

Karsten Knobloch, Peter M. Vogt

Minimal-invasive Behandlung von M. Dupuytren und M. Ledderhose

Kollagenaseinjektion und fokussierte hochdosierte extrakorporale Stoßwellentherapie

Die enzymatische Fasziotomie durch intraläsionale Kollagenasetherapie ist ein innovatives Therapieverfahren, das auf der Kombination einer enzymatischen Fasziotomie des Dupuytren-Strangs, gefolgt von einer manuellen Aufdehnung als „Cord breaking“ 24 bis 48 Stunden nach der intraläsionalen Kollagenasetherapie beruht.

Die enzymatische Fasziotomie durch intraläsionale Kollagenasetherapie ist ein innovatives Therapieverfahren, das in Deutschland vorwiegend von ausgewählten Handchirurgen angeboten wird [1, 2]. Das Therapieprinzip beruht auf der Kombination einer enzymatischen Fasziotomie des Dupuytren-Strangs, der zu einer Langfingerbeugekontraktur geführt hat, gefolgt von einer manuellen Aufdehnung als „Cord breaking“ 24 bis 48 Stunden nach der intraläsionalen Kollagenasetherapie. Die wesentlichen randomisiert-kontrollierten Studien für den Wirknachweis der Kollagenase sind die CORD-I- und CORD-II-Studie. Zusätzlich zum enzymatischen Schneiden scheinen auch die Fibroblasten direkt inhibierenden Effekte durch Kollagenase ausgelöst zu werden [3].

CORD I und CORD II: Studien untersuchen Sicherheit und Effektivität der Kollagenase-Injektion

In einer im *New England Journal of Medicine* publizierten randomisiert-kontrollierten Studie (CORD I) wurden 308 Patienten mit einer Metacarpophalangealgelenkskontraktur von mindestens 20 Grad mit bis zu drei Xiapex-Injektionen behandelt [4]. Primärer Endpunkt war eine Reduktion der Kontraktur auf null bis fünf Grad innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Injektion. Dieser Endpunkt wurde in der Interventionsgruppe bei 64 Prozent erreicht im Vergleich zu 6,8 Prozent in der Placebogruppe, die eine Cross-over-Option hatte. In 75

Prozent der Patienten traten passagere Schwellungen mit Lymphknotenschwellungen axillär auf. Einblutungen wurden in 25 Prozent beobachtet, Hauteinrisse bei 11 Prozent der behandelten Patienten. Drei Beugesehnenrupturen traten nach Therapie in PIP-Gelenkshöhe am Kleinfinger auf.

Die Collagenase Option for the Reduction of Dupuytren's (CORD) II Studie untersuchte die Effektivität und die Sicherheit von Xiapex bei Patienten mit Morbus Dupuytren in Australien [5]. In einem prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten Studiendesign mit einem 90-tägigen doppelblinden und einem neunmonatigen open-label-Intervall wurden insgesamt 66 Patienten eingeschlossen. Sie erhielten in einer 2:1 Allokation entweder 0,58 mg Xiapex® oder Placebo. Stränge erhielten bis zu drei Injektionen. 24 Stunden nach Injektion erfolgte das cord breaking als manuelles Aufdehnen. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Beugekontraktur auf null bis fünf Grad 30 Tage nach der letzten Injektion. Von den 66 eingeschlossenen Patienten erhielten 45 Patienten – 20 in Höhe Metacarpophalangealgelenk (MP), 25 in Höhe proximales Interphalangealgelenk (PIP) – während 21 Patienten (11 MP- und 10 PIP-Höhe) Placeboinjektionen erhielten. In der Verumgruppe war die Erfolgsrate mit Erreichen des primären Endpunktes bei 44 Prozent im Vergleich zu fünf Prozent in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Die mittlere prozentuale Reduktion der Beugekontraktur war in der Verumgruppe bei 71 ± 29 Prozent vs. 14 ± 26 Prozent in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Die Zunahme des



Abb. 1 Morbus Dupuytren daumenbetont mit ulnarseitigem Strängen und Knotenbildung in der ersten Kommissur mit Abduktionskontraktur des Daumens.



