Online publiziert: 17.10.2018

Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur mit Kollagenase

Evidenz-basiertes Konsensus Statement chirurgischer Fachgesellschaften Österreichs

Therapy of Dupuytren's contracture with collagenase

Evidence-based Consensus Statement of Austrian Surgical Societies

Konsensus Statement unter der Ägide der Österreichischen Gesellschaft für Handchirurgie unter Mitwirkung der Österreichischen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie sowie der Österreichischen Gesellschaft für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie

Autoren

Werner Girsch[1], Rohit Arora[2], Eva-Maria Baur[3], Markus Gabl[2], Dietmar Hager[4], Thomas Hintringer[5], Lars-Peter Kamolz[1], Rupert Koller[6], Christian Krasny[7], Martin Leixnering[8], Walpurga Lick-Schiffer[9], Matthias Rab[10], Ingrid Schlenz$_6$, Gottfried Wechselberger[11], Gerlinde Weigel[12], Armin Zadra[13], Robert Zimmermann[3]

Institute

1 LKH - Universitätsklinikum Graz/Klinische Abteilung für Plastische, Ästhetische & Rekonstruktive Chirurgie, Graz
2 Univ.-Klinik für Unfallchirurgie Innsbruck, Innsbruck
3 Univ.-Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie Innsbruck, Innsbruck
4 niedergelassener Facharzt für Unfallchirurgie, Linz
5 Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern/ Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Linz
6 Wilhelminenspital/Abteilung für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Wien
7 Orthopädisches Spital Speising/I. Orthopädische Abteilung, Wien
8 Unfallkrankenhaus Lorenz Böhler/Unfallchirurgie Handchirurgie, Wien
9 Landeskrankenhaus Stolzalpe, Stolzalpe
10 Klinikum Klagenfurt am Wörthersee /Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Klagenfurt
11 Krankenhaus der Barmherzige Brüder Salzburg/Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Salzburg
12 Landesklinikum Mistelbach-Gänserndorf, Handzentrum, Mistelbach
13 Landeskrankenhaus Südsteiermark Standort Bad Radkersburg/Abteilung für Orthopädie, Bad Radkersburg

Schlüsselwörter

Handchirurgie, Dupuytren'sche Kontraktur, Kollagenase, Wirksamkeit, Sicherheit,

Key words

Dupuytren's contracture, collagenase, efficacy, safety

eingereicht 07.09.2017
akzeptiert 25.04.2018

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-0627-7333
Online-Publikation: 17.10.2018
Handchir Mikrochir Plast Chir 2019; 51: 262–274
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0722-1819

Korrespondenzadresse

Univ.-Doz. Dr. Werner Girsch,
LKH - Universitätsklinikum Graz
Klinische Abteilung für Plastische, Ästhetische & Rekonstruktive Chirurgie
E-Mail: Werner.Girsch@klinikum-graz.at

ZUSAMMENFASSUNG

Die Dupuytren'sche Kontraktur (DK) oder Morbus Dupuytren ist eine progressive fibroproliferative Erkrankung des palmoplantaren Bindegewebes, bei der es zu einer charakteristischen Knoten- und/oder Strangbildung aus Kollagen kommt. Bei fortschreitender Erkrankung führt die Strangverdickung zu einer Beugekontraktur des betroffenen Fingers, die in einer deutlichen Behinderung der Betroffenen münden kann, insbesondere bei beidseitigem Befall.

Die Erkrankung ist in Europa relativ verbreitet, wobei die Prävalenz in nordischen Ländern am höchsten ist. In Österreich geht man von rund 200 000 Betroffenen aus. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter, wobei Männer häufiger und früher erkranken als Frauen.

Die Ätiologie der DK ist nicht vollständig geklärt, scheint jedoch multifaktoriell zu sein, wobei eine genetische Prädisposition als gesichert gilt. Der natürliche Verlauf der Erkrankung kann zwischen relativ gutartig und massiver Progredienz und Rezidivhäufigkeit variieren. Zumeist findet sich ein schubweiser Verlauf.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die DK ist nicht heilbar; die Behandlungsmethoden reichen von minimalinvasiven bis zu offenen chirurgischen Verfahren. Collagenase Clostridium histolyticum (CCH) ist eine nichtchirurgische, enzymatische Injektionsbehandlung für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), die in Europa seit 2011 zur Behandlung der DK mit einem tastbaren Strang zugelassen ist. Klinische Studien und praktische Erfahrungen einzelner Zentren bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit der CCH-Behandlung von Beugekontrakturen.
Das vorliegende Konsensus Statement wurde unter der Ägide der Österreichischen Gesellschaft für Handchirurgie und der Mitwirkung der Österreichischen Gesellschaften für Unfallchirurgie, Orthopädie und orthopädische Chirurgie sowie für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie erstellt. Es beschreibt die verschiedenen chirurgischen Verfahren unter besonderer Berücksichtigung der Kollagenase-Behandlung und stellt eine Orientierungshilfe für deren Einsatz dar. Das Statement soll nicht nur den Stand des Wissens der DK-Behandlung abbilden, sondern auch als Richtschnur dienen und zu einem einheitlich hohen Qualitätsstandard der Kontraktur-Behandlung in chirurgischen Zentren und spezialisierten Arztpraxen in ganz Österreich beitragen.

ABSTRACT

Dupuytren's contracture (DC) or Dupuytren's disease (DD) is a progressive fibro-proliferative disease of palmoplantar connective tissue, resulting in characteristic nodal and/or cord formation from collagen disposition. When the disease progresses, the thickening and shortening of the cords eventually leads the affected fingers to being pulled into flexion, which may be associated with marked disability, especially with bilateral disease. DD is relatively common in Europe, with the highest prevalence in Nordic countries. In Austria approx. 200 000 people are affected. The incidence increases with increasing age, with men being more often and earlier affected than women. The aetiology of DC is not completely clear, but it seems to be multifactorial; twin and familial studies confirm a genetic predisposition. The natural course of the disease can vary between relatively benign and massive progression and recurrence. In most cases, there is a fluctuating course. The DC is not curable; treatment methods range from minimally invasive to open surgical procedures. Collagenase Clostridium histolyticum (CCH) is a nonsurgical, enzymatic injection treatment for adult patients (≥ 18 years) with a palpable cord and has been approved in Europe since 2011. Clinical studies and practical experience of individual centres confirm the efficacy and safety of CCH treatment of DC. The present consensus statement was prepared under the auspices of the Austrian Society of Hand Surgery with the participation of the Austrian Society for Trauma Surgery, the Society of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery as well as the Society for Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery. On the basis of current literature and the experts' experience, it describes the various surgical procedures, with particular reference to collagenase treatment and provides guidance for their use. The statement is intended not only to illustrate the state of the art of current treatment, but also to support the achievement of uniform high quality standards in the treatment of DC in surgical centres and specialised medical practices throughout Austria.

Einleitung

Die Dupuytren'sche Kontraktur (DK) oder Morbus Dupuytren (MD) ist eine benigne Erkrankung des straffen Bindegewebes der Handinnenfläche, die mit Knoten- und Strangbildung einhergehen kann. Die Erkrankung zählt zu den Fibromatosen und zeichnet sich durch einen meist progredienten Verlauf mit zunehmender Beugekontraktur des betroffenen Fingers sowie Neigung zu Rezidiven nach vorausgegangener chirurgischer Intervention aus [1].

Die Prävalenz variiert regional sehr stark und liegt in der Allgemeinbevölkerung westlicher Industrieländer zwischen 0,6 % und 31,6 % mit dem höchsten Aufkommen in nordischen Ländern [2, 3, 4]. Die genaue Zahl Betroffener in Österreich ist unbekannt, Schätzungen gehen von circa 200 000 Betroffenen aus. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter und beträgt durchschnittlich 12 % unter 55-Jährigen, 21 % unter 65-Jährigen und 29 % unter 75-Jährigen [2]. Die DK ist überwiegend eine Erkrankung des mittleren Alters, die bei Männern früher und öfter als bei Frauen auftritt, allerdings gleicht sich der Unterschied im höheren Alter an [5, 6, 7].

In der Behandlung der DK kommen vor allem perkutane und offene chirurgische Verfahren zum Einsatz [8]. Im frühen Stadium werden auch medikamentöse Therapien, physikalische Methoden und die Radiotherapie als Optionen diskutiert, allerdings ist deren Stellenwert im Management der DK umstritten [9]. Seit Februar 2011 steht in der Europäischen Union mit der enzymatischen Injektionsbehandlung (Collagenase Clostridium histolyticum/CCH; Xiapex®) eine neue alternative, nichtchirurgische Therapie für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) zur Verfügung.

Im Folgenden sollen die verschiedenen chirurgischen Verfahren sowie die Behandlung mit Kollagenase beschrieben und Orientierungen für den Einsatz der Kollagenase formuliert werden. Diese wurden unter der Ägide der Österreichischen Gesellschaft für Handchirurgie und der Mitwirkung der Österreichischen Gesellschaften für Unfallchirurgie, Orthopädie und orthopädische Chirurgie sowie für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie erstellt. Sie sollen nicht nur den Stand des Wissens der DK-Behandlung darstellen, sondern auch als Richtschnur dienen und zu einem einheitlich hohen Qualitätsstandard der Kontraktur-Behandlung mit Kollagenase in chirurgischen Zentren und spezialisierten Arztpraxen in ganz Österreich beitragen.

