

Langzeiterfahrung mit Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH, Xiapex®) zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur: Lessons learned

Long-term experience with Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH, Xiapex®) for the treatment of Dupuytren's contracture: lessons learned

Autoren

Maximilian Neuwirth^{1,2}, Lukas Kalt¹, Wolfgang Pipam¹, Matthias Rab¹

Institute

- 1 Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie
- 2 Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Schlüsselwörter

Collagenase Clostridium Histolyticum, Dupuytren'sche Kontraktur, Strang, Gelenkskontraktur

Key words

Collagenase Clostridium Histolyticum, Dupuytren's contracture, cord, joint contracture

eingereicht 05.10.2018

akzeptiert 27.12.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0832-2254>

Handchir Mikrochir Plast Chir 2019; 51: 38–44

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0722-1819

Korrespondenzadresse

Maximilian Neuwirth
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie
Feschnigstraße 11
9020 Klagenfurt
Tel.: +43 463 538-34703
Fax: +43 463 538-34709
E-Mail: maxneu@gmx.at

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Neben den klassischen Therapieverfahren konnte sich CCH (Collagenase Clostridium Histolyticum; Xiapex®) zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur als einfache und

zuverlässige Therapiealternative etablieren. Ziel dieser Arbeit war die Analyse unserer Ergebnisse sowie die Diskussion der von uns durchgeführten Modifikationen in der Anwendung.

Patienten und Methoden In die Studie eingeschlossen wurden 312 Finger, die zwischen 2011 und 2018 mittels CCH behandelt wurden (256 Patienten; 225 Männer; 31 Frauen). Bei 157 Fingern (50,3 %) lag eine isolierte Gelenkskontraktur vor, wohingegen bei 155 Fingern (49,7 %) multiple Gelenke betroffen waren. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 65,8 Jahren. Der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum betrug 41,2 Wochen. Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurden die von uns erzielten Ergebnisse ausgewertet und der Einfluss der von uns durchgeführten technischen Modifikationen auf den Therapieerfolg diskutiert.

Ergebnisse Der durchschnittliche, präinterventionelle Kontrakturgrad lag bei 63,3 Grad. Die durchschnittliche Kontrakturreduktion zum Ausgangsbefund betrug unmittelbar postinterventionell 94 % sowie 81 % zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Hauteinrisse traten in 22,1 % auf. In 99,4 % zeigte sich ein unauffälliger Behandlungsverlauf (minor Komplikationsrate: 0,6 %). Die Rezidivrate lag bei 14,4 %. Die Verlängerung des Zeitintervalls zur Aufdehnung (24 vs. 48 Stunden) zeigte keinen wesentlichen Einfluss auf die unmittelbare Erfolgsrate sowie die Rate an Hautläsionen.

Schlussfolgerung Bei richtiger Indikationsstellung sowie routinierter Anwendung ist die Erfolgsrate von CCH mit jener der gängigen Therapiealternativen vergleichbar.

ABSTRACT

Introduction CCH (Collagenase Clostridium Histolyticum; Xiapex®) has become established as a simple and reliable alternative to traditional treatments for Dupuytren's contracture. This study aims to analyse our results and discuss our modifications of this therapy.

Patients and methods The study included 312 fingers treated with CCH between 2011 and 2018 (256 patients; 225 men and 31 women). There were 157 fingers (50.3 %) with an isolated joint contracture, while multiple joints were affected in 155

fingers (49.7%). The average age at surgery was 65.8 years. The follow-up period averaged 41.2 weeks. A retrospective data analysis evaluated our results and the effect of our technical modifications on treatment success. Results The average presurgical degree of contracture was 63.3 degrees. The average contracture reduction compared to the initial value was 94% immediately after surgery and 81% at the last follow-up. There were skin cracks in 22.1%.

The postsurgical course was uneventful in 99.4%, with minor complications in 0.6%. The recurrence rate was 14.4%. Extension of the time interval until stretching (24 vs. 48 hours) had no significant effect on the immediate success rate or the rate of skin lesions.

Conclusions If the indication is chosen correctly and the treatment is performed by an experienced surgeon, the success rate with CCH is comparable to other current treatment options

Einleitung

Neben den gängigen Therapieoptionen zur Behandlung der Dupuytrenschen Kontraktur konnte sich die enzymatische Strangzersetzung mittels Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH; Xiapex®) in den letzten Jahren als einfache und zuverlässige Behandlungsalternative etablieren. Als große Vorteile dieser Methode gegenüber den chirurgischen Alternativen können der geringe Behandlungsaufwand sowie die Einfachheit des Verfahrens genannt werden. Rezent vorliegende Studien zeigen eine vergleichbare Langzeiteffektivität von CCH im Vergleich zu den chirurgischen Standardtherapien bei deutlich gesteigerter Kosteneffektivität. Als eines der ersten Zentren in Europa wurde Collagenase CCH 2011 an unserer Abteilung in das Behandlungsrepertoire der Dupuytrenschen Kontraktur aufgenommen. Seit der Einführung wurden weit über 300 Patienten mit dieser Technik behandelt. Bei anfänglich noch ausstehenden Erfahrungswerten wurden sowohl die Indikationsstellung, wie auch die Technik der Anwendung im Laufe der Jahre adaptiert und optimiert. Ziel dieser Arbeit ist neben einer retrospektiven Analyse aller mit CCH behandelten Patienten die Vorstellung und Diskussion der von uns im Laufe der Jahre vorgenommenen technischen Modifikationen.

