



Therapie des Morbus Dupuytren mit Kollagenase *Clostridium histolyticum*

Die Therapie des Morbus Dupuytren kann mit verschiedenen Verfahren erfolgen. Neben der partiellen Fasziotomie und der perkutanen Nadelfasziotomie ist seit einigen Jahren die Kollagenase *Clostridium histolyticum* eine zugelassene Behandlungsmöglichkeit. Auch wenn die operativen Verfahren nach wie vor der Goldstandard sind, so hat sich doch die Kollagenasetherapie als sicher und effektiv erwiesen. Gerade hinsichtlich einer früheren Rückkehr ins Arbeitsleben, der Operationskomplikationen und der Behandlung älterer Patienten mit Komorbiditäten zeigt sie deutliche Vorteile.

Einleitung

Beim Morbus Dupuytren (MD) handelt es sich um eine nach Baron Guillaume Dupuytren (1777–1835) benannte benigne fibroproliferative Erkrankung mit strangartigen Verdickungen der Kollagenfasern der Palmaraponeurose. Die Ätiologie dieser Erkrankung bleibt weiterhin unklar, weshalb bis dato auch keine Heilung möglich ist. Das Ziel aller bisherigen Therapieansätze stellt daher die Wiederherstellung der normalen Handfunktion dar.

Über die Jahre hinweg wurden zahlreiche nichtoperative Therapieansätze untersucht, wie zum Beispiel Bestrahlung, Kortikosteroidinjektionen, Dimethylsulfoxidinjektionen, topische Applikation von Vitamin A und E oder Ultraschalltherapie. Diese erwiesen sich weitgehend als ineffektiv und klinisch nicht anwendbar [7, 13]. Den Goldstandard zur Behand-

lung des MD stellte lange die operative Entfernung der betroffenen Dupuytren-Stränge im Sinne einer partiellen Fasziotomie [7] oder der weniger invasiven perkutanen Nadelfasziotomie dar [1].

Nachdem bereits 1965 erste Behandlungsansätze mit enzymatischer Auflösung der Dupuytren-Stränge vorgestellt wurden [4], wurden diese zwischenzeitlich aufgrund vermeintlich höherer assoziierter Komplikationsraten im Vergleich zur operativen Therapie [16] wieder verworfen. Ein Beispiel für derartige Enzyme sind Kollagenasen, die Peptidbindungen spalten und somit Kollagene abbauen können. Beim Menschen kommen diese v. a. in Form von Metalloproteasen vor (bestehend aus Aminosäuren und einem Metallion).

» Die Kollagenase zeigt Wirkung gegen alle Kollagentypen

Bei den kommerziell erhältlichen Kollagenasen handelt es sich um eine Mischung aus Klasse-I-Kollagenase- und Klasse-II-Kollagenase-Isoformen (AUX I und AUX II), welche synergistisch wirken [7, 12]. Die Kollagenase zeigt Wirkung gegen alle Kollagentypen. Die geringste Wirkung tritt bei Typ-IV-Kollagen auf, welches insbesondere in den Membranen von Blutgefäßen sowie im Perineurium von peripheren Nerven vorkommt. Rydevik et al. zeigten 1985 im Rahmen von zwei experimentellen Studien, dass sowohl bezüglich der Mikrozirkulation als auch bezüglich der Nervenfunktion keine bedeutenden Beeinträchtigungen nach Injektion von Kollagenase auftreten [23, 24].

Die Kollagenase *Clostridium histolyticum* (CCH) wurde erstmals 1996 im Rahmen einer In-vitro-Studie vorgestellt, wobei das Enzym in Dupuytren-Stränge von vorher fasziotomierten Patienten injiziert wurde und diese dann mit nichtinjizierten Strängen bezüglich Reißfestigkeit sowie auch histologisch untersucht wurden. Es konnte gezeigt werden, dass durch Injektion von 3600 Einheiten CCH das Elastizitätsmodul (Kennwert eines Stoffes, der den Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung bei der Verformung eines festen Körpers beschreibt) des Stranges im Vergleich zu den Strängen mit injizierter Pufferlösung um 93 % sinkt und somit die benötigte Kraft um einen Strangbruch herbeizuführen ebenfalls sinkt, was bei 3 von 10 Exemplaren zu einem Strangbruch führte [27]. Basierend auf diesem Wissen konnten in den Folgejahren die ersten klinischen Studien mit injizierbarer Kollagenase durchgeführt werden.

Hurst et al. zeigten 2009 erstmals im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, klinischen Phase-III-Multizenter-Studie mit 308 Patienten (Collagenase Option for Reduction of Dupuytren's, CORD I), dass bei Patienten, welchen CCH in den Dupuytren-Strang injiziert wurde, die manuelle Aufdehnung am Folgetag zu signifikant besseren Ergebnissen führte, als bei Patienten, welchen Placebo injiziert wurde [13, 14].

