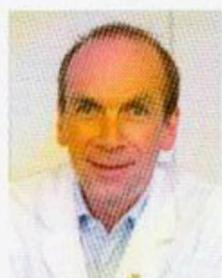


Die Injektions-Behandlung der dupuytren'schen Kontraktur mit Kollagenase



Dr. Stephan F. Schindele
Leitender Arzt
Handchirurgie
Schulthess Klinik Zürich

Zur Behandlung der dupuytren'schen Kontraktur standen bis anhin nur offene und minimalinvasive chirurgische Techniken zur Verfügung. Mit der Einführung der Kollagenase steht ein weiteres minimalinvasives Verfahren zur Verfügung, welches seinen Nutzen im Langzeitverlauf noch bestätigen muss.

Pathogenese und Klinik

Die dupuytren'sche Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine fibröse proliferative Erkrankung des Bindegewebes der Palmaraponeurose und der bindegewebigen Faserzüge im Bereich der Finger. Durch eine zunehmende Knoten- und Strangbildung im betroffenen Gewebe kommt es langsam zu einer Kontraktur der Finger mit Behinderung der Streckfähigkeit. Schmerzen bzw. Beschwerden im betroffenen Gewebe sind eher selten und finden sich lediglich bei begleitender Tendovaginitis stenosans am A1-Ringband der Beugesehnen oder bei druckbedingter mechanischer Behinderung bei schweren manuellen Tätigkeiten. Im Anfangsstadium ohne Extensionsbehinderung wird die Erkrankung normalerweise problemlos toleriert. Bei zunehmender Beugekontraktur finden sich jedoch funktionelle Behinderungen, die eine therapeutische Lösung des Problems erforderlich machen. Die Progression der

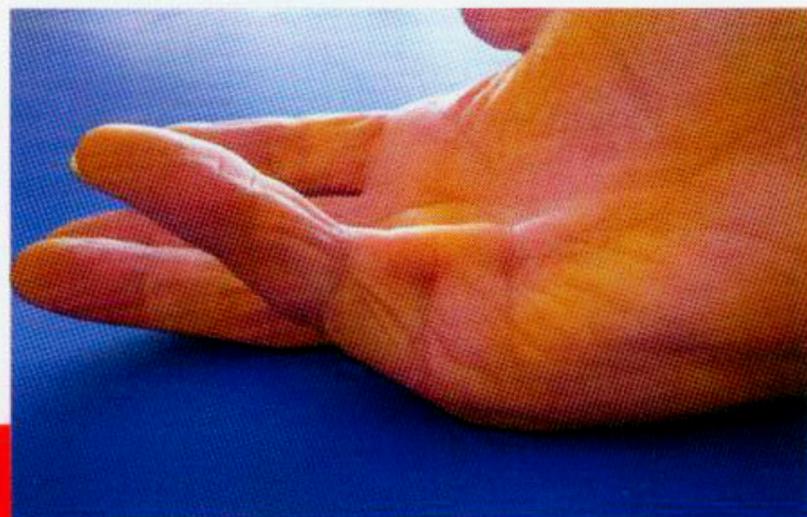


Abb.1: Optimale Indikation zur Kollagenase-Infiltration bei M. Dupuytren: Isolierter Strang mit Beugekontraktur am Grundgelenk der gut von der Beugesehne abgehoben ist.

Erkrankung ist individuell, wobei in der Regel primär die Fasern der Palmaraponeurose in der Hohlhand betroffen sind und im fortgeschrittenen Stadium auch die Finger betroffen sein können. Weniger häufig ist dagegen ein Beginn im Bereich der Finger. Überwiegend betroffen sind die ulnaren Strahlen, denen in der Gesamtfunktion der Hand die Aufgabe der Greiffunktion von kleinen Gegenständen zukommt. Auch im fortgeschrittenen Stadium ist diese Funktion nicht beeinträchtigt. Allerdings kann durch die fortgeschrittene Streckbehinderung das Öffnen der Finger für den Griff von grösseren Gegenständen behindert sein und auch ein «Hängenbleiben» an Gegenständen begünstigt werden.

Konservative Therapieoptionen

In der Behandlung der dupuytren'schen Erkrankung werden in der Literatur verschiedene Massnahmen diskutiert. Steroidinfiltrationen, lokale Bestrahlungen und Stosswellenbehandlung sollen im Frühstadium der Erkrankung die Progression verlangsamen. Im fortgeschrittenen Stadium können diese Massnahmen die bereits eingetretene Beugekontraktur nicht wirklich verbessern. Hier muss das Ziel sein, das Stranggewebe durch chirurgische Massnahmen zu entfernen oder zu durchtrennen, sodass die Streckfähigkeit längerfristig wieder verbessert werden kann. Die Indikation zur Behandlung sollte dabei nicht vom Winkelgrad der Beugekontraktur abhängig gemacht werden, sondern die funktionelle Behinderung des Patienten berücksichtigen.