Patienten und Methoden

Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden 256 Patienten (225 Männer; 31 Frauen), deren Dupuytrensche Kontraktur zwischen 2011 und 2018 mit CCH behandelt wurden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 65,8 Jahren (28–86 Jahre). Insgesamt wurden 312 Finger behandelt (Ringfinger: n = 142; Kleinfinger: n = 132; Mittelfinger: n = 31; Zeigefinger: n = 7), in 166 Fällen war die rechte Hand betroffen, in 146 Fällen die linke (233 Patienten: eine Hand behandelt; 23 Patienten: beide Hände behandelt). Beim Großteil der Patienten wurde im Beobachtungszeitraum ein Finger behandelt (ein Finger: n = 207; zwei Finger: n = 42; drei Finger: n = 7). Bei 157 Fingern (50,3%) lag eine isolierte Gelenkkontraktur vor (Metakarpophalangealgelenk, MCP-Gelenk: n = 99; proximales Interphalangealgelenk, PIP-Gelenk: n = 58), wohingegen bei 155 (49,7%) Fingern mehrere Gelenke betroffen waren (MCP + PIP: n = 147; MCP + PIP + distales Interphalangealgelenk (DIP-Gelenk): n = 5; PIP + DIP: n = 3) (► **Tab. 1.**). Der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum (Abstand Aufdehnung zur letzten Nachuntersuchung) betrug 41,2 Wochen (0–317 Wochen).

Methoden

Mithilfe einer retrospektiven Datenanalyse wurden neben demographischen Details, der vorliegende Lokalbefund, Daten der Intervention, der postinterventionelle Verlauf, die Komplikationsraten, das unmittelbare funktionelle Ergebnis (Lokalbefund nach stattgehabter Aufdehnung) sowie das funktionelle Ergebnis zur letzten dokumentierten Nachuntersuchung analysiert. Der Gesamtkontrakturgrad jedes Fingers wurde aus der Summe der Kontrakturgrade jedes betroffenen Fingergelenkes (MCP + PIP + DIP) ermittelt. Mithilfe des prä- und postinterventionellen Gesamtkontrakturgrades wurde die Gesamtkontrakturreduktion in Grad (= Gesamtkontrakturgrad präinterventionell – verbleibender Gesamtkontrakturgrad postinterventionell) sowie die postinterventionelle Gesamtkontrakturreduktion in Prozent (= Gesamtkontrakturreduktion postinterventionell/Gesamtkontrakturgrad präinterventionell × 100) ermittelt. Als Rezidiv wurde eine neuerliche Zunahme des Gesamtkontrakturgrades von 20° oder mehr zum Ausgangsbefund definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik- und Analyse-Software von SPSS Statistics (Version 18). Zur Analyse der Datensätze kam der t-Test für zwei voneinander abhängige Stichproben zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Unsere Technik

Unsere Patienten werden bereits beim Aufklärungsgespräch angehalten, die Haut über dem Strang zwei Wochen vor der geplanten Injektion mittels Fettsalbenmassage intensiv zu pflegen und somit die Widerstandsfähigkeit bei der Aufdehnung zu verbessern. Vor der Injektion wird der zu behandelnde Strang durch passive Extension des betroffenen Fingers unter Spannung gebracht. Durch die Palpation des Stranges im Verlauf sowie durch das Abblenden der Haut über dem Strang lässt sich der ideale Injektionsort einfach und zuverlässig bestimmen. Zur Prävention von Hautläsionen im Rahmen der Aufdehnung und funktionellen Beschwerden im weiteren Verlauf werden von uns bei der Wahl des Injektionsortes Beugefurchen (z. B. Grundgelenksbeugefurche) oder Stellen mit maximaler Hauteinziehung gemieden. Entgegen der Zulassungsstudien verwenden wir stets die gesamte in der Trockenstechampulle vorliegende CCH Dosis (0,90 mg statt 0,58 mg). Da sich ein geringer Verlust der CCH Dosis beim Aufziehen mit der Insulinspritze nicht vermeiden lässt, ziehen wir stets etwas mehr Lösungsmittel (0,40–0,43 ml) auf. Mithilfe einer 1 ml Insulinspritze werden 0,39 ml CCH mittels in Abbildung 1. dargestellter Fächertechnik unter sterilen Bedingungen in den Strang injiziert (► **Abb. 1.**). Abgesehen