Gilpin et al. konnten diese Erkenntnisse 2010 (CORD II, 66 Patienten) im Rahmen einer ähnlichen Studie bestätigen und außerdem zeigen, dass die postinterventionelle Patientenzufriedenheit nach CCH-Anwendung im Gegensatz zur Placebogruppe signifikant höher ist [10]. In

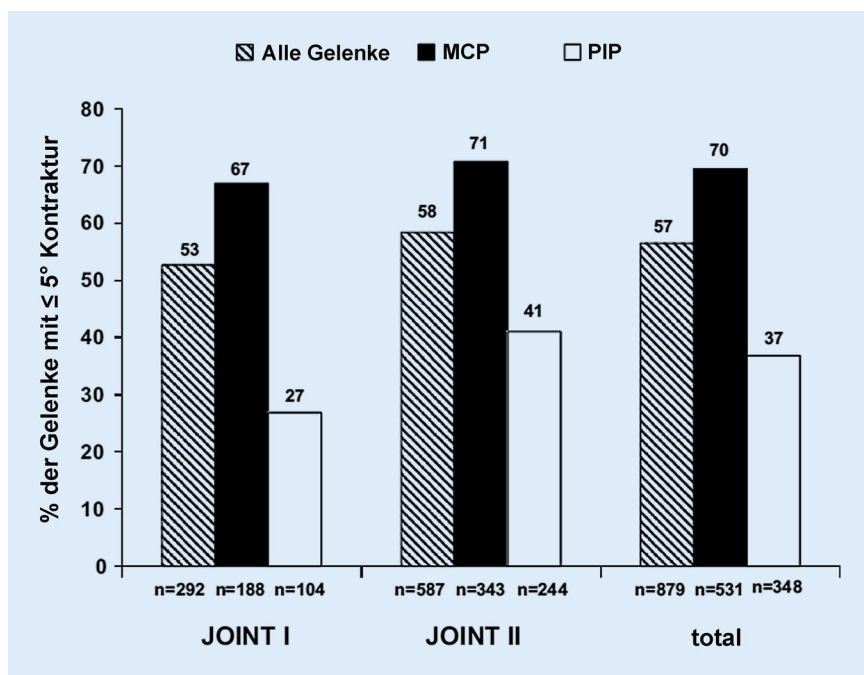


Abb. 1 ▲ Ergebnisse JOINT-I- und JOINT-II-Studie (primärer Endpunkt: Reduktion der Beugekontraktur auf 0–5° innerhalb von 30 Tagen: *n*-Werte auf der x-Achse = Anzahl behandelter Gelenkte), MCP Metacarpophalangealgelenk, PIP proximales Interphalangealgelenk (modifiziert nach: [32])

der CORD-I-Studie fand sich außerdem, dass es bei 96,6 % der behandelten Patienten zu mindestens einer behandlungsassoziierten unerwünschten Nebenwirkung kam (21,2 % bei der Placebogruppe). Die häufigsten hierbei waren:

- Schwellung (72,2 %),
- Erguss (51,0 %),
- Hämatom im Bereich der Einstichsstelle (37,3 %),
- Schmerzen im Bereich der Einstichsstelle (32,4 %) und
- Schmerzen im Bereich der oberen Extremität (30,9 %).

Die meisten Nebenwirkungen waren mild oder moderat in der Intensität (Schwellung, Hämatom im Bereich der Einstichsstelle, Schmerzen im Bereich der Einstichsstelle, Schmerzen im Bereich der oberen Extremität, Ekchymosen, Juckreiz, Hauteinrisse, Lymphknotenvergrößerung oder erhöhte Berührungsempfindlichkeit) und selbstlimitierend innerhalb von durchschnittlich 10 Tagen. Schwere behandlungsassoziierte Komplikationen traten nur wenige auf (3 in der Kollagenasegruppe: 1 komplexes regionales Schmerzsyndrom [CRPS] und 2 Beugeschienenrupturen). Es wurden

keine Nervenverletzungen beobachtet [14].

Aufgrund der Ergebnisse aus den CORD-I- und -II-Studien, kombiniert mit vorangehenden Studien, erfolgte 2010 die Zulassung von CCH in den USA (Xiaflex®, Auxilium Pharmaceuticals, Malvern, PA, USA) durch die FDA. Obwohl noch keine Langzeiterfahrungen vorlagen, konnten Watt et al. im Rahmen eines 8-Jahres-Follow-ups mit 8 Patienten zeigen, dass es bei 6 von 8 Patienten zu Rezidiven kam (4 von 6 Patienten mit Metacarpophalangealgelenks[MCP]-Kontrakturen, 2 Patienten mit proximalen Interphalangealgelenks[PIP]-Kontrakturen). Trotzdem war die Patientenzufriedenheit hoch [28, 31].

Im Rahmen einer Übersichtsarbeit durch Chen et al. über bisherige Studien zeigte sich 2011 beim Vergleich der Rezidivraten von operativen vs. non-operativen Verfahren, dass diese bei Nadelaponeurotomie signifikant höher ist als bei offener partieller Faszektomie, sowie die Rezidivrate bei offener partieller Faszektomie ebenfalls signifikant höher scheint als bei CCH-Injektion [6].