Chirurgische Therapieoptionen

Goldstandard in der chirurgischen Behandlung stellt heute die offene, limitierte Strangentfernung dar, die die ausgedehnte Fasziektomie weitgehend abgelöst hat. Durch die Limitierung des operativen Zugangs und der alleinigen Entfernung des betroffenen Stranggewebes konnte das perioperative Komplikationsrisiko deutlich gesenkt werden. Allerdings werden auch bei diesem Eingriff Komplikationen wie Hämatome, Gefäss-/Nervenverletzungen, Hautnekrosen und Schwellungszustände mit Einsteifung der Finger immer wieder beschrieben¹.

Die alleinige Durchtrennung des Dupuytrenstrangs wird bei der offenen oder perkutanen Fasziotomie

angestrebt, die in der Regel in einer Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. Vorteil ist hier die rasche Rehabilitation des Patienten und das geringere Risiko einer postinterventionellen Komplikation. In der Literatur wird hier über sehr gute kurzfristige Ergebnisse berichtet, aber auf ein höheres Rezidivrisiko hingewiesen. Der Eingriff wird bei eingeschränkter Operationsfähigkeit im Alter und beim jüngeren Patienten mit isoliertem Strang empfohlen^{2,3}.

Injektionstherapie mit Kollagenase

Eine weitere Alternative stellt seit kurzem die Injektionsbehandlung mit der Kollagenase *Clostridium histolyticum* dar. Dieser Kollagenasetyp ist der humanen Kollagenase sehr ähnlich, die in Stoffwechselfvorgängen der Kollagen enthaltenden Gewebe eine wichtige Rolle spielt. Die katalytische Wirkung führt zu einer lokalen Lyse aller Kollagentypen mit Ausnahme des Typ-4-Kollagen. Dieses Typ-4 Kollagen findet sich in den Membranen von neurovasulären Strukturen, weshalb Epithelien, Gefässe und Nerven vom katalytischen Prozess nicht betroffen sind. Über erste Anwendungen von Kollagenase *histolyticum* zur Behandlung der dupuytren'schen Erkrankung wurde bereits 1996 in den USA berichtet⁴. Erste Erfahrungen in klinischen Phase-1 und 2-Studien wurden dann im Jahr 2002 publiziert und im Jahr 2007 konnte über erste Ergebnisse einer Phase-3-Studie berichtet werden.^{5,7}

Ziel einer Injektionsbehandlung mit Kollagenase *histolyticum* ist eine enzymatische Andauung des betroffenen Stranggewebes in einem definierten Abschnitt des Strangs von ca. 1 cm. In einem zweiten Schritt wird dann nach einer Einwirkzeit von ca. 24 Std durch Manipulation des betroffenen Fingers eine Ruptur des Stranges auf Höhe der Injektionsstelle provoziert und somit eine Extension des Fingers erzielt. Da sowohl die Injektion wie auch die «Manipulation» sehr schmerzhaft sein können, wird empfohlen diese in Lokalanästhesie durchzuführen.

In einer gross angelegten multizentrischen Phase-3-Studie (Kollagenase vs Placebo) an 308 Patienten konnte 2009 gezeigt werden, dass die Beugekontraktur an den betroffenen Gelenken nach 1–3 Injektionen in der Kollagenasegruppe deutlich reduziert werden konnte (Reduktion der Beugekontraktur: Kollagenase 36,7°, Placebo 4°). Auch konnte gezeigt werden, dass die Verbesserung einer bestehenden Beugekontraktur an den Grundgelenken deutlich wirksamer ist als eine vorhandene Kontraktur im Mittelgelenk der betroffenen Finger⁷. In verschiedenen Studien wurde zwischenzeitlich die Wirksamkeit der Behandlung bestätigt. Schwere Komplikationen wie die Ruptur von Beugeschienen scheinen selten und häufige kleinere Komplikationen (Ödem, lokale Schmerzen, Hämatom, Hauteinrisse, Blasenbildung, Lymphadenopathie) sind meist selbstlimitierend und zeitlich begrenzt.

Nach Einführung und Zulassung der Kollagenase in Europa 2011 (Xiapex[®], Pfizer) steht diese seit Anfang 2012 in der Schweiz als kassenpflichtiges Präparat zur Behandlung der dupuytren'schen Kontraktur zur Verfügung.