► **Tab. 1** Betroffene Finger und Gelenke, präinterventioneller Kontrakturgrad

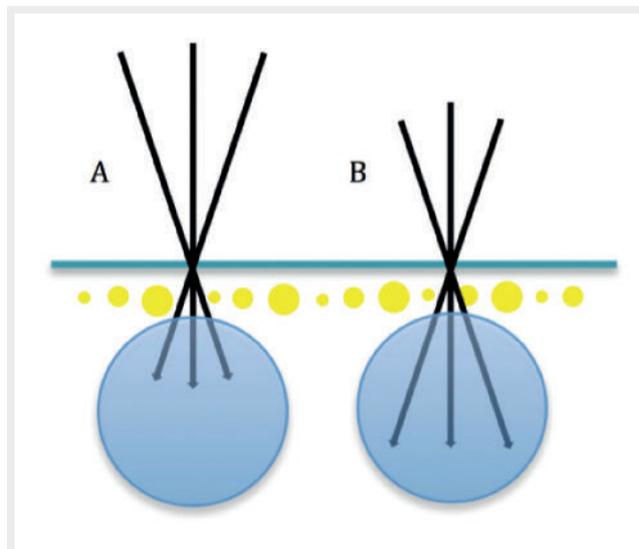
Lokalbefund	
Betroffene Finger	II: 7 III: 31 IV: 142 V: 132
Betroffene Gelenke	MCP: 99 MCP + PIP: 147 MCP + PIP + DIP: 5 PIP: 58 PIP + DIP: 3
Gesamtkontrakturgrad präinterventionell	Gesamt: 63,3° (5–195°) 24h: 59,4° (5–160°) 48h: 66,7° (10–195°)

von speziellen Strangkonfigurationen (Y-Strang, Abduktorstrang) haben wir die anfangs angewandte Technik der multilokulären Injektion zugunsten von konzentrierten Injektionen an 1–2 zuvor definierten Punkten verlassen. Im Falle von mehreren betroffenen Fingern liegt der Behandlungsfokus stets auf der Kontrakturreduktion eines Fingers und die Behandlung weiterer betroffener Finger findet in zeitlich versetzten Abständen als jeweils eigenständiger Eingriff statt. Nach der Injektion wird ein leichter Schutzverband angelegt, körperliche Schonung und Hochlagern der betroffenen Extremität angeraten und eine antiphlogistische Schmerztherapie verordnet. Den Zeitpunkt der Aufdehnung haben wir aufgrund der in Tabelle 2. angeführten Überlegungen von anfänglichen 24 Stunden auf 48 Stunden ausgedehnt (► **Tab. 2.**). Die Aufdehnung des betroffenen Fingers erfolgt in Leitungsanästhesie unter sterilen Bedingungen in der Tagesklinik. Der Strang wird hierbei durch passive Fingermobilisation aufgedehnt und ein Verband mittels Zweifingerlagerungsschiene in Streckstellung des MCP und PIP mit Immobilisation des Handgelenks angelegt. Zur Vermeidung eines Hyperextensions-traumas wird die freie Hand des Behandlers bei der Aufdehnung wie ein Extensionsblock über den Handrücken der aufzudehnenden Hand gelegt. Auftretende Hautläsionen während der Strangaufdehnung werden mittels Salbengazen-Klingenbinden-Verbänden versorgt. Nach Abnahme der Zweifingerlagerungsschiene am vierten postinterventionellen Tag werden die Patienten durch einen Handtherapeuten über die in den nächsten Monaten notwendigen Bewegungsübungen instruiert und eine abnehmbare Nachlagerungsschiene für weitere 4 Monate angepasst.

Ergebnisse

Funktionelle Ergebnisse

Der durchschnittliche Kontrakturgrad aller 312 behandelten Finger lag bei 63,3 Grad (5–195°) (► **Tab. 1.**). Der durchschnittliche Kontrakturgrad nach stattgehabter Aufdehnung lag bei 4,7 Grad (0–80°). Daraus ergibt sich eine signifikante ($p = 0,00$) durchschnittliche Kontrakturreduktion von 58,7 Grad (5–175°). Die durchschnittliche unmittelbare postinterventionelle Kontrakturreduktion zum Ausgangsbefund lag bei 94 % (25–100 %). Der durchschnittliche



► **Abb. 1** Injektionstechnik von CCH; **A + B** zeigen Injektionsschema im Querschnitt: **A** fächerförmige Injektion der oberflächlichen Stranganteile über eine Hautinjektion, im weiteren fächerförmige Injektion der tiefen Stranganteile **B** ohne neuerliche Hautperforation.

Kontrakturgrad zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung betrug 16,2 Grad (0–120°) und zeigte ebenfalls eine signifikante Kontrakturreduktion im Vergleich zum Ausgangswert ($p = 0,00$). Die durchschnittliche Kontrakturreduktion zum Ausgangsbefund betrug bei der letzten Nachuntersuchung bei 301 Patienten im Mittel 81 % (0–100 %). Bei elf Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung eine Verschlechterung zum Ausgangsbefund (► **Tab. 3.;** ► **Abb. 2.**)

Komplikationen und Hauteinrisse

In 99,4 % (310/312) der Patienten zeigte sich ein unauffälliger Verlauf nach stattgehabter Injektion von CCH. In einem Fall (0,3 %, 1/312) kam es am Tag der Injektion zu schmerzfreien Effloreszenzen am Unterarm, ein weiterer Patient (0,3 %, 1/312) berichtete über ziehende Schmerzen am betroffenen Arm auslaufend in die Axilla. In beiden Fällen zeigte sich der beschriebene Lokalbefund bereits am Tag der Aufdehnung ohne weitere Therapiemaßnahmen wieder vollständig regredient. Zu Hauteinrisen im Rahmen der Aufdehnung kam es in 22,1 % (69/312), wobei es in allen Fällen unter konservativen Therapiemaßnahmen zur unkomplizierten Abheilung kam.