Abb. 2 ▲ Hauteinriss nach Aufdehnung des MCP-Gelenkes. (Aus: [1])

Im Frühjahr 2011 erfolgte die Zulassung von injizierbarer Kollagenase (Xiapex®, Swedish Orphan Biovitrum AB, Stockholm, Sweden) in Europa. Auch hier zeigten erste klinische Erfahrungen, dass die Methode bei fachgerechter Applikation sicher und effektiv ist [25]. Auch bei bereits mittels partieller Faszektomie voroperierten Patienten mit einem manifesten Rezidiv (Beugekontraktur MP-Gelenk + PIP-Gelenk von >25°) zeigte der Einsatz von Kollagenase keine signifikanten Unterschiede bezüglich Effektivität oder Sicherheit im Vergleich mit nicht voroperierten Patienten [2]. Als weitere Möglichkeit zur Behandlung von Rezidiven nach partieller Faszektomie wurde im Rahmen einer neueren Studie vom Frühjahr 2016 die operative Arthrolyse untersucht. Es wurden hier 31 Finger von 28 Patienten mit residuellen Kontrakturen im Bereich des PIP-Gelenks durchschnittlich 22 Monate postoperativ nach partieller Faszektomie mittels einer Arthrolyse behandelt. Dies führte bei 26 PIP-Gelenken zu einer Verbesserung (von durchschnittlich 81 auf 29°), bei 4 PIP-Gelenken zu einer Verschlechterung und bei einem Gelenk blieb es unverändert [11].

» Im Frühjahr 2011 erfolgte die Zulassung von injizierbarer Kollagenase in Europa

Im Jahr 2013 wurde im Rahmen von zwei Open-label-Studien (JOINT I [US] und JOINT II [AUS]) erneut die Sicherheit und Effizienz von CCH-Injektionen erforscht. Es wurden im Rahmen der Studie insgesamt 879 Gelenke bei 587 Patienten

an 34 Institutionen behandelt. Bei 57 % der Patienten war die Behandlung erfolgreich (0–5° Streckung innerhalb von 30 Tagen), dies bei mehr MCP- als PIP-Gelenken (70 vs. 37 %; ■ Abb. 1).

Gelenke mit geringer ausgeprägten Kontrakturen sprachen besser auf die Behandlung an als bereits ausgeprägte Kontrakturen, was impliziert, dass eine Behandlung in einem frühen Krankheitsstadium vorteilhafter ist, und nicht gemäß historisch festgesetzter Meinung erst im späteren Stadium die Therapie angeboten werden sollte.

Von allen Gelenken (MCP und PIP) mit initial nur wenig ausgeprägter Kontraktur ($\leq 50^\circ$ für MCP, $\leq 40^\circ$ für PIP) erreichten 73 % ($n = 541$) den primären Endpunkt (0–5° Extension), von den initial schwer ausgeprägten Kontrakturen ($> 50^\circ$ für MCP, $> 40^\circ$ für PIP) erreichten hingegen nur 31 % ($n = 338$) den primären Endpunkt. Es wurden keine Sehnenrupturen oder systemische Reaktionen beobachtet [32].

» Die Rezidivrate zeigte sich als vergleichbar zu operativen Standardverfahren

Zur weiteren Erforschung der Langzeitergebnisse wurden die Patienten aus den ersten klinischen Studien (JOINT I und II, CORD I und II) im Rahmen einer 3-Jahres-Follow-up-Studie (CORDLESS-Study: 3-year data) nochmals untersucht. Von 1080 mit Kollagenase behandelten Gelenken (648 MCP, 432 PIP) konnte bei 623 (451 MCP, 172 PIP) die Kontraktur in der initialen Studie auf 0–5° korrigiert werden. Von diesen Gelenken kam es bei 35 % (217 von 623) zu einem Rezidiv (MCP 27 %, PIP 56 %). Bei 7 % wurde eine operative Revision durchgeführt. Es zeigte sich hier auch, dass die Rezidivrate unter initial erfolgreich korrigierten Kontrakturen (0–5° Streckung) niedriger war als unter partiell korrigierten Kontrakturen. Die Rezidivrate zeigte sich in dieser Studie somit also als vergleichbar zu operativen Standardverfahren. Es traten keine neuen Langzeitkomplikationen oder bedeutende Nebenwirkungen auf [21].

Orthopäde DOI 10.1007/s00132-017-3386-6
© Springer Medizin Verlag Berlin 2017

M. Keller · R. Arora · G. Schmiedle · T. Kastenberger

Therapie des Morbus Dupuytren mit Kollagenase *Clostridium histolyticum*

Zusammenfassung

Hintergrund. Der Morbus Dupuytren als benigne fibroproliferative Erkrankung mit strangartiger Verdickung der Kollagenfasern der Palmaraponeurose führt zu schwerwiegenden Funktionseinschränkungen im Bereich der Hand.

Fragestellung. Untersuchung des Stellenwertes der nichtoperativen Behandlung der Dupuytren-Kontraktur mittels injizierbarer Kollagenase *Clostridium histolyticum* (CCH) **Material und Methode.** Beobachten von 120 Patienten, die mittels injizierbarer CCH behandelt wurden. Dokumentieren des Bewegungsumfangs präinterventionell, des Bewegungsumfangs 12 Monate postinterventionell sowie von sämtlichen unerwünschten Nebenwirkungen.

