

Collagenase injectie bij M. Dupuytren: De effecten?

*Eindexamenopdracht afdeling fysiotherapie, Hogeschool Utrecht
2012*

Auteur: Tomassen, Jeroen

Samenvatting

Aanleiding: Bij de behandeling van M. Dupuytren wordt er vaak gebruik gemaakt van invasieve operatieve behandelmethoden die een relatief lang revalidatieproces hebben. In deze literatuurstudie wordt onderzocht of het injecteren van collagenase een uitkomst kan bieden op dit ziektebeeld. Voor fysiotherapeuten die zich gespecialiseerd hebben in de handtherapie is het van belang om van deze behandelmethoden te weten zodat het eventuele vervolgbeleid binnen de fysiotherapie adequaat aangepast kan worden.

Vraagstelling: Wat is het effect van de collagenase injectie op de ROM in de MCP en/of PIP gewrichten bij iemand met M. Dupuytren in vergelijking met een placebo injectie?

Methode: Voor het vinden van wetenschappelijke literatuur is er gezocht in meerdere databanken: PubMed, CINAHL en Omega (Universiteitsbibliotheek in Utrecht). Hierbij is gebruik gemaakt van verschillende keywords en in- en exclusiecriteria.

Resultaten: Op basis van de keywords zijn er 42 hits verkregen. Na het toepassen van de in- en exclusiecriteria zijn er vijf artikelen overgebleven en gebruikt voor deze literatuurstudie. Deze 5 RCT's zijn beoordeeld op de methodologische kwaliteit door middel van de PEDro-scale en zijn gebruikt voor deze review.

Er is sterk bewijs gevonden dat collagenase injectie, in vergelijking met de controlegroep, op de korte en middellange termijn (tot 4 jaar) een verbeterend effect heeft op de ROM en de contracturen in de PIP en met name de MCP gewrichten. De bijverschijnselen die kunnen ontstaan zijn mild van aard en verdwijnen in korte tijd zonder extra interventies. Voor de lange termijn (tot 8 jaar) is er weinig evidentie gevonden dat collagenase injectie effectief en goed werkzaam is waarbij er weinig kans op recidief aanwezig is.

Conclusie: De ROM verbetering en contractuur vermindering worden significant beter gehaald met behulp van collagenase injectie dan met placebo injectie. De ROM verbetert ook meer indien de contractuur voor de injectie van mindere ernst is. Wel blijft er een kans op een recidief aanwezig.

Key Words: Dupuytren's disease; Dupuytren's contracture; collagenase; collagenase injection; clostridial collagenase histolyticum.

Inleiding

Morbus Dupuytren is een chronische progressieve aandoening van het bindweefsel in de palmaire aponeurose waarbij er noduli en later strengen vormen. Deze strengen trekken met name de metacarpophalangeale (MCP) gewrichten en de proximale interphalangeale (PIP) gewrichten naar een flexie stand, met name in de pink- en ringvinger.^{5,6,7} Uiteindelijk kan er een flexie contractuur ontstaan. Deze aandoening kan, zeker in verder gevorderde stadia, een erg invaliderende werking hebben binnen het werkveld, de sport, maar ook de dagelijkse activiteiten.

De aandoening komt voornamelijk voor in Noordwest Europa en meer bij blanke dan donkere mensen. Hierdoor lijkt het dat er een erfelijke component meespeelt.^{5,7,8} Wereldwijde prevalentie varieert sterk van 3%-40%.^{4,5,7} De incidentie binnen landen verschilt ook sterk, dit varieert van 0,5%-25% en is afhankelijk van de bevolking en afkomst hiervan. De incidentie binnen Nederland is niet precies bekend.⁶ Bekend is dat roken, diabetes mellitus, epilepsie, overmatig alcohol gebruik en geslacht meespelen.^{6,7,8} Vooral meer mannen dan vrouwen krijgen M. Dupuytren, maar naarmate de leeftijd stijgt, zal de prevalentie onder vrouwen ook toenemen. Tevens is bekend dat de aandoening progressiever en ernstiger van aard is als deze al op jongere leeftijd voorkomt.^{5,6,7,8}

