en de resultaten veel moeilijker te interpreteren zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op dit moment is het effect van LAFT alleen onderzocht in observationele series, het niveau van bewijs voor zowel fistelgenezing als incontinentie werd als zeer laag beschouwd. Dit betekent dat het bewijs erg onzeker is over het effect van LAFT bij complexe perianale fistels. Desondanks wordt LAFT, vanwege het gebruiksgemak en de aantrekkingskracht op zowel behandelaars als patiënten, op grote schaal toegepast in Nederland. Aangezien er zeer weinig negatieve effecten zijn gezien of gepubliceerd en de gepubliceerde resultaten (hoewel zeer variabel) verder onderzoek rechtvaardigen, lijkt het er op dit moment op dat lasertherapie kan worden overwogen bij geselecteerde patiënten. Er moet zorgvuldig worden overwogen of de extra kosten van de therapie opwegen tegen de waargenomen voordelen voor de patiënt.

Aanbeveling(en)

Laserbehandeling kan niet worden aan- of afgeraden in de behandeling van perianale fistels.

Literatuur

- Anan, M., Emile, S. H., Elgendy, H., Shalaby, M., Elshobaky, A., Abdel-Razik, M. A., ... & Farid, M. (2019). Fistulotomy with or without marsupialisation of wound edges in treatment of simple anal fistula: a randomised controlled trial. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 101(7), 472-478.
- Balciscueta Z, Uribe N, Balciscueta I, Andreu-Ballester JC, García-Granero E. Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2017 May;32(5):599-609. doi: 10.1007/s00384-017-2779-7. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28247060.
- Bhatti, Y., Fatima, S., Shaikh, G. S., & Shaikh, S. (2011). Fistulotomy versus fistulectomy in the treatment of low fistula in ano. *Rawal Med J*, 36(4), 284-6.
- Filingeri, V., Gravante, G., Baldessari, E., & Casciani, C. U. (2004). Radiofrequency fistulectomy vs. diathermic fistulotomy for submucosal fistulas: a randomized trial. *European review for medical and pharmacological sciences*, 8, 111-116.
- Gafar, A. A. (2013). Fistulotomy versus fistulectomy as a treatment for low anal fistula in infants: a comparative study. *Annals of Pediatric Surgery*, 9(3), 103-107.
- Ganesan, R., Karunakaran, K., & Anandan, H. (2017). A comparative study between fistulotomy and fistulectomy in management of low anal fistulae. *International Surgery Journal*, 4(11), 3665-3669.
- Ho, Y. H., Tan, M., Leong, A. F. P. K., & Seow-Choen, F. (1998). Marsupialization of fistulotomy wounds improves healing: a randomized controlled trial.
- Kamal, Z. B. (2012). Fistulotomy versus fistulectomy as a primary treatment of low fistula in ano. *Iraqi Postgrad Med J*, 11, 510-515.

- Kronborg, O. (1985). To lay open or excise a fistula-in-ano: a randomized trial. *British Journal of surgery*, 72(12), 970-970.
- Litta F, Parello A, Ferri L, Torrecilla NO, Marra AA, Orefice R, De Simone V, Campennì P, Goglia M, Ratto C. Simple fistula-in-ano: is it all simple? A systematic review. *Tech Coloproctol*. 2021 Apr;25(4):385-399. doi: 10.1007/s10151-020-02385-5. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33387100; PMCID: PMC8016761.
- Madbouly KM, El Shazly W, Abbas KS, Hussein AM. Ligation of intersphincteric fistula tract versus mucosal advancement flap in patients with high transsphincteric fistula-in-ano: a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2014 Oct;57(10):1202-8. doi: 10.1097/DCR.000000000000194. PMID: 25203377.
- Mittal, A., Sreeramulu, P. N., Shashirekha, C. A., Dave, P., Srinivasan, D., & Khan, N. A. (2018). Comparative study of surgical management of low fistula-in-ano between fistulotomy & fistulectomy and its outcome. *JMSCR*, 6, 32657-32664.
- Mushaya C, Bartlett L, Schulze B, Ho YH. Ligation of intersphincteric fistula tract compared with advancement flap for complex anorectal fistulas requiring initial seton drainage. *Am J Surg*. 2012 Sep;204(3):283-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.025. Epub 2012 May 19. PMID: 22609079.
- Nazzer, M. A., Saleem, R. I. Z. W. A. N., & Ali, M. A. N. S. A. B. (2012). Better option for the patients of low fistula in ano: fistulectomy or fistulotomy. *Pain*, 6, 888-890.
- Saber, A. (2016). Patients satisfaction and outcome of fistulotomy versus fistulectomy for low anal fistula. *J Surg Spec Issue Gastrointest Surg Recent Trends* 4: 15–19.
- Sahakitrungruang, C., Pattana-Arun, J., Khomvilai, S., Tantiphlachiva, K., Atittharnsakul, P., & Rojanasakul, A. (2011). Marsupialization for simple fistula in ano: a randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 94(6), 699.
- Sheikh, I. A., Shukr, I., Hanif, M. S., Rashid, M. M., Karim, N., & Ateeq, S. (2015). Fistulotomy vs fistulectomy in the treatment of simple low anal fistula of male patients. *PAFMJ*, 65(6), 798-802.
- Stellingwerf ME, van Praag EM, Tozer PJ, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*. 2019 Jan 21;3(3):231-241. doi: 10.1002/bjs5.50129. Erratum in: *BJS Open*. 2020 Feb;4(1):166-167. PMID: 31183438; PMCID: PMC6551488.
- Xu Y, Liang S, Tang W. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing fistulectomy versus fistulotomy for low anal fistula. *Springerplus*. 2016 Oct 6;5(1):1722. doi: 10.1186/s40064-016-3406-8. PMID: 27777858; PMCID: PMC5052239.

Kennislacunes

Geen.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen	< 1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Promoten verschijnen nieuwe richtlijn Proctologie	Werkgroepleden en Kennisinstituut. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde	Geen.

Module 6: Waarde MRI en endo-echo perianale fistels

Link richtlijndatabase:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/proctologie/waarde_mri_en_endo-echo_perianale_fistels.html

Toelichting

Deze module is reeds geautoriseerd door de betrokken partijen en komt uit de richtlijn Proctologie van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH, 2015). **Deze module is niet herzien.**

Module 7: Acute anale fissuren

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling voor acute anale fissuren?

Inleiding

Een acute anale fissuur is waarschijnlijk gerelateerd aan plaatselijk trauma, zoals harde ontlasting of langdurige diarree. Naast bloedverlies is een anale fissuur vaak pijnlijk voor en tijdens de ontlasting en houdt de pijn nog één tot twee uur aan na de ontlasting. De fissuur (zweer) komt meestal voor in de posterieure middellijn van het anale kanaal (80-90%). In 10% van de gevallen bevindt de fissuur (zweer) zich anterieur en in minder dan 1% zijn de fissuren lateraal of multipel. Persistentie is te wijten aan spasme van de interne anale sluitspier. De behandeling van acute anale fissuren is over het algemeen conservatief en bestaat uit middelen die de ontlasting zacht maken, topische zalven of botulinetoxine-injecties. Als een acute fissuur na zes tot acht weken niet genezen is, wordt deze chronisch. Als conservatieve behandeling faalt, is een chirurgische ingreep nodig.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- What is the best treatment for acute anal fissures?
 - What are the (un)beneficial effects of conservative medical treatment in comparison with other conservative medical treatment in patients with acute anal fissures?
 - What are the (un)beneficial effects of conservative medical treatment in comparison with surgical treatment in patients with acute anal fissures?

Relevant outcome measures

The guideline development group considered non-healing of the fissure and incontinence as critical outcome measures for decision making; and pain as an important outcome measure for decision making.

For all outcome measures, the workgroup considered a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes, and 10% difference for continuous outcomes as a clinically relevant difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 24 February 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 142 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials. Four studies regarding acute anal fissures were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one study was excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Finally, three studies regarding acute anal fissures were included. Secondly, an update of the literature was performed. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 24th of February 2021 until the 17th of April 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 76 extra hits. Three studies regarding acute anal fissures were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, two studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). One extra study was included added to the literature analysis of acute anal fissures.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature for acute anal fissures. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of the literature

Description of studies

Akinci (2020) described a prospective randomized controlled trial that aimed to compare the effect of 0.2% glyceryl trinitrate with 0.5% topical nifedipine in patients with acute anal fissures. Patients diagnosed with acute anal fissures were included and randomly divided in two equally distributed groups. Patients with chronic

anal fissure, inflammatory bowel disease, hemorrhoid, tuberculosis, anal cancer, history of anal surgery, pregnant and lactating patients, patients under the age of eighteen years, and patients who did not want to enroll in the study were excluded. The first group was treated with 0.2% glyceryl trinitrate. The second group was treated with 0.5% topical nifedipine. The maximum length of follow-up was 21 days. The reported outcome measure in the study was recovery.

The randomized controlled trial of **Akhtar (2016)** compared the frequency of healing in patients with acute anal fissure undergoing lateral internal sphincterotomy versus medical management with glyceryl trinitrate 0.2% cream. Patients with acute anal fissures either male or female having age from 20 to 60 years were included and randomly divided in two equally distributed groups. Patients with recurrent anal fissure (assessed on history and physical examination), external or internal hemorrhoids (assessed on history, physical examination and proctoscopy), patients with chronic anal fissure (assessed on history and physical examination), patients with sentinel pile (assessed on history and physical examination), patients treated by Hakeems (acids, corrosive) assessed on history and physical examination and parturition trauma (assessed on history and physical examination) were excluded. The first group underwent lateral internal sphincterotomy. The second group were treated with 0.2% glyceryl trinitrate cream. The maximum length of follow-up was six weeks. The reported outcome measure in the study was recovery.

The quasi-experimental study of **Farooq (2012)** compared the efficacy of surgical sphincterotomy with chemical sphincterotomy in patients with acute anal fissures. Patients with acute anal fissures between twenty and 50 years of age were included in the study and divided in two equal groups. Patients with other anal pathology (i.e., inflammatory bowel diseases, hemorrhoids, anal fistula, or anal abscess), cardiac patients, pregnant or planning to be pregnant patients were excluded. The first group was treated with chemical sphincterotomy on the basis of outdoor patients' department and advised to apply 0.2% glyceryl trinitrate ointment locally three to four times daily along with sitz bath and stool softeners for the period of six weeks. The second group was treated with lateral internal sphincterotomy (surgical sphincterotomy) under spinal or general anesthesia according to patients or anesthetist preference. Three doses of antibiotic [Ceftriaxone (Rocephen) 500 milligram BD diluted in five milliliter of distal water IV, and Metronidazole (Flagyl Rohne-toune) 500 milligram TDS into IV in 100 milliliter solution form] were given during their hospital stay and two doses of injectable analgesia [Inj. Diclofenac sodium (Voren Yungshin) 75 milligram BD I/M in three milliliter solution] were given. They were advised to take a hot sitz bath along with stool softener [syrup Lactulose (Duphalac Highnoon) ten milligram is fifteen milliliter] twice daily. They were examined on the second postoperative day during their hospital stay and followed up at the end of first week, third week, sixth week and after three months. The reported outcomes in the study were recovery and incontinence.

The prospective, randomized, controlled trials of **Hassan (2022)** investigated the effect of 0.2% glyceryl trinitrate ointment in comparison to 2% diltiazem hydrochloride gel in patients with acute, anal fissures. In total, 112 patients were included and randomly assigned to one of the treatments. The length of follow-up was eight weeks. No patients were lost to follow-up. Hassan (2022) reported non-healing of the fissure.

7.1 Conservative treatment versus conservative treatment or placebo

7.1.1 Glyceryl trinitrate (GTN) versus topical nifedipine

Results

Non-healing of the fissure (critical)

One study compared GTN with topical nifedipine in patients with acute anal fissures (Akinci, 2020). The incidence of non-healing of the fissure in the GTN group was 18/50 (36.0%), compared to 7/50 (14%) in the topical nifedipine group. RR 2.57 (95% CI 1.18 to 5.61), favoring the topical nifedipine group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence in patients who were treated with GTN versus topical nifedipine.

Pain (important)

One study compared GTN with topical nifedipine in patients with acute anal fissures (Akinci, 2020). Akinci (2020) reported the Visual Analogue Scale for the mean postoperative pain score at 21 days follow-up. The mean (SD) postoperative pain score in the study of Akinci (2020) in the GTN group was 2.92 (1.75), compared to 1.54 (1.43) in the topical nifedipine group. MD 1.38 (95% CI 0.75 to 2.01), favoring the topical nifedipine group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus topical nifedipine - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of unclear allocation sequence, lack of blinding (both risk of bias) and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus topical nifedipine - None of the included studies reported information regarding incontinence for the comparison of glyceryl trinitrate (GTN) versus topical nifedipine. Therefore, the level of evidence could not be graded.

Pain

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus topical nifedipine - The level of evidence regarding the outcome measure pain comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of lack of blinding (risk of bias), wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate on non-healing of the fissure compared to topical nifedipine in patients with acute anal fissure. <i>Sources: Akinci (2020).</i>
-----------------------	--

Incontinence (critical)

No GRADE	None of the studies reported the outcome incontinence for conservative treatments compared to other conservative treatments.
-----------------	--

	<i>Sources: -</i>
--	-------------------

Pain (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate on pain compared to topical nifedipine in patients with acute anal fissure. <i>Sources: Akinci (2020).</i>
---------------------------	--

7.1.2 Glyceryl trinitrate (GTN) versus diltiazem

Results

Non-healing of the fissure (critical)

One study compared GTN with diltiazem in patients with acute, anal fissures (Hassan, 2022). The incidence of non-healing of the fissure in the GTN group was 17/52 (32.7%), compared to 10/60 (16.7%) in the diltiazem group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 1.96 (95% CI 0.99 to 3.90), in favor of diltiazem. This was considered as a clinically relevant difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence in patients who were treated with GTN versus diltiazem.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain in patients who were treated with GTN versus diltiazem.