Ergebnisse. Es wurde eine Kohorte von 120 Patienten (107 Männer, 13 Frauen) untersucht (durchschnittliches Lebensalter 62 Jahre, Spanne 30–84 Jahre). Es wurden zu 49 % Kleinfinger, zu 44 % Ringfinger, zu

4 % Mittelfinger und zu 3 % Zeigefinger behandelt. Es wurde in 71 % der Fälle eine komplette Stranglösung, in 26 % eine teilweise Stranglösung und in 3 % keine Veränderung erreicht. Die durchschnittliche Beugekontraktur für das Fingergrundgelenk betrug vor Behandlung 37° (Spanne $25\text{--}100^\circ$) und 51° (Spanne $30\text{--}97^\circ$) für das Fingermittelgelenk. Die durchschnittliche Beugekontraktur für das Fingergrundgelenk betrug nach 12 Monaten 9° (Spanne $0\text{--}25^\circ$) und 21° (Spanne $10\text{--}36^\circ$) für das Fingermittelgelenk. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in den ersten 3 Monaten bei 96 % der Patienten auf. Es traten keine Beugesehnenrupturen, Nervenverletzungen oder allergische Reaktionen auf.

Schlüsselwörter

Dupuytren · Finger · Palmarfibromatose · Kollagenase · Nicht chirurgische Behandlung

Treatment of Dupuytren's disease with collagenase *Clostridium histolyticum*

Abstract

Background. Dupuytren's disease as a benign fibroproliferative disease leads to hyperplasia of the collagen fibers of the fascia of the palm, which can result in severe impairment of the functionality of the hand.

Objectives. Examination of the significance of non-operative treatment of Dupuytren's disease with injectable collagenase clostridium histolyticum (CCH)

Methods. Observation of 120 patients treated with injectable collagenase. Documentation of the range of motion before the intervention, 12 months after the intervention, and documentation of any adverse events.

Results. All in all, 120 patients were treated (107 male, 13 female) (mean age 62 years, range 30–84 years). In 49% the little finger, in 44% the ring finger, in 4% the middle finger,

and in 3% the index finger were treated. Full release was accomplished in 71%, partial release in 26%, and no change in 3% of the patients. The median contracture before the treatment was 37° for the metacarpophalangeal (MP) joint (range $25\text{--}100^\circ$) and 51° for the proximal interphalangeal (PIP) joint (range $30\text{--}97^\circ$). After 12 months, the mean contracture for the MP joint was 9° (range $0\text{--}25^\circ$) and 21° (range $10\text{--}36^\circ$) or the PIP joint. Adverse events occurred in 96% of patients within 3 months after treatment. No tendon ruptures, anaphylactic reactions, nerve, or ligament injuries were observed.

Keywords

Dupuytreny · Finger · Palmar fibromatosis · Collagenase · Non surgical treatment

Bezüglich der finanziellen Aspekte der Kollagenasebehandlung konnte im Rahmen von vergleichenden Kostenfunktivitätsanalysen gezeigt werden, dass sie der partiellen Fasziektomie überlegen ist (durchschnittliche Gesamtbehandlungskosten einer einmaligen Kollagen-

asebehandlung in Österreich: 1458,60 €/Patient, durchschnittliche Gesamtbehandlungskosten einer partiellen Fasziektomie unter stationären Bedingungen: 5315,20 €/Patient) [17, 19]. Hierbei wurden die direkten präinterventionellen, die Behandlungs- und die postin-

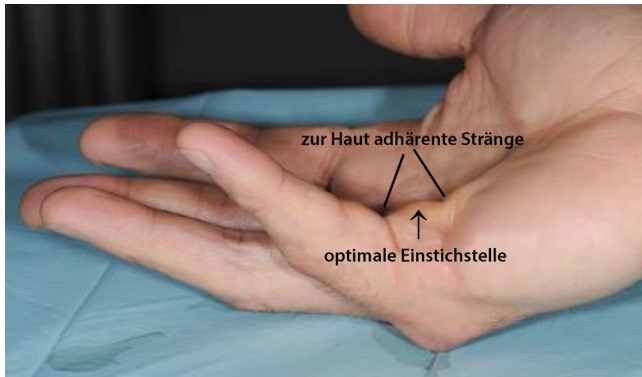


Abb. 3 ▲ Aufsuchen der optimalen Einstichstelle. (Aus: [1])



Abb. 4 ▲ Halten des Stranges unter Spannung mit der dominanten Hand. (Aus: [1])

terventionellen/postoperativen Kosten verglichen. Die Kosteneffektivität ist einerseits auf den niedrigeren personellen, zeitlichen und materiellen Aufwand, wie auch auf die durchschnittlich niedrigere Anzahl der Nachkontrollen und Physiotherapiesitzungen zurückzuführen [17, 19]. Dies gilt jedoch nur, wenn sich die langfristigen Ergebnisse als vergleichbar herausstellen, und ist abhängig von den Kosten im jeweils betrachteten Land.

Im Vergleich zur perkutanen Nadelaponeurotomie (PNA) sind die Behandlungskosten der Kollagenasetherapie kurzfristig höher (Jahrestherapiekosten 2012 in Deutschland pro Patient pro Strang: 980,09 € [eine Kollagenasebehandlung] vs. 2940,27 € [3 Kollagenasebehandlungen] vs. 281,26 € [eine PNA]) [33]; ein langfristiger Kostenvorteil setzt jedoch vergleichbare Rezidivraten voraus. Die bisher vorliegenden Studien ([26]: 53 % nach durchschnittlich 40 Monaten; [29]: 63 % nach 3 Jahren, 85 % nach 5 Jahren) weisen darauf hin, dass die Rezidivrate nach PNA höher ist als bei der Kollagenasebehandlung, weshalb der Kostenvorteil auf lange Sicht gesehen relativiert werden muss [3, 26, 29].