Voorheen was operatie het beleid bij het verwijderen van het aangedane weefsel bij M. Dupuytren, dit is echter geen genezing.^{1,6,9} Er kan op operatie overgegaan worden als de contractuur in het MCP of PIP gewricht 30° of groter is.^{4,6} Ondanks dat operatie vaak een goed resultaat geeft, is het niet ideaal vanwege de kans op complicaties. Voorbeelden zijn: pijn, stijfheid, lange duur om weer te kunnen werken, revalideren is vaak zwaar en langdurig en niet alle patiënten komen in aanmerking of zijn geschikt voor operatieve behandeling.^{3,7,9}

Door de nadelen bij operatieve behandeling is het van belang om non-operatieve alternatieven te vinden. Dit is gezocht in meerdere dingen, zo ook in het injecteren van collagenase samenstellingen in de noduli en strengen om contracturen te verminderen en laten verdwijnen.

Collagenase injectie is een enzymatische fasciotomy waarbij er clostridial collagenase histolyticum geïnjecteerd wordt in de aangedane strengen. Deze collagenase, wat bestaat uit twee verschillende enzymen, zou de streng moeten verzwakken en in combinatie met een manipulatie of strekoefeningen zou de streng kunnen scheuren. Collagenase heeft het voordeel ten opzichte van andere enzymen dat deze actief is tegen het menselijke bindweefsel en daarom gebruikt kan worden tegen de strengen. Een nadeel is echter dat het ook andere bindweefsel structuren aan kan tasten om de streng(en) heen.^{3,7,12,13}

Fysiotherapeuten, zeker degenen die zich meer op de handtherapie richten, krijgen te maken met dit ziektebeeld. Voor hen is het belangrijk om te weten wat de operatieve behandelmethodes, maar ook wat de niet-operatieve behandelmethodes inhouden zodat er rekening mee gehouden kan worden in het behandelbeleid.

Dit artikel onderzoekt het effect van collagenase injectie op de ROM en de contractuur in de MCP- en de PIP gewrichten vergeleken met placebocontroles bij M. Dupuytren. Dit zal gedaan worden door het doen van een literatuuronderzoek met als hypothese dat collagenase injectie een gunstige werkzaamheid heeft op de ROM en contracturen in de PIP en met name MCP gewrichten, in vergelijking met een placebo waarbij er weinig sprake zal zijn van nadelen en complicaties.

Methode

Zoekstrategie

De volgende digitale databases zijn gebruikt voor het vinden van artikelen gericht om de probleemstelling 'Wat is het verschil in effect van de collagenase injectie op de ROM en de contractuur in de MCP en/of PIP gewrichten bij iemand met M. Dupuytren vergeleken met een placebo injectie?', te kunnen beantwoorden: PubMed, CINAHL en Omega, de database binnen de Universiteitsbibliotheek Utrecht. Er is gezocht met de volgende zoektermen: ('dupuytren's disease' OR 'dupuytren's contracture') AND ('collagenase' OR 'collagenase injection' OR 'clostridial collagenase histolyticum').

De inclusiecriteria zijn:

1. Studies tot maart 2012 zijn onderzocht en zo nodig opgenomen.
2. De studies moeten Nederlands- of Engelstalig zijn.
3. De interventie moet duidelijk beschreven zijn.
4. De interventie moet in ieder geval bestaan uit o.a. het injecteren van collagenase.

De exclusiecriteria zijn:

1. Studies waarin de proefpersonen ook ergens anders voor werden behandeld dan M. Dupuytren.
2. Studies waarbij de collagenase injectie ook op ander weefsel werd behandeld dan het aangedane weefsel bij M. Dupuytren.