Rezidivraten und Folgebehandlungen

Ein Rezidiv lag in 14,4 % (45/312) der behandelten Finger vor. Stränge mit isolierter PIP-Gelenksbeteiligung zeigten mit 24,1 % die höchste Rezidivrate, wohingegen bei isolierten Kontrakturen des MCP-Gelenkes die niedrigsten Rezidivraten vorlagen (9,1 %). Eine Analyse aller Fälle (31/312) mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten oder mehr (durchschnittlicher Nachuntersuchungszeitraum: 35 Monate, 24–72) zeigte eine Rezidivrate von 24 % (6/31). Die langfristige Kontrakturreduktion lag bei 76 % vom Ausgangswert (0–100 %), wobei es in drei Fällen zu einer Verschlechterung zum Ausgangswert kam. Eine Folgebehandlung

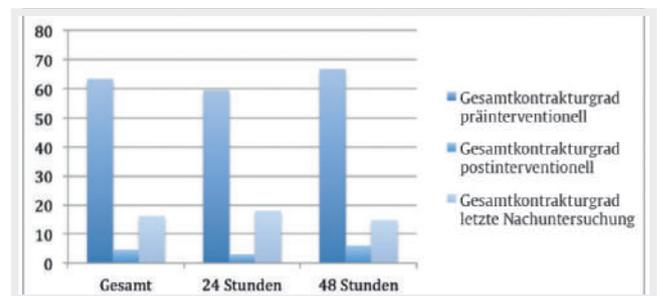
► **Tab. 2** Lokalbefund

Technische Modifikationen			
Anwendung	Initiale Technik	Modifizierte Technik	Grund für Änderung
Hautpflege präinterventionell	keine	Intensive Fettsalbenmassage über dem Strang einige Wochen vor Intervention	Reduktion der Hautläsionen
CCH Dosis	0,58 mg	0,90 mg	Steigerung der initialen Kontraktur-reduktion
Injektionstechnik	Multilokulär punktuell	Uni-Bilokulär fächerförmig	Steigerung der initialen Kontraktur-reduktion, Rezidivprävention
Einwirkzeit von CCH vor Aufdehnung	24 Stunden	48 Stunden	Reduktion der Hautläsionen, Steige-rung der initialen Hautläsionen
Postoperatives Procedere	Bewegungsübungen in Eigenregime, Nachtlagerungsschiene für 4 Monate	Handtherapeutische Schulung (Lokalpflege und Bewegungsübungen), Nachtlagerungsschiene	Rezidivprävention

► **Tab. 3** Funktionelle Ergebnisse nach CCH Behandlung; Kontrakturgradreduktion in %: Gesamtkontraktur-reduktion postinterventionell/Gesamtkontrakturgrad präinterventionell x 100; Rezidiv: neuerliche Zunahme des Gesamt-kontrakturgrades von 20° oder mehr zum Ausgangsbefund

Ergebnisse	
Kontraktur-reduktion postinterventionell	Gesamt: 58,7° (5–175°) 24h: 56,1° (5–160°) 48h: 60,8° (10–175°)
Verbleibender Kontrakturgrad postinterventionell	Gesamt: 4,7° (0–80°) 24h: 3° (0–35°) 48h: 6,1° (0–80°)
Kontrakturgradreduktion in % (postinterventionell)	Gesamt: 94% (25–100%) 24h: 96% (25–100%) 48h: 93% (33–100%)
Kontrakturgrad letzte Nachunter-suchung:	Gesamt: 16,2° (0–120°) 24h: 18° (0–120°) 48h: 14,8° (0–100°)
Kontrakturgradreduktion in % (Nachuntersuchung)	Gesamt: 81% (0–100%) 24h: 80% (0–100%) 48h: 82% (0–100%) Verschlechterung zum Aus-gangswert: n = 11
Hauteinrisse	Gesamt: 22,1% (69/312) 24h: 22,9% (33/144) 48h: 21,4% (36/168)
Rezidive	Gesamt: 14,4% (45/312) 24h: 18,6% (27/144) 48h: 10,7% (18/168)

mit CCH am bereits behandelten Finger wurde bei 6,1% (19/312) durchgeführt (eine Folgebehandlung pro Finger: 18/312; zwei Folgebearbeitungen pro Finger: 1/312). Der durchschnittliche Kontrakturgrad vor der Folgebehandlung betrug im Mittel 56,7°. Die unmittelbare Kontraktur-reduktion (präinterventionell/unmittelbar postinterventionell) betrug für die Folgebehandlungen 91%, die langfristige Kontraktur-reduktion (präinterventionell/letztes



► **Abb. 2** Funktionelle Ergebnisse in Abhängigkeit vom Abstand: Injektion-Aufdehnung; Y-Achse: Kontrakturgrad, X-Achse: Behandlungsgruppe.

Follow-up: 21,3 Wochen) 61%. Eine operative Therapie (partielle palmare Aponeurektomie) der Dupuytrenschen Kontraktur nach CCH Anwendung wurde in 2 Fällen durchgeführt.

