

Behandling af Dupuytren's kontraktur

Maj Raundrup Kornø¹, Niels Sjøe² & Lars B. Dahlin³



STATUSARTIKEL

1) Ortopædkirurgisk Afdeling, Hvidovre Hospital
2) Håndkirurgisk Sektion, Ortopædkirurgisk Afdeling, Gentofte Hospital
3) Handkirurgi, Lunds Universitet, Skånes Universitets-sjukhus Malmö

Ugeskr Læger
2015;177:V10140564

Viden inden for genetik, molekylærbiologi og behandling af Dupuytren's kontraktur (CD), også kaldet kuskfingre eller skrumpehånd, er blevet større i det seneste årti [1]. Vi giver et overblik over forskellige behandlingsmetoder med fokus på enzymatisk behandling og diskuterer indikationer.

FOREKOMST

I den danske befolkning er prævalensen 1-2% og stiger med alderen (65-årige mænd 20%) [2]. Sygdommen ses 5-15 gange hyppigere hos mænd end hos kvinder, hvor den ofte debuterer senere i livet og har et protraheret forløb [3]. Sygdommen debuterer oftest sent i livet, og hvis den forekommer tidligere, progredierer den oftest hurtigere (hos patienter < 50 år) [4]. Tilstanden ses næsten udelukkende hos kaukasider, og prævalensen er høj i Nordeuropa, Australien samt visse dele af Frankrig og Storbritannien [5].

ÆTIOLOGI

Ætiologien af denne irreversible fibroproliferative sygdom er ukendt, men arv spiller en væsentlig rolle. Der forekommer også sporadiske tilfælde.

ANATOMI

Både den radiale, ulnare og centrale aponeurose, den palmodigitale fascia og den digitale fascia er en del af fascia palmaris-komplekset og indgår i CD i varierende grad.

PATOGENESE

I sygdommens patofysiologi indgår myofibroblaster og den ekstracellulære matrix af kollagen. Klinisk ma-

nifesterer dette sig som fibrose i fascia palmaris og eventuelt også i fascia plantaris. Fascien fæster sig distalt til hud og seneskede på fingrenes grundfalangs, og de dybere fasciefibre forløber langs siden af fingrene og fæster sig distalt for mellemeleddet. Strengdannelsen kan forårsage kontraktur af grundled og/eller mellemeleddet, men sjældnere yderled.

GENETIK

Den genetiske nedarvning er delvis ukendt, men menes at være heterogen. Den hyppigste arvegang er autosomal dominant med variabel penetrans, men der findes også recessiv autosomal eller maternal arvegang, som man ser det ved mitokondriel arv [6].

MILJØ OG KOMORBIDITET

Udvikling af CD påvirkes af alkoholkonsum, rygning og udsættelse for traumer eller langvarig eksposition for vibrerende maskiner [7, 8]. Endvidere ses sygdommen hyppigere hos patienter med cancer, diabetes, epilepsi og hiv end hos personer uden disse lidelser [5]. Postoperative komplikationer og opnåede kirurgisk resultat påvirkes ikke af rygning eller diabetes [9].

DIAGNOSE

Diagnosen stilles ud fra den kliniske præsentation og sygehistorien samt udelukkelse af andre differentialdiagnoser. Mistanken støttes ofte af, at patienten kan erindre andre tilfælde i familien.

STADIEINDELING

Sygdommen inddeles efter Tubianas skema (Tabel 1) (kontrakturgrader adderes, hvis der er flere afficerede fingre).

BEHANDLING

Der er ikke konsensus for behandlingsindikation, men patienten bør vurderes af en specialist, hvis sygdommen er hastigt progredierende eller patienten er generet af nedsat funktion eller strækkedefekt på > 30-40 grader i grundled- og/eller mellemeleddet. Fladhåndstesten bruges af nogle til støtte for den kliniske vurdering: Hånden lægges med håndfladen nedad på et bord. Hvis hele håndfladen er i kontakt med bordet, og patienten kan vippe yderstykket op, er der sjældent behandlingskrævende kontraktur. Behand-



Injektion af kollagenase til behandling af Dupuytren's kontraktur.

ling af CD varetages i Danmark af ortopæd- og håndkirurger og i privat praksis også af plastikkirurger, og almenkirurger. Behandlingen kan inddeles i kirurgiske og ikkekirurgiske behandlinger (Tabel 2), eventuelt suppleret med mellemledsartrodese eller amputation.