Die Regeneration der präinterventionell gemessenen Kraftgrade erfolgt nach Kollagenasebehandlung durchschnittlich schneller als bei partieller Aponeurektomie. In der Kollagenasegruppe wurden 1 Monat postoperativ durchschnittlich bereits 78 % der präinterventionell gemessenen Kraft erreicht, nach 6 Monaten 88 %. In der Gruppe mit partieller Fasziotomie war 1 Monat postoperativ kein adäquater Wert ermittelbar, da noch >50 % der Patienten

schmerz- oder beschwerdebedingt die Hand nicht komplett einsetzen konnten, 3 Monate postoperativ wurden durchschnittlich 44 %, 6 Monate postoperativ durchschnittlich 78 % des Ausgangswertes erreicht.

Des Weiteren wird die Behandlung von den Patienten als weniger belastend empfunden und die Rückkehr ins Berufsleben ist signifikant schneller [34]. In der Kollagenasegruppe beträgt die durchschnittliche postinterventionelle Arbeitsunfähigkeit 2,2 Wochen, in der Gruppe mit partieller Fasziotomie 6,5 Wochen, was insgesamt zu höherer Patientenzufriedenheit führt (Gesamteinschätzung des Verfahrens, entsprechend der Visuellen Analogskala [1: absolut positive Einschätzung, 10: absolut negative Einschätzung]: Kollagenasegruppe durchschnittlich 1,1, Fasziotomiegruppe durchschnittlich 2,7; Belastung durch das Verfahren, entsprechend der Visuellen Analogskala: Kollagenasegruppe durchschnittlich 2,0, Fasziotomiegruppe durchschnittlich 2,75) [27, 30].

Es gilt jedoch auch zu erwähnen, dass die Ergebnisse der Kollagenasebehandlung von isolierten MCP-Kontrakturen deutlich besser sind als bei isolierten PIP-Kontrakturen oder kombinierten MCP/PIP-Kontrakturen (Erreichen des primären Endpunkts [0–5° Streckung]: isoliertes MCP [$n = 14$]: 93 % der Patienten [$n = 13$], isoliertes PIP [$n = 8$]: 38 % [$n = 3$], kombiniertes MCP und PIP [$n = 18$]: 28 % [$n = 5$]) [5].

Auch wiederholte Injektionen von Kollagenase scheinen, trotz Ausbildung von Antikörpern durch den Patienten

als Konsequenz der wiederholten Exposition, sicher und effektiv zu sein [22]. In einem case report von einem Patienten, der über 4 Jahre 15 Injektionen bekommen hatte, zeigte sich, dass der Effekt beim MCP-Gelenk weiterhin gut war, beim PIP jedoch leicht abnahm [8].

Zur Behandlung der dem Morbus Dupuytren verwandten Induratio penis plastica (IPP, Peyronie-Krankheit) ist mittlerweile ebenfalls der Einsatz von CCH zugelassen. Das Enzym wird hierbei direkt in die Penisplaques in der Tunica albuginea injiziert. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von CCH zur Behandlung der Peyronie-Krankheit sowohl wirksam als auch sicher ist [9, 15].

Material und Methoden

Anwendungsprinzipien

Die CCH wird direkt in den betroffenen Dupuytren-Strang injiziert. Nachdem die Kollagenase die Kollagene im Strang teilweise aufgelöst hat, erfolgt am darauffolgenden Tag die manuelle Aufdehnung des enzymatisch angedauten Stranges durch passive Extension des betroffenen Stranges.

Indikationen

- Alter über 18 Jahre.
- Palpabler Strang.
- MCP-Kontraktur zwischen 20 und 100°.
- PIP-Kontraktur zwischen 20 und 80°.
- Tubiana-Stadium 2.
- Eine fixierte Beugekontraktur ist notwendig, da bei der Aufdehnung