Zeitintervall zur Aufdehnung: 24 vs. 48 Stunden

In 46,2% (144/312) wurde die Aufdehnung der Kontrakturstränge 24 Stunden nach erfolgter Injektion durchgeführt, in 53,8% (168/312) 48 Stunden nach erfolgter Injektion. Der präinterventionelle Gesamt-kontrakturgrad lag für die Gruppe mit einer Einwirkzeit von 24 Stunden bei 59,4° (5–160°), in der 48 Stunden Gruppe bei 66,7° (10–195). Die unmittelbare Kontraktur-reduktion zum Ausgangsbefund betrug bei einer Einwirkzeit von 24 Stunden 96%, bei 48 Stunden 93% (► **Abb. 2**). Ein statistischer Vergleich beider Gruppen zeigte keine Verbesserung der unmittelbaren Erfolgsrate durch die Ausdehnung der Einwirkzeit auf 48 Stunden ($p = 0,14$). Die langfristige Kontraktur-reduktion zum Ausgangsbefund betrug für die 24-Stunden-Einwirkzeit 80% (durchschnittlicher Nachuntersuchungszeitraum: 50,9 Wochen) sowie für die 48-Stunden-Einwirkzeit 82% des Ausgangswertes (durchschnittlicher Nachuntersuchungszeitraum: 32,9 Wochen). Im Falle einer Aufdehnung 48 Stunden nach CCH Injektion zeigte sich eine geringere Rate an Hautläsionen (21,4% vs. 22,9%).

Diskussion

Collagenase Clostridium Histolyticum konnte sich in den letzten Jahren als wichtige Therapieoption bei der Behandlung der Dupuytrenschen Kontraktur etablieren. Bei einem deutlich reduzierten Behandlungsaufwand sind die funktionellen Ergebnisse mit denen alternativer Therapieformen vergleichbar [1–3]. Die unmittelbare Wirksamkeit von CCH ist durch zahlreiche Studien belegt [1–3]. Im Gegensatz zu den anfänglichen Arbeiten, die die Wirksamkeit von CCH bei der Behandlung singulärer MCP- oder PIP-Kontrakturen untersuchten bzw. bei der Erfolgsanalyse stets ein isoliertes Gelenk betrachteten, handelte es sich bei nahezu der Hälfte aller unserer behandelten Stränge um kombinierte Stränge (Beteiligung von mehr als einem Fingergelenk). Warwick und Mitarb. konnten in einer mit unserer Studie vergleichbaren Arbeit neben der unmittelbaren Wirksamkeit von CCH zur Behandlung monoartikulärer Kontrakturen (durchschnittliche Kontrakturreduktion MCP: 97 %, durchschnittliche Kontrakturreduktion PIP: 91 %) auch die unmittelbare Wirksamkeit bei der Behandlung kombinierter Stränge zeigen [4]. So betrug die durchschnittliche Kontrakturreduktion bei der Gruppe der kombinierten Stränge (MCP + PIP) 85 %. In unserem Patientengut konnte der Gesamtkontrakturgrad von durchschnittlich 63,3° (5–195°) präinterventionell auf 4,7° (0–80°) postinterventionell reduziert werden. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Gesamtkontrakturreduktion von 94 % (25–100 %). Die durchschnittliche Kontrakturreduktion im Falle einer isolierten Gelenkbeteiligung lag bei 98 % (33–100 %) für die MCP-Gelenke sowie 94 % (25–100 %) für die PIP-Gelenke. Die Gesamtkontrakturreduktion der kombinierten Stränge lag bei 92 % (33–100 %). In Zusammenschau unserer Ergebnisse mit der Arbeit von Warwick und Mitarb. ist CCH auch zur Behandlung kombinierter Stränge geeignet. Sind die Auswahlkriterien sowie der Ausgangsbefund im Wesentlichen mit der Arbeit von Warwick und Mitarb. vergleichbar, könnte die höhere Erfolgsrate unseres Kollektivs bei der Behandlung von kombinierten Strängen neben dem Ausgangsbefund sowie der individuellen Strangkonfiguration durch technische Details wie der von uns verwendeten Injektionsmenge sowie der Injektionstechnik erklärbar sein. Durch die Ausdehnung des Zeitintervalls nach stattgehabter CCH Injektion (24 vs. 48 Stunden) zeigte sich kein Vorteil in der unmittelbaren Erfolgsrate (Kontrakturreduktion 24 Stunden: 96 %; Kontrakturreduktion 48 Stunden 93 %).

Neben der unmittelbaren Kontrakturreduktion stellt die langfristige Kontrakturreduktion und Rezidivfreiheit einen entscheidenden Faktor dar und gilt als Hauptkritikpunkt dieser Methode. CORDLESS (Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study) zeigte in einer 3- und 5-Jahresanalyse eine Gesamtrezidivrate von 35 % (3-Jahres Nachuntersuchungszeitraum) bzw. 47 % (5-Jahres Nachuntersuchungszeitraum) [5, 6]. Bei gleicher Definition eines Rezidivs beziehen sich die Ergebnisse dieser Arbeiten auf isolierte MCP- und PIP-Kontrakturen und sind somit für den klinischen Alltag nur bedingt verwertbar. So zeigt sich in der CORDLESS 5-Jahresanalyse bei isolierter Betrachtung der Gelenke eine deutlich höhere Rezidivrate bei den PIP-Gelenken (66 %) im Vergleich zu den MCP-Gelenken (40 %). Das deutlich erhöhte Rezidivrisiko bei Behandlung einer PIP-Kontraktur war auch in unserer Studie sichtbar (PIP: 24,1 % vs. MCP: 9,1 %). Der Gesamtkontrakturgrad unseres Kollektivs bei der letzten Nachuntersuchung beträgt 16,2° (0–120°), daraus ergibt sich eine durchschnittliche