Resultaten

Zoekstrategie

Er zijn 42 hits bij het zoeken met de gekozen keywords. Op basis van de titel vallen er 22 artikelen af. Na het doorlezen van de abstracten vallen er 9 af. Dit maakt een totaal van 11 overgebleven artikelen. Hier vallen er nog eens 6 van af omdat dit reviews, een clinical trial en een artikel is welke niet over het injecteren van

collagenase gaat maar over het injecteren van een steroïd (triamcinolone acetonide). De overige 5 artikelen zijn allen Randomised Controlled Trials. Zie tabel 1 voor een overzicht van de flowchart.

De full text artikelen zijn alle gevonden in de Universiteitsbibliotheek van Utrecht. Eén artikel is verkregen na het mailen van de auteur, Thomas Kaplan, via het mailadres: TKaplan@ihtsc.com. Deze is uiteindelijk niet gebruikt als onderzoeksbron.

Kwaliteitsbeoordeling

Om de Randomized Controlled Trials te scoren op de kwaliteit, is er in dit artikel gebruik gemaakt van de Physiotherapy Evidence Database (PEDro). De PEDro bestaat uit 11 onderdelen waarvan er 10 gescoord kunnen worden (2 t/m 11). De positieve scores van deze 10 onderdelen worden bij elkaar opgeteld om een uiteindelijke score te vormen waaraan een bepaalde waarde gekoppeld is: 9-10 punten is zeer goed, 6-8 punten is goed, 4-5 punten is redelijk, 0-3 punten is slecht.¹⁴ Zie bijlage 1 voor een compleet Matrix overzicht van de gebruikte onderzoeken, en bijlage 2 voor een inventarisatie van de PEDro van de gebruikte onderzoeken.

Methode onderzoeken

In de onderzoeken van Badalamente³, Badalamente⁵ en Gilpin¹² is het doel om te onderzoeken wat de werkzaamheid en veiligheid is van het injecteren van collagenase bij mensen met M. Dupuytren.

In het onderzoek **Badalamente³** is er een vergelijking gemaakt tussen een collagenase dosering van 10.000U versus placebo. De collagenase groep bestaat uit 25 patiënten en de placebogroep uit 24 patiënten. Door middel van ultrageluid is er besloten waar de injectie geplaatst kon worden. De eerste injectie is op dag 1, 7, 14 en 30 geëvalueerd en indien de contractuur niet tot 0-5° flexie gereduceerd is, kunnen er nog 4 injecties gegeven worden van 10.000U met een interval van 4-6 weken in een open-label fase.

De dag na de eerste injectie zijn de patiënten passief binnen de pijngrens naar extensie gemobiliseerd om een scheuring van de streng op te wekken. Tevens krijgen de patiënten een nachtsplank voor 4 maanden mee, moeten zij extensie oefeningen doen en is er geadviseerd om vitamine E op de injectieplek te masseren. Evaluatie van de overige injecties vindt plaats op dag 7 en 14, maand 1, 2, 3, 6, 9 en 12 en 2 tot 5 jaar na injectie. Tijdens deze evaluaties worden de contractuur en ROM gemeten met een digitale goniometer. De handkracht is gemeten in kilogram.

In het tweede deel (IIB) is er onderzocht of een injectie van 10.000U het minimum is om de streng te kunnen laten scheuren. Er zijn 80 patiënten gerandomiseerd in groepen die 2.500U (18 patiënten), 5.000U (22 patiënten), 10.000U (23 patiënten) of een placebo (17 patiënten) krijgen. De parameters, meetinstrumenten en follow-up zijn in deze fase hetzelfde als in de eerste fase.

