

Die Injektionsbehandlung mit Kollagenase bei Morbus Dupuytren

Lisa Reissner, Stephan Schindele, Daniel Herren


Schulthess Klinik

Der Goldstandard in der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur war bisher die chirurgische Exzision des erkrankten Bindegewebes. Als minimalinvasive Alternative bei bestimmten Patientengruppen kam die perkutane Nadelfasziotomie zum Einsatz. Mit der Einführung der Kollagenase (Xiapex®) steht nun ein weiteres minimalinvasives Verfahren zur Verfügung. Die ersten Erfahrungen mit dieser Behandlung sind positiv, sie muss aber noch ihren Nutzen im Langzeitverlauf bestätigen.

Pathogenese und Klinik

Morbus Dupuytren ist eine langsam fortschreitende Bindegewebserkrankung, bei der die Palmarfaszie der Hand betroffen ist. Die Erkrankung trägt den Namen von Baron Dupuytren, der 1832 dieses Krankheitsbild als Erster systematisch beschrieben hat. Die Ursache der Erkrankung ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Nachgewiesen ist eine genetische Prädisposition. Zudem ist die Prävalenz dieser Veränderung bei Patienten mit Diabetes und medikamentös behandelter Epilepsie deutlich erhöht. Männer sind etwa fünf Mal häufiger betroffen mit einem Altersgipfel in der 4.–5. Lebensdekade. Interessanterweise findet sich eine geographische Verteilung der Erkrankung, die ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle aufweist. So hat die Häufung der Dupuytren'schen Erkrankung in Skandinavien dazu geführt, dass von einem dafür verantwortlichen «Wikinger-Gen» gesprochen wird.

Durch eine zunehmende Knoten- und Strangbildung im betroffenen Gewebe kann es zu einer Kontraktur der Finger mit Behinderung der Streckfähigkeit und funktioneller Einschränkung kommen. Die Progression der Erkrankung ist individuell und kann ganz unterschiedlich ablaufen. Grundsätzlich ist ein Stillstand der Erkrankung jederzeit möglich, eine Progression aber eher die Regel. Bei den meisten Patienten kommt es primär zur einer zunehmenden Flexionskontraktur der Fingergrundgelenke,

im weiteren Verlauf kann eine zusätzliche Einschränkung der Streckung im Mittelgelenk auftreten. Überwiegend betroffen sind die ulnaren Fingerstrahlen. Durch die zunehmende Streckbehinderung kann das Öffnen der Finger für den Griff von grösseren Gegenständen behindert sein und bei der betroffenen rechten Hand der soziale Kontakt, zum Beispiel beim Grüssen, beeinträchtigt sein (Abb. 1 )

Therapieoptionen

Konservativ

Steroidinfiltrationen, Stosswellenbehandlungen und vor allem lokale Bestrahlungen scheinen im Frühstadium der Erkrankung die Progression zu verlangsamen. So zeigte eine grössere Serie von Patienten, die mit 30 Gy bestrahlt wurden, dass immerhin 60% im Langzeitverlauf eine stabile Situation aufwiesen. Ganz durchgesetzt hat sich diese Behandlungsoption in der Schweiz aber nicht [1].

Offene Fasziotomie oder perkutane Nadelfasziotomie

Bei der meist perkutan durchgeführten Fasziotomie wird der störende Strang, in der Regel in Lokalanästhesie, durch mehrfaches Durchstechen mit einer Injektionsnadel geschwächt und kann dann durch Extension des Fingers aufgebrochen werden. Bisher wurde dieses Verfahren eher bei einem älteren Patientengut angewendet, insbesondere wenn Kontraindikationen für ein operatives Verfahren bestehen. In der Regel sind die kurzfristigen Ergebnisse gut, es muss aber ein relativ hohes Rezidivrisiko in Kauf genommen werden [2].

Partielle Fasziektomie

Goldstandard in der chirurgischen Behandlung ist heute die offene, limitierte Strangentfernung, welche die früher oft praktizierte ausgedehnte Fasziektomie weitgehend abgelöst hat. Durch die Limitierung des operativen Zugangs und die alleinige Entfernung des betroffenen Stranggewebes konnte das perioperative Komplikationsrisiko deutlich gesenkt werden. Allerdings werden auch bei diesem Eingriff Komplikationen wie Hämatome, Gefäss- oder Nervenverletzungen, Hautnekrosen und überschüssige Narbenreaktionen beschrieben [3]. Zudem ist die Rehabilitationszeit nach solchen Eingriffen nicht zu unterschätzen.

Injektionstherapie mit Kollagenase

Seit kurzem ist nun eine weitere Behandlungsalternative verfügbar, die Injektionsbehandlung mit der Kollagenase



Lisa Reissner



Abbildung 1

Isolierter Strang mit Beugekontraktur am Grundgelenk.