IKKEKIRURGISK BEHANDLING

Strålebehandling

Der foreligger et større retrospektivt studie (208 hænder i stadie N/N1; medianopfølgning på 13 år), hvor man undersøgte effekten af fem strålebehandlinger (i alt 30 Gy) afgivet samme dag og gentaget efter seks uger. Hos 69% af populationen standsede progressionen af sygdommen [10]. Om dette skyldes strålebehandlingen, kan diskuteres, idet man i andre studier har fundet, at over halvdelen af de patienter, der har CD i stadie N/N1 på et givent tidspunkt, ikke får yderligere progression af sygdommen [11]. Den hyppigste bivirkning var tørre håndflader, der var ingen alvorlige bivirkninger. Behandlingen anvendes ikke i Danmark.

Skinner

Anlæggelse af skinner med fingeren i maksimal ekstension eller kraftig udstrækning af fingeren har ingen eller muligvis skadelig effekt [12]. I et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie med 148 patienter og en opfølgningstid på 12 måneder fandt man ingen signifikant forskel i udfald (vurderet med DASH-score) [13]. Skinner og ekstensionsbandager bruges ofte efter fasciotomi/ektomi indtil 2-4 måneder postoperativt.

Kollagenase

Bakterien *Clostridium histolyticum* producerer enzymet kollagenase *clostridium histolyticum* (CCH), som effektivt hydrolyserer tripelhelixstrukturen i kollagenet under fysiologiske forhold. Medikamentet er en blanding af kollagenase I- og II-isoformer, som sammen nedbryder kollagen [14]. CCH menes ikke at have nedbrydende effekt på type IV-kollagen, som indgår i perineuriet i nerver og blodkarrenes adventitia. Den perifere nerve består hovedsageligt af kollagen type I og knap 20% kollagen type III [15], hvilket forklarer risikoen for nervebeskadigelse efter kollagenasebehandling. Kollagenasen reducerer kollagenets spænding, hvilket gør, at kollagenstrengene kan brydes med aksial kraft [16].

I USA blev CCH godkendt af Food and Drug Administration (FDA) i 2010 og markedsført som Xiaflex. I Danmark og Sverige er det registreret som Xiapex som lægemiddel til behandling af CD. Mange kliniske studier viser, at behandling med CCH er ef-



TABEL 1

Stadie	Kontraktur, grader	Kommentar	Tubianas skema.
0	0	Rask	
N	0	Palpable noduli/streng	
N/1	0-5	Begyndende kontraktur	



TABEL 2

Oversigt over behandlingsmetoder.

Behandling	Recidivrate	Komplikationer	Evidensniveau
<i>Ikkekirurgisk</i>			
Stråling	Høj	Ingen alvorlige	Lavt
Kollagenase	35-50% efter 3 år	< 1% refleksdystrofi, fleksorseneruptur	Middel
Vitaminer og andre medikamenter	Høj	Ingen alvorlige	Lavt
<i>Kirurgisk</i>			
Fasciotomi, nåle	85% efter 5 år	< 1% fleksorseneruptur	Middel
Fasciektomi	Afhængig af hvor meget væv, der excideres	Stigende med mængden af væv, der fjernes	Lavt
Dermofasciektomi	Lav	FleksorsenelæSION, nerveskade, tab af graft	Lavt
Fedtinjektion og nålefasciotomi	Lav efter 2 år	< 1% refleksdystrofi, fleksorseneruptur	Lavt
Amputation/artrodese	Ingen	Nedsat funktion	Højt

fektiv, men der mangler data med lang opfølgningstid.

CORD II-studiet, der er et prospektivt, randomiseret, placebokontrolleret studie med 90 dages opfølgning og ni måneders *open label*-fase, viser, at der ved en behandling med op til tre injektioner resterer kontraktur < 5 grader i 44% af metakarpofalangeal (MCP)-ledskontrakturer og 28% af proximale interfalangeal (PIP)-ledskontrakturer efter 30 dage [17].

I CORDLESS-studiet publicerede man data efter tre års opfølgning af 1.080 CCH-behandlede led. Af de 1.080 led var 623 initialt velbehandlet (resterende fleksionskontraktur < 5 grader), mens 301 blev korrigeret > 20 grader. Recidiv defineredes som kontraktur > 20 grader. Af de velbehandlede led var 35% recidiveret efter tre år (27% MCP- og 56% PIP-led). I kohorten af behandlede hænder, hvor der resterende kontraktur > 5 grader, men var initial reduktion af ledkontraktur > 20 grader, fandt man, at 50% var recidiveret efter tre år [18]. Lignende resultater er publiceret fra Joint I- og II-studiet (*open label*-studier med 879 led hos 587 patienter på 20 forskellige centre i USA, Australien og Europa). De led, der var

! FAKTABOKS

Dupuytren's kontraktur er en fibroproliferativ sygdom, som oftest rammer mænd.