Level of evidence

Non-healing of the fissure

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus diltiazem - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of a lack of blinding (risk of bias) and the wide confidence interval crossing the upper boundary of clinical relevance (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus diltiazem - None of the included studies reported information regarding incontinence for the comparison of glyceryl trinitrate (GTN) versus diltiazem. Therefore, the level of evidence could not be graded.

Pain

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus diltiazem - None of the included studies reported information regarding pain for the comparison of glyceryl trinitrate (GTN) versus diltiazem. Therefore, the level of evidence could not be graded.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate on non-healing of the fissure compared to diltiazem in patients with acute anal fissures. <i>Sources: Hassan (2022).</i>
---------------------------	--

Incontinence (critical)

No GRADE	None of the studies reported the outcome incontinence for glyceryl trinitrate on incontinence compared to diltiazem in patients with acute anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

Pain (important)

No GRADE	<p>None of the studies reported the outcome incontinence for glyceryl trinitrate on pain compared to diltiazem in patients with acute anal fissures.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	--

7.2 Conservative treatment versus surgical treatment

7.2.1 Glyceryl trinitrate (GTN) versus lateral internal sphincterotomy (LIS)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Two studies compared GTN with LIS in patients with acute anal fissures (Akhtar, 2016; Farooq, 2012). The incidence of non-healing of the fissure in the study of Akhtar (2016) in the GTN group was 18/47 (38.3%), compared to 6/47 (12.8) in the LIS group. RR 3.00 (95% CI 1.31 to 6.89), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

The incidence of non-healing of the fissure in the study of Farooq (2012) in the GTN group was 18/50 (36%), compared to 0/50 (0%) in the LIS group. RR 37.00 (95% CI 2.29 to 597.64), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

One study compared GTN with surgical sphincterotomy in patients with acute anal fissures (Farooq, 2012). Farooq (2012) defined incontinence as flatus incontinence. The incidence of incontinence in the GTN group was 0/50 (0%), compared to 5/50 (10%) in the LIS group. RR 0.09 (95% CI 0.01 to 1.60), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Pain (important)

One study compared GTN with LIS with surgical sphincterotomy in patients with acute anal fissures (Farooq, 2012). Farooq (2012) reported the incidence of no pain, mild pain, moderate pain, and severe constant pain.

- The incidence of no pain in the study of Farooq (2012) in the GTN group was 1/50 (2.0%), compared to 1/50 (2.0%) in the LIS group. RR 1.00 (95% CI 0.06 to 15.55), not favoring any of the groups.
- The incidence of mild pain in the GTN group was 3/50 (6.0%), compared to 2/50 (4.0%) in the LIS group. RR 1.50 (95% CI 0.26 to 8.60), favoring the LIS group.
- The incidence of moderate pain in the GTN group was 20/50 (40.0%), compared to 22/50 (44.0%) in the LIS group. RR 0.91 (95% CI 0.57 to 1.44), favoring the GTN group.
- The incidence of severe constant pain in the GTN group was 26/50 (52.0%), compared to 25/50 (50.0%) in the LIS group. RR 1.05 (95% CI 0.71 to 1.53), favoring the LIS group.

None of these differences were considered as clinically (for the patient) important differences.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus lateral internal sphincterotomy (LIS) - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of lack of blinding (risk of bias), wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, conflicting results, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of lack of blinding (risk of bias), wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate on non-healing of the fissure compared to lateral internal sphincterotomy in patients with acute anal fissures. <i>Sources: Akhtar (2016); Farooq (2012).</i>
---------------------------	---

Incontinence (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate on incontinence compared to lateral internal sphincterotomy in patients with acute anal fissures. <i>Sources: Farooq (2012).</i>
---------------------------	--

Pain (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate on pain compared to lateral internal sphincterotomy in patients with acute anal fissures. <i>Sources: Farooq (2012).</i>
---------------------------	--

Overwegingen– van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en kwaliteit van het bewijs

Sinds 2015 wordt aanbevolen om acute fissuren te behandelen met conservatieve therapie (in de vorm van zalf, dieetadviezen en/of laxantia). Diltiazem 2% (twee tot drie keer daags, zes weken lang) is dan aan te bevelen in het kader van therapietrouw. Eventueel kan ook gekozen worden voor ISDN-zalf 1% (vijf tot zes keer daags intra-anaal, zes weken lang). Er is geen indicatie voor chirurgische ingreep bij acute fissuren.

Op basis van de conclusies uit de literatuursamenvatting van zowel de cruciale (geen genezing van de fissuur en incontinentie) als belangrijke uitkomstmaat (pijn) kan niet met zekerheid worden gezegd welke interventie in de meeste heling van de fissuur, minste incontinentie en minste pijn resulteert. Dit heeft er vooral mee te maken dat de studies een verhoogd risico op bias hebben en de trials die dit onderzocht hebben maar een klein aantal patiënten includeren, tezamen met een korte (maximaal zes weken) follow up.

Het is zoals altijd nodig om dit grondig uit te zoeken in een grote trial maar deze is ook in deze nieuwe literatuursearch niet te vinden.

Belangrijk is dat waarschijnlijk 90% van de acute fissuren spontaan geneest, zonder enige interventie en zonder dat beoordeling van een specialist plaats heeft gevonden (Farooq 2012). Alle gepubliceerde onderzoeken naar acute fissuren zijn in ziekenhuissetting verricht waarvoor al een selectie heeft plaats gevonden.

De werkgroep is van mening dat, ondanks een substantieel risico op falen van de therapie en progressie naar chronische kenmerken, topicale therapie kan worden toegepast in de behandeling van acute fissuren (Farooq, 2012; Ahktar, 2016; Akinci, 2020).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Diltiazem (calciumantagonist) crème verdient de voorkeur aangezien deze maar twee tot driemaal daags hoeft te worden aangebracht en minder vaak hoofdpijn als bijwerking geeft (Nelson, 2012). Er wordt geadviseerd alleen chirurgische behandeling toe te passen bij patiënten met een refractaire fissuur na lokale therapie voor minimaal zes weken. Een vezelrijk dieet lijkt de recidiefkans op een (acute) fissuur te verkleinen.

Kosten (middelenbeslag)

Voor het kostenaspect verwijzen we graag naar de overwegingen van de chronische fissuren.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Voor de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie verwijzen we graag naar de overwegingensectie van de chronische fissuren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij de behandeling van een acute fissura ani is het noodzakelijk een soepele/zachte ontlasting te hebben en de patiënten dieetadviezen mee te geven. Van belang is de pijnklachten te verminderen en heling van de fissuur te bevorderen zodat ook het bloedverlies stopt. Het gebruik van zalven heeft de voorkeur boven een LIS om zo kans op soiling of incontinentie te voorkomen op langere termijn. Het gebruik van botox heeft geen plaats in de behandeling van acute fissuren.

Aanbeveling(en)

Start met basistherapie in de vorm van leefstijl- en dieetadviezen*, aangevuld met laxantia ten behoeve van het verzachten van de ontlasting.

Overweeg het gebruik van diltiazem 2% (crème of gel, zes weken, twee tot drie keer daags).

Voer geen chirurgische ingreep uit bij acute fissuren.

Zie eveneens stroomdiagram in bijlage onder 'chronische fissuren'.

** Voldoende bewegen, voldoende water drinken.*

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen	< 1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Promoten verschijnen nieuwe richtlijn Proctologie	Werkgroepleden en Kennisinstituut. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde	Geen.

Module 8: Chronische anale fissuren

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling voor chronische anale fissuren?

Inleiding

Deze richtlijn behandelt de behandeling van benigne, ongecompliceerde fissura ani. Atypische fissuren (ten gevolge van M. Crohn, infectieuze oorzaken of maligniteit) worden buiten beschouwing gelaten maar moeten wel meegenomen worden in de differentiaaldiagnose als een patiënt zich presenteert.

De breed geaccepteerde definitie van een anale fissuur is een radiaire (ischemische) ulceratie van het anoderm, distaal van de linea dentata en meestal posterieur gelegen (80 tot 90%) (Nelson, 2010; Altomare, 2011; Schouten, 1996). Kenmerkend van een anale fissuur is pijn na defecatie die één á twee uur kan aanhouden. Een anale fissuur kan tevens zorgen voor helderrood bloedverlies (Nelson, 2012).

De definitie van een chronische fissura ani is minimaal zes weken pijnklachten in combinatie met een macroscopisch aantoonbare fissuur. Ook fysiologische kenmerken dragen bij aan de definitie van chronisch, zoals een 'sentinel pile', opgeworpen wondranden, het a vue zijn van sfinctervezels of een inflammatoire poliep aan de inwendige begrenzing van de fissuur (Altomare, 2011).

Een fissura ani wordt veroorzaakt door hypertonie van de interne anale sfincter. Ten gevolge van pijn treedt een spasme op van de interne anale sfincter (Nelson, 2012). Hierdoor wordt de vascularisatie nog verder gecompromitteerd en kan ulceratie het gevolg zijn (Schouten). De behandeling van fissura ani richt zich dan ook op het opheffen van deze spasme. Behandelstrategieën zijn grofweg in te delen in conservatieve maatregelen (chemische relaxatie glad spierweefsel) en chirurgische interventie (Essani, 2005).

Tot op heden wordt in de literatuur de (partiële) laterale interne sfincterotomie (LIS) aangevoerd als 'gouden standaard' met genoemde genezingspercentages van 90 tot 100%, maar ten koste van een risico op 'soiling' of incontinentie van flatus (Nelson, 2012; Magdy). Ondanks dat in recente literatuur incontinentie niet meer wordt beschreven en incontinentie voor vocht en flatus tijdelijk lijkt, wordt geadviseerd een LIS te bewaren voor therapieresistente fissuren (Nelson 2012; Magdy). Andere chirurgische behandelingen als fissurectomie en anoplastiek berusten het excideren en aviveren van de fissuur met een vermeend minder grote kans op postoperatieve incontinentie (Nelson, 2011).

Operatieve interventies zijn onderhevig aan verschillen in techniek en uitvoering van de chirurg, anesthesie en patiëntkarakteristieken. Recente studies hebben gekeken naar verschillende chirurgische technieken en het effect daarvan op genezing en op incontinentie. Deze richtlijn zal ingaan op de effectiviteit (kans op herstel of recidief) van en de daadwerkelijke risico's op incontinentie (en andere bijwerkingen) van de verschillende chirurgische interventies of modulatie daarvan.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- What is the best treatment for chronic anal fissures?
 - What are the (un)beneficial effects of conservative medical treatment in comparison with other conservative medical treatment in patients with chronic anal fissures?
 - What are the (un)beneficial effects of conservative medical treatment in comparison with surgical treatment in patients with chronic anal fissures?
 - What are the (un)beneficial effects of surgical treatment in comparison with other surgical treatment in patients with chronic anal fissures?

Relevant outcome measures

The guideline development group considered non-healing of the fissure and incontinence as critical outcome measures for decision making; and pain as an important outcome measure for decision making.

For all outcome measures, the workgroup considered a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes, and 10% difference for continuous outcomes as a clinically relevant difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 24 February 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 142 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials. Twenty-six studies regarding chronic anal fissures were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eighteen studies regarding chronic anal fissures were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Finally, eight studies regarding chronic anal fissures were included.

Secondly, an update of the literature was performed. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 24th of February 2021 until the 17th of April 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 76 extra hits. Eight studies regarding chronic anal fissures were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, three studies for chronic anal fissures were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). Five extra studies were included and added to the literature analysis of chronic anal fissures.

Results

Thirteen studies were included in the analysis of the literature for chronic anal fissures. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

The randomized controlled trial of **Mustafa (2022)** investigated the effect of topical 0.2% glyceryl trinitrate (GTN) compared to lateral internal sphincterotomy (LIS). In total, 94 patients were included and randomly assigned to one of the treatments. Patients in the intervention group (n=47) received topical 0.2% glyceryl trinitrate ointment, while patients in the control group (n=47) underwent lateral internal sphincterotomy. Stool softener was prescribed for both groups. Four patients in the GTN-group and three patients in the LIS-group were lost to follow-up. The length of follow-up was six months post-treatment. Mustafa (2022) reported non-healing of the fissure and incontinence.

The randomized controlled trial of **Tahir (2022)** investigated the effect of treatment with anal advanced flap compared to LIS in patients with chronic anal fissures. In total, 100 patients were included and randomly allocated to one of the treatments. Patients in the intervention group (n=50) were operated through anal advanced flap procedure. Patients in the control group (n=50) underwent lateral sphincterotomy. Lateral sphincterotomy was performed under regional anesthesia with lithotomic positioning under standard open technique. Four patients in the GTN-group and three patients in the LIS-group were lost to follow-up. The maximum length of follow-up was three months. The reported outcome in Tahir (2022) was non-healing of the fissure.

The randomized controlled trial of **Herrerros (2021)** investigated the effect of botulinum toxin injection plus topical diltiazem with botulinum toxin injection plus a placebo. In total, 70 participants were included and randomly assigned to one of the treatments. Patients in the intervention group (n=35) were treated with a botulinum injection combined with topical diltiazem, while patients in the control group (n=35) were treated with placebo instead of diltiazem. The maximum length of follow-up was twelve weeks. Herrerros (2021) reported non-healing of the fissure and incontinence.

The randomized controlled trial of **Khan (2021)** investigated the effect of topical Glyceryl trinitrate 0.2% (GTN) compared to LIS in patients with chronic anal fissures. In total, 60 patients were included and randomly allocated to one of the treatments. Patients in the intervention group (n=30) were treated with topical Nitroglycerin for four times per day. Patients in the control group (n=30) underwent lateral sphincterotomy. The maximum length of follow-up was six weeks. The reported outcome in Khan (2021) was non-healing of the fissure.