Ursache & Risikofaktoren

Die Ursache der Erkrankung ist bis heute nicht vollständig geklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Ätiologie mit genetischer Dis-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

position (v.a. autosomal-dominant) aus, da Familien- und Zwillings-Studien ein gehäuftes Auftreten belegen [4, 10, 11]. In einer genomweiten Assoziationsstudie wurde zudem nachgewiesen, dass elf SNP (single nucleotid polymorphism) an neun verschiedenen Genloci an der Entstehung der DK beteiligt sind [12]. Mittlerweile wurden 14 weitere Loci gefunden, wobei die meisten Gene zur Familie der Wnt-Gene gehören [13]. Diese Gene kodieren sekretorische Glykoproteine, die als extrazelluläre Signalmoleküle fungieren und sind u.a. für die Hyperproliferation von Fibroblasten bei Fibromatosen sowie malignen Erkrankungen verantwortlich. So konnte im Knotengewebe von DK-Patienten eine extensive Dysregulation des Wnt-Signalweges sowie ein Cross-Talk mit anderen profibrotischen und proinflammatorischen Signalwegen (z.B. TGF-1/transforming growth factor 1 und TNF/tumour necrosis factor) gezeigt werden [14, 15]. In ihrer experimentellen Studie mit Fibroblasten von DK-Patienten konnten Verjee et al. zeigen, dass TNF selektiv die Differenzierung von Fibroblasten über die Aktivierung des WNT-Signalweges in Myofibroblasten vorantreibt. Umgekehrt wurde durch Anti-TNF-Antikörper die kontraktile Aktivität der Myofibroblasten unterbunden, die Expression des Muskelproteins aSMa reduziert und der Abbau des kontraktilen Systems vermittelt [15].

Zwischen der Anzahl an Risikogenen und bestimmten klinischen Charakteristika, die unter dem Begriff Dupuytren-Diathese subsummiert sind, besteht eine positive Korrelation [16]. Diese Faktoren – Auftreten vor dem 50. Lebensjahr, positive Familienanamnese, Fingerknöchelpolster (Garrod's pads oder knuckle pads) und bilateraler Befall – sind für einen aggressiven Verlauf und eine hohe Rezidivrate nach chirurgischer Intervention verantwortlich [17, 18].

Neben genetischer Prädisposition werden weitere Einflussfaktoren auf Entstehung und Schwere der Erkrankung diskutiert wie z.B. Nikotinabusus und hoher Alkoholkonsum, insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie eine hohe Beanspruchung der Hände [19, 20]. Ein Zusammenhang zwischen Epilepsie bzw. der Einnahme von Antikonvulsiva und DK wird kontrovers beurteilt [19, 21].

Definition und Krankheitsverlauf der Dupuytren'schen Kontraktur

Die DK ist eine benigne langsam progrediente Erkrankung der palmaren und digitalen kollagenen Faszien des straffen Bindegewebssystems sowie angrenzender Hautzügelbänder, die mit einer hohen Rezidivneigung verbunden ist (**Tab. 1**) [22]. Da es sich bei der DK um eine systemische Bindegewebserkrankung handelt, finden sich analoge Veränderungen in etwas abweichender Form auch an der Fußsohle (Plantarfibromatose; Morbus Ledderhose) sowie in der Bindegewebsschicht des Penis (Induratio penis plastica; Morbus Peyronie).

Typisch für die DK ist ein schubweiser, über mehrere Jahre dauernder Krankheitsverlauf, bei dem es phasenweise auch zu einer Stagnation kommen kann.

Die Erkrankung beginnt häufig mit Knotenbildung und Hauteinziehungen in der Hohlhand (Proliferationstadium) [23]. Der Knotenbildung liegt eine Zellproliferation, die von perivasku–lären Räumen ausgeht und aus Fibroblasten besteht, zugrunde [24]. Die Zellproliferation nimmt einen charakteristischen Verlauf und führt zur Produktion kollagener Fasern. Mit zunehmender pathologischer Kollagenproduktion nimmt die Zellzahl ab und die Zellkerne werden reifer. Während subkutanes Gewebe und die Haut ebenfalls von Kollagen infiltriert werden, bilden sich die Knoten zurück und das Kollagen überwiegt (Involutionsstadium). Schließlich bilden sich zellarme, narbenähnliche Stränge, die von Kollagenfasern umhüllt sind. Es kommt zur fortgeschrittenen Kontraktur und Hautfixation (Residualstadium) [24].

▶ **Tab. 1** Definitionen gemäß internationaler Konsensuskonferenz [22]

Rezidiv	Progression
Beugekontraktur von mehr als 20° an mindestens einem voroperierten Gelenk, verglichen mit dem Resultat 6–12 Wochen nach der Erstoperation eines tastbaren Strangs	Fortschreiten der Grunderkrankung mit Kontrakturbildung in einem nicht voroperierten Abschnitt.

Symptome & Stadieneinteilung

Als Primärsymptome finden sich palpable Knoten oder strangförmige Verdickungen an der Palmarfaszie, die teilweise mit einer Unverschieblichkeit der Haut bzw. einer verstärkten Hautfixation einhergehen können. Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich oft eine gelenksübergreifende Strangformation, die zu den klassischen Beugekontrakturen führt. Darüber hinaus berichten Patienten über Brennen, Jucken, Druck- oder Spannungsgefühl. Die Erkrankung ist selten mit Schmerzen verbunden, allerdings kann es aufgrund der Knoten- und Strangbildung zu einer Druckschmerzhaftigkeit durch die Kompression des darunterliegenden sensiblen Nervs kommen [25].

In erster Linie sind das Metakarpophalangealgelenk (MP-Gelenk) und das proximale Interphalangealgelenk (PIP-Gelenk) und seltener das distale Interphalangealgelenk (DIP) betroffen, wobei Ring- und Kleinfinger am häufigsten Kontrakturen aufweisen, gefolgt von Mittelfinger, Zeigefinger und Daumen [5]. Im Frühstadium ist meist nur ein Finger betroffen, doch mit zunehmender Progredienz der Erkrankung kann auch die kontralaterale Hand, allerdings in geringerem Ausmaß, betroffen sein [24].

Je nach Ausprägung der Kontraktur, die als Abweichung von der Normalstellung des Fingers gemessen wird, werden verschiedene Stadien unterschieden. Während Iselin [26] die Stadien gemäß der Schwere der Erkrankung der einzelnen Finger definierte, berücksichtigt die Einteilung von Tubiana et al. [27] den Funktionszustand der gesamten Hand und das Ausmaß der Kontraktur der einzelnen Fingergelenke. Die Gradeinteilung erfolgt entsprechend der Summe der Streckdefizite der einzelnen Gelenke (**Tab. 2**).

Diagnose & Differentialdiagnose

Die Diagnose der DK bzw. des Morbus Dupuytren wird klinisch gestellt und durch Anamneseerhebung sowie Klärung von familiärem Vorkommen und Vorliegen von Risikofaktoren ergänzt. Die klinische Untersuchung umfasst eine Standard-Untersuchung der Hand sowie die Überprüfung der Hautverschieblichkeit und Mes-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 2** Stadieneinteilungen des Morbus Dupuytren im Vergleich [26, 27]

Einteilung nach Iselin [1955]	Einteilung nach Tubiana et al. [1968]
	Stadium 0: gesund
	Stadium N: tastbare Knoten/Stränge ohne Kontraktur
Stadium 1: Knoten und Stränge in der Hohlhand	Stadium1: Kontraktur bis 45°
Stadium 2: Beugekontraktur im Grundgelenk	Stadium 2: Kontraktur 46–90°
Stadium 3: Beugekontraktur im Grundgelenk und im Mittelgelenk	Stadium 3: Kontraktur 91–135°
Stadium 4: Hochgradige Beugekontraktur des Grund- und Mittelgelenks und Überstreckung oder Beugekontraktur im Endgelenk	Stadium 4: Kontraktur > 135°

Vor das Stadium werden zusätzlich P für hauptsächlich palmare Beteiligung oder D für hauptsächlich digitale Beteiligung gesetzt.

▶ **Tab. 3** Behandlungsmethoden

Invasive Methoden	
Fasziotomie	quere Durchtrennung des Stranges
Partielle/limitierte Fasziektomie	selektive Resektion des erkrankten Gewebes
Totale Fasziektomie	großzügige Entfernung der gesamten Palmaraponeurose
Dermatofasziektomie	großzügige Entfernung des befallenen Gewebes und der darüberliegenden Haut
Minimalinvasive Methoden	
Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)	Perforation des Stranges mit Nadeln mit anschließender manueller Durchtrennung
Behandlung mit Collagenase Clostridium histolyticum (CCH)	Enzymatische Behandlung des Stranges mit anschließender manueller Durchtrennung

sung des Kontrakturgrades jedes betroffenen Gelenks mit der Neutral-Null-Methode. Bei lange bestehenden Kontrakturen kann ein Nativ-Röntgenbild der betroffenen Hand/Finger im Einzelfall Aufschluss über den Gelenkstatus und eventuelle ossäre Veränderungen geben [1].

Zu den Differentialdiagnosen zählen posttraumatische und degenerative Gelenksveränderungen und -versteifungen, bei denen die typische Strangbildung auf der Beugeseite des Fingers sowie die stadienhafte Progredienz fehlen, wie bei der angeborenen Kamptodaktylie, Ringbandstenosen, Folgezuständen von Verletzungen der Streck- und Beugesehnen (z.B. Rupturen, Adhäsionen, narbenbedingte Kontrakturen). Darüber hinaus können knotenförmige Veränderungen an der Hand oder den Fingern auch auf eine Tendovaginitis, ein epitheloides Sarkom, ein Ganglion, eine Epithelzyste oder ein Neurofibrom zurückgeführt werden [28].

Behandlungsmöglichkeiten

Im Frühstadium, i.e. ohne Funktionsbehinderung der Hand und vor dem Auftreten digitaler Kontrakturen, erhalten die meisten Patienten keine Behandlung, Dehnungsübungen werden verschiedentlich empfohlen, allerdings besteht keine Evidenz für die Wirksamkeit solcher Übungen. Alternative Methoden wie Steroidinjektionen und Röntgentrahlenbehandlung werden in der Literatur erwähnt, jedoch fehlt der Nachweis einer nachhaltigen Wirksamkeit insbesondere bei manifester Fibromatose [9, 29]. Die Strahlentherapie sollte nur in frühen Stadien i.e. (multifokal, tiefe Ausdehnung) [30, 31] oder bei diffuser palmoplantarer Erkrankung zur Anwendung kommen [32]. Ab einem Streckdefizit von ca. 30° oder wenn die Hand nicht mehr flach auf den Tisch gelegt werden kann, ist eine (minimal-)invasive Therapie sinnvoll.