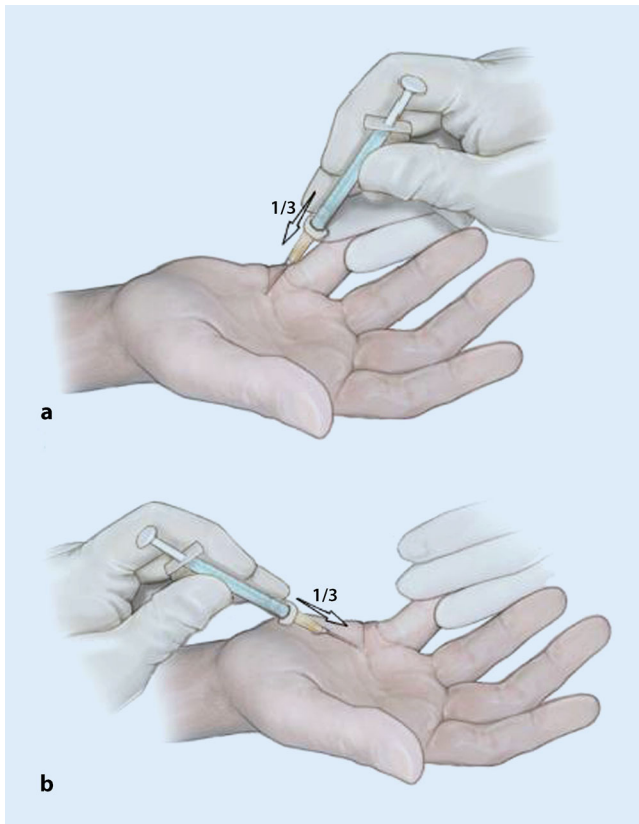


Abb. 5 ▲ Injektion von jeweils einem Drittel der Dosis 2–3 mm proximal und distal der initialen Einstichstelle. (Aus: [1])

ein Streckdefizit notwendig ist, um den Strang zu rupturieren.

- Rezidiv: insgesamt Beugekontraktur >25° mit einem palpablen Strang.

Kontraindikationen

- Schwangerschaft (hierzu liegen noch keine Daten vor).
- Hypersensitivität gegenüber Kollagenase oder Bestandteilen des angewendeten Produkts.
- Einnahme von Antikoagulanzen bis 7 Tage präinterventionell (Ausnahme: bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure tgl.).

Patientenaufklärung

- Einrisse in der Haut können bei der Aufdehnung vorkommen (Abb. 2); diese heilen meistens folgenlos aus.
- Es kann mehr als eine Behandlung notwendig sein. Es können bis maximal 3 Injektionen im gleichen Strang innerhalb von 4 Wochen durchgeführt werden.

- Trotz initial erfolgreicher Behandlung kann es zu Rezidiven kommen.
- Häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind lokale Schwellung, Rötung oder Schmerzen im Bereich der Einstichstelle.
- Die Aufdehnung erfolgt in Lokalanästhesie.

Injektionstechnik Xiapex® (Pfizer Limited, Kent, UK)

1. Herstellen der Gebrauchslösung entsprechend der Empfehlung des Herstellers.
2. Aufsuchen der optimalen Einstichstelle (Abb. 3); das Injizieren in zur Haut adhärenen Stränge sollte vermieden werden. Die meisten Stränge liegen 3–4 mm unter der Haut.
3. Hautdesinfektion des Patienten; Benutzen von sterilem Injektionsmaterial (1 ml Spritze mit 0,01 ml Graduierung, 27-Gauge-Kanüle).
4. Halten des Fingers bzw. des Stranges unter Spannung mit der adominanten



Abb. 6 ▲ Ausüben einer mäßigen Extensionskraft auf den behandelten Strang. (Aus: [1])

Hand zur besseren Darstellung des Stranges (Abb. 4).

5. Mit der dominanten Hand Platzieren der Nadel im Strang (ein erhöhter Widerstand sollte spürbar sein); bei Unsicherheit, ob die Nadel in der Beugesehne platziert wurde, vorsichtiges passives Bewegen des distalen Interphalangealgelenks.
6. Nach Sicherstellung der korrekten Platzierung der Nadel Injizieren von einem Drittel der Dosis (insgesamt 0,58 mg Xiapex® [0,25 ml MCP-Gelenk, 0,20 ml PIP-Gelenk]) in den betroffenen palpablen Strang, dann unter Belassen der Nadel unter der Haut Injektion von einem weiteren Drittel 2–3 mm proximal der initialen Einstichstelle und dann noch das letzte Drittel 2–3 mm distal davon (Abb. 5).

Technik Fingerstreckung am Folgetag

1. Die Aufdehnung sollte 24 h nach Injektion erfolgen.
2. Lokalanästhesie im Bereich des betroffenen Fingers.
3. Beugung des Handgelenks in ca. 60°-Flexion zur Entspannung der Beugesehnen.
4. Ausüben eines mäßigen Druckes auf den behandelten Strang für ca. 10–20 s (Abb. 6). Bei Aufdehnung eines PIP-Gelenks ist das MCP-

Gelenk in gebeugter Stellung zu halten.

5. Falls die erste Fingerstreckung nicht erfolgreich ist, kann ein zweiter und ein dritter Versuch in zeitlichen Abständen von jeweils 5–10 min unternommen werden, ohne die Kraft zu erhöhen.

Nachbehandlung

- Anlage steriler Wundverband.
- Überwachung des Patienten über 30 min zur Erfassung von allergischen Reaktionen.
- Hochlagern der behandelten Hand.
- Anlage einer palmaren Gipsschiene in maximal möglicher Extension des MCP und PIP des behandelten Fingers für die Nacht.
- Instruktion des Patienten für aktive und passive Extensionsübungen tagsüber.