Abb. 4 Enzymatische Fasziotomie mit Kollagenaseinjektion (Xiapex®) in die Knotenbildung am volaren ulnarseitigen Handgelenk über der Flexor-carpi-ulnaris-Sehne.



Abb. 2 Bilateraler Morbus Ledderhose am medialen Fußrand bei demselben Patienten.



Abb. 5 Mildes Hämatom nach der manuellen Aufdehnung am volaren Handgelenk und bei Abduktion des Daumens 24 Stunden nach Xiapex®-Injektion.



Abb. 3 Enzymatische Fasziotomie mit Kollagenaseinjektion (Xiapex®) in die erste Kommissur streng in den Strang bzw. die Knoten.



Abb. 6 Fokussierte hochenergetische extrakorporale Stoßwellentherapie (Storz Duolith SD1, 1,25 mJ/mm², 1000 Impulse) 24 Stunden nach Xiapex-Injektion zur weiteren Aufweichung der volarseitigen Knotenbildung.

Bewegungsumfangs in Grad war in der Verumgruppe signifikant verbessert (35 ± 18 Grad vs. 8 ± 15 Grad, $p < 0,001$). Die Effektivität in der Open-label-Phase war ähnlich wie in der doppelblinden Phase: 51 Prozent erzielten den primären Endpunkt. Ein Patient erlitt eine Ringbandruptur, ein Patient unterzog sich aufgrund einer Strangproliferation einer operativen Fasziektomie.

An der Fußsohle manifestiert sich die plantare Fibromatose meist am medialen Fußgewölbe als Morbus Ledderhose

Ektope Fibromatosen im Hand- und Handgelenksbereich kommen bei Morbus Dupuytren in Form von „knuckle pads“ an den Streckseiten der proximalen Fingerzwischen-gelenke vor. Sehr selten sind Knotenbildungen und Hauteinziehungen über dem volaren ulnarseitigen Handgelenk über der Flexor-carpi-ulnaris-Sehne. In der Literatur existieren dazu keinerlei Therapiehinweise. An der Fußsohle manifestiert sich die plantare Fibromatose meist am medialen Fußgewölbe als Morbus Ledderhose. Die operative Resektion wird häufig empfohlen, wenngleich die Rezidivraten mit 50 Prozent und mehr sehr hoch sind.

Voroperierter beidseitiger M. Dupuytren, Knotenbildung, schmerzhaftes Läsionen

Wir berichten von einem 68-jährigen männlichen Patienten mit beidseitigen Morbus Dupuytren daumenbetont und stattgehabten Voroperationen im Sinne einer selektiven Fasziektomie (→ Abb. 1). Insbesondere am ulnarseitigen Daumen und in der ersten Kommissur stellten sich multiple schmerzhaftes Knotenbildungen dar. Zusätzlich zeigte der Patient ektope schmerzhaftes Läsionen am volarseitigen ulnaren Handgelenk sowie an beiden Fußsohlen in Form eines Morbus Ledderhose (→ Abb. 3). Wir berieten den Patienten ausführlich über Chancen, Risiken und Erfolgsaussichten der operativen und konservativen Therapie. Gemeinsam mit dem Patienten entschieden wir uns für die minimal-invasive enzymatische Fasziotomie der Daumenstränge sowie der Knotenbildung über der Flexor-carpi-ulnaris-Sehne. Zusätzlich sollte der bilaterale Morbus Ledderhose durch eine hochenergetische fokussierte extrakorporale Stoßwellentherapie behandelt werden.