Invasive Methoden

Ziele der operativen Behandlung sind die Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Hand, die Verbesserung der Beugekontraktur, Verzögerung der Progression und Rezidivbildung [24]. Dabei stehen mehrere Operationsmethoden zur Verfügung, die von einer einfachen Fasziotomie bis zur extensiven Dermatofasziektomie mit Lappenplastik reichen (**Tab. 3**).

Die Fasziotomie (synonym Aponeurotomie) ist das einfachste Verfahren, bei dem der Kontrakturstrang durchtrennt, die betroffene Palmaraponeurose jedoch nicht entfernt wird. Die Fasziotomie hat in der Routinechirurgie kaum mehr eine Bedeutung, als Palliativverfahren wird sie vorwiegend bei alten Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und bei jüngeren Patienten, wenn ein expansives Fasziektomieverfahren ausscheidet, angewandt [33]. Darüber hinaus kann sie als vorbereitende Maßnahme für eine Aponeurektomie vorausgehen.

Goldstandard ist derzeit die partielle Fasziektomie, bei der zahlreiche Operationstechniken im Hinblick auf Schnittführung und spannungsfreien Hautverschluss zum Einsatz kommen [24]. Diese Methode ist für jüngere und ältere Patienten gleichermaßen ge-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

eignet. Wiederholungseingriffe sind v.a. bei jüngeren Patienten infolge einer Krankheitsprogression und Rezidivneigung indiziert [34]. In der Literatur werden unterschiedliche Rezidivraten angegeben, die u.a. auch von der Länge der Beobachtungszeit abhängen. In zwei britischen Studien lagen die Rezidivraten nach partieller Fasziektomie nach zwei Jahren bei 15 % [35] und bei 33 % [36]. Bei längerem Follow-up von bis zu 10 Jahren wurden Rezidivraten von 71 % beobachtet [37, 24].

Bei der segmentiellen Fasziektomie werden kurze (1,5cm) Anteile des Kontrakturstranges über kleine (1,5cm), bogenförmige Zugänge entfernt. Diese Vorgehensweise wurde erstmals von Moermanns eingesetzt um den Eingriff möglichst klein zu halten und die Komplikationen, die bei weiten Dissektionen auftreten, zu vermeiden [38, 39]. Clibbon und Logan haben die Aponeurektomie bei 67 Patienten (mittleres Alter 71 Jahre) 80-mal erfolgreich angewendet [40]. Sie empfehlen diese Methode, da im Falle eines Rezidivs noch ausreichend narbenfreies Gewebe vorhanden ist, um eine problemlose Operation durchführen zu können.

Die totale Fasziektomie ist das expansivste Verfahren und wird vor allem bei multidigitalem Befall und expansivem Ulnar- und Radialtyp empfohlen [41]. Laut Millesi kann durch die vollständige Entfernung der erweiterten Palmaraponeurose die Progressionsrate auf 40 % gesenkt werden [24]. Um Komplikationen zu vermeiden, sollte die komplette Fasziektomie nur bei Fällen mit mäßiger Kontraktur (< 60°) durchgeführt und die Schnittführung so gewählt werden, dass eine breite Freilegung und eine exakte Blutstillung möglich sind [24]. In einer deutschen Studie kam es nach zwei Jahren bei 39,7 % der mit totaler Fasziektomie behandelten Patienten zu einem Rezidiv [42].

Die Dermatofasziektomie wurde von Hueston erstmals 1961 beschrieben und präzisiert [43]. Dabei werden die erkrankten Faszien und die darüberliegende Haut exzidiert und anschließend ein Vollhauttransplantat eingesetzt. Hueston empfiehlt dieses Verfahren bei stark involvierten Hautbezirken, bei Patienten mit Dupuytren-Diathese und bei Mehrfachrezidiven [44]. Unter den Transplantaten kommt es nur äußerst selten zu Rezidiven, dennoch kann diese Methode bei Progredienz die Extension in benachbartes Gewebe nicht verhindern.

Indikationsstellung für einen chirurgischen Eingriff

Die chirurgische Behandlung orientiert sich an der funktionellen Einschränkung und Beschwerden des Patienten. Grundsätzlich ist eine Indikation zur Operation bei einer Beugekontraktur von 30° im MP-Gelenk und 20° im PIP-Gelenk gegeben [34]. Bei lokaler Druckschmerzhaftigkeit durch Knoten oder Stränge in der Palmaraponeurose und hohem Leidensdruck ist die Operation ebenfalls indiziert, auch wenn sonst keine beeinträchtigende Kontraktur vorliegt. Eine alleinige Knoten- oder Strangbildung ohne Beschwerden stellt jedoch keine Operationsindikation dar.

Kontraindikationen

Für einige Patienten besteht aufgrund der Risiken und Komplikationen einer chirurgischen Intervention eine Kontraindikation, dazu zählen reduzierter Allgemeinzustand, Handinfektion oder chronisches Handekzem, Zustand nach Schlaganfall und exzessiver Alkoholabusus [33, 41]. Eine HIV-Infektion gilt als relative Kontraindikation [41].

Komplikationen

Alle genannten Verfahren sind mit Risiken und Komplikationen verbunden [45]. Die häufigsten Komplikationen der chirurgischen Methoden sind in **Tab. 4** zusammengefasst. In fortgeschrittenen Stadien und bei PIP-Kontrakturen > 60° ist die Komplikationsrate höher [46]. Das Auftreten hängt zudem von der spezifischen Operationstechnik, der Krankheitsausprägung und der Erfahrung des Operateurs ab.

Gemäß Literatur können peri- oder postoperative Komplikationen (z.B. schwere Gelenksinfektion, Transplantatverlust) in Einzelfällen (1,0–4,2 %) eine Amputation des operierten Fingers nach sich ziehen [45].

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen und jenen, die Antikoagulanzien einnehmen, sind alle Behandlungsmethoden mit Vorsicht anzuwenden.

Minimalinvasive Methoden

Neben den chirurgischen Optionen haben sich auch minimal-invasive Verfahren wie die perkutane Nadelfasziotomie (PNF; auch perkutane Nadelaponeurotomie, PNA) und die Behandlung mit Kollagenase entwickelt.

Die PNF wurde in den 1950er Jahren von französischen Rheumatologen entwickelt und hat in Frankreich einen festen Platz in der Behandlung der unkomplizierten DK [47, 48]. Mittels einer Injektionsnadel wird der Kontrakturstrang so geschwächt, dass er rupturiert werden kann, um so die Gelenkskontraktur zu reduzieren. Dies gilt vorwiegend für isolierte Kontrakturstränge in Höhe des MP-Gelenks [24]. Die PNF erlebt in den letzten Jahren aufgrund ihrer Minimalinvasivität eine gewisse Renaissance und wird vor allem im frühen Stadium empfohlen [49], kommt aber auch bei fortgeschrittener DK [50] sowie bei Rezidiven zum Einsatz [51]. Allerdings ist innerhalb von 2,5 Jahren mit einer Rezidivrate von 50 % zu rechnen [52].

Van Rijssen et al. verglichen die Ergebnisse der partiellen Fasziektomie mit der PNF 5 Jahre nach dem Eingriff [53]. Rezidive (definiert als Beugekontraktur von 30°) traten in der PNF-Gruppe mit 84,9 % signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit limitierter Fasziektomie (20,9 %) ($p < 0{,}001$), sie traten auch signifikant früher auf ($p = 0{,}001$).

Komplikationen wie Nerven- und Sehnenverletzungen (< 1 %) wurden in den Studien selten beobachtet, am häufigsten kam es zu Hautrissen (3,4 %), die insbesondere bei Rezidivbehandlungen häufig zu beobachten sind [54]. Symes & Stothart berichten über einen Fall von Pseudoaneurysma bei einem antikoagulierten Patienten, der auch eine Ruptur der tiefen Beugesehne aufwies, obwohl die oberflächliche Beugesehne intakt war [55]. Leclerq et al. berichteten über exzessive Blutungen bei antikoagulierten Patienten nach einer PNF [56, 55].

Behandlung mit Collagenase Clostridium histolyticum (CCH)

Wirkmechanismus

Mit der enzymatischen Strangbehandlung steht eine Behandlungsmethode zur Verfügung, die auf der pathophysiologischen Erkennt-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 4** Komplikationen der chirurgischen Methoden [45]

	Studien n	Durchschnitt %	Bereich %
Intraoperativ			
Gefäßverletzung	3	3,3	0,8 – 9,7
Nervenverletzung	7	3,6	0,6 – 7,8
Sehnenverletzung	1	0,2	...
Postoperativ			
Blutung	1	1,2	...
CRPS (Complex regional pain syndrome)/ Algoneurodystrophie	5	4,5	0 – 18,4
Karpaltunnelsyndrom	1	0,8	...
Schwere Dysästhesie + Amputation des Fingers	1	1,0	...
Verlust der Flexion	1	1,5	...
Transplantatversagen + Amputation des Fingers	1	3,1	...
Hämatom	5	1,8	1,3 – 2,9
Schmerzempfindlichkeit	1	14,0	...
Infektionen	5	3,9	0,9 – 10,5
Nekrose (Haut, Lappen oder Transplantat)	6	2,5	0 – 9,2
Transiente Paralyse	1	0,9	...
Narbenkontraktur vom Transplantat	1	9,4	...
Narbenhypertrophie	1	10	...
Steifheit	2	15,4	1,6 – 51,5
Gefäßschaden	1	0,8	...
Wunddehiszenz	1	4,5	...
Wundheilungsstörungen (Hautnekrose, Häutung)	1	1,2	...

nis des kollagenreichen Beugungsstranges beruht, denn nach der Injektion von Collagenase Clostridium histolyticum (CCH) wird das interstitielle Kollagen des pathologisch veränderten Bindegewebes hydrolysiert. Das Kollagen wird soweit abgebaut, dass durch eine manuelle Streckung und ohne invasiven Eingriff der betroffene Strang rupturiert und die Beweglichkeit des Fingers wiederhergestellt wird. Die Kollagenase-Lösung enthält die beiden Kollagenasen-Isoformen AUX-I und AUX-II, die vom Bakterium Clostridium histolyticum isoliert und aufgereinigt wurden und synergistisch auf alle Kollagentypen wirken. Experimentelle Studien zeigten keine wesentlichen Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation und Nervenfunktion nach Injektion von Kollagenase [57, 58].