Fascia palmaris fibroserer, og strengdannelsen kan forårsage kontraktur af grundled og/eller mellemled.

Der er forsøgt flere behandlingsmetoder, men ingen har vist sig at være optimale pga. høj recidiv- eller komplikationsrate.

Senest er behandling med kollagenaseinjektion blevet introduceret, men der mangler fortsat langtidsresultater.

mindre alvorligt angrebet, responderede bedst på behandlingen [19]. Erfaringen fra kliniske forsøg er for tiden begrænset til op til tre injektioner pr. streng og op til otte injektioner totalt. Der er kliniske forsøg i gang, hvor to strenge behandles samtidig.

Komplikationer i forbindelse med behandlingen (FDA's rapport; data fra ni kliniske fase I-, II- og III-studier med 1.082 patienter, 2.630 kollagenaseinjektioner og 1.780 strenge) er ikke påvist med signifikante forskelle hos subpopulationer, der adskiller sig mht. diabetes, alder, vægt, køn eller injektionssted. Af alvorlige komplikationer fik tre patienter fleksorseneruptur, tre fik ligamentskade (boutonniere deformitet, *flexor pulley* og ikkесpecificeret ligamentskade), en fik tendinitis, en fik fraktur af anden phalanx distalis med ligamenterafrivning, og en patient (0,09%) fik refleksdystrofi. 98% i den placebokontrollerede kohorte fik mindre komplikationer. Ødem af ekstremiteten 73%, kontusion 55%, blødning 38%, ekstremitetssmerter 35%, smerter ved injektionsstedet 33%, samt ømhed, lokal hævelse, ekkymoser, lymfadenopati, pruritus, huddefekt, aksillære smerter, erytem, ømme lymfeglandler og lokal pruritus i 5-25% af tilfældene, hvoraf de fleste komplikationer var midlertidige [20].

Komplikationerne ved kollagenasebehandling er vurderet og sammenholdt med resultaterne i den foreliggende litteratur om fasciektomi (11 kliniske kollagenasestudier (n = 1.082) og review baseret på 48 artikler om fasciektomi (n = 7.727)). Kollagenasebehandling giver i forhold til anden behandling færre komplikationer i form af nerveskade (0% vs. 3,8%), neurapraksi (4,4% vs. 9,4%), refleksdystrofi (0,1% vs. 4,5%) og arterieskade (0% vs. 5,5%), men et øget antal komplikationer som sene-skade (0,3% vs. 0,1%), hudrupturer (16,2% vs. 2,8%) og hæmatom (77,7% vs. 2%). Selv omfattende hudrupturer læges sekundært uden komplikationer. Komplikationer, som findes ved kollagenasebehandling, men ikke ved fasciektomi, er perifert ødem, lokale smerter, hæmoragi, hævelse, kløe, ømhed og

lymfadenopati; disse komplikationer er oftest forbigående [21]. Komplikationer i forbindelse med og effekt af behandling hos patienter, der har taget anti-koagulantia i højere dosis end ækvivalent med 150 mg acetylsalicylsyre indtil syv dage før injektionen, kendes ikke.

Diverse

Behandling med E-vitamin, gammainterferon, dimethylsulfoxid og lokal steroidinjektion er forsøgt, men uden god effekt [22]. In vitro-studier har vist, at 5-fluorouracil giver en dosisafhængig reduktion i fibroblasternes kollagenaseproduktion, hvilket formentlig kan forlænge den recidivfrie periode efter en operation [22]. Nifedipin og verapamil har in vitro inhiberende effekt på myofibroblasterne og er måske egnet til behandling i de tidlige stadier af sygdommen. In vivo-studier er ikke tilgængelige.

KIRURGISK BEHANDLING

Fasciotomi

Fasciotomi er overskæring uden resektion af væv af de fibrøse strenge, der forårsager kontraktur. Indgrebet foretages åbent eller som minimalt invasiv perkutan nålefasciotomi og har meget få bivirkninger i form af neurovaskulære gener, som oftest er forbigående, samt sjældent fleksorsenelæsion. Perkutan nålefasciotomi har vist sig at være særligt velegnet til tubiana-stadie 1-2, giver lavere recidivrate hos ældre og hurtigere rekonvalens, men 85% recidiverer efter fem år [23].