The randomized controlled trial of **Malik (2021)** investigated the effect of topical Glyceryl trinitrate 0.2% (GTN) compared to fissurectomy with LIS in patients with chronic anal fissures. In total, 100 patients were included and randomly allocated to one of the treatments. Patients in the intervention group (n=50) were treated with 0.2% Glyceryl trinitrate ointment. Dose of administration was applied 1,5 to two centimeter in the anal canal for two times per day for a total period of two weeks. Patients in the control group (n=30) underwent fissurectomy with lateral sphincterotomy. The maximum length of follow-up was two weeks. The reported outcome in Malik (2021) was pain.

Boland (2020) described a systematic review that aimed to review the current level one evidence regarding management options for the treatment of patients with chronic anal fissure. Boland (2020) searched Pubmed, the Cochrane Library Database, and Scopus to identify randomized controlled trials comparing treatment modalities for anal fissure published between January 2000 and February 2020. The last date of search was the 8th of February 2020. The study of Boland (2020) included randomized controlled trials that (1) were published in English language; (2) directly compared management strategies for anal fissure; (3) reported healing rates of fissure at 8 weeks post initiation of therapy; (4) reported healing as per definition of absence of pain and complete re-epithelialization; and (5) reported healing after one course of treatment only. Studies with non-randomized data, studies that did not compare management strategies, non-English studies, and studies with unclear methodology or unclear or poor definitions for healing were excluded. Boland (2020) identified nine randomized controlled trials, involving a total of 775 patients, that met the inclusion criteria for the systematic review (Alvandipour, 2018; Arroyo, 2005; Arroyo, 2004; Arslan, 2012; Berkel, 2014; Evans, 2001; Libertiny, 2002; Nasr, 2010; Valizadeh, 2012). The reported outcome measures in the study were non-healing and incontinence.

Sahebally (2018a) described a systematic review of randomized controlled trials that aimed to re-appraise the existing literature and perform an updated systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of botulinum toxin injection compared to application of nitroglycerin ointment in the treatment of chronic anal fissure. Sahebally (2018a) searched the online databases of Pubmed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials as well as Google Scholar for relevant articles. The last date of search was the 1st of April 2017. The study of Sahebally (2018a) included trials that were published in English language and directly compared local botulinum toxin injection versus topical nitrates. Studies that examined acute fissure only, studies that examined chronic fissure in children, and studies that examined anal stenosis/stricture were excluded. Studies that evaluated botulinum toxin (or topical nitrates) only, without direct comparison to the other therapeutic strategy were not eligible for inclusion. A total of six randomized controlled trials involving 393 patients were included (Abd Elhady, 2009; Berkel, 2014; Brisinda, 2007; Brisinda 1999; De Nardi, 2006; Festen, 2009). The reported outcome measures in the study were non-healing and incontinence.

The study of **Sahebally (2018b)** aimed to perform a systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of lateral internal sphincterotomy with anal advancement flap in patients with chronic anal fissures. Sahebally (2018b) searched the online databases of Medline, CINAHL, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, and colorectal conference abstracts. The latest search was performed on January 31st. Sahebally (2018b) only included studies that directly compared lateral internal sphincterotomy with anal advancement flap for the management of chronic anal fissures. Studies that evaluated lateral internal sphincterotomy (or anal advancement flap) only, without direct comparison to the other technique were excluded. A total of four studies involving 150 patients were included. Two studies were randomized controlled trials (Leong, 1995; Hancke 2010, Patel, 2011; Magdy, 2012). Two of these studies were randomized controlled trials and were included in this review (Leong, 1995; Magdy, 2012). The reported outcome measures in the study were non-healing and incontinence.

The systematic review and meta-analyses of **Nelson (2017)** assessed the effect of all published conservative and surgical treatment options for anal fissure. Nelson (2017) searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 3, 2017), Ovid Medline 1950 to January 18, 2017), EMBASE (January 17, 2017), ClinicalTrials.gov, the World Health Organization's Internet clinical trial portal (March 7, 2017) and contacted authors for missing data. They included randomized trials with no language restriction in which 1) participants were randomized to a surgical procedure and either no treatment or an alternative surgical procedure; or 2) studies in which participants were randomized to non-surgical treatment for anal fissure. Non-randomized studies, studies with abstracts only from meeting presentation, and studies where fissure healing was not an

endpoint of the study were excluded. For the surgical review, a total of 31 trials involving 2606 patients with fissure were included (Arroyo, 2004; Boulos, 1984; Dudhamal, 2014; Ellis, 2004; Elsebae, 2007; Filingeri, 2005; Fischer, 1976; Gupta, 2014; Gupta, 2008; Gupta, 2003; Hancke, 2003; Jensen, 1984; Kang, 2008; Kortbeek, 1992; Magdy, 2012; Marby, 1979; Menten, 2008; Menten, 2005; Mousavi, 2009; Olsen, 1987; Pujahari, 2010; Ram, 2007; Renzi, 2008; Saad, 1992; Tauro, 2011; Wang, 2011; Wang, 2005; Weaver, 1987; Wiley, 2004; Yucel, 2009). In the non-surgical portion of the review, 117 trials involving 9456 patients with fissure were included (Abd Elhady, 2009; Agrawal, 2013; Ahmed, 2007; Ahmed, 2012; Ala, 2012; Altomare, 2000; Antripoli, 1999; Arroyo, 2005; Arslan, 2013; Asim, 2014; Aslam, 2014; Bacher, 1997; Bailey, 2002; Bansal, 2016; Berkel, 2014; Bielicki, 2003; Boschetto, 2004; Brillantino, 2014; Brisinda, 2007; Brisinda, 2004; Brisinda, 2002; Brisinda, 1999; Bulus, 2013; Buyukyavuz, 2010; Carapeti, 1999; Carroccio, 2013; Cevik, 2012; Chaudhuri, 2001; Chen, 1992; Colak, 2003; deNardi, 2006; Dinç, 2014; di Visconte, 2009; di Visconte, 2006; El-Labban, 2010; Elwakeel, 2007; Emami, 2008; Eshghi, 2007; Evans, 2001; Ezri, 2003; Farooq, 2012; Festen, 2009; Fruehauf, 2006; Gagliardi, 2010; Gaj, 2006; Gandomkar, 2015; Giridhar, 2014; Golfam, 2019; Gough, 1983; Grekova, 2015; Gupta, 2006; Hanumanthappa, 2012; Ho, 2005; Host, 1999; Iswariah, 2005; Jawaid, 2009; Jensen, 1987; Jensen, 1986; Jonas, 2001; Jones, 2006; Katsinelos, 2006; Kennedy, 1999; Kenny, 2001; Khaledifar, 2015; Kocher, 2002; Libertiny, 2002; Lund, 1997; Maan, 2004; Maria, 1998; Maria, 2000; Menten, 2008; Menten, 2003; Menten, 2001; Mishra, 2005; Moghami, 2006; Motie, 2016; Mustafa, 2006; Muthukumarassamy, 2005; Nasr, 2010; Oettle, 1997; Othman, 2010; Parellada, 2004; Peshala, 2014; Peng, 2013; Perrotti, 2002; Pitt, 2001; Prudente, 2011; Richard, 2000; Rosa, 2012; Sanei, 2009; Sahakitrungruang, 2011; Scholefield, 2003; Shrivastava, 2007; Siddique, 2008; Siproudhis, 2003; Sonmez, 2002; Suknaic, 2008; Suvarna, 2012; Tander, 1999; Tankova, 2002; Tankova, 2009; Tauro, 2011; Torradabella, 2006; Uluutku, 2001; Vaithianathan, 2015; Valizadeh, 2012; Weinstein, 2004; Werre, 2001; Yakoot, 2009; Yetisir, 2012; Youssef, 2015; Zuberi, 2000). The reported outcome measures in the study were non-healing and incontinence.

Ansari (2020) conducted a prospective RCT to investigate the effectiveness of topical diltiazem cream over topical glyceryl trinitrate (GTN) ointment in the treatment of patients with chronic anal fissure. Patients with chronic anal fissure were included in the study and randomly divided in two groups. Chronic anal fissures in Ansari (2020) were defined as anal symptoms lasting for more than 8-12 weeks, with horizontal muscle fibers showing at the fissure base and/or the presence of a sentinel tag. Patients with anal fissures secondary to other diseases like inflammatory bowel disease, malignancy, sexually transmitted diseases, previous treatment with local ointment or surgery; patients who needed anal surgery for any concurrent disease like hemorrhoids, pregnant women and patients with significant cardiovascular conditions were excluded from the study. The first group was advised to apply a pea size (approximately 250 milligram) quantity of 2% diltiazem cream by fingertip to the anal verge twice daily for eight weeks. The second group was advised to apply 0.2% GTN ointment to the anal verge at the same regime as the first group. The maximum length of follow-up was six weeks. The reported outcome measure in the study was non-healing.

Nour (2020) described a randomized comparative clinical trial that compared the outcome of lateral internal sphincterotomy and botulinum toxin injection in patients with chronic anal fissure. Patients suffering chronic anal fissure and aged above sixteen years old were included in the study and randomized into two equally distributed groups. Patients with previous anal surgery, complicated anal fissure, unfit for surgery, specific diseases as Crohn's disease, ulcerative colitis, and anorectal malignancy, malignancy, anal fistula or abscess, systemic disease requiring treatment with calcium channel blockers and/or nitrates, or hypersensitivity to botulinum toxins were excluded. The first group (n=48) received an 80 IU botulinum toxin injection under general anesthesia in the lithotomy position in four positions, each twenty IU in five, seven, eleven, and one O'clock positions in the internal sphincter not deeper than the midpoint of the anal canal. The second group (n=48) underwent lateral internal sphincterotomy under general anesthesia where the lower part of the internal sphincter was cut by electrocautery after opening the skin of the intersphincteric groove, on the left lateral site and not extending beyond the proximal end of the fissure. The chronic fissure complex was also removed. The wound was left open at the end of the procedure after sufficient hemostasis. The maximum length of follow-up was twelve months. The reported outcome measures in the study were non-healing, incontinence, and pain.

The prospective randomized controlled trial of **Ahmed (2018)** compared the complication of open lateral internal sphincterotomy with closed lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissure. Patients with chronic anal fissure and aged between twenty and 70 years old were included and randomly divided into two equally distributed groups. Patients with inflammatory bowel disease, known venereal

disease, immunodeficiency, perianal abscesses, anal or rectal surgery within twelve weeks or signs of other rectal diseases, fistula, infection, or tumors were excluded. The first group (n=50) was treated with open lateral internal sphincterotomy. For the open lateral internal sphincterotomy, an endoscope was used for anal canal visualization. The second group (n=50) was treated with closed lateral internal sphincterotomy. In the control group, a cut entry point was made with a Von Graffe's sharp edge, either into the intersphincteric groove or into the submucosa. The front line of the cutting edge was pivoted toward the interior sphincter and a halfway sphincterotomy was finished. The skin wound entry point was left open. Both procedures were done either under general or local anesthesia. The maximum length of follow-up was 24 hours. The reported outcome measures in the study were: incontinence and pain.

The prospective randomized controlled trial of **Ruiz-Tovar (2017)** compared the compliance rate among patients receiving glyceryl trinitrate treatment for chronic anal fissure with that among patients receiving percutaneous posterior tibial nerve stimulation. Patients with persistent anal fissure despite hygiene and dietary measures applied over at least a six-week period were included and randomly divided into two equally distributed groups. The first group (n=40) received 0.4% glyceryl trinitrate ointment. The dosage for all the patients was 375.0 milligram of ointment (containing 1.5 milligram of glyceryl trinitrate, applied with a gloved finger to the distal anal canal, every twelve hours for eight weeks. The second group (n=40) underwent one 30-minute session of percutaneous posterior tibial nerve stimulation, two days per week for eight consecutive weeks. Posterior tibial nerve stimulation was delivered using a needle electrode that was inserted three to four centimeters cephalad and two-centimeter posterior to the medial malleolus at a 60-degree angle toward the ankle joint to a depth of approximately 0.5 to 1.0 centimeter. Successful placement was confirmed by the presence of an electric sensation five cm above and below the insertion site or a digital plantar flexion. PPTNS was delivered at the highest amplification (0–20 mA) at a frequency of 20 Hz, causing neither a motor response nor pain. The maximum length of follow-up was 24 weeks. The reported outcome measures in the study were: non-healing and pain.