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von CCH wurde in mindestens 13 Studien evaluiert (1 Phase I, 3 Phase II und 9 Phase III-Studien) [59, 60].

CORD I und CORD II

In den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien CORD (Collagenase Option for Reduction of Dupuytren) I (n = 308) und CORD II (n = 66) sowie in einer Single-Centre-Studie mit ähnlichem Design (n = 35) war CCH signifikant wirksamer in der Verminderung der Kontraktur des gewählten Primärgelenks (MP oder PIP) auf 0–5° der Normalposition des Fingers (**Tab. 5**) [61, 62, 63]. Bei jenen Patienten, die im ausgewählten Gelenk eine Kontraktur von 5° oder weniger erreichten, betrug die durchschnittliche Anzahl der erforderlichen Injektionen in den CORD-Studien 1,5 Injektionen pro Strang. Mit CCH konnte auch eine klinisch signifikante Verminderung der Kontraktur – definiert als Reduktion um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn – erzielt werden (CORD I: 84,7 % versus 11,7 % unter Placebo; CORD II 77,8 % versus 14,3 % unter Placebo). Darüber hinaus wurde eine signifikant bessere Verminderung des Grades der Kontraktur und des Bewegungsumfanges aller behandelten Gelenke (MP und PIP) gegenüber dem Ausgangswert erzielt ($p < 0{,}001$).

JOINT I und II

Die gepoolten Ergebnisse der beiden offenen Studien JOINT I und II mit gleichen Studienprotokoll bestätigen die Ergebnisse der CORD-Studien: Von 879 mit CCH behandelten Gelenken von 587 Patienten wurde in 57 % ein klinischer Erfolg (definiert als maximale Zielkontraktur von 5° oder weniger) beobachtet, der in den MP-Gelenken deutlich größer als in den PIP-Gelenken ausfiel (70 % versus 37 %) [64]. Dies traf auch auf die klinische Verbesserung (i.e. Kontrakturreduktion um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn) zu (MP: 89 %, PIP: 58 %)

Im Durchschnitt wurden mit CCH eine Reduktion der Kontraktur von 73 % und eine Verbesserung der Beweglichkeit um 30° erzielt. Dementsprechend hoch war auch die Patientenzufriedenheit: Die Mehrzahl der Patienten (92 %) waren „sehr zufrieden" (71 %) oder „recht zufrieden" (21 %) mit der Behandlung [64].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 5** Anteil der Patienten einer Kontrakturreduktion auf 0°–5° (nach letzter Injektion)

BEHANDELTE PRIMÄRGELENKE	CORD I		CORD II	
	CCH	Placebo	CCH	Placebo
Alle Gelenke	n = 203[c]	n = 103[c]	n = 45	n = 21
p-Wert	64,0 % <0,001	6,8 % –	44,4 % <0,001	4,8 % –
MP-Gelenke[a]	n = 133	n = 69	n = 20	n = 11
p-Wert	76,7 % <0,001	7,2 % –	65,0 % 0,003	9,1 % –
PIP-Gelenke[b]	n = 70	n = 34	n = 25	n = 10
p-Wert	40,0 % <0,001	5,9 % –	28,0 % 0,069	0,0 % –

a Metakarpophalangeal-Gelenk
b Proximales Interphalangeal-Gelenk
c Zwei Primärgelenke waren von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen (1 Gelenk aus der Placebo-Gruppe wurde nicht bewertet, und ein Gelenk aus der mit CCH behandelten Gruppe zeigte eine Ausgangswertkontraktur von 0 Grad vor Behandlung).
modifiziert nach [59, 61, 62]

Weitere Studien und Analysen

Gemäß einer Meta-Analyse von 12 klinischen Studien (n = 1082) ist die Wirksamkeit von CCH nicht reduziert, wenn die Patienten bereits einen chirurgischen Primäreingriff hinter sich haben [65]. Die Patienten wurden im Hinblick auf postinterventionelle Unterschiede in der Verbesserung des Bewegungsradius und der Kontraktur evaluiert. In beiden Gruppen waren über 80 % der Patienten mit der Behandlung zufrieden.

Um die Langzeitwirksamkeit von CCH zu evaluieren, wurde die Follow-up-Studie CORDLESS initiiert, in die Patienten aus den vier klinischen Studien JOINT I und II, CORD I und II eingeschlossen wurden [66, 67].

Nach drei Jahren kam es bei 35 % der insgesamt 1080 mit CCH erfolgreich behandelten Gelenken zu einem Rezidiv, definiert als Kontraktur > 20° (MP 27 %, PIP 56 %). Bei 8 % wurde eine operative Revision durchgeführt [66]. Nach fünf Jahren lag die Rezidivrate bei 47 % (MP 39 %, PIP 66 %) und bei 16 % wurde ein erneuter Eingriff vorgenommen [67].

Eine Subgruppenanalyse von CORD I und II ergab, dass insbesondere Patienten mit mittelschwerer Krankheitsausprägung – gemäß der Definition der British Society for Surgery of the Hand – und mit bis zu zwei betroffenen Gelenken von der Behandlung mit CCH profitieren [68]. Bei 82 % der Patienten konnte eine Kontraktur von 5° oder weniger erreicht werden.

In einer österreichischen prospektiven Beobachtungsstudie wurden 37 Patienten (32 Männer, 5 Frauen) mit 40 Fingergelenkskontrakturen mit CCH behandelt [69]. Erste Zwischenergebnisse ein Jahr nach der Behandlung zeigte bei allen Patienten eine Verbesserung der Streckbarkeit der Finger. Eine vollkommene Aufhebung der Streckhemmung wurde bei 93 % der MP-Gelenke, bei 38 % der PIP-Gelenke und bei 28 % der Patienten mit kombinierter MCP/PIP-Kontraktur erzielt, wobei in dieser Gruppe ein Rezidiv auftrat. Eine unvollständige Strangzerreißung wurde bei neun Patienten beobachtet. Bei acht Patienten war die Strangzerreißung mit Hautläsionen verbunden, keine dieser Läsionen bedurfte der chirurgischen Revision. Es wurden keine Sensibilitätsstörungen und anhaltende Schmerzen ein Jahr nach Behandlung gesehen [69].

Vergleichsstudien

Die CCH-Behandlung wurde in mehreren Studien mit PNF verglichen [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76]. Die Analysen nach einem Jahr ergaben eine ebenbürtige Wirksamkeit der beiden minimalinvasiven Methoden. Die Evaluierung der Behandlungsergebnisse nach zwei Jahren ergab in der dänischen Untersuchung, in der nur PIP-Kontrakturen behandelt wurden, eine signifikant häufigere klinische Verbesserung (i.e. Reduktion der Kontraktur um mindestens 50 % gegenüber Studienbeginn) in der PNF-Gruppe als in der CCH-Gruppe (29 % [6 von 21] versus 7 % [2 von 29]) [76]. Demgegenüber wurden in einer österreichischen Studie auch nach zwei Jahren ebenbürtige Ergebnisse der beiden Therapieoptionen beobachtet [73].

In einer Studie, die die propensity score matching-Methode anwandte, war die Behandlung mit CCH gleich wirksam wie die limitierte Fasziektomie, allerdings traten unter CCH weniger schwere Nebenwirkungen auf und die Handfunktion konnte rascher zurückgewonnen werden [77].

In einer britischen Studie wurden die Behandlungsergebnisse offener Fasziektomien (n = 10) mit jenen einer CCH-Behandlung (n = 10) verglichen [78]. Die chirurgischen Interventionen erzielten initial (i.e. direkt nach der Behandlung und vor Anlegen einer Schiene) bessere Ergebnisse sowohl in den MP- als auch in den PIP-Gelenken im Hinblick auf gesamten passiven Bewegungsumfang (total passive range of motion; $p = 0{,}0047$), allerdings fiel das endgültige Ergebnis unter CCH im Hinblick auf Streckung ($p = 0{,}006$) und aktiven Bewegungsumfang (total active motion; $p = 0{,}008$) der PIP-Gelenke sowie den kombinierten aktiven Bewegungsumfang der MP und PIP-Gelenke ($p = 0{,}0258$) signifikant besser aus als unter Fasziektomie [78].