Fasciektomi

Ved lokal fasciektomi forstås kirurgisk fjernelse af den patologiske strengdannelse, hvorved kontrakturen på den afficerede finger forsvinder/mindskes. Idet der residuerer patologisk væv, er recidivraten høj. Partiel fasciektomi er mere omfattende, idet kirurgen, så vidt det er muligt, eksiderer alt patologisk udseende fascia palmaris. Total fasciektomi er meget invasiv og omfatter eksision af fascia palmaris og digitales. Dette indgreb indebærer øget risiko for kirurgiske komplikationer, og der er ikke påvist mindre recidivrate ved anvendelsen, end hvis der foretages partiel fasciektomi [24].

De postoperative komplikationer omfatter smerter/dysæstesi/paræstesi/hypæstesi (6,0-17,9%), *flushing* af hænderne (2,1-51,5%), refleksdystrofi (0,0-69,2%), infektion (0-8,6%), hæmatom (0-13%) og kompliceret sårheling (0,0-86,0%). Ved lokal fasciektomi er komplikationerne minimale, men stiger med omfanget af radikaliteten af indgrebet. Der kan opstå huddefekter i varierende grad afhængigt af omfanget af fasciektomien. Defekterne kan dækkes med

graft, eller lades til sekundær healing som i *open palm*-metoden, der er beskrevet af McCash i 1964 [25].

Ved partiel faciektomi recidiverer 21% efter fem år [23].

Dermofasciektomi

Dermofasciektomi er total fasciektomi inklusive overliggende hud. De opståede huddefekter lukkes primært, eller heler sekundært, eventuelt efter transplantation af fuldhud eller lokale lapper. Der foreligger ingen randomiserede studier, hvor man sammenligner dermofasciektomi med andre behandlingsmetoder, men i flere studier har man opgjort en recidivrate nær nul efter dermofasciektomi [26]. Komplikationsraten er næsten som ved total fasciektomi, men ved transplantation kan der tilstøde komplikationer, hyppigst i form af delvis tab af *graft*. Indgrebet tilbydes til yngre patienter med progressiv sygdom eller patienter med talrige recidiver.

Fedtinjektion

Fedtcellers regenerative egenskaber har vist sig at være effektiv til blødgøring af ar. Der er rapporteret om gode resultater (44 ugers opfølgning) fra 99 patienter, der fik injiceret autologe fedtceller i forbindelse med nålefasciotomi [27].

Amputation og artrodese

Ved udbredt recidiv efter total fasciektomi eller dermofasciektomi kan *salvage*-procedure overvejes. Der vil som regel være tale om amputation af den/de afficerede fingre eller artrodese af som oftest PIP-led. Målet ved artrodese er at opnå en mindre generende fingerstilling. *Salvage* tilbydes, når anden behandling er afprøvet, og patienten er motiveret for dette – som oftest ved recidiv > 70 grader og/eller generende nervepåvirkning.

DISKUSSION

CD er en progressiv lidelse, der ikke findes kurativ behandling for. I Danmark, til forskel fra i andre dele af Europa, anbefales nålefasciotomi eller kollagenasebehandling i lette tilfælde (stadie 1/2). Ved recidiv og mere udtalte forandringer anbefales fasciektomi, evt. dermofasciektomi, som er en behandlingsstrategi, der benyttes i det meste af Europa [28]. Valget af behandlingsstrategi er i høj grad bestemt af, hvad den enkelte kirurg anbefaler [29]. Uanset valg af behandlingsstrategi bør behandlingsmulighederne nøje diskuteres med patienten med vægt på mulige komplikationer og progression af sygdommen [30].

KONKLUSION

For at optimere behandling og patientudvælgelse

mangler vi langtidsresultater (> 5 år) fra kollagenaseinjektioner, og der er behov for cost-benefit-analyser som sammen med komplikations- og recidivrater kan støtte valget af intervention.

SUMMARY

Maj Raundrup Kornø, Niels Sjøe & Lars B. Dahlin:

Dupuytren's disease treatment

Ugeskr Læger 2015;177:V10140564

Dupuytren's disease is a hereditary fibroproliferative disease commonly affecting the palmar fascia of the hand, which results in progressive and irreversibly fixed flexion contractures of the hand. It may occur in the sole of the foot or in the penis. Generally, treatment has been up against a high frequency of complications and recurrence, but promising results are reported from less invasive treatment options, e.g. needle fasciotomy and enzymatic fasciotomy with collagenase. This is a detailed, comparative review of available non-operative and surgical treatments with focus on the enzymatic fasciotomy.