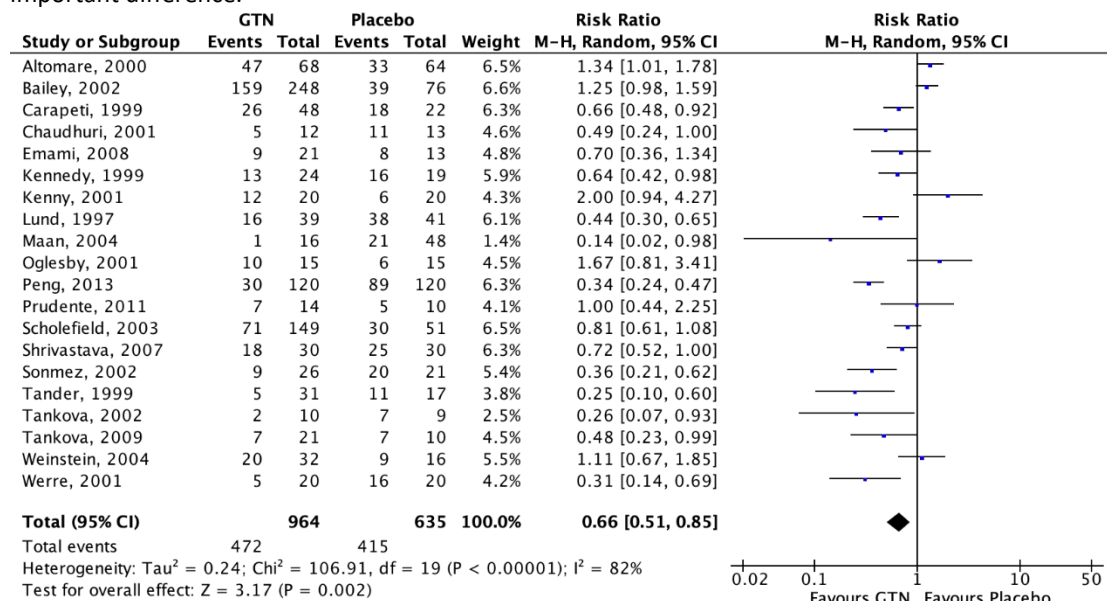
8.1 Conservative treatment versus conservative treatment

8.1.1 Glyceryl Trinitrate (GTN) versus control/placebo

Results

Non-healing of the fissure (critical)

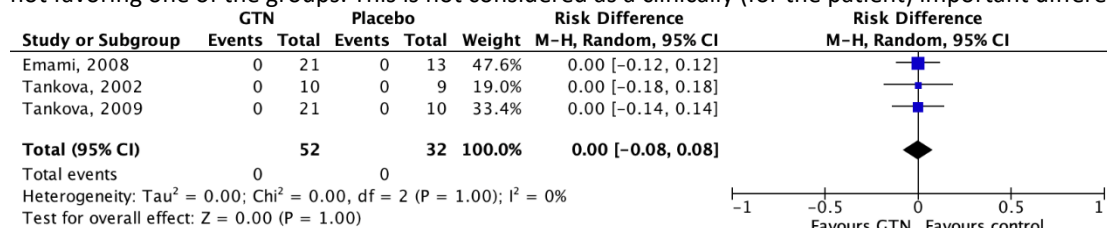
Twenty studies compared GTN with control/placebo in patients with chronic anal fissures (Altomare, 2000; Bailey, 2002; Carapeti, 1999; Chaudhuri, 2001; Emami, 2008; Kennedy, 1999; Kenny, 2001; Lund, 1997; Maan, 2004; Oglesby, 2001; Peng, 2013; Prudente, 2011; Scholefield, 2003; Shrivastava, 2007; Sonmez, 2002; Tander, 1999; Tankova, 2002; Tankova, 2009; Weinstein, 2004; Werre, 2001). Three of these studies included children (Kenny, 2001; Sonmez, 2002; Tander, 1999). The results of the individual studies that reported on the incidence of non-healing of the fissure were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the GTN group was 472/964 (49.0%), compared to 415/635 (65.4%) in the control group. Pooled RR 0.66 (95% 0.51 to 0.85), favoring the GTN group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Incontinence (critical)

Three studies compared GTN with control/placebo in patients with chronic anal fissures (Emami, 2008; Tankova, 2002; Tankova, 2009). Emami (2008) did not define incontinence and Tankova (2002) and Tankova (2009) both defined incontinenes as faecal incontinence. The results of individual studies that reported on the incidence of incontinence were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of incontinence in the GTN group was 0/52 (0%), compared to 0/32 (0%) in the control group. RD 0.00 (95% CI -0.08 to 0.08), not favoring one of the groups. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of glyceryl trinitrate (GTN) versus control/placebo.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate (GTN) versus control/placebo - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Incontinence (critical)

- Glyceryl trinitrate versus control/placebo - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Pain (important)

- Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of glyceryl trinitrate (GTN) versus control/placebo;

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Low GRADE	Treatment with glyceryl trinitrate may reduce non-healing of the fissure compared to a control/placebo intervention in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Altomare, 2000; Bailey, 2002; Carapeti, 1999; Chaudhuri, 2001; Emami, 2008; Kennedy, 1999; Kenny, 2001; Lund, 1997; Maan, 2004; Oglesby, 2001; Peng, 2013; Prudente, 2011; Scholefield, 2003; Shrivastava, 2007; Sonmez, 2002; Tander, 1999; Tankova, 2002; Tankova, 2009; Weinstein, 2004; Werre 2001.</i>
------------------	--

Incontinence (critical)

Low GRADE	Treatment with glyceryl trinitrate may result in little to no difference in incontinence compared with a control/placebo intervention in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Emami, 2008; Tankova, 2002; Tankova, 2009.</i>
------------------	---

Pain (important)

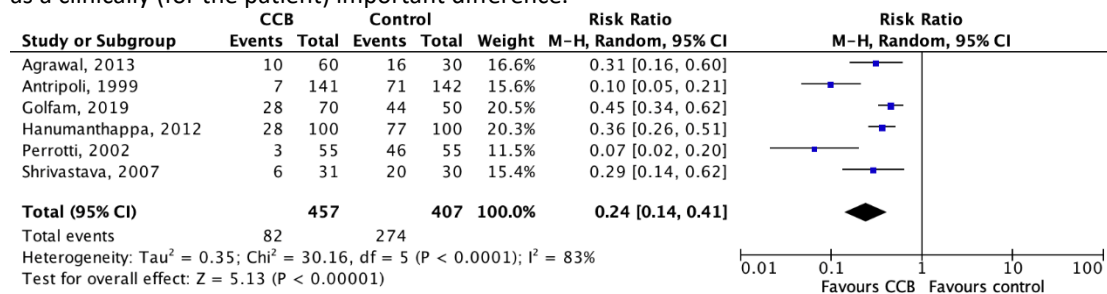
No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with glyceryl trinitrate (GTN) versus control/placebo . <i>Sources: -</i>
-----------------	---

8.1.2 Calcium channel blockers (CCB) versus control/placebo

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Six studies compared CCB with a control/placebo intervention in patients with chronic anal fissures (Agrawal, 2013; Antripoli, 1999; Golfam, 2019; Hanumanthappa, 2012; Perrotti, 2002; Shrivastava, 2007). The results of individual studies that reported on the incidence of non-healing of the fissure were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the CCB group was 82/457 (17.9%), compared to 274/407 (67.3%). Pooled RR 0.24 (95% CI 0.14 to 0.41), favoring the CCB group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of calcium channel blockers (CCB) versus control/placebo.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of calcium channel blockers (CCB) versus control/placebo.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Calcium channel blockers versus control/placebo - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is low.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of calcium channel blockers (CCB) versus control/placebo.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of calcium channel blockers (CCB) versus control/placebo.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Low GRADE	<p>Treatment with calcium channel blockers may reduce non-healing of the fissure compared to a control/placebo intervention in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: Agrawal, 2013; Antripoli, 1999; Golfam, 2019; Hanumanthappa, 2012; Perrotti, 2002; Shrivastava, 2007.</p>
------------------	---

Incontinence (critical)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure incontinence for treatment with calcium channel blockers versus control/placebo intervention . <i>Sources: -</i>
-----------------	---

Pain (important)

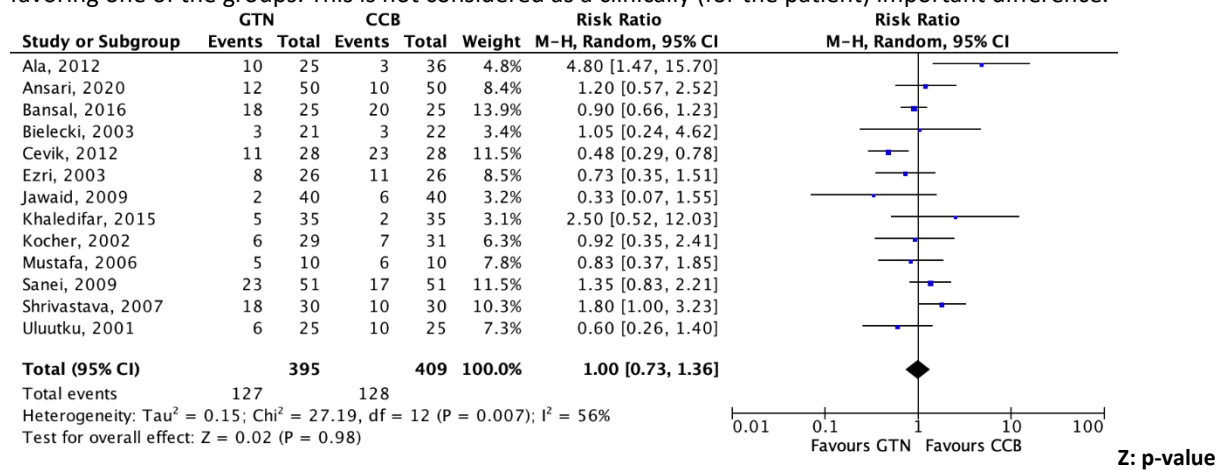
No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with calcium channel blockers versus control/placebo intervention . <i>Sources: -</i>
-----------------	---

8.1.3 Glyceryl Trinitrate (GTN) versus calcium channel blockers (CCB)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Thirteen studies compared GTN with CCB in patients with chronic anal fissures (Ala, 2012; Ansari, 2020; Bansal, 2016; Bielecki, 2003; Cevik, 2012; Ezri, 2003; Jawaid, 2009; Khaledifar, 2015; Kocher, 2002; Mustafa, 2006; Sanei, 2009; Shrivastava, 2007; Uluutku, 2001). The results of individual studies that reported on the incidence of non-healing of the fissure were retrieved and pooled in a meta-analysis. One study could not be pooled due to statistical heterogeneity in the outcome measure non-healing of the fissure. The results of these three studies were described separately. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the GTN group was 127/395 (32.2%), compared to 128/409 (31.3%) in the CCB group. Pooled RR 1.00 (95% CI 0.73 to 1.36), not favoring one of the groups. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.



of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

One study reported the mean time to healing of chronic anal fissures between GTN and CCB (Abd Elhady, 2009). The mean (SD) time to healing in the GTN group was 5.0 (1.1) weeks, compared to 5.1 (1.13) weeks in the CCB group, favoring the GTN group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

Two studies compared GTN with CCB in patients with chronic anal fissures (Jawaid, 2009; Mustafa, 2006). Jawaid (2009) defined incontinence as flatus incontinence. Mustafa (2006) did not define incontinence. The incidence of incontinence in the study of Jawaid (2009) in the GTN group was 1/40 (2.5%), compared to 0/40 (0%) in the CCB group. The incidence of incontinence in the study of Mustafa (2006) in the GTN group was 0/10 (0%), compared to 0/10 (0%) in the CCB group. RD 0.02 (95% CI -0.04 to 0.08), favoring the CCB group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of GTN versus CCB.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate versus calcium channel blockers - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, the small numbers of included patients, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance (imprecision), and conflicting results (inconsistency). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Glyceryl trinitrate versus calcium channel blockers - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of

evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, conflicting results (inconsistency), and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of GTN versus CCB.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate (GTN) on non-healing of the fissure when compared with calcium channel blockers (CCB) in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: Abd Elhady, 2009; Ala, 2012; Ansari, 2020; Bansal, 2016; Bielecki, 2003; Cevik, 2012; Ezri, 2003; Jawaid, 2009; Khaledifar, 2015; Kocher, 2002; Mustafa, 2006; Sanei, 2009; Shrivastava, 2007; Uluutku, 2001.</i></p>
-----------------------	--

Incontinence (critical)

Very Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate (GTN) on incontinence when compared with calcium channel blockers (CCB) in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: Jawaid, 2009; Mustafa, 2006.</i></p>
-----------------------	---

Pain (important)

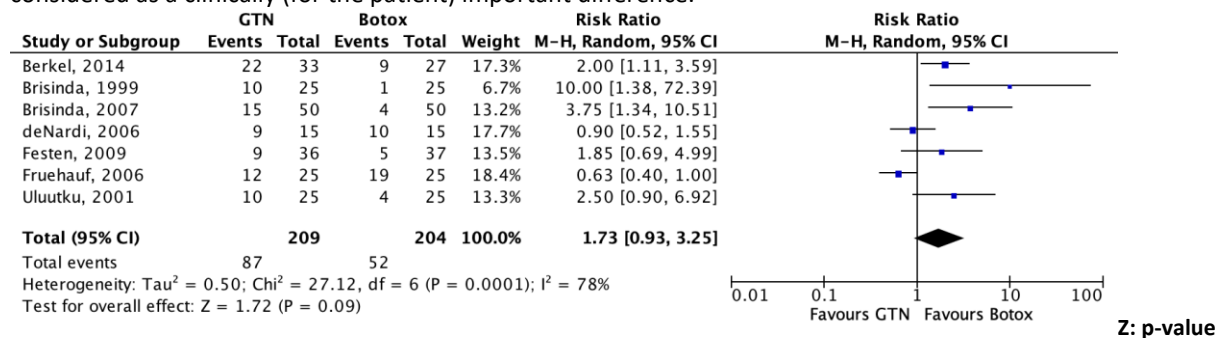
No GRADE	<p>No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with glyceryl trinitrate (GTN) versus calcium channel blockers (CCB) in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-----------------	---

8.1.4 Glyceryl Trinitrate (GTN) versus Botulinum toxin (botox)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Eight studies compared GTN with botulinum toxin in patients with chronic anal fissures (Abd Elhady, 2009; Berkel, 2014; Brisinda, 1999; Brisinda, 2007; deNardi, 2006; Festen, 2009; Fruehauf, 2006; Uluutku, 2001). The results of individual studies that reported on the incidence of non-healing of the fissure were retrieved and pooled in a meta-analysis. One study could not be pooled due to statistical heterogeneity in the outcome measure non-healing of the fissure. The results of this study were described separately. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the GTN group was 87/209 (41.6%), compared to 52/204 (25.5%) in the botulinum toxin group. Pooled RR 1.73 (95% CI 0.93 to 3.25), favoring the botulinum toxin group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

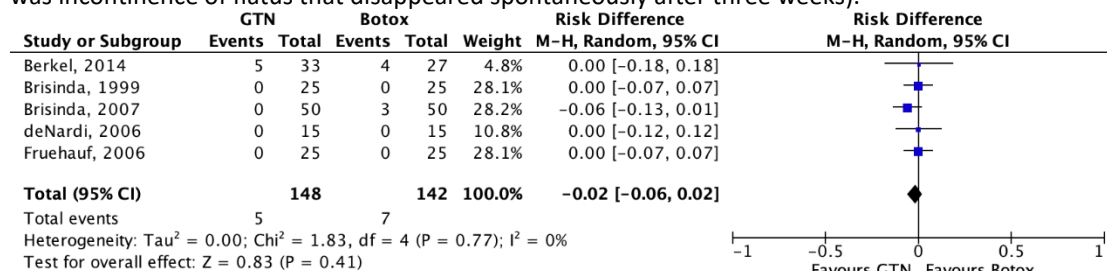


of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

One study reported the mean time to healing of chronic anal fissures between GTN and botulinum toxin (Abd Elhady, 2009). The mean (SD) time to healing in the GTN group was 5.0 (1.1) weeks, compared to 5.1 (1.3) in the botulinum toxin group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

Five studies compared GTN with botulinum toxin in patients with chronic anal fissures (Berkel, 2014; Brisinda, 1999; Brisinda, 2007; DeNardi, 2006; Fruehauf, 2006). Berkel (2014) reported incontinence of mucus, faeces, and flatus. Brisinda (1999), Brisinda (2007), DeNardi (2006), and Fruehauf (2006) reported fecal incontinence. The results of individual studies that reported on the incidence of incontinence were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of incontinence in the GTN group was 5/148 (3.4%), compared to 7/142 (4.9%). RD -0.02 (95% CI -0.06 to 0.02), favoring the GTN group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference. (NB: one patient in the botulinum toxin group in the study of Berkel (2014) reported incontinence of mucus, one of faeces, one of flatus and mucus, one of mucus and faeces and in one patient the type of incontinence was not reported. The reported incontinence in the study of Brisinda (2007) was incontinence of flatus that disappeared spontaneously after three weeks).