In einer prospektiven Studie wurde das funktionelle Ergebnis und die Patientenzufriedenheit von zwei vergleichbaren Patientengruppen mit gleichen Krankheitsstadien in einem Untersu-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

chungszeitraum von einem Jahr nach partieller Aponeurektomie (pA; n = 13) mit jenem nach Kollagenasebehandlung (n = 14) verglichen [71]. Die Evaluierung erfolgte klinisch und mit validierten (DASH, MHQ) sowie eigenen Fragebögen. Das Ausmaß der Extensionsfähigkeit der Finger postinterventionell war nach pA (im Mittel 7,5° Restkontraktur) besser als nach CCH (im Mittel 13,2° Restkontraktur). Die Regeneration der präinterventionell gemessenen Kraftgrade erfolgte nach CCH schneller als nach pA. Die Ergebnisse der Fragebögen ergaben einen Monat nach pA zunächst eine Reduktion der Funktion der operierten Hände, während die Patienten der CCH-Gruppe bereits eine Funktionsverbesserung erfuhren. Insgesamt konnten die Patienten nach der CCH-Injektion hochsignifikant ($p \leq 0{,}001$) schneller wieder ins Berufsleben zurückkehren als nach pA. Die Behandlung mit CCH war mit weniger und milderen Nebenwirkungen (i.e. Taubheitsgefühle, Durchblutungsstörungen, Schmerzen) als die pA verbunden und von kürzerer Dauer. Trotz größerer Restkontrakturen nach einem Jahr konnte mit CCH eine bessere Gesamtreduktion der Beugekontrakturen erzielt werden. Die Patientenzufriedenheit war in der CCH-Gruppe größer als in der pA-Gruppe und die Therapie mit CCH wurde auch als weniger belastend empfunden [71].

Wirksamkeit im klinischen Alltag

Um die Wirksamkeit von CCH während des ersten Jahres nach der FDA-Zulassung im klinischen Alltag zu evaluieren, wurden Patientendaten aus 10 US-Kliniken retrospektiv analysiert und mit den Ergebnissen der beiden Zulassungsstudien CORD I und CORD II verglichen [79]. Dabei zeigte sich, dass pro behandeltem Gelenk im Durchschnitt 1,08 Injektionen verwendet wurden (in Studien 1,7). 93 % der Patienten hatten nur eine CCH-Injektion erhalten. Die Verbesserungen der Kontrakturen und des Bewegungsumfanges waren mit jenen in den Studien vergleichbar. Bei 67 % der Patienten konnte mit nur einer Injektion eine vollständige Korrektur mit Restkontraktur (0°–5°) erzielt werden während in den Studien dies nur bei durchschnittlich 39 % der Patienten der Fall war [79].

Mittlerweile dokumentieren mehrere Studien aus dem deutschsprachigen Raum die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Collagenase-Behandlung in der klinischen Praxis: In der deutschen offenen, nicht-interventionellen ReDUCTo-Studie wurden 87 Patienten mit CCH behandelt und bis zu einem Jahr nachbeobachtet [80]. 73,3 % Patienten erhielten die Injektion an den MCP-Gelenken und und 26,7 % an den PIP-Gelenken. Zu Studienbeginn betrug der durchschnittliche Kontrakturgrad der zu betroffenen Finger am MCP-Gelenk 32,4, am PIP-Gelenk 29,2° und am distalen Interphalangealgelenk (DIP) 0,5°. Bis zu den Tagen 30 bzw. 360 wurde der Kontrakturgrad an den MCP-Gelenken um durchschnittlich 28,2° bzw. 30,8° reduziert, an den PIP-Gelenken um 20,0° bzw. 8,5°, und an den DIP-Gelenken um 0,01° bzw. 0,7. Die Verbesserung der Handfunktion an den Tagen 30 bzw. 360 wurde von den Ärzten als sehr gut in 69,5 % bzw. 60,9 % bewertet, als gut in 23,2 % bzw. 28,3 %, als schlecht in 7,3 % bzw. 8,7 % und als nicht zutreffend in 0,0 % bzw. 2,2 %. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

In einer weiteren deutschen Studie wurden 78 Patienten (61 Männer, 17 Frauen) an 87 Strängen mit jeweils einer CCH-Injektion behandelt, und davon 39 Patienten (32 Männer, 7 Frauen) über einen Zeitraum von 6 Monaten prospektiv beobachtet [81]. Am MCP-Gelenk (n = 26) wurde eine Korrektur von durchschnittlich 51° auf 0° erreicht ($p < 0{,}05$). Nach 6 Monaten konnte die Kontraktur am MCP-Gelenk (n = 16) von durchschnittlich 52° auf 0° reduziert werden ($p < 0{,}05$). Am PIP-Gelenk (n = 28) belief sich die initiale Korrektur von durchschnittlich 63° auf 15° ($p < 0{,}05$). Nach 6 Monaten zeigte sich am PIP-Gelenk (n = 12) eine durchschnittliche Reduktion von 70° auf 40° ($p < 0{,}05$). Bei kombinierten Kontrakturen von MCP- und PIP-Gelenk (n = 33) wurde eine Korrektur von 96° auf 13° erreicht ($p < 0{,}05$), die sich nach 6 Monaten auf 61° reduzierte ($p < 0{,}05$). Die Verträglichkeit war gut, schwerwiegende Komplikationen wurden nicht beobachtet.

An der Innsbrucker Klinik wurden 120 Patienten (107 männlich, 13 weiblich; durchschnittliches Alter 62 Jahre) mit CCH behandelt [82]. Eine erfolgreiche Stranglösung (Erreichen von 0–5° Streckung des betroffenen Gelenkes) wurde in 71 % der Fälle erreicht, eine teilweise Streckung in 26 %, 3 % zeigten keinen Effekt. Die initial durchschnittliche fixierte Beugekontraktur im MCP-Gelenk von 37° betrug ein Jahr postinterventionell 9°, im PIP-Gelenk 51° und ein Jahr postinterventionell 21°. Unerwünschte Nebenwirkungen zeigten sich in 96 % der Fälle, die überwiegend auf die Injektionsstelle beschränkt und von milder Ausprägung waren. Hauteinrisse beim Strangaufbrechen 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 [82].

Behandlung von Rezidiven mit CCH

Ist ein Rezidiv behandlungsbedürftig, ist zu bedenken, dass bei einem erneuten chirurgischen Eingriff aufgrund der Narbenbildung und der anatomischen Verformung aus der vorherigen Operation eine höhere Wahrscheinlichkeit für neurovaskuläre Komplikationen besteht [45]. Neben den bestehenden Kollagenneubildungen ist im Bereich der Voroperation mit ausgeprägten, narbigen Verwachsungen zu rechnen, die den operativen Zugang erschweren können [32].

Vorbehandelte Patienten mit Rezidiven sind prinzipiell mit CCH behandelbar, sofern ein Strang gut tastbar ist. Dies belegt eine gepoolte Analyse der Ergebnisse aus 12 klinischen Studien mit CCH, in die 1082 Patienten eingeschlossen waren [65]. Von diesen Patienten waren 422 (39 %) vorbehandelt, 206 hatten eine Operation hinter sich. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf eine Verbesserung der Kontraktur (MP und PIP) und des Bewegungsumfangs sowie klinisch relevanter Nebenwirkungen.

In der CORDLESS-Studie wurden innerhalb von 5 Jahren nach einer erfolgreichen Behandlung 16 % der Gelenke einer medizinischen oder chirurgischen Intervention unterzogen. Am häufigsten waren dies chirurgische Faszektomie (47 %) oder CCH-Injektionen (30 %) [67].

In einer aktuellen Auswertung der CORDLESS-Studie konnten Rezidive in Gelenken, die zuvor erfolgreich mit CCH behandelt wurden, mit bis zu drei CCH-Injektionen effektiv und sicher behandelt werden [83]. Die Wirksamkeitsanalyse umfasste 51 Patienten mit einem behandelten Gelenk pro Patient. 57 % der erneut behandelten Gelenke erreichten eine Verminderung der Kontraktur von 5° oder weniger. Insgesamt wurde bei 86 % der Patienten eine Verbes-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

serung des Bewegungsumfanges von 20° oder mehr. Das Nebenwirkungsprofilsprofil stand im Einklang mit früheren Studien [83].

Verträglichkeit und Sicherheit

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse in den klinischen Studien (11 Studien, n = 1082) waren periphere Ödeme, Kontusionen, Schmerzen oder Blutungen im Bereich der Injektionsstelle [84]. Die meisten Nebenwirkungen waren mild oder moderat in der Intensität (Schwellung, Hämatom im Bereich der Einstichstelle, Schmerzen im Bereich der Einstichstelle, Schmerzen im Bereich der oberen Extremität, Ekchymosen, Juckreiz, Hauteinrisse, Lymphknotenvergrößerung oder erhöhte Berührungsempfindlichkeit) und selbstlimitierend innerhalb von durchschnittlich 10 Tagen. Schwere behandlungsassoziierte Komplikationen wurden nur selten beobachtet (1 komplexes regionales Schmerzsyndrom [CRPS] und 2 Beugesehnenrupturen). Es wurden keine Nervenverletzungen beobachtet [84].

Die Analyse der nach der FDA-Zulassung gemeldeten Nebenwirkungen ergab ein ähnliches Profil [85]. Insgesamt wurden innerhalb eines Jahres ca. 5.400 Injektionen von CCH verabreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale, Reaktionen auf die Behandlung, einschließlich Hautrisse, peripheres Ödem und Kontusion (**Tab. 6**). Es wurden nur wenige ernsthafte Nebenwirkungen beobachtet (0,6 % pro 1.000 Injektionen) darunter zwei Sehnenrupturen und eine Ringbandruptur.

In Tabelle 6 sind die unerwünschten Ereignisse, die bei > 5 % der Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm auftraten, angeführt [59].

Autoantikörper

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden bei den meisten Probanden einen Monat nach der Injektion von CCH Antikörper sowohl gegen AUX-I als auch AUX-II festgestellt [59]. Fünf Jahre nach der ersten CCH-Verabreichung waren 92,8 % und 93,4 % hinsichtlich AUX-I und AUX-II seropositiv. Es wurde keine Korrelation zwischen der Antikörperentwicklung und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen festgestellt. Es besteht ein theoretisches Risiko einer Wechselwirkung zwischen den Antikörpern gegen CCH und humanen Matrix-Metalloproteinasen. Allerdings wurden unerwünschte Ereignisse, die auf eine Entwicklung oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung oder Entwicklung eines muskuloskelettalen Syndroms (MSS) hinweisen, in den klinischen Studien nicht beobachtet [59].