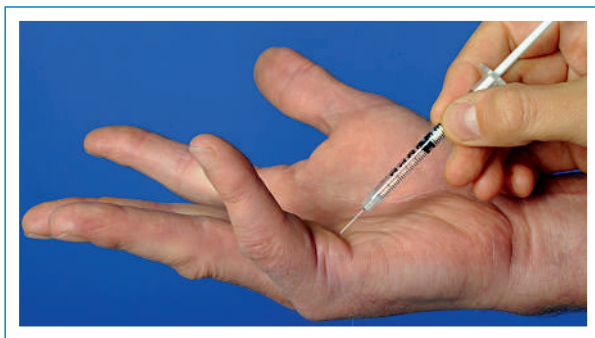


Abbildung 2
Infiltration der Kollagenase direkt in den Strang.



Abbildung 3
Nach passiver Extension des Fingers mit Bildung eines lokalen Ödems und Hämatoms.

Clostridium histolyticum. Die katalytische Wirkung dieser Substanz führt zu einer lokalen Lyse aller Kollagentypen mit Ausnahme von Kollagen Typ IV. Da die Stützstrukturen der Nerven und Gefäße aus Kollagen Typ IV zusammengesetzt sind, sind diese vom katalytischen Prozess nicht betroffen und auch nicht gefährdet. Die enzymatische Andauung des Dupuytren'schen Stranggewebes bewirkt eine Auflösung des infiltrierten Stranggewebes (Abb. 2). Nach einer Einwirkzeit von 24 Stunden kann der so behandelte Finger durch ein gezieltes passives Manöver extendiert werden, so dass der Strang rupturiert (Abb. 3). Sowohl die Injektion wie auch die passive Extension können schmerzhaft sein, weshalb empfohlen wird, diese Behandlungsschritte jeweils in Lokalanästhesie durchzuführen.

Über erste Anwendungen von Kollagenase zur Behandlung der Dupuytren'schen Erkrankung wurde bereits 1996 in den USA berichtet [4]. Erste Erfahrungen in klinischen Studien (Phase 1 und 2) wurden dann im Jahr 2002 publiziert [5]. 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 durch Kollagenase 36,7°, durch Placebo 4°). Auch konnte gezeigt werden, dass die Behandlung einer Beugekontraktur an den Grundgelenken deutlich wirksamer ist als bei einer Kontraktur im Mittelgelenk [6]. Schwere Komplikationen wie die Ruptur von Beugeschneen scheinen sehr selten zu sein, und häufige kleinere Komplikationen (Ödem, lokale Schmerzen, Hämatom, Hauteinrisse, Blasenbildung, Lymphadenopathie) sind meist selbstlimitierend und zeitlich begrenzt.

Nach Zulassung und Einführung der Kollagenase in Europa 2011 (Xiapex®, Pfizer) steht diese seit Anfang 2012 auch in der Schweiz als kassenpflichtiges Präparat zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur zur Verfügung. Die Kollagenase sollte aber nur in geübten Händen zum Einsatz kommen.

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 Rezidivrate im Langzeitverlauf aus. Zudem sollte die Therapie auch sozioökonomisch wirksam sein. Bis heute kann keine therapeutische Massnahme für sich in Anspruch nehmen, langfristig alle diese Kriterien zu erfüllen. Mit der Operation kann eine weitgehend vollständige Entfernung des Dupuytren'schen Gewebes mit einer niedrigen Rezidivrate im Langzeitverlauf erzielt werden. Allerdings ist der Aufwand dieser Behandlung für den Patienten oft erheblich, und die Rehabilitationszeit kann sich über Monate hinwegziehen. Bei der kostengünstigen und einfachen perkutanen Fasziotomie wird das Stranggewebe physisch nicht entfernt, sondern lediglich durchtrennt. Das erklärt die in der Literatur teilweise relativ hohen Rezidivraten. Trotzdem hat auch dieses Verfahren im Einzelfall seine Berechtigung und hat gerade im Lichte der Kollagenase-Behandlungen vielerorts wieder einen Aufschwung erfahren.

Die Injektionsbehandlung mit Kollagenase ist ein neues Verfahren, das bis heute nur in wenigen Studien seine Wirksamkeit bewiesen hat. Unsere persönlichen Erfahrungen sind bis jetzt jedoch vielversprechend. 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, sondern oft mehrere Lokalisationen sequentiell behandelt werden müssen. Obwohl ein Teil des Dupuytren'schen Gewebes aufgelöst wird, finden sich bis heute noch keine Langzeituntersuchungen, die eine niedrigere Rezidivrate als bei der alleinigen chirurgischen Fasziotomie beweisen. Insbesondere fehlen vergleichende Studien mit den anderen etablierten Verfahren, besonders hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit im Langzeitverlauf. Zudem sollte die Indikation kritisch gestellt werden, um eine Mengenausweitung in der Behandlung dieser Erkrankung zu vermeiden.

Korrespondenz:

Dr. med. Lisa Reissner
Schulthess Klinik
Lengghalde 2
CH-8008 Zürich
[lisa.reissner\[at\]kws.ch](mailto:lisa.reissner[at]kws.ch)

Literatur

Die vollständig nummerierte Literaturliste finden Sie auf www.medicalforum.ch.