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of GTN versus botulinum toxin.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate versus botulinum toxin - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, the small number of patients in the included studies (imprecision), and conflicting results (inconsistency). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Glyceryl trinitrate versus botulinum toxin - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of GTN versus botulinum toxin.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate (GTN) on non-healing of the fissure when compared with botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Abd Elhady, 2009; Berkel, 2014; Brisinda, 1999; Brisinda, 2007; deNardi, 2006; Festen, 2009; Fruehauf, 2006; Uluutkku, 2001.</i>
-----------------------	---

Incontinence (critical)

Low GRADE	Treatment with glyceryl trinitrate may result in little to no difference in incontinence compared to botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Berkel, 2014; Brisinda, 1999; Brisinda, 2007; DeNardi, 2006; Fruehauf, 2006</i>
------------------	---

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with glyceryl trinitrate (GTN) versus botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

8.1.5 Glyceryl trinitrate (GTN) versus Isosorbide mononitrate (ISMN)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Tankova (2002) compared GTN with ISMN in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Tankova (2002) in the GTN group was 7/21 (33.3%), compared to 6/21 (28.6%) in the ISMN group. RR 1.17 (95% CI 0.47 to 2.89), favoring the ISMN group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

Tankova (2002) compared GTN with ISMN in patients with chronic anal fissures. Tankova (2002) defined incontinence as faecal incontinence. The incidence of incontinence in the study of Tankova (2002) in the GTN group was 0/21 (0%), compared to 0/21 (0%) in the ISMN group. A relative risk could not be calculated. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of GTN versus isosorbide mononitrate (ISMN).

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate versus Isosorbide mononitrate - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Glyceryl trinitrate versus Isosorbide mononitrate - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *low*.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of GTN versus isosorbide mononitrate (ISMN).

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate (GTN) on non-healing of the fissure when compared with isosorbide mononitrate in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Abd Elhady, 2009; Berkel, 2014; Brisinda, 1999; Brisinda, 2007; deNardi, 2006; Festen, 2009; Fruehauf, 2006; Uluutkku, 2001</i>
-----------------------	---

Incontinence (critical)

Low GRADE	Treatment with glyceryl trinitrate may result in little to no difference in incontinence compared to isosorbide mononitrate in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Tankova, 2002.</i>
------------------	---

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with glyceryl trinitrate (GTN) versus isosorbide mononitrate in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

8.1.6 Topical glyceryl trinitrate (GTN) versus intra-anal glyceryl trinitrate (GTN)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Torrabadella (2006) compared topical GTN with intra-anal GTN in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Torrabadella (2006) in the topical GTN group was 10/12 (83.3%), compared to 6/10 (60%) in the intra-anal GTN group. RR 1.39 (95% CI 0.79 to 2.45), favoring the intra-anal GTN group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of topical GTN versus intra-anal GTN.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of topical GTN versus intra-anal GTN.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Topical glyceryl trinitrate versus intra-anal glyceryl trinitrate - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of topical GTN versus intra-anal GTN.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of topical GTN versus intra-anal GTN.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of topical glyceryl trinitrate (GTN) on non-healing of the fissure when compared with intra-anal glyceryl trinitrate (GTN) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Torrabadella, 2006.</i>
-----------------------	---

Incontinence (critical)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with topical glyceryl trinitrate (GTN) versus intra-anal glyceryl trinitrate (GTN) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with topical glyceryl trinitrate (GTN) versus intra-anal glyceryl trinitrate (GTN) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

8.1.7 Botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Maria (2000) compared botox anterior with botox posterior in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Maria (2000) in the botox anterior group was 3/25 (12%), compared to 10/25 (40%) in the botox posterior group. RR 0.30 (95% CI 0.09 to 0.96), favoring the botox anterior group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Botulinum toxin anterior versus botulinum toxin posterior - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Low GRADE	Treatment with botulinum toxin anterior may reduce non-healing of the fissure compared to botulinum toxin posterior in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Maria, 2000.</i>
------------------	---

Incontinence (critical)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure incontinence for treatment with botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with botulinum toxin (botox) anterior versus botulinum toxin (botox) posterior in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

8.1.8 Botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Othman (2010) compared botox posterior with botox bilateral in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Othman (2010) in the botox posterior group was 6/20, compared to 6/20 in the botox bilateral group. RR 1.00 (95% CI 0.38 to 2.59), not favoring any of the treatment groups. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Botulinum toxin posterior versus botulinum toxin bilateral - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of botulinum toxin (botox) posterior on non-healing of the fissure when compared with botulinum toxin (botox) bilateral in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: Othman, 2010.</i></p>
-----------------------	---

Incontinence (critical)

No GRADE	<p>No literature was available regarding the outcome measure incontinence for treatment with botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-----------------	--

Pain (important)

No GRADE	<p>No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with botulinum toxin (botox) posterior versus botulinum toxin (botox) bilateral in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-----------------	--

8.1.9 Glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 40 days vs. glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 80 days

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Isvariah (2005) compared GTN treatment for 40 days with GTN treatment for 80 days in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Isvariah (2005) in the GTN treatment for 40 days group was 55/96 (57.3%), compared to 50/92 (54.3%) in the GTN treatment for 80 days group. RR 1.05 (95% CI 0.82 to 1.36), favoring the GTN treatment for 80 days. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of GTN for 40 days versus GTN for 80 days.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of GTN for 40 days versus GTN for 80 days.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate treatment for 40 days versus glyceryl trinitrate treatment for 80 days - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of GTN for 40 days versus GTN for 80 days.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of GTN for 40 days versus GTN for 80 days.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 40 days on non-healing of the fissure when compared with glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 80 days in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Iswariah, 2005.</i>
-----------------------	--

Incontinence (critical)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure incontinence for treatment with glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 40 days versus glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 80 days in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 40 days versus glyceryl trinitrate (GTN) treatment for 80 days in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

8.1.10 Low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Two studies compared treatment with a low dose of botox versus treatment with a high dose of botox in patients with chronic anal fissures (Brisinda, 2002; Jost, 1999). The incidence of non-healing of the fissure in the study of Brisinda (2002) in the low dose botox group was 8/75 (10.7%), compared to 3/75 (4.0%) in the high dose botox group. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Jost (1999) in the low dose botox group was 6/25 (24.0%), compared to 5/25 (25.0%) in the high dose botox group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox).

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox).

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Low dose botulinum toxin versus high botulinum toxin - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, conflicting results (inconsistency), and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox).

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox).

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of low dose botulinum toxin (botox) on non-healing of the fissure when compared with high dose botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: <i>Brisinda, 2002; Jost, 1999.</i></p>
-----------------------	--

Incontinence (critical)

No GRADE	<p>No literature was available regarding the outcome measure incontinence for treatment with low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	--

Pain (important)

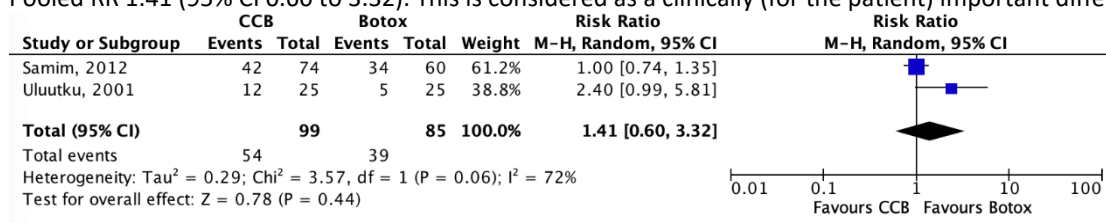
No GRADE	<p>No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with low dose botulinum toxin (botox) versus high dose botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	--

8.1.11 Calcium channel blockers (CCB) versus botulinum toxin (botox)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Two studies compared CCB with botulinum toxin in patients with chronic anal fissures (Samim, 2012; Uluutku, 2001). The incidence of non-healing of the fissure in the study of Samim (2012) in the CCB group was 42/74 (56%), compared to 34/60 (56.7%) in the botulinum toxin group. The incidence of non-healing in the study of Uluutku (2001) in the CCB group was 12/25 (48.0%), compared to 5/25 (20.0%) in the botulinum toxin group. Pooled RR 1.41 (95% CI 0.60 to 3.32). This is considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Incontinence (critical)

One study compared CCB with botulinum toxin in patients with chronic anal fissures (Samim, 2012). Samim (2012) did not define incontinence. The incidence of incontinence in the study of Samim (2012) in the CCB group was 6/74 (8.1%), compared to 3/60 (5%) in the botox group. RR 1.68 (95% CI 0.40 to 7.00), favoring the botulinum toxin group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of CCB versus botulinum toxin (botox).

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Calcium channel blockers versus botulinum toxin - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Calcium channel blockers versus botulinum toxin - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of calcium channel blockers versus botulinum toxin (botox).

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of calcium channel blockers (CCB) on non-healing of the fissure when compared with botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Samim, 2012; Uluutku, 2001</i>
---------------------------	--

Incontinence (critical)

Very Low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of calcium channel blockers (CCB) on incontinence when compared with botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Samim, 2012; Uluutku, 2001</i>
---------------------------	--

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with calcium channel blockers (CCB) versus botulinum toxin (botox) in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

8.1.12 Botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo

Results

Non-healing of the fissure (critical)

One study compared botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem with botulinum toxin (botox) plus placebo in patients with chronic anal fissures (Herreros, 2021). The incidence of non-healing of the fissure in the botulinum toxin plus topical diltiazem group was 12/25 (48.0%), compared to 19/30 (63.3%) in the botulinum

toxin plus placebo group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.53 (95% CI 0.18 to 1.57), in favor of botulinum toxin plus diltiazem. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem on non-healing of the fissure when compared with botulinum toxin (botox) plus placebo in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Herreros, 2021.</i>
---------------------------	--

Incontinence (critical)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure incontinence for treatment with botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for treatment with botulinum toxin (botox) plus topical diltiazem versus botulinum toxin (botox) plus placebo in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