Het onderzoek **Badalamente⁵** onderzoekt in de double-blind fase 35 patiënten waarbij er 23 collagenase injectie van 10.000U krijgen en 12 patiënten placebo injectie. Er kunnen maximaal 3 injecties gegeven worden in het primaire gewricht met een interval van 4-6 weken. Indien het primaire gewricht met 1 injectie volstaat, kunnen er eventueel 2 injecties in een secundair en tertiair gewricht gegeven worden. Follow-up vindt plaats op 1, 7, 14 en 30 dagen na elke injectie en 2, 3, 6, 9, en 12 maanden na de laatste injectie. Patiënten waarbij er geen goed resultaat behaald wordt of als er andere contracturen behandeld kunnen worden, zijn geïnccludeerd voor de open-label fase. In deze fase kunnen de 19 patiënten (16 MCP en 19 PIP gewrichten) tot 3 collagenase injecties per gewricht krijgen. Follow-up vindt plaats op dag 1, 7, 14 en 30 dagen na elke injectie. Alle patiënten krijgen een nachtsplank voor 4 maanden na de laatste injectie. Door middel van de Kaplan-Meier methode en de Log-Rank test worden de 2 groepen vergeleken met elkaar en wordt de tijd tot succes berekend.

Het artikel van **Gilpin¹²** bestaat uit twee onderzoeksfases. In de double-blind (90 dagen) fase worden er 66 patiënten onderzocht waarvan er 45 strengen collagenase en 21 strengen placebo direct in de streng geïnjecteerd krijgen. Het maximum aantal behandelingen is 3 in een 30-dagen interval en een maximum van 8 behandelingen in 12 maanden (inclusief open-label fase). Als het primaire gewricht de criteria van 0-5°

Tabel 1: Flowchart

Totaal aantal gevonden artikelen in databases (n = 42)
Aantal artikelen geëxcludeerd op basis van titel (n = 22)
Aantal artikelen geëxcludeerd op basis van abstract (n = 9)
Aantal artikelen geëxcludeerd op basis van type text (n = 6)
Totaal geëxcludeerde artikelen (n = 37)
Totaal geïnccludeerde artikelen (n = 5)

flexiecontractuur haalt in minder dan 3 behandelingen, kan er een secundair gewricht behandeld worden. Wanneer het nodig is, wordt er een extensie procedure uitgevoerd ter bevordering van het scheuren van de streng. Dit kan 3 keer op de dag na de injectie uitgevoerd worden. Na deze procedure moet er een nachtsplak gedragen worden voor 4 maanden, flexie- en extensie oefeningen uitgevoerd worden en de ADL oppakken. Follow-up vindt plaats op dag 1, 7 en 30 na de injectie. De reductie van de contractuur en de ROM worden gemeten met een goniometer, de handkracht wordt gemeten met een dynamometer.

64 Patiënten doen mee aan de open-label (9 maanden) fase. Deze patiënten kunnen in de double-blind fase een placebo gehad hebben, nog geen klinische vooruitgang geboekt hebben binnen 3 injecties of welke nog andere Dupuytren strengen hadden.

In het onderzoek van **Hurst**⁷ is het doel om de werking van collagenase injectie te bevestigen over een grotere populatiegroep. Het is een 90-daags onderzoek en er doen 308 patiënten aan mee waarbij 204 patiënten collagenase injectie krijgen en 104 patiënten een placebo injectie. Voor de behandeling is er door de onderzoekers beoordeeld wat het primaire gewricht is en de eventuele secundaire en tertiaire gewrichten zijn. Dit is op basis van de aangedane gewrichten en fase van contractuur gedaan. Als criterium van de behandeling is als primair eindpunt een reductie in de contractuur tot 0-5° extensiebeperking gesteld die binnen 30 dagen na de eerste injectie gehaald moet zijn.

De injectie wordt direct in de streng geplaatst en indien nodig, worden de gewrichten tot maximaal 3 keer gemanipuleerd volgens een protocol om scheuring van de streng op te wekken. Ook moeten alle patiënten een nachtsplak voor 4 maanden dragen. De follow-up vindt plaats op dag 1, 7 en 30 na de injectie. De contractuur kan een maximum van 3 van deze behandelprocedures krijgen. Indien het eindpunt in minder dan 3 injecties gehaald wordt, kan er een eventuele andere contractuur behandeld worden.

De contractuur en ROM zijn opgemeten met een goniometer, welke bij de screening, elke behandelcyclus en op de evaluatie na 90 dagen plaats vond. Handkracht wordt gemeten met een dynamometer, deze vindt plaats bij de screening, voor de injectie, 7, 30 en 90 dagen na de injectie.