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Da für alle Chinolone der Kausalzusammenhang mit Tendopathien eindeutig gesichert ist [86], sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn CCH bei Patienten angewendet wird, die gleichzeitig Fluorchinolon-Antibiotika (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin) einnehmen.

Die Behandlung mit CCH wird bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen vor der Injektion Tetrazyklin-Antibiotika erhalten haben, nicht empfohlen, da eine Inaktivierung von Clostridiencollagenase durch diese Antibiotika in der Literatur beschrieben wurde [59, 87].

▶ **Tab. 6** Häufigste Nebenwirkungen im klinischen Entwicklungsprogramm von CCH

Peripheres Ödem	76,7 %
Erguss	54,2 %
Schmerzen an der Injektionsstelle	40,2 %
Schmerzen an der Extremität	35,2 %
Hämorrhagie an der Injektionsstelle	34,0 %
Druckempfindlichkeit	27,8 %
Schwellung an der Injektionsstelle	24,4 %
Ekchymose	17,9 %
Pruritus	12,5 %
Hautrisse/Hautläsionen	10,9 %
Lymphadenopathie	10,9 %
Blutblase	9,0 %
Axilläre Schmerzen	6,7 %
Pruritus an der Injektionsstelle	5,2 %
Hämatom	5,2 %

Auxilium, FDA Submission Dossier, 2009

Praktische Anwendung von CCH

Alle Ärzte, die das Arzneimittel anwenden, müssen in der Anwendung des Arzneimittels fachgerecht geschult werden und in der Diagnose und Behandlung sowie im Umgang mit potentiellen Komplikationen einer Dupuytren'schen Kontraktur umfassend Erfahrung haben. Eine entsprechende Anwendungs-Schulung sollte in den Ausbildungsmodulen für Handchirurgie bereits verankert sein. Das Unternehmen Sobi muss ein Schulungsprogramm für Ärzte über die korrekte Anwendung und die möglichen Nebenwirkungen des Arzneimittels durchführen [88].

Die Behandlung mit CCH ist für alle Patienten geeignet,

- die eine leichte bis mittelschwere Einschränkung in MP-Gelenken in einem Ausmaß von 30°–90° und in PIP-Gelenken von maximal 60° aufweisen (Tubiana Stadium I bis III)
- Tubiana Stadium IV, um sie operabel zu machen
- die eine Operationen ablehnen
- die aufgrund von Vorerkrankungen nicht mehr Narkose- bzw. Operations-tauglich (bis ASA 4) oder bettlägerig sind
- die Einschränkungen in MP-Gelenken in einem Ausmaß von 30°–90° Die Patienten müssen vor dem Eingriff auf potentielle Komplikationen und Nebenwirkungen sowie das Procedere der Behandlung und alternative Methoden aufgeklärt werden.

Die Behandlung kann ambulant ohne Krankenhausaufenthalt erfolgen. Da eine allergische Reaktion nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, sollten die Patienten nach der Behandlung 30 Minuten nachbeobachtet werden [60].

Dosierung und Anwendung

Die Behandlung mit CCH besteht aus einer Injektion und einer passiven Extension des Stranges/der Stränge 24–72 Stunden nach der

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 7** Rekonstitution der Einweg-Durchstechflasche Xiapex®

Zu behandelndes Gelenk	Steriles Lösungsmittel, das zur Rekonstitution benötigt wird	Injektionsvolumen, um 0,58 mg Xiapex® zu verabreichen
MP-Gelenk	0,39 ml	0,25 ml
PIP-Gelenk	0,31 ml	0,20 ml

Xiapex® Training-Handbuch, 2016

Injektion. Die passive Extension erfolgt unter örtlicher Betäubung oder Handblock. Diese Behandlung kann im Abstand von vier Wochen dreimal wiederholt werden [60].

CCH wird in einer Dosis von maximal 0,58mg pro Injektion gemäß Injektionsanleitung in bis zu zwei Stränge oder zwei betroffene Gelenke derselben Hand eventuell mit Handblock unter sterilen Kautelen injiziert. CCH wird mit unterschiedlichen Mengen an sterilem Lösungsmittel rekonstituiert, je nachdem, ob in einen Strang, der zu einer Kontraktur eines MP-Gelenks geführt hat, oder in einen Strang, der zur Kontraktur eines PIP-Gelenks geführt hat, injiziert (**Tab. 7**).

Zur Entnahme des Volumens der rekonstituierten Lösung sollte eine Spritze für den Einmalgebrauch mit Graduierungen zu jeweils 0,01 ml mit einer dauerhaft fixierten 27-Gauge-Nadel von 12 oder 13mm Länge verwendet werden. Ein kleiner Rest der rekonstituierten Lösung verbleibt in der Durchstechflasche [89].

- Nach der Injektion ist die Injektionsstelle steril abzudecken und eventuell ein wattierter Schutzverband anzulegen.
- Nach der Fingerstreckung und dem Anlegen einer Schiene (mit dem behandelten Gelenk in maximaler Streckung) sind die Patienten anzuweisen:
  - keine anstrengenden Tätigkeiten mit der behandelten Hand zu verrichten, bis dies vom Arzt gestattet wird;
  - die Schiene mindestens 6 Wochen lang in der Nacht anzulegen und zu tragen;
  - mindestens zwei Wochen lang mehrmals täglich eine Folge von Fingerbeuge- und -streckübungen gemäß dem Anleitungsbogen oder der ergotherapeutischen Einschulung durchzuführen [60].
- Kommt es durch das Aufbrechen des Stranges zu einer Hautläsion, ist diese durch einen sterilen Verband abzudecken.
- Spätestens zwei Wochen nach der Extension des Stranges ist eine Nachuntersuchung indiziert, danach richten sich die Kontrollen nach Bedarf.

Kosteneffektivität der Kollagenase-Behandlung

In einer britischen Studie war die Kollagenase-Behandlung mit signifikant weniger Kosten verbunden als eine partielle Fasziektomie (£ 2110,62 versus £ 7115,34; € 2.484 versus € 8374) [90].

Dies wird in einer österreichischen Studie untermauert, in der die Behandlungsergebnisse vergleichbar waren, jedoch betrugen die Gesamtbehandlungskosten der CCH-Gruppe pro Patient € 1458,60 während sie in der Gruppe mit partieller Fasziektomie mit durchschnittlich € 5315,20 signifikant höher ausfielen [91].

Eine spanische Studie errechnete für CCH (i.e. kleiner chirurgischer Eingriff, Ampulle plus Arztbesuche) ein Best-Case-Szenario im Vergleich zur partiellen Fasziektomie (i.e. großer ambulanter Eingriff ohne Bedarf an Physiotherapie) Einsparungen in der Höhe von 29 %, im Worst-Case-Szenario (i.e. großer ambulanter Eingriff mit anschließendem Bedarf an Physiotherapie) erhöhen sich die Einsparungen auf 51 %, wenn CCH angewendet wird [92].

Chen und Mitarbeiter führten eine Kosten-Nutzen-Analyse durch, um die limitierte Fasziektomie mit den beiden minimalinvasiven Behandlungen PNF und Collagenase-Injektion zu vergleichen [93]. Sie konstruierten ein expected-value decision analysis model für jeden Behandlungsarm und kamen zu dem Schluss, dass die limitierte Fasziektomie in ihrem Modell nicht kostengünstig ist. Eine PNF ist kostengünstig, wenn die Erfolgsquote hoch ist während die Collagenase-Injektion dann kostengünstig ist, wenn die Kosten der Injektion weniger als $ 945 betragen [93]. Direkte Vergleichsstudien von Collagenase-Injektion und PNF aus der klinischen Praxis liegen derzeit nicht vor.

Schlussbemerkungen

In der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur ist die chirurgische Exzision des erkrankten Bindegewebes der Goldstandard. Als minimalinvasive Alternative stand lediglich die PNF bei bestimmten Patienten zur Verfügung. Seit der Zulassung der mikrobiellen Kollagenase-Behandlung im Jahr 2011 steht eine weitere minimalinvasive Therapieoption zur Verfügung, die sich sowohl in klinischen Studien als auch im klinischen Alltag als effektiv und sicher erwiesen hat sowie in ihren Ergebnissen mit anderen chirurgischen und minimalinvasiven Behandlungsmethoden einzelner tastbarer Kontraktursträge vergleichbar ist [70–78, 84]. Das Komplikationsrisiko einer Kollagenase-Behandlung ist wesentlich niedriger als bei chirurgischer Intervention [71, 84]. Eine optimierte Injektionstechnik wie etwa beim Strang von Y-Typ kann mit strategisch richtig gesetzten Injektionen gleichzeitig Korrekturen in mehreren Fingern in einer einzigen Behandlungssitzung erzielen [94, 95]. Dies bedeutet eine kürzere Arbeitsunfähigkeit mit niedrigeren Gesundheitsausgaben und eine höhere Patientenzufriedenheit gegenüber der partiellen Fasziektomie [71].

Beide minimalinvasiven Verfahren sind im Vergleich zu den chirurgischen Verfahren mit einem deutlich geringeren Behandlungsaufwand verbunden. Zudem ist keine Hospitalisierung erforderlich und die Rehabilitation ist signifikant kürzer.

Während die Wirksamkeit von PNF und CCH in den meisten Studien vergleichbar ist, wurde die PNF mit 5-Jahres-Rezidivraten von 50–85 % assoziiert [52, 53]. In der CORDLESS-Studie lag die Rezidivrate fünf Jahre nach erfolgreicher CCH-Behandlung bei 47 %, wobei eine Beugekontraktur von ≥ 20° als Rezidiv definiert war. In der Studie von Van Rijssen et al. (Rezidivrate nach fünf Jahren 85 %) galt eine Kontraktur von ≥ 30° als Rezidiv [53]. Wenn in CORDLESS für die Definition eines Rezidivs nach CCH-Behandlung ebenfalls ein Schwellenwert von 30° oder die Notwendigkeit einer medizinischen Intervention innerhalb von fünf Jahren nach der ersten Injektion angenommen wird, reduziert sich die Rezidivrate auf 32 % und ist somit signifikant niedriger als unter PNF-Behandlung [67].