8.2 Conservative treatment versus surgical treatment

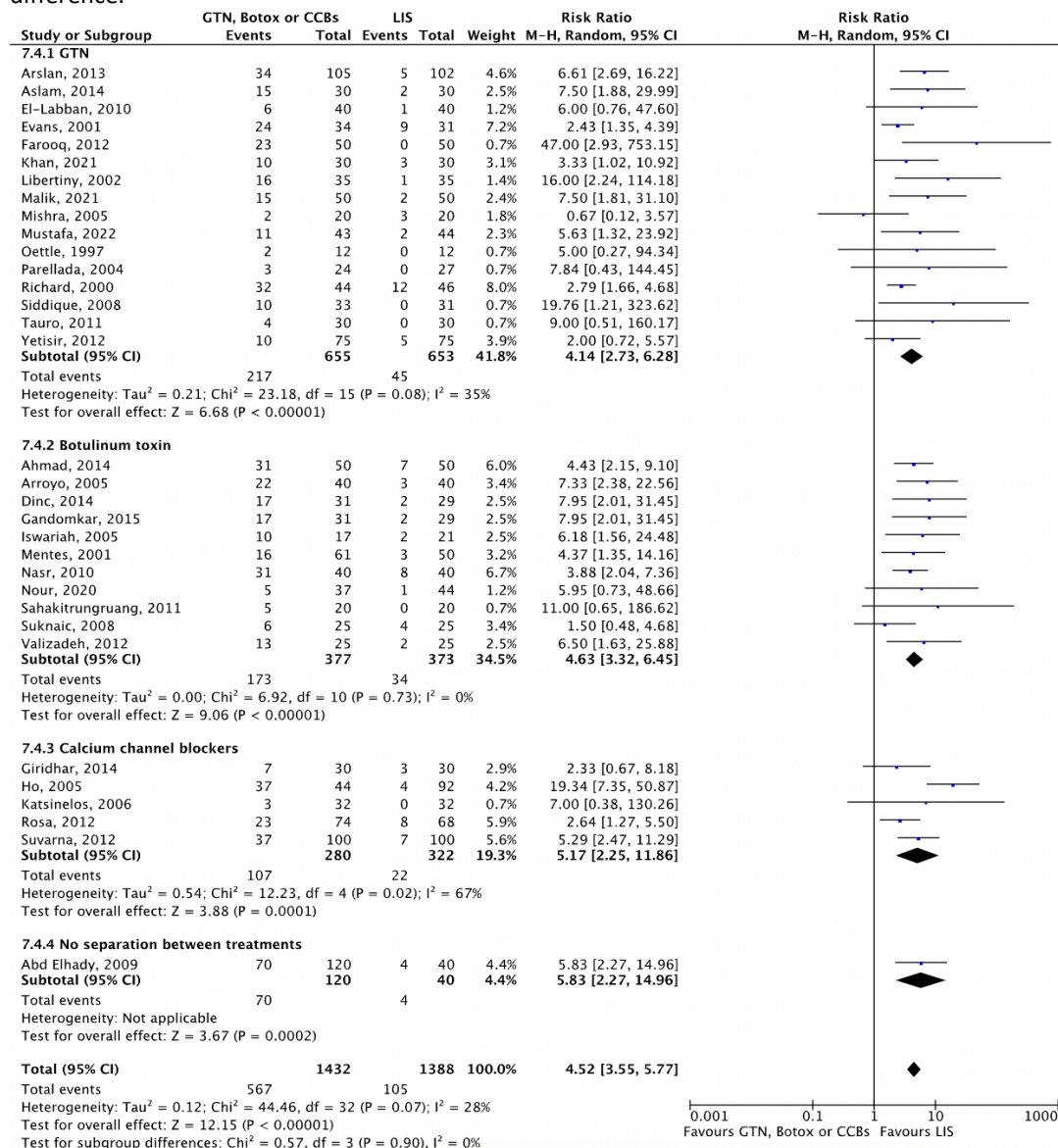
8.2.1 Glyceryl trinitrate (GTN), botulinum toxin (botox) or calcium channel blockers (CCBs) versus Lateral internal sphincterotomy (LIS) (≤6 months follow-up & >6 months follow-up)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

<6 months follow-up

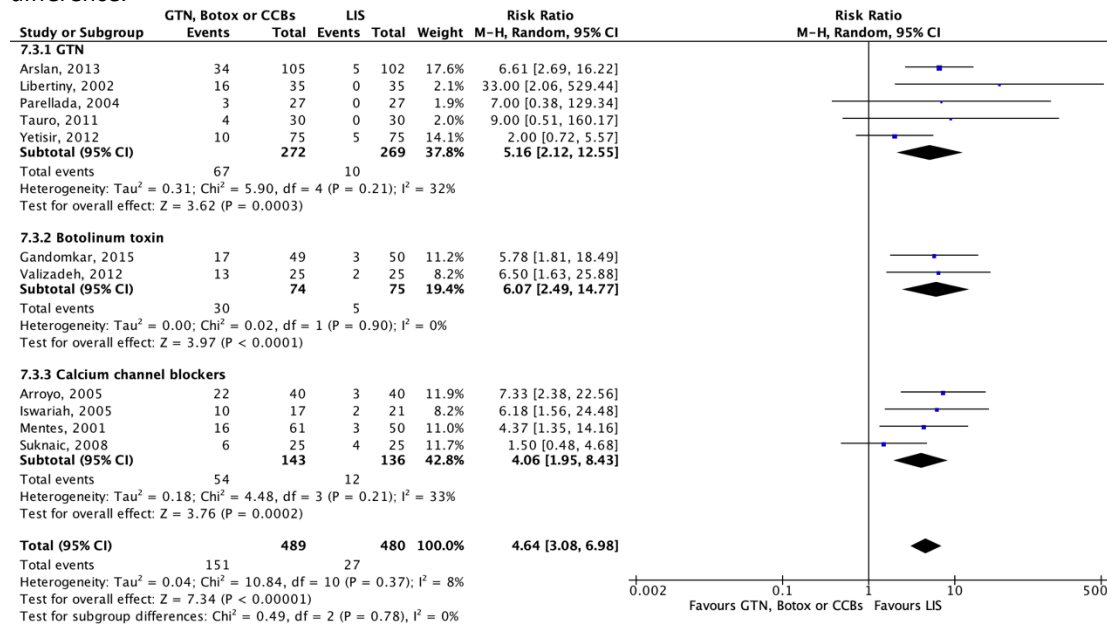
Thirty-three studies compared GTN, botulinum toxin or CCBs with LIS in patients with chronic anal fissures at a maximum follow-up period of six months (Abd Elhady, 2009; Ahmad, 2014; Arroyo, 2005; Arslan, 2013, Aslam, 2014; Dinc, 2014; El-Labban, 2010; Evans, 2001; Farooq, 2012; Gandomkar, 2015; Giridhar, 2014; Ho, 2005; Iswariah, 2005; Katsinelos, 2006; Khan, 2021; Libertiny, 2002; Malik, 2021; Mentas, 2001; Mishra, 2005; Mustafa, 2022; Nasr, 2010; Nour, 2020; Oettle, 1997; Parellada, 2004; Richard, 2000; Rosa, 2012; Sahakitrungruang, 2011; Siddique, 2008; Suknaic, 2008; Suvarna, 2012; Tauro, 2011; Valizadeh, 2012; Yetisir, 2012). The results of individual studies that reported on the incidence of non-healing of the fissure were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the GTN, botulinum toxin or CCB group was 567/1432 (39.6%), compared to 105/1368 (7.7%) in the LIS group. Pooled RR 4.52 (95% CI 3.55 to 5.77), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

>6 months follow-up

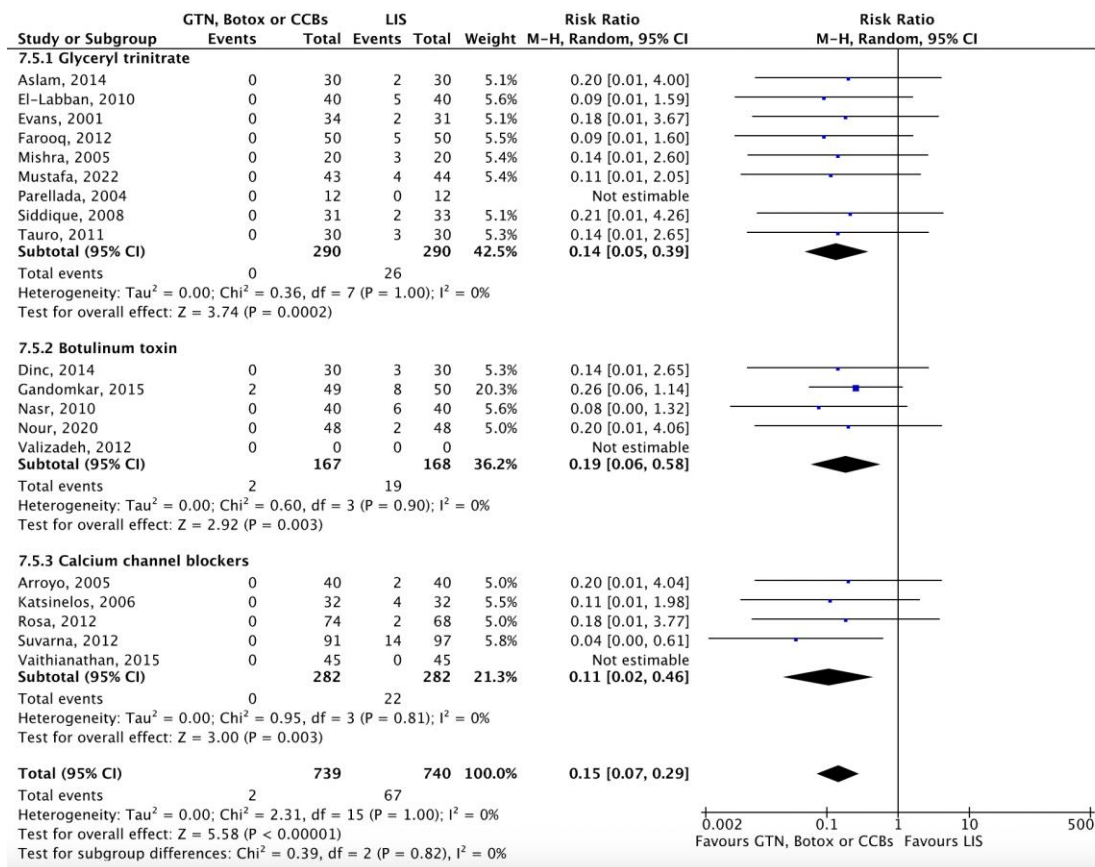
Eleven studies compared GTN, botulinum toxin or CCBs with LIS in patients with chronic anal fissures at a follow-up period of more than six months (Abd Elhady, 2009; Arroyo, 2005; Arslan, 2013; Gandomkar, 2015; Iswariah, 2005; Libertiny, 2002; Menten, 2001; Parellada, 2004; Sulnaic, 2008; Tauro, 2011; Valizadeh, 2012; Yetisir, 2012). The results of individual studies that reported on the incidence of non-healing of the fissure were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the GTN, botulinum toxin or CCB group was 151/489 (30.9%), compared to 27/480 (5.6%) in the LIS group. Pooled RR 4.64 (95% CI 3.08 to 6.98), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Incontinence (critical)

Nineteen studies compared GTN, botulinum toxin or CCBs with LIS in patients with chronic anal fissures (Arroyo, 2005; Aslam, 2014; Dinc, 2014; El-Labban, 2010; Evans, 2001; Farooq, 2012; Gandomkar, 2015; Katsinelos, 2006; Mishra, 2005; Mustafa, 2022; Nasr, 2010; Nour, 2020; Parellada, 2004; Rosa, 2012; Siddique, 2008; Suvarna, 2012; Tauro, 2011; Vaithianathan, 2015; Valizadeh, 2012). Incontinence, in almost all cases, was described as minor. The results of individual studies that reported on the incidence of incontinence were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of incontinence in the GTN, botulinum toxin or CCB group was 2/739 (0.27%), compared to 67/740 (9.1%) in the LIS group. Pooled RR 0.15 (95% CI 0.07 to 0.29), favoring the GTN, botulinum toxin or CCB group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

One study reported the mean incontinence score between botulinum toxin and LIS (Iswariah, 2005). The mean (range) incontinence score in the botulinum group was 0.18 (0-2), compared to 0 (0) in the LIS group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference).

Pain (important)

One study reported the mean pain score at one week follow-up with the Visual Analogue Scale between botulinum toxin and LIS (Nour, 2020). The mean (SD) pain score in the study of Nour (2020) in the botox group was 1.4 (0.94), compared to 2.85 (1.33) in the LIS group. MD -1.45 (95% CI -1.95 to -0.99), favoring the botox group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers versus lateral internal sphincterotomy <6 months follow-up - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by one level because of risk of bias. The level of evidence is *moderate*.
- Glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers versus lateral internal sphincterotomy >6 months follow-up - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of patients. The level of evidence is *low*.

Incontinence (critical)

- Glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers versus lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels

because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Pain (important)

- Glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers versus lateral internal sphincterotomy
 - The level of evidence regarding the outcome measure pain comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

<6 months follow-up

Moderate GRADE	<p>Treatment with glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers likely results in a large increase of non-healing of the fissure within six months compared to lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: Abd Elhady, 2009; Ahmad, 2014; Arroyo, 2005; Arslan, 2013, Aslam, 2014; Dinc, 2014; El-Labban, 2010; Evans, 2001; Farooq, 2012; Gandomkar, 2015; Giridhar, 2014; Ho, 2005; Iswariah, 2005; Katsinelos, 2006; Khan, 2021; Libertiny, 2002; Malik, 2021; Menten, 2001; Mishra, 2005; Mustafa, 2022; Nasr, 2010; Nour, 2020; Oettle, 1997; Parellada, 2004; Richard, 2000; Rosa, 2012; Sahakitrungruang, 2011; Siddique, 2008; Suknaic, 2008; Suvarna, 2012; Tauro, 2011; Valizadeh, 2012; Yetisir, 2012.</i></p>
-----------------------	---

>6 months follow-up

Low GRADE	<p>Treatment with glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers may result in a slight increase of non-healing of the fissure after six months compared to lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: Arroyo, 2005; Arslan, 2013; Gandomkar, 2015; Iswariah, 2005; Libertiny, 2002; Menten, 2001; Parellada, 2004; Suknaic, 2008; Tauro, 2011; Valizadeh, 2012; Yetisir, 2012.</i></p>
------------------	---

Incontinence (critical)

Low GRADE	<p>Treatment with glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers may reduce incontinence compared to lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: Arroyo, 2005; Aslam, 2014; Dinc, 2014; El-Labban, 2010; Evans, 2001; Farooq, 2012; Gandomkar, 201; Katsinelos, 2006; Mishra, 2005; Mustafa, 2022; Nasr, 2010; Nour, 2020; Parellada, 2004; Rosa, 2012; Siddique, 2008; Suvarna, 2012; Tauro, 2011; Vaithianathan, 2015; Valizadeh, 2012.</i></p>
------------------	--

Pain (important)

Low GRADE	<p>Treatment with glyceryl trinitrate, botulinum toxin or calcium channel blockers may result in little to no difference in pain compared to lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.</p> <p><i>Sources: Nour, 2020.</i></p>
------------------	---

8.2.2 Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PPTNS) versus glyceryl trinitrate (GTN)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Ruiz-Tovar (2017) compared PPTNS with GTN in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Ruiz-Tovar (2017) in the PPTNS group was 16/40 (40%), compared to 7/40 (17.5%) in the GTN group. RR 2.29 (95% CI 1.06 to 4.95), favoring the GTN group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus glyceryl trinitrate (GTN).