Die Läsionen werden mit hochenergetischer fokussierter extrakorporaler Stoßwellentherapie behandelt

Nach den Herstellerangaben erfolgte dann im ambulanten Operationszentrum der Medizinischen Hochschule Hannover die Xiapex-Injektion in die erste Kommissur (→ Abb. 3). Zusätzlich wurden 0,1 mg Xiapex in die Knotenbildung am volarseitigen ulnaren Handgelenk über der Flexor-carpi-



Abb. 7 Fokussierte hochenergetische extrakorporale Stoßwellentherapie (Storz Duolith SD1, $1,25 \text{ mJ/mm}^2$, 1000 Impulse pro Seite und Sitzung) zur Behandlung des Morbus Ledderhose.



Abb. 8 Custom-made Daumenabduktionsschiene zur statischen Nachbehandlung nach Xiapex®-Injektion in der ersten Kommissur.

ulnaris-Sehne bei ektope schmerzhaftes Läsion injiziert. 24 Stunden später wurde dann im Handblock die manuelle Aufdehnung sowohl der ersten Kommissur mit der Abduktionskontraktur des Daumens wie auch die Aufdehnung am volaren Handgelenk durch Extension durchgeführt (→ Abb. 5). Zusätzlich erfolgte in gleicher Sitzung die hochenergetische fokussierte extrakorporale Stoßwellentherapie (Storz Duolith SD1, jeweils $1,25 \text{ mJ/mm}^2$, 1000 Impulse) an der ektope Läsion am volaren Handgelenk (→ Abb. 6) sowie bilateral bei Morbus Ledderhose an beiden Fußsohlen (→ Abb. 7). Eine Custom-made Daumenabduktionsschiene wurde als statische Lagerungsschiene für sieben Tage – Tag und Nacht – und in der Folge für weitere fünf Wochen nachts verordnet (→ Abb. 8). Eine Woche später zeigte der Patient eine deutliche Aufweichung der Knotenbildung in der ersten Kommissur und eine deutlich verbesserte Daumenabduktionsfähigkeit. Die schmerzhaftes Knotenbildung am volaren Handgelenk ulnarseitig war verschwunden und schmerzfrei. Die Knotenbildung an beiden Fußsohlen war rückläufig und nicht mehr schmerzhaft.

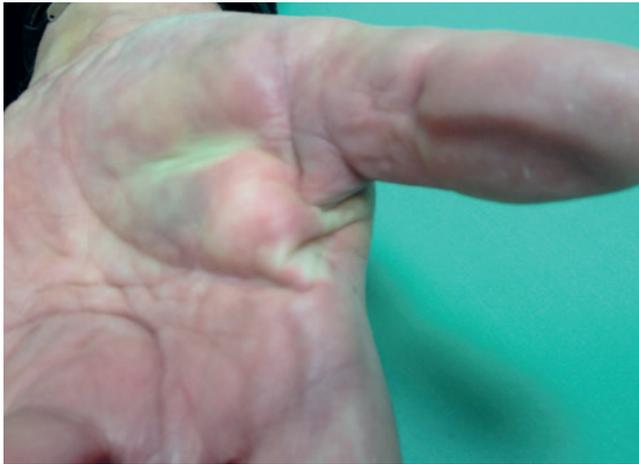


Abb. 9 Befund sieben Tage nach Xiapex®-Injektion in die erste Kommissur mit verbesserter Daumenbeweglichkeit.

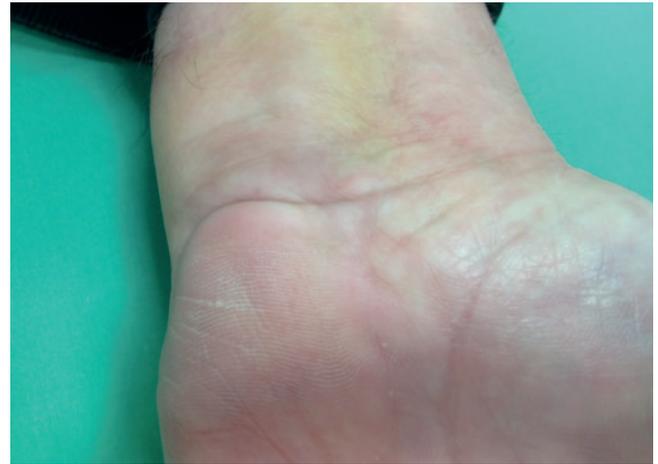


Abb. 10 Befund sieben Tage nach Xiapex®-Injektion in die ektope Knotenbildung am volarseitigen ulnarseitigen Handgelenk über der Flexor-carpi-ulnaris-Sehne ohne Schmerzen.