Gesamtkontrakturreduktion von 81 % (0–100 %) zum Ausgangswert. Bei elf Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung eine Verschlechterung der Gesamtkontraktur zum Ausgangswert. Mit 14,4 % (45/312) ist unsere Rezidivrate deutlich geringer als die in den genannten Vergleichsstudien. Kritisch angemerkt muss hier jedoch die Tatsache werden, dass nicht alle behandelten Patienten einer Langzeitnachuntersuchung zugänglich waren. Selbst bei Einschränkung des minimalen Nachuntersuchungszeitraums auf 24 Monate (durchschnittlicher Nachuntersuchungszeitraum: 35 Monate, 24–72) zeigt sich in unserer Studie eine Rezidivrate von 24 % (6/31). Dass der Zeitfaktor kein alleiniger Risikofaktor für das Entstehen eines Rezidives ist, zeigt die Tatsache, dass bei Einschränkung des Nachuntersuchungszeitraums auf ein Minimum von 2 Jahren lediglich 13,3 % (6/45) der Rezidive in diesem Zeitraum auftraten (86,7 % der Rezidive 39/45 innerhalb der ersten zwei Jahre). Diese Beobachtung machen auch Peimer und Mitarb. in ihrer 5-Jahresanalyse. Hier trat der Großteil der Rezidive vor Vollendung des dritten Jahres auf [6]. So könnten neben dem Zeitfaktor vor allem die richtige Indikationsstellung, technische Details bei der Anwendung (Injektionstechnik etc.) sowie das vollständige initiale Zerreißen des Stranges ein wesentlicher Erfolgsfaktor zur Prävention eines Rezidives sein. Folgebehandlungen nach CCH am betroffenen Finger wurden in 6,1 % (19/312) der Fälle durchgeführt. War der Ausgangsbefund sowie initiale Kontrakturreduktion (Folgebehandlung: 91 % vs. Erstbehandlung: 94 %) mit jener nach erfolgter Erstbehandlung vergleichbar, zeigte sich die langfristige Erfolgsrate (61 % Kontrakturreduktion zur letzten Nachuntersuchung) geringer als nach Erstbehandlung (81 % Kontrakturgradreduktion zur letzten Nachuntersuchung). Bear und Mitarb. zeigten wie auch aus unseren Ergebnissen ersichtlich, dass die CCH-Folgebehandlung bei Vorliegen von Rezidiven mit ähnlicher Effektivität wie nach Erstbehandlung ohne ein erhöhtes Komplikationsrisiko möglich ist [7]. Neben der Folgebehandlung mit CCH ist die partielle palmare Aponeurektomie nach stattgehabter CCH-Behandlung mit einem tendenziell erhöhten technischen Aufwand vergesellschaftet [8, 9]. Die funktionellen Ergebnisse sind jedoch mit jenen nach primärer Fasziektomie vergleichbar [9].

Die Behandlung der Dupuytrenschen Kontraktur mittels CCH gilt als sichere und komplikationsarme Methode [10, 11]. Eine Vergleichsstudie, die die Komplikationsraten von CCH anhand elf klinischer Studien (n = 1082) mit denen nach operativer Fasziektomie (48 klinische Studien, n = 7727) vergleicht, zeigt ein reduziertes Risikoprofil von CCH. So war das Risiko einer Nervenverletzung (0 % vs. 3,8 %), einer Neuropraxie (4,4 % vs. 9,4 %), eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (0,1 % vs. 4,5 %) sowie einer Gefäßverletzung (0 % vs. 5,5 %) im Rahmen einer CCH-Behandlung deutlich geringer, während das Risiko einer Beugesehnenläsion (0,3 % vs. 0,1 %), einer Hautläsion 16,2 % vs. 2,8 %) sowie eines Hämatoms (77,7 % vs. 2 %) bei der CCH Gruppe größer war [10, 11]. Eine rezent publizierte Metaanalyse von Sanjuan-Cervero und Mitarb. zeigt hingegen ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei Verwendung von CCH gegenüber der partiellen Aponeurektomie oder nach Nadelfasziektomie [12]. Bei genauer Betrachtung dieser Arbeit zeigt sich, dass der Effekt eines erhöhten Komplikationsrisikos für CCH lediglich durch den Einschluss von selbstlimitierenden geringfügigen Komplikationen bedingt ist und bei isolierter Betrachtung der relevanteren schwerwiegenden Komplikationen nicht mehr vorliegt. Die