Pain (important)

One study reported the median pain score at two weeks follow-up with the Visual Analogue Scale between PPTNS and GTB (Ruiz-Tovar, 2017). The median (IQR) pain score in the study of Ruiz-Tovar (2017) in the PPTNS group was 3 (0 to 8), compared to 4 (0 to 9) in the GTN group, favoring the PPTNS group. A relative risk could not be calculated. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Percutaneous posterior tibial nerve stimulation versus glyceryl trinitrate - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, and the small number of included patients and events (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of percutaneous posterior tibial nerve stimulation versus glyceryl trinitrate.

Pain (important)

- Percutaneous posterior tibial nerve stimulation versus glyceryl trinitrate - The level of evidence regarding the outcome measure pain comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with percutaneous posterior tibial nerve stimulation on non-healing of the fissure when compared with glyceryl trinitrate in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Ruiz-Tovar, 2017.</i>
---------------------------	---

Incontinence (critical)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure incontinence for the comparison of percutaneous posterior tibial nerve stimulation versus glyceryl trinitrate in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

Pain (important)

Low GRADE	<p>Treatment with percutaneous posterior tibial nerve stimulation may result in little to no difference in pain compared to glyceryl trinitrate in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: Ruiz-Tovar, 2017.</p>
------------------	---

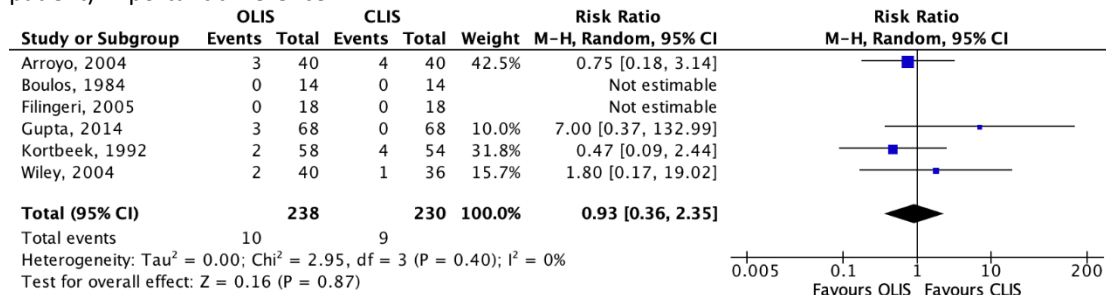
8.3 Surgical treatment versus surgical treatment

8.3.1 Open lateral internal sphincterotomy (OLIS) versus closed lateral internal sphincterotomy (CLIS)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

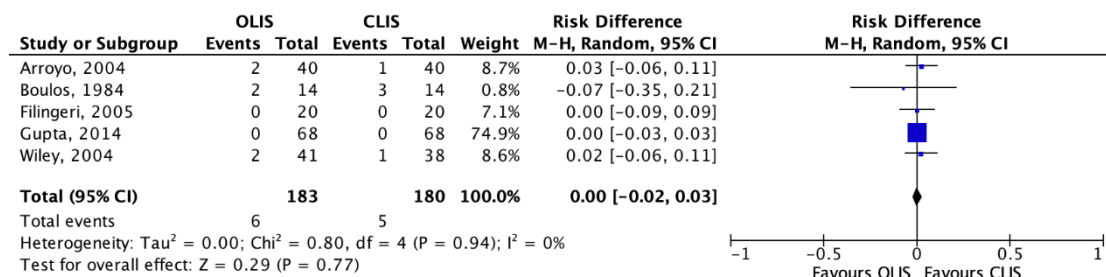
Six studies compared OLIS with CLIS in patients with chronic anal fissures (Arroyo, 2004; Boulos, 1984, Filingeri, 2005; Gupta, 2014; Kortbeek, 1992; Wiley, 2004). The results of individual studies that reported on the incidence of non-healing of the fissure were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the OLIS group was 10/238 (4.2%), compared to 9/230 (3.9%) in the CLIS group. Pooled RR 0.93 (95% CI 0.36 to 2.35), favoring the OLIS group. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Incontinence (critical)

Five studies compared OLIS with CLIS in patients with chronic anal fissures (Arroyo, 2004; Boulos, 1984; Filingeri, 2005; Gupta, 2014; Wiley, 2004). The results of individual studies that reported on the incidence of incontinence were retrieved and pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of incontinence in the OLIS group was 6/183 (3.3%), compared to 5/180 (2.8%) in the CLIS group. Pooled RD 0.00 (95% CI -0.02 to 0.03), not favoring one of the groups. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Pain (important)

One study reported the mean pain score with the Visual Analogue Scale in patients treated with OLIS versus CLIS at 12- and 24-hours follow-up (Ahmed, 2018). The mean (SD) pain score in the study of Ahmed (2018) in the OLIS group at 12 hours follow-up was 6.45 (0.79), compared to 5.76 (0.91) in the CLIS group. MD 0.69 (95% CI 0.36 to 1.02), favoring the CLIS group. The mean (SD) pain score in the study of Ahmed (2018) in the OLIS group at 24 hours follow-up was 2.39 (0.61), compared to 2.00 (0.29) in the CLIS group. MD 0.39 (95% CI 0.20 to 0.58). None of these differences were considered as clinically (for the patient) important differences.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Open lateral internal sphincterotomy versus closed lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, conflicting results (inconsistency), and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Open lateral internal sphincterotomy versus closed lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, conflicting results (inconsistency), and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Pain (important)

- Open lateral internal sphincterotomy versus closed lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure pain comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by two levels because of risk of bias and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *low*.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect on non-healing of the fissure for treatment with open lateral internal sphincterotomy versus closed lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Arroyo, 2004; Boulos, 1984; Filingeri, 2005; Gupta, 2014; Kortbeek, 1992; Wiley, 2004.</i>
---------------------------	---

Incontinence (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of open lateral internal sphincterotomy on incontinence compared to closed lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Arroyo, 2004; Boulos, 1984; Filingeri, 2005; Gupta, 2014; Wiley, 2004.</i>
---------------------------	--

Pain (important)

Low GRADE	Treatment with open lateral internal sphincterotomy may result in little to no difference in pain compared to closed lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Ahmed, 2018.</i>
------------------	--

8.3.2 Fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy (LIS)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Two studies compared fissurectomy with LIS in patients with chronic anal fissures (Mousavi, 2009; Wang, 2005). The incidence of non-healing of the fissure in the study of Mousavi (2009) in the fissurectomy group was 1/30 (3.3%), compared to 0/32 (0%) in the LIS group. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Wang (2005) in the fissurectomy group was 9/50 (18.0%), compared to 1/50 (2%) in the LIS group. RR 6.65 (95% CI 1.21 to 36.70), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

One study compared fissurectomy with LIS in patients with chronic anal fissures (Mousavi, 2009). The incidence of incontinence in the fissurectomy group was 2/30 (6.7%), compared to 0/32 (0%) in the LIS group. RR 5.32 (95% CI 0.27 to 106.54), favoring the fissurectomy group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy (LIS).

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing the upper boundary of clinical relevance, and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy (LIS).

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect on non-healing of the fissure for treatment with fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Mousavi, 2009; Wang, 2005.</i>
---------------------------	--

Incontinence (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect on incontinence for treatment with fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.
---------------------------	--

	Sources: Mousavi, 2009.
--	-------------------------

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for the comparison of fissurectomy versus lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures. Sources: -
-----------------	--

8.3.3 Lateral internal sphincterotomy (LIS) versus V-Y anoplasty

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Magdy (2012) compared LIS with V-Y anoplasty in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Magdy (2012) in the LIS group was 7/50 (14.0%), compared to 32/50 (64.0%) in the V-Y anoplasty group. RR 0.44 (95% CI 0.20 to 0.97), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

One study compared LIS with V-Y anoplasty in patients with chronic anal fissures (Magdy, 2012). The incidence of incontinence in the study of Magdy (2012) in the LIS group was 7/50 (14.0%), compared to 0/50 (0%) in the V-Y anoplasty group. RR 15.00 (95% CI 0.88 to 255.78), favoring the V-Y anoplasty group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of lateral internal sphincterotomy (LIS) versus V-Y anoplasty.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Lateral internal sphincterotomy (LIS) versus V-Y anoplasty - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, and the small number of included patients (imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Lateral internal sphincterotomy versus V-Y anoplasty - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of lateral internal sphincterotomy (LIS) versus V-Y anoplasty.

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect on non-healing of the fissure for treatment with lateral internal sphincterotomy versus V-Y anoplasty in patients with chronic anal fissures.
-----------------------	---

	Sources: Magdy, 2012.
--	-----------------------

Incontinence (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect on incontinence for treatment with lateral internal sphincterotomy versus V-Y anoplasty in patients with chronic anal fissures. Sources: Magdy, 2012.
-----------------------	--

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for the comparison of lateral internal sphincterotomy versus V-Y anoplasty in patients with chronic anal fissures. Sources: -
-----------------	---

8.3.4 Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus LIS

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Youssef (2015) compared PTNS with LIS in patients with chronic anal fissures. The incidence of non-healing of the fissure in the study of Youssef (2015) in the PTNS group was 20/36 (55.6%), compared to 1/36 (2.7%) in the LIS group. RR 20.00 (95% CI 2.83 to 141.21), favoring the LIS group. This is considered as a clinically (for the patient) important difference.

Incontinence (critical)

Youssef (2015) compared PTNS with LIS in patients with chronic anal fissures. Youssef (2015) reported anal incontinence and defined this as flatus and liquid stool incontinence. The incidence of incontinence in the study of Youssef (2015) in the PTNS group was 0/36 (0%), compared to 3/37 (8.1%) in the LIS group. A relative risk could not be calculated. This is not considered as a clinically (for the patient) important difference.

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus LIS.

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Percutaneous posterior tibial nerve stimulation versus lateral internal sphincterotomy - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

- Percutaneous posterior tibial nerve stimulation versus LIS - The level of evidence regarding the outcome measure incontinence comes from a randomized controlled trial and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus lateral internal sphincterotomy (LIS).

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect on non-healing of the fissure for treatment with percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: <i>Youssef, 2015.</i></p>
-----------------------	---

Incontinence (critical)

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect on incontinence for treatment with percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: <i>Youssef, 2015.</i></p>
-----------------------	---

Pain (important)

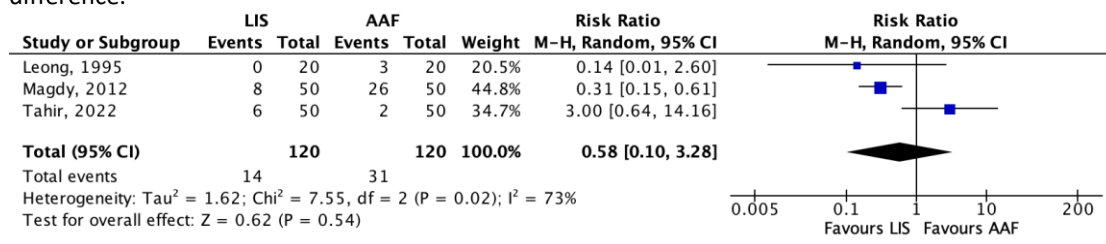
No GRADE	<p>No literature was available regarding the outcome measure pain for the comparison of percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) versus lateral internal sphincterotomy in patients with chronic anal fissures.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	---

8.3.5 Lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap (AAF)

Results

Non-healing of the fissure (critical)

Lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap (AAF) was compared in two RCTs, derived from the systematic review of Sahebally (2018b) (Leong, 1995; Magdy, 2012) and in one additional RCT (Tahir, 2022). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled incidence of non-healing of the fissure in the LIS group was 14/120 (11.7%), compared to 31/120 (25.8%) in the AAF group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.58 (95% CI 0.10 to 3.28), in favor of the LIS group. This was considered as a clinically relevant difference.



Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval

Incontinence (critical)

None of the included studies reported the outcome measure incontinence for the comparison of lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap (AAF).

Pain (important)

None of the included studies reported the outcome measure pain for the comparison of lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap (AAF).

Level of evidence

Non-healing of the fissure (critical)

- Lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap - The level of evidence regarding the outcome measure non-healing of the fissure comes from randomized controlled trials and therefore starts high. The level of evidence was downgraded by three levels because of risk of bias, wide confidence intervals crossing both boundaries of clinical relevance, and the small number of included patients (both imprecision). The level of evidence is *very low*.

Incontinence (critical)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure incontinence for the comparison of lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap (AAF).

Pain (important)

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the outcome measure pain for the comparison of lateral internal sphincterotomy (LIS) versus advancement flap (AAF).

Conclusions

Non-healing of the fissure (critical)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect on non-healing of the fissure for treatment with lateral internal sphincterotomy versus advancement flap in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: Leong, 1995; Magdy, 2012; Tahir, 2022.</i>
---------------------------	--

Incontinence (critical)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure incontinence for the comparison of lateral internal sphincterotomy versus advancement flap in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

Pain (important)

No GRADE	No literature was available regarding the outcome measure pain for the comparison of lateral internal sphincterotomy versus advancement flap in patients with chronic anal fissures. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en kwaliteit van het bewijs

In de vorige richtlijn wordt voor de conservatieve behandeling van chronische anale fissuren aanbevolen om te behandelen met Diltiazem 2% indien dit nog niet eerder heeft plaatsgevonden. Als eerder gestart is met lokaal nitraat behandeling, kan deze bij falen van therapie worden omgezet naar Diltiazem 2%. Botuline toxine kan worden overwogen als alternatieve stap binnen de behandeling, of als step-up indien lokale therapie faalt, alvorens wordt overgegaan tot chirurgische interventie. Voor chirurgische behandeling kan worden gekozen voor een sfinctersparende operatieve ingreep, waarbij fissuurectomie (al dan niet in combinatie met botuline toxine en excisie van een eventueel aanwezige sentinel pile/ hypertrofische papil) de voorkeur heeft. Een niet sfinctersparende operatie zoals de laterale interne sfincterotomie dient alleen uitgevoerd te worden bij refractaire chronische hogedruk fissuren die dus niet reageren op bovengenoemde therapieën. Bij vrouwen dient men zeer terughoudend te zijn met de laterale interne sfincterotomie. De operatie dient te worden uitgevoerd door een chirurg met proctologische expertise.