Die Therapie des Morbus Dupuytren und seiner ektopen Läsionen sollte stadienabhängig gemeinsam mit dem Patienten abgestimmt und an den Patientenerwartungen ausgerichtet werden. Für tastbare Knoten und Stränge der Hohlhand ohne Bewegungseinschränkung ist derzeit in Kohortenstudienform die Strahlentherapie geprüft worden (Evidenzlevel III). Die operative Entfernung von schmerzhaften Knoten oder Strängen ohne Bewegungseinschränkung der Finger ist in Einzelfällen angezeigt, wenngleich keine größeren Studienergebnisse hierzu vorliegen. Die fokussierte Stoßwellentherapie wird derzeit in randomisiert-kontrollierter Studienform an der Medizinischen Hochschule Hannover für diese Patientengruppe mit tastbaren Knoten ohne Fingerkontraktur geprüft (DupuyShock-Studie) [6]. Bei einer Beugekontraktur des Metacarpophalangealgelenks von mindestens 20 Grad sind nicht-operative und operative Therapieoptionen zu diskutieren [7]:

- nicht-operativ
- Nadelfasziotomie
- enzymatische Fasziotomie mit Kollagenaseinjektion
- operativ
- selektive Fasziektomie
- totale Fasziektomie
- Dermofasziektomie

Für den Morbus Ledderhose sind neben der Strahlentherapie [8] die operative Resektion in Analogie zur Hand anzusprechen [9], wenngleich die Rezidivrate nach operativem Vorgehen mit 60 Prozent sehr hoch ist [10]. Die minimal-invasive Kombinationstherapie mit Kollagenaseinjektionen und der fokussierten hochenergetischen extrakorporalen Stoßwellentherapie scheint in diesem Zusammenhang eine den Patienten wenig belastende Therapieform zu sein, die rasch den Schmerz reduzieren hilft und die Gebrauchsfähigkeit der Hand und der Füße wiederherstellt. Prospektive Studien sind abzuwarten. |||

Literatur

1. Spanholtz TA, Holzbach T, Wallmichrath J, et al (2011) Treatment of Dupuytren's contracture by means of injectable collagenase: first clinical experiences. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 43: 275–280
2. Holzer LA, Holzer G (2011) Collagenase clostridium histolyticum in the management of Dupuytren's contracture. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 43: 269–274
3. Syed F, Thomas AN, Singh S, et al (2012) In vitro study of novel collagenase (Xiaflex®) on Dupuytren's disease fibroblasts displays unique drug related properties. *PLoS One* 7: e31430
4. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al, for the CORD I Study Group (2009) Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 361: 968–979
5. Gilpin D, Coleman S, Hall S, et al (2010) Injectable collagenase Clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]* 35: 2027–2038
6. Knobloch K, Kuehn M, Vogt PM (2011) Focused extracorporeal shockwave therapy in Dupuytren's disease—a hypothesis. *Med Hypotheses* 76: 635–637
7. Shih B, Bayat A (2010) Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol* 6: 715–726
8. Seegenschmiedt MH, Attassi M (2003) Radiation therapy for Morbus Ledderhose – indication and clinical results. *Strahlenther Onkol* 179: 847–853
9. De Bree E, Zoetmulder FA, Keus RB, et al (2004) Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. *Am J Surg* 187: 33–38
10. Van der Veer WM, Hamburg SM, de Gast A, Niessen FB (2008) Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: single-center long-term results. *Plast Reconstr Surg* 122: 486–491

Prof. Dr. med. Karsten Knobloch, FACS
 Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30625 Hannover
 ✉ Knobloch.karsten@mh-hannover.de