Gesamtkomplikationsrate unserer Studie beträgt 22,1 % (69/312). Zu Hauteinrissen im Rahmen der Aufdehnung kam es bei 22,1 %, in zwei Fällen (0,6 %; 2/312) zeigte sich nach Injektion von CCH eine lokale Reaktion am betroffenen Arm, die am Tag der Aufdehnung bereits wieder regredient war. Alle unsere Komplikationen waren innerhalb von wenigen Tagen selbstlimitierend ohne weitere Bedeutung für den Behandlungsverlauf. Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der Literatur, was die relevanten Komplikationen betrifft, kein erhöhtes Komplikationsrisiko von CCH gegenüber den klassischen Therapieformen. Die erhöhten Komplikationsraten von CCH können durch eine strengere Begriffsdefinition einer Komplikation der rezenten CCH-Studien sowie der Tatsache, dass in einer Vielzahl dieser Arbeiten unmittelbar mit der Behandlung assoziierte Effekte, wie eine transiente Schwellung und Hämatomverfärbung nach CCH-Injektion, nach wie vor als Komplikation gewertet werden, erklärt werden. Im Vergleich dazu wurde in den vorliegenden Vergleichsstudien (Komplikationsraten nach palmarer Aponeurektomie) eine transiente Schwellung oder Hämatomverfärbung im postoperativen Verlauf als Normalbefund gewertet und nicht in die Komplikationsanalyse eingeschlossen.

Hautläsionen sind eine häufige Komplikation nach CCH-Behandlung. In einer Zusammenfassung von elf klinischen CCH-Studien berichten Peimer und Mitarb. über das durchschnittliche Auftreten von Hautläsionen in 11,1 % der Fälle [10]. Warwick und Mitarb. berichtet über das Auftreten von Hautläsionen im Rahmen der Aufdehnung in 21 % der Fälle [4]. Mit 22,1 % kam es in unserem Kollektiv etwas häufiger zu Hautläsionen. Durch das Ausdehnen der Einwirkzeit von 48 Stunden konnten wir das Auftreten von Hautläsionen nur unwesentlich verbessern (24h: 22,9 %, 48h: 21,4 %). Diese Beobachtung machten auch Kaplan und Mitarb. [13]. Bei eingeschränkter Aussagekraft aufgrund eines kleinen Gesamtkollektivs zeigte sich in dieser Arbeit lediglich nach einer CCH-Einwirkzeit von 4 Tagen ein positiver Effekt auf das Auftreten von Hautläsionen. Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien [2, 3] erfolgt die Strangaufdehnung an unserer Abteilung in Leitungsanästhesie (Medianus- und oder Ulnarisblock am Handgelenk). Warwick und Mitarb. zeigten höhere initiale Erfolgsraten bei der schmerzlosen Aufdehnung der Stränge unter Lokalanästhesie im Vergleich zur Aufdehnung ohne Anästhesie [4]. Als Nebeneffekt der Aufdehnung unter Lokalanästhesie wird die erhöhte Rate an Hautläsionen durch stärkere Manipulation angegeben. Neben dem Kraftfaktor könnte aber auch die Erhöhung des lokalen Gewebedruckes durch strangnahe Injektion eines Lokalanästhetikums bzw. die Aufdehnung bei stärkerer lokaler Schwellung die erhöhte Rate an Hautläsionen erklären. Gegen diese These spricht die Beobachtung, dass wir weder durch die von uns angewandte strangferne Leitungsanästhesie am Handgelenk, noch durch eine verzögerte Aufdehnung des Strangs nach 48 Stunden die Rate der Hautläsionen wesentlich senken konnten. Inwieweit unser neu eingeführtes Hautpflegeschema präinterventionell durch Erhöhung der lokalen Elastizität die Inzidenz von Hautläsionen beeinflusst, bleibt abzuwarten. Hinsichtlich der Tatsache, dass die beste Rezidivprophylaxe die vollständige initiale Aufdehnung der Stränge darstellt und Hautläsionen für gewöhnlich innerhalb von wenigen Tagen ohne negative Beeinflussung des Behandlungsverlaufes abheilen, ist die schmerzlose Aufdehnung in Leitungsanästhesie unserer Meinung nach ein wesentlicher Erfolgsfaktor. Durch unsere Injektionstechnik, die meist mit maximal zwei

Injektionspunkten in der Hohlhand auskommt, scheint der Aufwand der von Sanjuan-Cervero und Mitarb. gezeigten CCH-Injektion in Handgelenksblockade nicht gerechtfertigt [14].

Entgegen der Zulassung (0,58 mg CCH) verwenden wir off-label stets den gesamten Inhalt (0,90 mg CCH) der Trockenstechampulle. Zahlreiche Studien belegten die Unbedenklichkeit dieser Dosiserhöhung [15–17]. Verheyden und Mitarb. zeigten eine im Vergleich zu den Zulassungsstudien (CORD 1 und 2) eine höhere initiale Erfolgsrate bei Gebrauch der gesamten Dosis [2, 3]. So könnte die im Vergleich zu Warwick und Mitarb. [4] doch deutlich höhere Erfolgsrate bei der Behandlung von kombinierten Strängen durch die von uns durchgeführte Dosiserhöhung erklärbar sein. Entgegen der vorliegenden Literatur haben wir die Technik der multi-lokulären Injektion im Verlauf des Stranges (Ausnahme: Y-Strang, Abduktorstrang) verlassen und wenden eine uni- bis bilokuläre Fächerinjektionstechnik an. Die Vorteile dieser Injektionstechnik ergeben sich im Vergleich zu den gängigen Injektionstechniken aus der schmerzarmen Injektion, da der Einstich in die Haut an lediglich 1–2 in unmittelbarer Nachbarschaft gelegenen Punkten in der Hohlhand erfolgt sowie der durch die Fächerinjektionstechnik erzielte maximale punktuelle Verteilungsrate in sämtlichen Ebenen des Strangs. Durch die Konzentration der Injektion auf ein gezieltes Strangsegment erhoffen wir uns eine erhöhte Konzentration der bei der Aufdehnung wirkenden Kräfte auf das geschwächte Strangsegment und damit verbunden eine höhere unmittelbare Erfolgsrate (bedingt durch eine vollständige Strangzerreißen) wie auch geringere Rezidivraten im weiteren Verlauf. Ist es nahezu unmöglich den Effekt unserer Technik auf den Behandlungserfolg isoliert zu analysieren, stützen die Ergebnisse unserer Studie diese These.