Resultate der Unfallchirurgie Innsbruck

Erste klinische Erfahrung an unserer Klinik wurden anhand einer Kohorte von 120 Patienten (107 männlich, 13 weiblich; durchschnittliches Alter 62 [Spanne 30–84] Jahre) erfasst. Es wurden zu 49 % Kleinfinger, zu 44 % Ringfinger, zu 4 % Mittelfinger und zu 3 % Zeigefinger behandelt. Eine erfolgreiche Stranglösung wurde als das Erreichen von 0–5° Streckung des betroffenen Gelenkes definiert. Dies wurde in 71 % der Fälle erreicht. Eine teilweise Streckung wurde in 26 % erreicht, in 3 % zeigte sich kein Effekt. Die präinterventionell durchschnittliche fixierte Beugekontraktur im MCP-Gelenk betrug 37° (ein Jahr postinterventionell: 9°), im PIP-Gelenk 51° (ein Jahr postinterventionell: 21°). Unerwünschte Nebenwirkungen zeigten sich in 96 % der Fälle. Hauteinrisse beim Brisement traten bei 18,5 % der Patienten auf, es heilten jedoch alle folgenlos ohne operative Intervention aus. Es wurden keine schwerwiegenden Komplikationen (Sehnen-/Bänderrupturen, Nervenläsionen oder anaphylaktische Reaktionen) beobachtet [1].

Diskussion

Unsere Erfahrung zeigt, dass der Einsatz von injizierbarer Kollagenase sowohl bei der Erstbehandlung von Morbus Dupuytren-Strängen wie auch bei der Behandlung von Rezidiven eine effektive und gut tolerierte Alternative zur operativen Versorgung darstellt. Der Patient muss aber über das häufige Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen (insbesondere Hautläsionen durch Brisement) wie jedoch auch über deren in den meisten Fällen folgenloses Ausheilen aufgeklärt werden.

Bezüglich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen zeigten sich in unserem Kollektiv mit den bisher durchgeführten Studien vergleichbare Werte (Schwellung im Bereich der Einstichstelle 43,4 %, Blutung im Bereich der Einstichstelle 43,6 %, Schmerzen im Bereich der Einstichstelle 29,4 %, Rötung im Bereich der Einstichstelle 43,1 %, peripheres Ödem 24,4 %, Druckempfindlichkeit 43,1 %) [10, 14, 20]. Es konnten auch keine Nervenläsionen festgestellt werden, wobei eine intraoperative Nervenläsion bis zu 58 % möglich ist [26].

Des Weiteren muss dem Patienten die Rezidivrate sowie auch deren mögliche Behandlung mit erneuter Kollagenaseinjektion erläutert werden.

In der Regel erfolgt die Aufdehnung nach Kollagenaseinjektion, wie vom Hersteller empfohlen, am Folgetag. Eine prospektive randomisierte Vergleichsstudie zeigte jedoch, dass zwischen Aufdehnung am Folgetag sowie nach 7 Tagen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Korrekturergebnis, Schmerzen oder Hauteinrisen auftraten. Der Zeitpunkt der Streckung könnte in Zukunft vielleicht also auch später als am Folgetag erfolgen und somit besser an die Patientenbedürfnisse angepasst werden [18].

Fazit für die Praxis

- Die Behandlung des Morbus Dupuytren mit injizierbarer CCH hat sich knapp 5 Jahre nach Zulassung in Europa als sicher und effektiv erwiesen, was auch neuere Studien bestätigen.

- Die Frage nach dem Stellenwert in Bezug zur partiellen Fasziektomie und der perkutanen Nadelfasziotomie lässt sich jedoch noch nicht konklusiv beantworten. Die bisher publizierten Rezidivraten zeigen erhebliche Unterschiede.
- Die Effektivität und Patientenzufriedenheit der Kollagenasebehandlung gegenüber der partiellen Fasziektomie zeigen vergleichbare Werte; hinsichtlich der früheren Rückkehr ins Arbeitsleben und den Operationskomplikationen ist die Kollagenaseinjektion im Vorteil.
- Bei älteren Patienten mit multiplen Komorbiditäten, bei denen eine Narkose oder postoperative Wundheilungsproblematik vermieden werden sollten, stellt die Behandlung mittels CCH eine sehr gute Alternative dar. Die Methode wird sich jedoch an der noch zu erforschenden langfristigen Rezidivrate sowie den Langzeitkomplikationen messen müssen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. R. Arora

Department für Unfallchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
rohit.arora@tirol-kliniken.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Das Department für Unfallchirurgie (Medizinische Universität Innsbruck) erhielt von der Firma Swedish Orphan Biovitrum GmbH finanzielle Unterstützung für die Erstellung einer nicht-interventionellen Studie (Register). Darüber hinaus geben M. Keller, R. Arora, G. Schmiedle und T. Kastenberger an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Arora R, Kaiser P, Kastenberger TJ, Schmiedle G, Erhart S, Gabl M (2016) Injectable collagenase Clostridium histolyticum as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. Oper Orthop Traumatol 28(1):30–37
2. Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP et al (2012) Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for