Het onderzoek van **Watt**⁹ heeft als doel om de resultaten van collagenase injectie te rapporteren na een 8 jaar follow-up. Er zijn 8 patiënten geselecteerd uit voorgaande fase II onderzoeken die geëvalueerd worden. Hierbij hebben alle patiënten collagenase injectie gehad, echter wel in verschillende doseringen (4 patiënten 10.000U, 1 patiënt 5.000U, 1 patiënt 2.500U in de MCP's en 2 patiënten kregen 10.000U een PIP gewricht). Na 8 jaar zijn deze 8 patiënten wederom onderzocht en vergeleken met de gegevens uit het eerste onderzoek. De contractuur en de ROM zijn gemeten met een goniometer en er is een Dupuytren Disease Questionnaire afgenomen waarin klinisch verleden, leeftijd, diagnose, familiegeschiedenis en voorgaande behandelingen uitgevraagd zijn. Ook is er gevraagd naar progressie- en terugval van de ziekte en naar de beoordeling van de patiënten over het klinisch succes van de collagenase injectie.

Zie tabel 2 voor een kort overzicht van de populatie(s), interventie(s) en meetinstrument(en) van de onderzoeken.

Tabel 2: Overzicht populatie, interventie, meetinstrument(en)

	Badalamente 2002	Badalamente 2007	Hurst 2009	Watt 2010	Gilpin 2010
Populatie	N=49 en N=80	N=35	N=308	N=8	N=66
Interventie	Collagenase vs. placebo Extensiemobilisatie Nachtsplak Ext. oefeningen	Collagenase vs. placebo Nachtsplak	Collagenase vs. placebo Manipulatie Nachtsplak	Collagenase (verschillende doses)	Collagenase vs. placebo Extensieprocedure Nachtsplak Fl./Ext.oefeningen*
Meet-instrument	Digitale goniometer Handkracht in kg* Log Rank test The Fisher Exact test Tukey Trend test	Kaplan-Meier methode Log Rank test The Fisher Exact test	Goniometer Dynamometer	Goniometer Vragenlijst Visual Analog Scale	Goniometer Dynamometer

(*Fl. = flexie, Ext. = extensie, kg = kilogram)

Resultaten onderzoeken

Badalamente³: De gemiddelde contractuur in de MCP gewrichten is $44^\circ \pm 17.4^\circ$. De clinical trial (IIA) laat zien dat in de 10.000U collagenase groep in de MCP gewrichten een reductie van de contractuur tot 0-5° beperking in de extensie bij 9/18 patiënten behaald is in 7 dagen na de injectie vergeleken met 2/18 patiënten uit de placebogroep. Na 1 maand hebben 14/18 patiënten uit de collagenase groep een reductie tot 0-5° beperking in de extensie behaald ten opzichte van 2/18 patiënten uit de placebogroep. Met behulp van een log rank test is de tijd om naar normale extensie te komen berekend tussen de collagenase en placebogroep en laat een significant verschil zien ($p = .001$). De gemiddelde follow-up is 4 jaar geweest voor de MCP groep(en) en in deze tijd zijn er 4 terugvallen voor gekomen.

Bij de PIP gewrichten is de gemiddelde contractuur $53^\circ \pm 18.7^\circ$. 5/7 Patiënten die een 10.000U injectie krijgen halen een reductie tot 0°-5° beperking in de extensie na 1 maand, 1 patiënt haalt normale extensie na een tweede injectie van 10.000U na 1 maand en er is 1 patiënt geweest zonder gewenst resultaat. 0/6 Patiënten uit de placebogroep halen normale extensie. Bij een herbehandeling van 10.000u collagenase halen 4/6 van deze patiënten na 1 maand de 0° extensie. De gemiddelde follow-up is 3.8 jaar en in deze tijd zijn er 4 terugvallen voorgekomen.