KORRESPONDANCE: Maj Raundrup Kornø, Ortopædkirurgisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre. E-mail: majkornoe@gmail.com

ANTAGET: 8. januar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9.3.2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Tine Weis, Gentofte Hospital, takkes for billedet.

LITTERATUR

- Eaton C. Evidence-based medicine: Dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:1241-51.
- Warwick D, Thomas A, Bayat A. Dupuytren's disease: overview of a common connective tissue disease with a focus on emerging treatment options. *Int J Clin Rheumatol* 2012;7:309-23.
- Thomas A, Bayat A. The emerging role of *Clostridium histolyticum* collagenase in the treatment of Dupuytren disease. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:557-72.
- Gudmundsson KG, Arngrímsson R, Sigfússon N et al. Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. *J Clin Epidemiol* 2000;53:291-6.
- Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J* 2005;81:425-8.
- Michou L, Lermusiaux JL, Teyssedou JP et al. Genetics of Dupuytren's disease. *Joint Bone Spine* 2012;79:7-12.
- Burke FD, Proud G, Lawson IJ et al. An assessment of the effects of exposure to vibration, smoking, alcohol and diabetes on the prevalence of Dupuytren's disease in 97,537 miners. *J Hand Surg Eur* 2007;32:400-6.
- Descatha A, Jauffret P, Chastang JF et al. Should we consider Dupuytren's contracture as work-related? *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:96.
- Eckerdal D, Nivestam A, Dahlin LB. Surgical treatment of Dupuytren's disease – outcome and health economy in relation to smoking and diabetes. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:117.
- Betz N, Ott OJ, Adamietz B et al. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. *Strahlenther Onkol* 2010;186:82-90.
- Seegenschmiedt HM, Schubert C, Wielpütz M et al. Radiation is superior over control for early-stage Morbus Dupuytren to prevent progression: long-term data of a randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:121-2.
- Larson D, Jerosch-Herold C. Clinical effectiveness of post-operative splinting after surgical release of Dupuytren's contracture: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:104.
- Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski AJ et al. Night-time splinting after fasciotomy or dermo-fasciotomy for Dupuytren's contracture: a pragmatic, multi-centre, randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:136.
- van Wart HE, Steinbrink DR. Complementary substrate specificities of class I and class II collagenases from *Clostridium histolyticum*. *Biochemistry* 1985;24:6520-6.
- Seyer JM, Kang AH, Whitaker JN. The characterization of type I and type III collagens from human peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta* 1977;492:415-25.
- Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC et al. Collagenase in the Treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *J Hand Surg Am* 1996;21:490-5.
- Gilpin D, Coleman S, Hall S et al. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*

- cum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2010;35:2027-38.
18. 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.
 19. Witthaut J, Jones G, Skrepnik N et al. Efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum, a non-surgical 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;38:2-11.
 20. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM182013.pdf p 13. (18. jan 2015).
 21. 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* 2015;40:141-9.
 22. Khashan M, Smitham PJ, Khan WS et al. Dupuytren's disease: review of the current literature. *Open Orthop J* 2011;5:283-8.
 23. van Rijssen AL, ter Linden H, Werker PMN. 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.
 24. Chen NC, Neal C, Shauver MJ et al. Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2011;36:1826-4.
 25. McCash CR. The open palm technique in Dupuytren's contracture. *Br J Plast Surg* 1964;17:271-80.
 26. Armstrong JR, Hurren JS, Logan AM. Dermofasciectomy in the management of Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:90-4.
 27. Hovius SE, Kan HJ, Smit X et al. Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting: a new treatment for Dupuytren disease. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:221-8.
 28. Bainbridge C, Dahlin L, Piotr S et al. Current trends in the surgical management of Dupuytren's disease in Europe: an analysis of patient charts. *Eur Orthop Traumatol* 2012;3:31-41.
 29. Bainbridge C, Dahlin L, Piotr S et al. Current trends in the surgical management of Dupuytren's disease in Europe: the surgeon's perspective. *Eur Orthop Traumatol* 2012;3:25-30.
 30. Chen NC, Srinivasan RC, Shauver MJ et al. A systematic review of outcomes of fasciotomy, aponeurotomy, and collagenase treatments for Dupuytren's contracture. *Hand* 2011;6:250-5.