Neben funktionellen Ergebnissen und Komplikationsraten wird der Erfolg einer neuen Methode vorrangig durch die Patientenzufriedenheit bestimmt. In einer Arbeit von Witthaut und Mitarb. waren 92 % der Patienten mit CCH-Behandlung sehr zufrieden (71 %) oder zufrieden (21 %) [11]. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine Arbeit von Bradley und Mitarb. (73 % sehr zufrieden oder zufrieden) [18]. In dieser Arbeit gaben 75 % an, sich im Falle nochmals für eine CCH-Behandlung zu entscheiden und 71 % der Patienten, die bereits mittels partieller Aponeurektomie und CCH-Erfahrung hatten, gaben an, eine CCH-Behandlung der operativen Aponeurektomie vorzuziehen. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den von uns gezeigten Ergebnissen in einer früheren Arbeit [19].

Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt, dass die mit CCH erzielten Ergebnisse auch im Langzeitverlauf ähnlich denen der gängigen Therapiealternativen (PNF, Aponeurektomie) sind. Entscheidend für den Behandlungserfolg ist die richtige Indikationsstellung, die sich nach dem Lokalbefund etwaigen Komorbiditäten sowie den Bedürfnissen der Patienten richtet. So sollte die CCH-Behandlung nicht als Konkurrenz zu den gängigen Therapiealternativen verstanden werden, sondern vielmehr eine interessante Therapieoption im klinischen Alltag des Handchirurgen darstellen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Dr Maximilian Neuwirth

Geboren am 31.03.1984 in Graz, Österreich. Medizin-studium von 2005–2011 an der Medizinischen Universität Graz. Von 2011–2013 Gegenfachausbildung für das Hauptfach Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie. Seit 2013 als Assistenzarzt an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie am Klinikum Klagenfurt am

Wörthersee tätig (Leiter: Priv. Doz. Dr. Matthias Rab). Seit 2017 als Facharzt an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie am Klinikum Klagenfurt am Wörthersee tätig.

Literaturverzeichnis

- [1] 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: 355–360
- [2] 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: 2027–2038
- [3] 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: 968–979
- [4] Warwick DJ, Graham D, Worsley P. New insights into the immediate outcome of collagenase injections for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol* 2016; 41: 583–588
- [5] 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
- [6] 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: 1597–1605
- [7] Bear BJ, Peimer CA, Kaplan FTD 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
- [8] Hay DC, Louie DL, Earp BE et al. Surgical findings in the treatment of Dupuytren's disease after initial treatment with clostridial collagenase (Xiaflex). *J Hand Surg Eur Vol* 2014; 39: 463–465
- [9] Eberlin KR, Kobraei EM, Nyame TT et al. Salvage palmar fasciectomy after initial treatment with collagenase clostridium histolyticum. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135: 1000e–1006e
- [10] 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: 141–149
- [11] Witthaut J, Jones G, Skrepnik N et al. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: short-term results from 2 open-label studies. *J Hand Surg [Am]* 2013; 38: 2–11
- [12] Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P et al. Efficacy and adverse effects of collagenase use in the treatment of Dupuytren's disease. *Bone Joint J* 2018; 100: 73–80
- [13] Kaplan FTD, Badalamente MA, Hurst LC et al. Delayed manipulation after collagenase clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture. *Hand (N Y)* 2015; 10: 578–582
- [14] Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P et al. Anesthesia for collagenase clostridium histolyticum injection in patients with dupuytren disease: A cohort analysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2018 Aug; 71: 1129–1137
- [15] Verheyden JR. Early outcomes of a sequential series of 144 patients with Dupuytren's contracture treated by collagenase injection using an increased dose, multi-cord technique. *J Hand Surg Eur Vol* 2015; 40: 133–140
- [16] Coleman S, Gilpin D, Tursi J et al. Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 61
- [17] Badalamente MA, Hurst LC, Hentz VR. Collagen as a clinical target: nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]* 2002; 27: 788–798
- [18] Bradley J, Warwick D. Patient Satisfaction With Collagenase. *J Hand Surg [Am]* 2016; 41: 689–697
- [19] Neuwirth M, Binter A, Pipam et al. Kosteneffektivität der Behandlung von Patienten mit Dupuytren-Kontraktur mit mikrobieller Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex®) im Vergleich zur partiellen Fasziektomie in Österreich. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2016 Aug;48: 233–238