Bedauerlicherweise liegen noch keine Langzeitdaten aus direkten prospektiven Vergleichsstudien vor. Mit ersten Ergebnis-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sen einer kanadischen Studie (n = 336) ist erst 2021 zu rechnen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03000114). Weitere Studien mit einem Follow-up von fünf Jahren werden derzeit in Norwegen (n = 80; NCT02647619) und in Finnland (n = 278; NCT03192020) durchgeführt.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

Werner Girsch

geb. 12.5.1960 in Wien. Studium der Medizin in Wien, Promotion 1985. 1986 bis 1987 Assistenzarzt am 3. Institut für Anatomie der Universität Wien (Prof. Dr. H. Gruber). 1987 bis 1993 Ausbildung zum Facharzt für Plastische und Wiederherstellungschirurgie an der Plastischen Abteilung der 2. Chirurgischen Universitätsklinik Wien (Prof. Dr. G. Freilinger). 1994 Oberarzt an der Klinik für Plastische und Wiederherstellungschirurgie Innsbruck (Prof. Dr. H. Anderl). Von 1995 bis 2000 Oberarzt an der Abteilung für Plastische und Wiederherstellungschirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Wien (Prof. Dr. H. Millesi, dann Prof. Dr. M. Frey). 1998 Erlangung des European Diploma in Hand Surgery. 2000 Habilitation im wissenschaftlichen Schwerpunktgebiet, der Funktionellen Elektrostimulation peripherer Nerven. 2000 bis 2017 Oberarzt der Kinderabteilung (Prof. Dr. F. Grill) im Orthopädischen Spital Speising in Wien: Arbeits- und Aufgabenbereich: Deformitäten der Oberen Extremität und Hand, Chirurgie der peripheren Nerven inklusive Chirurgie des Plexus brachialis, klassische Handchirurgie, mikrochirurgische Rekonstruktion von Extremitäten Betreuung von Dissertationen, intensive Vortragstätigkeit auf nationalen und internationalen Kongressen. Ab 2013 Leiter des Handteams später Leiter des Spezialteams Nerven- Hand und Mikrochirurgie der 1. Abteilung (Univ. Doz. Dr. Ch. Wurnig) des Orthopädischen Spitales Speising. 2017 Rückkehr an die Universität: Oberarzt der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie der Universitätsklinik Graz (Prof. Dr. Lars Kamolz)

Literatur

[1] Pillukat T, Walle L, Stüber R et al. Rezidiveingriffe beim Morbus Dupuytren. 2017; 46: 342–352

[2] Lanting R, Van Den Heuvel ER, Westerink B, Van Den Heuvel ER. Prevalence of Dupuytren disease in the Netherlands. Plast Reconstr Surg 2013; 132: 394–403

[3] Lanting R, Broekstra DC, Werker PM, van den Heuvel ER. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of Dupuytren disease in the general population of Western countries. Plast Reconstr Surg 2014; 133: 593-603

[4] Hindocha S, Mcgrouther DA, Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology. Hand (NY) 2009; 4: 256–269

[5] Mikkelsen OA. Dupuytren's disease--a study of the pattern of distribution and stage of contracture in the hand. Hand 1976; 8: 265–71

[6] Wilbrand S, Ekbom A, Gerdin B. The sex ratio and rate of reoperation for Dupuytren's contracture in men and women. J Hand Surg Br 1999; 24: 456–9

[7] Anthony SG, Lozano-Calderon SA, Simmons BP, Jupiter JB. Gender ratio of Dupuytren's disease in the modern U.S. population. Hand (N Y) 2008; 3: 87–90

[8] Henry M. Dupuytren's disease: current state of the art. HAND 2014; 9: 1–8

[9] Ball C, Izadi D, Verjee LS et al. Systematic review of non-surgical treatments for early Dupuytren's disease. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17: 345

[10] Capstick R, Bragg T, Giele H, Furniss D. Sibling recurrence risk in Dupuytren's disease. J Hand Surg Eur Vol 2013; 38: 424–9

[11] Larsen S, Krogsgaard DG, Aagaard Larsen L, et al. Genetic and environmental influences in Dupuytren's disease: a study of 30,330 Danish twin pairs. J Hand Surg Eur Vol 2015; 40: 171–6

[12] Dolmans GH, Werker PM, Hennies HC, et al.; Dutch Dupuytren Study Group; German Dupuytren Study Group; Life Lines Cohort Study; BSSH-GODD Consortium. Wnt signaling and Dupuytren's disease. N Engl J Med 2011; 365: 307–17

[13] Becker K, Siegert S, Toliat MR et al.; German Dupuytren Study Group. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies and Network Analysis-Based Integration with Gene Expression Data Identify New Suggestive Loci and Unravel a Wnt-Centric Network Associated with Dupuytren's Disease. PLoS One 2016; 11: e0158101

[14] van Beuge MM, Ten Dam EJ, Werker PM et al. Wnt pathway in Dupuytren disease: connecting profibrotic signals. Transl Res 2015; 166: 762–771

[15] Verjee LS, Verhoekx JS, Chan JK et al. Unraveling the signaling pathways promoting fibrosis in Dupuytren's disease reveals TNF as a therapeutic target. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: E928–37

[16] Dolmans GH, de Bock GH, Werker PM. Dupuytren diathesis and genetic risk. J Hand Surg Am 2012;37: 2106–11

[17] Abe Y, Rokkaku T, Ofuchi S et al. An objective method to evaluate the risk of recurrence and extension of Dupuytren's disease. J Hand Surg Br 2004; 29: 427–30

[18] Hindocha S, Stanley JK, Watson S, Bayat A. Dupuytren's diathesis revisited: evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence. J Hand Surg 2006; 31A: 1626–1634

[19] Geoghegan JM, Forbes J, Clark DI et al. Dupuytren's disease risk factors. J Hand Surg Br 2004; 29: 423–426

[20] Lucas G, Brichet A, Roquelaure Y et al. Dupuytren's disease: personal factors and occupational exposure. Am J Ind Med 2008; 51: 9–15

[21] Loos B, Puschkin V, Horch RE. 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital--a retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. BMC Musculoskelet Disord. 2007; 8: 60

[22] Felici N, Marcoccio I, Giunta R et al. Dupuytren contracture recurrence project: reaching consensus on a definition of recurrence. Handchir Mikrochir Plast Chir 2014; 46: 350–354

[23] Luck JV. Dupuytren's contracture; a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management. J Bone Joint Surg Am 1959; 41-A: 635–664

[24] Millesi H. Dupuytren-Kontraktur. In: Berger A, Hierner R (Hrsg.) Plastische Chirurgie. Band IV: Extremitäten. Springer 2009; S83–111

[25] von Campe A, Mende K, Omaren H, Meuli-Simmen C. Painful nodules and cords in Dupuytren disease. J Hand Surg Am 2012; 37: 1313–8

[26] Iselin M. Les formes du maladie de Dupuytren. Concours Med 1955; 77: 4769–71

[27] Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Scheme for the assessment of deformities in Dupuytren's disease. Surg Clin North Am 1968; 48: 979–984

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[28] Rayan GM. Dupuytren disease: Anatomy, pathology, presentation, and treatment. J Bone Joint Surg Am 2007; 89: 189–98

[29] Kadhum M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. J Hand Surg Eur Vol 2017; 42: 689–692

[30] Betz N, Ott OJ, Adamietz B et al. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. Strahlenther Onkol 2010; 186: 82–90

[31] Seegenschmiedt MH, Piefel K, Schneider T. Radiation therapy for hyperproliferative benign disease. In: Warwick D (Ed.). Dupuytren's Disease. FESSH Instructional Course 2015. Edizioni Medico-Scientifiche, 2015; pp.81–92

[32] Warwick D (Ed.). Dupuytren's Disease. FESSH Instructional Course 2015. Edizioni Medico-Scientifiche, 2015

[33] Brenner P, Rayan GM (Hrsg.). Morbus Dupuytren. Ein chirurgisches Therapiekonzept. Springer 2002

[34] Coert JH, Nerin JP, Meek MF. Results of partial fasciectomy for Dupuytren disease in 261 consecutive patients. Annals of Plastic Surgery 2006; 57: 13–7

[35] Dias JJ, Braybrooke J. Dupuytren's contracture: an audit of the outcomes of surgery. J Hand Surg Br 2006; 31: 514–21

[36] Citron ND, Nunez V. Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions. J Hand Surg Br 2005 ; 30: 563–6

[37] Norotte G, Apoil A, Travers V. A ten years follow-up of the results of surgery for Dupuytren's disease. A study of fifty-eight cases. Ann Chir Main 1988; 7: 277–81

[38] Moermans JP. Segmental aponeurectomy in Dupuytren's disease. J Hand Surg Br. 1991; 16: 243–54

[39] Moermans JP. Long-term results after segmental aponeurectomy for Dupuytren's disease. J Hand Surg Br. 1996; 21: 797–800

[40] Clibbon JJ, Logan AM. Palmar segmental aponeurectomy for Dupuytren's disease with metacarpophalangeal flexion contracture. J Hand Surg Br 2001; 26: 360–1

[41] Brenner P. Die Dupuytren-Kontraktur an Ring- und Kleinfinger. Operat Orthop Traumatol 2002; 14: 150–71

[42] Brenner P, Krause-Bergmann A, HaVan V. Die Dupuytren-Kontraktur in Norddeutschland. Epidemiologische Erfassungsstudie anhand von 500 Fällen Unfallchirurg 2001; 104: 30–311

[43] Hueston JT. Limited fasciectomy for Dupuytren's contracture. Plast Reconstr Surg Transplant Bull 1961; 27: 569–85