In de clinical trial (IIB) fase is in de MCP groep de gemiddelde contractuur $50^\circ \pm 4.9^\circ$ ($n = 55$) en in de PIP groepen $49^\circ \pm 9.8^\circ$ ($n = 25$). 18/23 Patiënten die een 10.000u dosering kregen halen in 1 maand normale extensie vergeleken met 10/22 patiënten uit de 5.000u groep, 9/18 patiënten uit de 2.500u groep en geen resultaat uit de placebo groep. Een log rank test is uitgevoerd om de behandel verschillen te evalueren en is significant met $p = .0002$. Het gehele klinische succes in de PIP gewrichten laat significantie zien bij 10.000u met een 70% succes kans (log rank test $p = .0397$). De patiënten die effect hebben op collagenase injectie hebben een significante verbetering in de extensie zoals beschreven na analyse van de Tukey trend test ($p = .0001$). De handkracht en flexie mobiliteit laten geen significante verschillen zien vergeleken met de baseline meting.

Badalamente⁵: In de double-blind fase hebben 33/35 patiënten het onderzoek volbracht. 12 Patiënten hebben maximaal 3 placebo injecties gekregen en 23 patiënten hebben maximaal 3 collagenase injecties gekregen in het primaire gewricht. In een secundair gewricht krijgen 6 patiënten collagenase en 3 patiënten placebo. Er is 1 tertiair gewricht behandeld met collagenase.

12/14 Primaire MCP gewrichten en 9/9 primaire PIP gewrichten halen klinisch succes (tot 0°-5° contractuur) met maximaal 3 collagenase injecties in vergelijking met 0/12 patiënten uit de placebogroep ($p < .001$). Door middel van een Kaplan-Meier analyse is de gemiddelde tijd berekend om klinisch succes te halen en voor zowel de MCP als PIP gewrichten is dit 8 dagen ($p < .001$ vs. placebo).

In de open-label fase doen er 19 patiënten mee (16 MCP en 19 PIP gewrichten). 17/19 Patiënten halen klinisch succes (reductie tot 0°-5° contractuur) in tenminste 1 gewricht. Alle 8 patiënten met 1 behandeld gewricht halen klinisch succes, 5/7 patiënten met 2 behandelde gewrichten halen normalisatie in tenminste 1/2 gewrichten. Van de patiënten die behandeld zijn aan 3 gewrichten halen 2 patiënten normalisatie in 3 gewrichten en 1 patiënt haalt normalisatie in 1/3 gewricht. 1 Patiënt met bilaterale contracturen in 4 gewrichten haalt klinisch succes in alle 4 de gewrichten in de ene hand en in 2 gewrichten aan de andere hand. 27/35 (77%) behandelde gewrichten halen klinisch succes.

Door middel van een Kaplan-Meier analyse is de tijd tot klinisch succes berekend en loopt van 1 tot 29 dagen.

In de double-blind en open-label fase zijn er 62 gewrichten (31 MCP, 31 PIP) behandeld onder 35 patiënten, waarvan 54 (87%) gewrichten klinisch succes behaald hebben. Alle 54 gewrichten zijn voor 12 maanden gevolgd en 27 gewrichten zijn voor 24 maanden gevolgd. In deze periode na de laatste injectie, tonen 4 PIP en 1 MCP gewrichten een recidief. Voor de PIP gewrichten is de ernst van recidief 30° tot 12 maanden, 20° en 30° op 12 maanden en 40° op 24 maanden. De ernst van recidief voor het MCP gewricht is 30° op 24 maanden.

Hurst⁷: Er zijn 204 patiënten behandeld met collagenase en 104 patiënten met placebo.

Van de MCP gewrichten halen meer met collagenase geïnjecteerde gewrichten dan met placebo geïnjecteerde gewrichten de 0°-5° van de contractuur, 76.7% vs. 7.2%. Bij de PIP gewrichten is dit 40.0% vs. 5.9% met voor beide groepen $p < 0.001$.