- Dupuytren's contracture. *J Plast Surg Hand Surg* 46(3-4):177–183
3. Baltzer H, Binhammer PA (2013) Cost-effectiveness in the management of Dupuytren's contracture. A Canadian cost-utility analysis of current and future management strategies. *Bone Jt J* 95-B(8):1094–1100
 4. Bassot M (1965) Traitement de la maladie de Dupuytren par exeresse pharmaco-dynamique isolée ou complétée par un temps plastique uniquement cutané. *Lille Chir* 20:38–40
 5. Binter A, Neuwirth M, Rab M (2014) Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mit Kollagenase – Ein-Jahres-Follow-up-Analyse anhand von 37 Patienten. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 46:355–360
 6. Chen NC, Srinivasan RC, Shauver MJ, Chung KC (2011) A systematic review of outcomes of fasciotomy, aponeurotomy, and collagenase treatments for Dupuytren's contracture. *Hand (NY)* 6(3):250–255
 7. Desai SS, Hentz VR (2011) The treatment of Dupuytren disease. *J Hand Surg Am* 36(5):936–942
 8. Gajendran VK, Hentz V, Kenney D, Curtin CM (2014) Multiple collagenase injections are safe for treatment of Dupuytren's contractures. *Orthopedics* 37(7):e657–e660
 9. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ et al (2013) Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol* 190(1):199–207
 10. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karasch J, Jones N (2010) Injectable collagenase Clostridium histolyticum: A new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 35(12):2027–2038
 11. Hohendorff B, Biber F, Sauer H, Ries C, Spies C, Franke J (2016) Supplementary arthrolysis of the proximal interphalangeal joint of fingers in surgical treatment of Dupuytren's contracture. *Oper Orthop Traumatol* 28(1):4–11
 12. Holzer LA, Holzer G (2011) Kollagenase Clostridium histolyticum im Management der Dupuytren'schen Kontraktur. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 43:269–274
 13. Hurst LC, Badalamente MA (1999) Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 15(1):97–107
 14. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al (2009) Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 361(10):968–979
 15. Levine LA, Cuzin B, Mark S et al (2015) Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. *J Sex Med* 12(1):248–258
 16. McCarthy DM (1992) The long-term results of enzymic fasciotomy. *J Hand Surg* 17B:365
 17. Mehta S, Belcher HJ (2014) A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 67(3):368–372
 18. Mickelson DT, Noland SS, Watt AJ, Kollitz KM, Vedder NB, Huang JI (2014) Prospective randomized controlled trial comparing 1- versus 7-day manipulation following collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 39(10):1933–1941
 19. Neuwirth M, Binter A, Pipam W, Rab M (2016) Kosteneffektivität der Behandlung von Patienten mit Dupuytren-Kontraktur mit mikrobieller Kollagenase Clostridium histolyticum (Xiapex®) im Vergleich zur partiellen Fasziektomie in Österreich. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 48:233–238
 20. Odinson A, Brenne LE, Lurie TB, Finsen V (2016) Dupuytren's contracture. The safety and efficacy of Collagenase treatment. *J Hand Surg Asian Pac Vol* 21(2):187–192
 21. Peimer CA, Blazar P, Coleman S et al (2013) Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum (CORDESS study): 3-year data. *J Hand Surg Am* 38(1):12–22
 22. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Lindau T (2015) Dupuytren contracture recurrence following treatment with Collagenase Clostridium histolyticum (CORDESS [Collagenase option for reduction of Dupuytren long-term evaluation of safety study]): 5-year data. *J Hand Surg Am* 40(8):1597–1605
 23. Rydevik B, Brown MD, Ehira T, Nordborg C (1985) Effects of collagenase on nerve tissue. An experimental study on acute and long-term effects in rabbits. *Spine* 10(6):562–566
 24. Rydevik B, Ehira T, Linder L, Olmarker K, Romanus M, Brånemark PI (1989) Microvascular response to locally injected collagenase. An experimental investigation in hamsters and rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 23(1):17–21
 25. Spanholtz TA, Holzbach T, Wallmichrath J, Pototschnig A, Deglmann C, Frick A, Giunta RE (2011) Die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mittels Kollagenase – Erste klinische Erfahrungen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 43:275–280
 26. Spies CK, Müller LP, Skouras E, Bassemir D, Hahn P, Unglaub F (2016) Percutaneous needle aponeurotomy for Dupuytren's disease. *Oper Orthop Traumatol* 28(1):12–19
 27. Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC et al (1996) Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *J Hand Surg Am* 21(3):490–495
 28. Tay TK, Tien H, Lim EY (2015) Comparison between Collagenase injection and partial Fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture. *Hand Surg* 20(3):386–390
 29. Van Rijssen AL, ter Linden H, Werker PM (2012) Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: Percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. *Plast Reconstr Surg* 129:469–477
 30. Vollbach FH, Walle L, Fansa H (2013) Morbus Dupuytren – Patientenzufriedenheit und funktionelle Ergebnisse ein Jahr nach partieller Aponeurektomie und Injektion von Kollagenase. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 45:258–264
 31. Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR (2010) Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up. *J Hand Surg Am* 35(4):534–539
 32. Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau TR (2013) Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: Short-term results from 2 open-label studies. *J Hand Surg Am* 38(1):2–11
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (2012) Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mikrobielle Kollagenase aus Clostridium histolyticum. www.g-ba.de/downloads/39-261-1475/2012-04-19_AM-RL-XII_Kollagenase_BAnz.pdf. Zugriffen: 19. April 2012
 34. Zhou C, Hovius SE, Slijper HP et al (2015) Collagenase Clostridium Histolyticum versus limited Fasciectomy for Dupuytren's contracture: Outcomes from a Multicenter propensity score matched study. *Plast Reconstr Surg* 136(1):87–97