[44] Hueston JT. Recurrent Dupuytren's contracture. Plast Reconstr Surg 1963; 31: 66–9

[45] Denkler K. Surgical complications associated with fasciectomy for Dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. Eplasty 2010; 10: e15

[46] Bulstrode NW, Jemec B, Smith PJ. The complications of Dupuytren's contracture surgery. J Hand Surg Am 2005; 30: 1021–5

[47] De Seze S, Debeyre N. Traitement de la maladie de Dupuytren par l'hydrocrtisone locale associée aux manoeuvres de redressement (70 cas traits). Rev Rhum 1957; 24: 540–550

[48] Foucher G, Medina J, Navarro R. [Percutaneous needle aponeurotomy. Complications and results]. Chir Main 2001; 20: 206–11

[49] Oppermann J, Unglaub F, Müler IP et al. Perkutane Nadelaponeurotomie bei Dupuytren-Kontraktur. Orthopäde 2017; 46: 315–320

[50] Meinel A, Assmus H, Reininger H-U, Staub F. Die perkutane Nadelfasziotomie bei der fortgeschrittenen Dupuytren'schen Fingerkontraktur. Obere Extremität 2008; 3: 187–192

[51] van Rijssen AL, Werker PM. Percutaneous needle fasciotomy for recurrent Dupuytren disease. J Hand Surg Am 2012;37(9):1820–3

[52] Foucher G, Lallemand S, Pajardi G. Quoi de neuf dans le traitment de la maladie de Dupuytren? Ann Chir Plast Esthet 1998; 43: 593–599

[53] van Rijssen AL, ter Linden H, Werker PM. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. Plast Reconstr Surg 2012; 129: 469–77

[54] Werker P, Reichert B. Percutaneous needle fasciotomy. In: Warwick D (Ed.). Dupuytren's Disease. FESSH Instructional Course 2015. Edizioni Medico-Scientifiche, 2015; pp.141–147

[55] Symes T, Stothard J. Two significant complications following percutaneous needle fasciotomy in a patient on anticoagulants. J Hand Surg Br 2006; 31: 606–7

[56] Leclerq C. Complications du traitment me ´dical de la maladie de Dupuytren. In: Simon L, Revel M, Rodineau J (Eds) Main et Médicine Orthopedique. Paris, Masson, 1997: 152–158

[57] Rydevik B, Brown MD, Ehira T et al. Effects of collagenase on nerve tissue. An experimental study on acute and long-term effects in rabbits. Spine 1985; 10: 562–566

[58] Rydevik B, Ehira T, Linder L et al. Microvascular response to locally injected collagenase. An experimental investigation in hamsters and rabbits. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1989; 23: 17–21

[59] Auxilium. Briefing Document for Collagenase Clostridium Histolyticum (AA4500) in the Treatment of Advanced Dupuytren's Disease. Arthritis Advisory Committee Meeting: 16 September 2009. Im Internet verfügbar unter (Zugriff 30. April 2017): https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Arthritis-AdvisoryCommittee/UCM182015.pdf

[60] Warwick D, Arandes-Renú JM, Pajardi G et al. Collagenase Clostridium histolyticum: emerging practice patterns and treatment advances. J Plast Surg Hand Surg 2016; 50: 251–61

[61] Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al; CORD I Study Group. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. N Engl J Med 2009; 361: 968–79

[62] Gilpin D, Coleman S, Hall S et al. Injectable collagenase Clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. J Hand Surg Am 2010; 35: 2027–38

[63] Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J Hand Surg Am 2007; 32: 767–74

[64] Witthaut J, Jones G, Skrepnik N et al. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum, a nonsurgical treatment for adults with Dupuytren's contracture: short-term results from two open-label studies, in the US (JOINT I) and Australia and Europe (JOINT II). J Hand Surg Am 2013; 38: 2e11

[65] Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP et al. Efficacy of collagenase in patients, who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. J Plast Surg Hand Surg 2012; 46: 177–83

[66] Peimer CA, Blazar P, Coleman S et al. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum (CORDLESS study): 3-year data. J Hand Surg Am 2013; 38: 12–22

[67] Peimer CA, Blazar P, Coleman S et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. J Hand Surg Am 2015; 40: 1597–605

[68] McGrouther DA, Jenkins A, Brown S et al. The efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of patients with moderate Dupuytren's contracture. Curr Med Res Opin 2014; 30: 733–9

[69] Binter A, Neuwirth M, Rab M. Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mit Kollagenase – Ein-Jahres-Follow-up-Analyse anhand von 37 Patienten. Handchir Mikrochir Plast Chir 2014; 46: 355–60

[70] Nydick JA, Olliff BW, Garcia MJ et al. A comparison of percutaneous needle fasciotomy and collagenase injection for dupuytren disease. J Hand Surg Am 2013; 38: 2377–80

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[71] Vollbach F, Walle L, Fansa H. Morbus Dupuytren - Patientenzufriedenheit und funktionelle Ergebnisse ein Jahr nach partieller Aponeurektomie und Injektion von Kollagenase. Handchir Mikrochir plast Chir 2013; 45: 258–264

[72] Tay TK, Tien H, Lim EY. Comparison between Collagenase Injection and Partial Fasciectomy in the Treatment of Dupuytren's Contracture. Hand Surg 2015; 20: 386–90

[73] Baur E-M, Zimmermann R, Muller V et al. Minimally Invasive Treatment of Dupuytren: Collagenase Versus PNF. Hand Am Vol 2016; 11(1_suppl): 82S [abstract) presented at the IFSSH & IFSHT Triennial Congress in Buenos Aires 2016

[74] Scherman P, Jenmalm P, Dahlin LB. One-year results of needle fasciotomy and collagenase injection in treatment of Dupuytren's contracture: A two-centre prospective randomized clinical trial. J Hand Surg Eur Vol 2016; 41: 577–82

[75] Strömberg J, Ibsen-Sörensen A, Fridén J. Comparison of Treatment Outcome After Collagenase and Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture: A Randomized, Single-Blinded, Clinical Trial With a 1-Year Follow-Up. J Hand Surg Am 2016; 41: 873–80

[76] Toftgaard Skov S, Bisgaard T, Søndergaard P, Lange J. Injectable Collagenase Versus Percutaneous Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture in Proximal Interphalangeal Joints: A Randomized Controlled Trial. J Hand Surg Am 2017; 42: 321–328

[77] Zhou C, Hovius SE, Slijper HP et al. Collagenase Clostridium Histolyticum versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. Plast Reconstr Surg 2015; 136: 87–97

[78] Povlsen B, Povlsen SD. What is the better treatment for single digit dupuytren's contracture: surgical release or collagenase clostridium histolyticum (Xiapex) injection? Hand Surg 2014; 19: 389–92

[79] Peimer CA, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase clostridium histolyticum for dupuytren contracture: patterns of use and effectiveness in clinical practice. J Hand Surg Am 2013; 38: 2370–6

[80] Haerle M, Witthaut J, Giunta R, Huscher D, Pieper L, Kirch W, Pittrow D. Treatment of Dupuytren's contracture with collagenase clostridium histolyticum under clinical practice conditions: ReDUCTo study. GMS Ger Plast Reconstr Aesthet Surg 2015; 5: Doc06 (20150818)

[81] Pototschnig A, Volkmer E, Giunta RE. [Treatment of Dupuytren's disease with collagenase injections in Germany: efficacy and adverse effects in 110 treated joints]. Handchir Mikrochir Plast Chir 2017; 49: 154–161

[82] Arora R, Kaiser P, Kastenberger TJ et al. Injectable collagenase Clostridium histolyticum as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. Oper Orthop Traumatol 2016; 28: 30–7

[83] Bear BJ, Peimer CA, Kaplan TD et al. Treatment of Recurrent Dupuytren Contracture in Joints Previously Effectively Treated With Collagenase Clostridium histolyticum. J Hand Surg Am 2017; 42: 391.e1–391.e8

[84] Peimer CA, Wilbrand S, Gerber RA et al. Safety and tolerability of collagenase Clostridium histolyticum and fasciectomy for Dupuytren's contracture. J Hand Surg Eur Vol 2015; 40: 141–9

[85] Peimer CA, McGoldrick CA, Fiore GJ. Nonsurgical treatment of Dupuytren's contracture: 1-year US post-marketing safety data for collagenase clostridium histolyticum. Hand (N Y) 2012; 7: 143–6

[86] Arabyat RM, Raisch DW, McKoy JM, Bennett CL. Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system. Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 1653–60

[87] Golub LM, Lee HM, Ryan ME et al. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. Adv Dent Res 1998; 12: 12–26

[88] [EMA, 2011].Europeam Medicies Ageny. Assessment report Xiapex. Common name: Collagenase clostridium histolyticum Procedure No. EMEA/H/C/2048. Im Internet abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002048/WC500103376.pdf

[89] Xiapex® Trainings-Handbuch für die Injektion. Sobi 2016

[90] Mehta S, Belcher HJ. A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014; 67: 368–72

[91] Neuwirth M, Binter A, Pipam W, Rab M. Kosteneffektivität der Behandlung von Patienten mit Dupuytren-Kontraktur mit mikrobieller Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex®) im Vergleich zur partiellen Fasziektomie in Östereich. Handchir Mikrochir Plast Chir 2016; 48: 233–8

[92] Sanjuan Cerveró R, Franco Ferrando N, Poquet Jornet J. Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium hystolyticum versus subtotal fasciectomy. BMC Musculoskelet Disord 2013; 14: 293

[93] Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection for Dupuytren contracture. J Hand Surg Am 2011; 36: 1826–1834

[94] Meals RA, Hentz VR. Technical tips for collagenase injection treatment for Dupuytren contracture. J Hand Surg Am. 2014;39(6):1195–200.e2

[95] Degreef I. Collagenase Treatment in Dupuytren Contractures: A Review of the Current State Versus Future Needs. Rheumatol Ther 2016;3(1):43-51

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.