Op basis van de uitkomstmaat genezing van de fissuur lijken de conservatieve interventies glyceryl nitraat en calcium channel blockers te resulteren in meer genezing van de wond dan een placebo of geen interventie. De literatuur is niet eenduidig over het effect op genezing van de fissuur door glyceryl nitraat, calcium channel blockers (duur van therapie), botuline toxine (plaats van injectie, hoeveelheid eenheden).

Laterale interne sfincterotomie lijkt te resulteren in meer genezing van de fissuur ten opzichte van conservatieve behandeling (chemische sfincterotomie) binnen zes maanden postoperatief, en dit lijkt zich na zes maanden voort te zetten. De bewijskracht hiervoor is laag. Verder kan niet met zekerheid gezegd worden welke chirurgische interventie resulteert in de meeste genezing van de fissuur.

Voor de cruciale uitkomstmaat incontinentie lijkt er weinig verschil te zijn in de incidentie na conservatieve behandeling met glyceryl nitraat, isosorbide mononitrat, calcium channel blockers of na botuline toxine. De bewijskracht hiervoor is laag. Daarentegen lijken deze conservatieve behandelingen te resulteren in minder incontinentie ten opzichte van laterale interne sfincterotomie. Literatuur over incontinentie na verschillende (chirurgische) technieken (open of gesloten laterale interne sfincterotomie, fissurectomie) of na percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) is niet duidelijk, gedateerd of niet beschikbaar. (Arroyo 2004, Boulos 1984, Filinigeri 2005, Gupta 2014, Magdy 2012, Mousavi 2009, Puighari 2010, Youssef 2015, Wiley 2004)

Op basis van de belangrijke uitkomstmaat pijn lijken glyceryl nitraat, botuline toxine, calcium channel blockers, (open en gesloten) laterale interne sfincterotomie, percutaneous posterior tibialis zenuwstimulatie geen vermindering van pijn te geven (Ahmed 2018, Nour 2020, Ruiz-Tovar 2017).

De huidige literatuur maakt het moeilijk een onbetwist advies te geven ten aanzien van de conservatieve behandeling van fissura ani. Dit komt mede door het feit dat de verschillende studies zeer heterogeen zijn met grote variatie in uitkomstmaten (genezing, incontinentie en pijn) en doordat de follow up duur doorgaans kort is. De heterogeniteit wordt door verschillende factoren veroorzaakt waaronder inclusie van patiënten met verschillende definities van een chronische fissuur, patiënten die reeds andere behandelingen ondergaan hebben en het toestaan van additionele behandelingen (bijvoorbeeld diltiazem naast botox).

Het starten met een conservatieve behandeling, naast dieetadviezen, laxantia en advies bekkenfysiotherapie / bekkenfysiotherapie bij hogedruk fissuren, heeft op basis van consensus van de werkgroep de voorkeur door de afwezigheid van risico op blijvende incontinentie. Van belang is goed te achterhalen of het eerste deel van de ontlasting daadwerkelijk soepel is en hierbij laagdrempelig laxantia te starten.

Het gebruik van bekkenfysiotherapie bij acute en/of chronische fissuren is niet voldoende onderzocht en derhalve op basis van wetenschappelijke bewijs niet aan te raden noch af te raden. Echter, op basis van expert opinion kan bekkenfysiotherapie op individuele basis bij patiënten met proctologische problematiek overwogen worden (Van Reijn-Baggen, 2022).

Gelet op de bijwerkingen en therapietrouw is Diltiazem 2% crème of gel twee keer daags eerste keuze. Zeker indien patiënt eerder behandeld is met lokale nitraten is een switch naar Diltiazem aan te bevelen. Andersom kan na 6 weken behandeling met Diltiazem en uitblijven van (voldoende) resultaat worden geswitcht naar ISDN 1% 5-6 dd. Indien de ingestelde therapie door de huisarts, mits volledig (dieet- en leefstijladviezen, laxantia, zalf), effect heeft kan overwogen worden om deze medicatie te herhalen. Bij falen van conservatieve therapie is botuline toxine, fissurectomie eventueel gecombineerd met botuline toxine zo nodig gevolgd door een laterale interne sfincterotomie ons voorstel van step-up benadering. Botuline heeft de voorkeur gezien het reversibele effect op de sfincterfunctie. Er is geen bewijs voor een hogere dosering maar met inachtneming van de kosten adviseren wij om de voorkeur te geven aan dysport 25 EH bilateraal intersfincterisch poliklinisch toe te dienen, indien geen fissurectomie nodig is. Dit kan herhaald worden na 8-12 weken. Indien wel een fissurectomie nodig wordt geacht, kan deze eventueel worden gecombineerd met de standaard dosering botuline toxine (bilateraal 25EH).

Bloedplaatjes-rijk-plasma is niet gangbaar in Nederland maar is wellicht een therapie waarover in de toekomst meer bekend wordt.

Indien er sprake is van een chronische fissuur met andere pathogenese, dus zonder aanwijzingen voor hypertonie, bevestigd door anale manometrie, kan een fissurectomie dan wel VY-plastiek worden overwogen. Voor ons advies behandelalgoritme verwijzen we u naar het stroomdiagram.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Starten met conservatieve maatregelen inclusief lokale topicale behandeling heeft verreweg de voorkeur vooral gezien de lage kans op incontinentie. Crème wordt hierin doorgaans beter verdragen dan gel. Indien dit te weinig effect heeft, adviseren wij een volgende stap niet te lang uit te stellen. Onderschat de impact op dagelijks leven niet van een chronische fissuur. Bespreek het doel van de behandeling voor de patiënt voor het overgaan tot niet-sfinctersparende maatregelen. Het risico op incontinentie kan bij de patiënt een overweging zijn om te kiezen voor behandelingen met hogere kans op uitblijven van volledig herstel. In individuele gemotiveerde gevallen kan bekkenfysiotherapie als aanvullende behandeling worden aangeboden.

Kosten (middelenbeslag)

De prijs voor gel of crème ontloopt niet veel, Diltiazem gel E16,99 per verpakking (tube) en creme E14,63. ISDN is goedkoper (E3.10 per tube). Botuline toxine A is verkrijgbaar van meerdere farmaceuten. Botox is per 100 EH verpakt en kost E206,45 per flacon, dysport is goedkoper, 300EH voor E170,63 (E56,90 per 100EH). In beide producten zit evenveel botuline A toxine, de eenheden zijn dus hetzelfde.

In de studie van Samim (2012) werden de kosten van de behandeling met Diltiazem 2% en botuline toxine met elkaar vergeleken. De kosten per patiënt van de behandeling met Diltiazem waren €63,85, in vergelijking met €73,89 voor behandeling met botuline toxine. In deze vergelijking worden alleen de directe kosten van de behandeling meegenomen (en bijvoorbeeld niet de kosten van additionele behandeling die nodig was voor patiënten die niet genazen na de eerste behandeling). In de praktijk wordt vaak beide gedaan. Er zijn geen kosteneffectiviteit analyses gedaan naar chirurgische interventies. Operatieve behandeling valt uiteraard vaak duurder uit. Bekkenfysiotherapie wordt bij veel verzekeringen niet tot zeer beperkt vergoed.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Conservatieve maatregelen zoals dieetadviezen en laxantia, adviezen ten aanzien van bekkenbodemp zijn makkelijk toepasbaar en toegankelijk, te geven in een consult. Het stroomdiagram is goed uitvoerbaar in alle ziekenhuizen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samenvattend en concluderend wordt, net zoals in de vorige richtlijn, op basis van best beschikbare literatuur, aanbevolen om voor de conservatieve behandeling van chronische anale fissuren te behandelen met Diltiazem 2% (calciumantagonist) crème indien dit nog niet eerder heeft plaatsgevonden. Als eerder gestart is met lokaal nitraat behandeling, kan deze bij falen van therapie worden omgezet naar Diltiazem 2% (of vice versa). Botuline toxine (intersfincterisch kan worden overwogen als alternatieve stap binnen de behandeling, of als step-up wanneer lokale therapie faalt, alvorens wordt overgegaan tot chirurgische interventie. Voor chirurgische behandeling kan worden gekozen voor een sfinctersparende operatieve ingreep, waarbij fissurectomie (al dan niet in combinatie met botuline toxine) de voorkeur heeft. De literatuur geeft geen onderscheid ten aanzien van incontinentie bij mannen of vrouwen. Echter als werkgroep richtlijn proctologie adviseren wij gezien het verschil in anatomie en bekkenbodemp kwaliteit, met name op latere leeftijd bij vrouwen, zeer terughoudend te zijn met het uitvoeren van een LIS. Een LIS dient, bij geselecteerde patiënten, zeer weloverwogen gedaan te worden aangezien de kans op sfincterschade leidend tot incontinentieklachten – ook in een later stadium pas - aanzienlijk is.

Aanbeveling(en)

Start met diltiazem 2% (crème of gel, zes weken, twee tot drie keer daags intra-anaal) en verdere basistherapie in de vorm van leefstijl- en dieetadviezen*, aangevuld met laxantia ten behoeve van het verzachten van de ontlasting.

Overweeg bij het niet verdragen of falen van diltiazem over te stappen naar ISDN 1% (zes weken, vijf tot zes keer daags intra-anaal)

Overweeg het gebruik van bilateraal 25 eenheden botuline toxine intersfincterisch (of het equivalent dysport van tweemaal 50 eenheden).

Overweeg bij persisterende klachten na acht tot twaalf weken als step-up botox te herhalen, eventueel gecombineerd met een fissuurectomie.

Overweeg bij refractaire fissuren een niet-sfinctersparende operatie (laterale interne sfincterotomie (LIS)) uit te laten voeren door een ervaren behandelaar.

Wees terughoudend met het uitvoeren van een laterale interne sfincterotomie (LIS) bij vrouwen.

Zie eveneens het stroomdiagram.

**Voldoende bewegen, voldoende drinken*

Kennislacunes

- Wat is de waarde van behandeling met botox versus botox in combinatie met smeren van crème?
- Wat is de waarde van bekkenfysiotherapie bij anale fissuren (zowel acuut als chronisch).
- Wat is de waarde van een LIS bij verschillende subgroepen van patiënten?
- Wat is de waarde van een drempelwaarde voor anale manometrie?

Literatuur

- Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, Bolger JC, Larkin JO, Mehigan BJ, McCormick PH. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials. *Int J Colorectal Dis.* 2020 Oct;35(10):1807-1815. doi: 10.1007/s00384-020-03699-4. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32712929.
- Sahebally, S. M., Meshkat, B., Walsh, S. R., & Beddy, D. (2018). Botulinum toxin injection vs topical nitrates for chronic anal fissure: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Disease, 20(1)*, 6-15.
- Sahebally SM, Walsh SR, Mahmood W, Aherne TM, Joyce MR. Anal advancement flap versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure- a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Jan;49:16-21. doi: 10.1016/j.ijso.2017.12.002. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29233787.
- Nelson RL, Manuel D, Gumienny C, Spencer B, Patel K, Schmitt K, Castillo D, Bravo A, Yeboah-Sampong A. A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol.* 2017 Aug;21(8):605-625. doi: 10.1007/s10151-017-1664-2. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28795245.
- ANSARI, N. A., BHORE, A., & MUSA, O. (2020). A Comparative Study of Topical Diltiazem (2%) with Topical Glyceryl Trinitrate (0.2%) as a Conservative Treatment for Anal Fissure. *Journal of Clinical & Diagnostic Research, 14(7)*.
- Ahmed, F., Mengal, M. A., Ahmed, M., Akbar, S., Elahi, B., & Khan, A. (2018). Comparison of Complications of Open versus Closed Lateral Internal Sphincterotomy in Chronic Anal Fissures. *PAKISTAN JOURNAL OF MEDICAL & HEALTH SCIENCES, 12(3)*, 1072-1074.
- Ruiz-Tovar J, Llaveró C. Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation vs Perianal Application of Glyceryl Trinitrate Ointment in the Treatment of Chronic Anal Fissure: A Randomized Clinical Trial. *Dis Colon Rectum.* 2017 Jan;60(1):81-86. doi: 10.1097/DCR.0000000000000736. PMID: 27926561.
- Akinci, O., Abdulrahman, S. M. F., Güngör, Ö., Yüceyar, N. S., Perek, A., & Ertürk, M. S. (2020). Randomised Comparison of the Effect of 0.2% Glyceryl Trinitrate and 0.5% Topical Nifedipine in Acute Anal Fissure Treatment/Akut Anal Fissur Tedavisinde% 0, 2 Gliseril Trinitrat ile% 0, 5 Topikal Nifedipinin Etkilerininin Randomize Karsilastirilmasi. *Turkish Journal of Colorectal Disease, 30(4)*, 246-253.

Farooq, U., Farooq, S., Zahir, S., & Chaudhry, A. M. (2012). Comparison of surgical and chemical sphincterotomy in the management of acute anal fissures. *Pak J Med Health Sci*, 6, 24-31.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Alle aanbevelingen	< 1 jaar	Geen.	Geen.	Geen.	Promoten verschijnen nieuwe richtlijn Proctologie	Werkgroepleden en Kennisinstituut. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde	Geen.

Module 9: Patiëntenperspectief bij proctologie

Link richtlijndatabase:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/proctologie/patientenperspectief_bij_proctologie.html

Toelichting

Deze module is reeds geautoriseerd door de betrokken partijen en komt uit de richtlijn Proctologie van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH, 2015). **Deze module is niet herzien.**