Aussichten und kritische Anmerkungen

Eine erfolgreiche Behandlung einer dupuytren'schen Kontraktur zeichnet sich einerseits durch ein geringes perioperatives und postoperatives Komplikationsrisiko, den Grad der erzielten Reduktion der Streckbehinderung und eine niedrige Zahl an Rezidiven im Langzeitverlauf aus. Zudem hat es neben seiner Wirksamkeit auch sozioökonomisch günstig und wirtschaftlich zu sein. Bis heute kann keine therapeutische Massnahme für sich in Anspruch nehmen langfristig alle diese Kriterien zu erfüllen. Mit der operativen Entfernung des Stranggewebes kann eine weitgehend vollständige Entfernung des dupuytren'schen Gewebes erreicht werden und bei korrekter Operationstechnik ist die Zahl der Rezidive im Langzeitverlauf niedrig. Da in der Literatur die Definition eines Rezidivs nicht einheitlich ist,



Abb.2: Behandlung der dupuytren'schen Kontraktur mit Kollagenase-Infiltration. A: Infiltration der Kollagenase direkt in den Strang über dem Grundgelenk. B: Befund 24 Std. nach der Infiltration mit ausgedehnter Ödem- und Hämatombildung. C: Befund 14 Tage nach der Manipulation mit guter Streckung des Kleinfingers und residuellem Ödem.

sind insbesondere ältere Studien mit hohen Rezidivraten kritisch zu werten. Ein Rezidiv sollte nur als erneute Strangbildung im bereits voroperierten Gewebe betrachtet werden, eine neue Strangbildung im primär unauffälligem Gewebe dagegen lediglich als Fortschreiten der Erkrankung. Eine Vereinheitlichung der Definition «Rezidiv» ist für zukünftige vergleichende Studien empfehlenswert.

Bei der kostengünstigen und einfachen Fasziotomie (offen oder perkutan) wird das Stranggewebe nicht entfernt. Dies erklärt die teilweise relativ hohen Rezidivraten, die in der Literatur beschrieben werden. Trotzdem hat auch dieses Verfahren im Einzelfall sicher seine Berechtigung.

Die Injektionsbehandlung mit Kollagenase ist ein sehr junges Verfahren, welches bis heute nur in we-

nigen Studien seine Wirksamkeit bewiesen hat. Die persönlichen Erfahrungen bis heute sind jedoch vielversprechend und das Potential für eine wirkungsvolle Therapieoption ist sicher vorhanden. Allerdings ist der finanzielle Aufwand bei dem sehr teuren Präparat nicht zu unterschätzen, da in vielen Fällen nicht nur mit einer Injektionsbehandlung gerechnet werden muss. Obwohl bei der enzymatischen «Andauung» des Stranges ein Teil des Dupuytren'schen Gewebes aufgelöst wird, finden sich bis heute noch keine Langzeituntersuchungen, die eine niedrigere Rezidivrate als bei der alleinigen Fasziotomie beweisen. Insbesondere fehlen vergleichende Studien, die die Überlegenheit einer einzelnen Therapieform zeigen und somit auch auf wissenschaftlicher Grundlage einen hohen Grad an Evidenz aufweisen.

Eigenblutbehandlung am Bewegungsapparat: Hokusfokus oder biologisches Therapiekonzept?



Dr. Michael C. Glanzmann
Oberarzt Obere Extremitäten
Schulthess Klinik Zürich

Die Anwendung autologer Thrombozytenkonzentrate bei Beschwerden des Bewegungsapparates hat sich in den letzten Jahren sprunghaft verbreitet. So vielversprechend das Therapiekonzept einer Unterstützung der Selbstheilung ist, so dünn sind bisher die wissenschaftlichen Nachweise der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit dieser Therapie. Im folgenden sollen dem Leser die biologischen Wirkmechanismen, Anwendungsbereiche und die vorhandene Studienlage zusammengefasst werden.

Historie

Bereits Hippokrates lehrte Therapiekonzepte welche unter dem Begriff der *Proliferationstherapie* bekannt wurden. Das Ziel dieser Interventionen war und ist

es einen Entzündungsprozess zu initiieren um so insuffizient gewordenes Bindegewebe zu regenerieren. Hippokrates' Schüreisen, mit welchem er an Gelenken verwundete Soldaten behandelte, wurde im Laufe der Jahre durch die Injektionsnadel ersetzt.

Vom Vollblut zu PRP (*platelet rich plasma*)

Der Durchmesser eines Körpers bestimmt seine Sedimentationsrate (Gesetz von Stokes). Diese physikalische Formel ermöglicht durch simple Zentrifugation des vom Patienten entnommenen Vollbluts Erythro- und Leukozyten von den deutlich kleineren Thrombozyten zu isolieren (Abbildung 1). Das eigentliche Agens der Eigenblutbehandlung ist dieses aufgearbeitete autologe Konzentrat reich an Thrombozyten, die die entscheidenden Wachstumsfaktoren in ihren Alpha-Granula speichern. Dieser plasmatische Anteil wird anschliessend in den *loco* oder die *articulatio dolenti* infiltriert (Abbildung 2). Der Konzentrationsfaktor ist unter anderem abhängig von der Dauer der Zentrifugation und dem initial entnommenen Blutvolumen. Grundsätzlich lässt sich niedrig konzentriertes (Faktor 2.5–3 über baseline) von hochkonzentriertem (Faktor 5–9 über baseline) PRP unterscheiden. Wie Aufbearbeitung