Bij de contracturen in de MCP's van 50° of minder bij de baseline, halen 88.9% MCP gewrichten uit de collagenase groep een reductie tot 0°-5° van de normale extensie. Zijn de contracturen 50° of groter dan is dit percentage 57.7%. Bij de PIP gewrichten die met collagenase geïnjecteerd zijn, halen 80.9% van de contracturen van 40° of minder bij de baseline, een reductie tot 0°-5° van de normale extensie. Bij contracturen van 40° of meer is dit 22.4%.

De met collagenase geïnjecteerde gewrichten laten een significant groter percentage zien in de reductie van de contracturen vanaf baseline tot 30 dagen na de laatste injectie dan de met placebo geïnjecteerde gewrichten: 79.3% (87.1% MCP, 64.5% PIP), vs. 8.6% (7.2% MCP, 11.4% PIP).

De gemiddelde verandering in de ROM vanaf baseline tot 30 dagen na de laatste injectie is een verbetering van 42.6° naar 83.7° in de collagenase MCP groep vs. 45.7° naar 49.7° in de placebo MCP groep. In de collagenase PIP groep van 46.4° tot 74.9° vs. 44.4° tot 49.1° in de placebo PIP groep.

Watt⁹: 4/6 Patiënten met een MCP contractuur krijgen een 10.000u dosering collagenase, 1 patiënt een 5.000u en 1 patiënt een 2.500u dosering. Gemiddelde contractuur voor de injecties is 57° in deze groep. De gemiddelde contractuur is 9° na 1 week, 11° na 1 jaar en 22° na de 8-jaar follow-up. 4/6 Patiënten krijgen een recidief. Van de andere 2 patiënten is er geen bewijs voor een recidief.

Bij de 2 patiënten met de PIP contracturen, is de contractuur voor de injecties 35° en 55°. Na 1 week zijn de contracturen 0° en 15°, na 1 jaar 0° en 25° en na 8-jaar follow-up 50° en 70°. Beide patiënten hebben last van een recidief. Klinisch succes wordt ook gemeten met een Visual Analog Scale van 0 (geen verbetering) tot 100 (compleet herstel van contractuur) en word beoordeeld met 60% tevredenheid.

Gilpin¹²: Significant meer primaire gewrichten in de collagenase groep halen een reductie in de contractuur tot 0°-5° normale extensie in 30 dagen na de laatste injectie vergeleken met de placebo groep (44.4% vs. 4.8%; $p < .001$). Gemiddeld zijn er in de collagenase groep 57 dagen nodig geweest om het criterium van reductie tot 0°-5° van de normale extensie te halen ($p < .001$).

Significant meer MCP gewrichten uit de collagenase groep halen een reductie tot 0°-5° contractuur in 30 dagen na de laatste injectie in vergelijking met de placebo groep (13/20 vs. 1/11: $p = .003$). Ondanks dat in de collagenase groep meer PIP gewrichten de criteria hebben bereikt in vergelijking met de placebogroep, is er hier geen sprake van een significant verschil (7/25 vs. 0/10: $p = .069$).

In de collagenase groep is de gemiddelde MCP contractuur van 49.5° naar 7.5° gereduceerd vergeleken met 46.8° naar 41.4° in de placebo groep. Voor de PIP contracturen in de collagenase groep van 56.2° naar 24.0° vergeleken met 53.5° naar 47.5° in de placebo groep. Verandering in de ROM vanaf baseline is significant beter in de collagenase groep dan in de placebo groep. Gemiddelde ROM van de MCP gewrichten is 40° verbeterd ($p < .001$) en voor de PIP gewrichten 32° verbetert ($p = .032$).

In totaal hebben 42/62 MCP en 26/72 PIP gewrichten het criterium van reductie tot 0°-5° van normale extensie gehaald in dit 12 maanden durende onderzoek waarbij geen van de gewrichten een recidief heeft gekregen. Criteria voor een recidief is een vergroting van de contractuur van 20° of meer met aanwezigheid van een palpeerbare streng.

Tabel 3: Overzicht resultaten

	Resultaat
Badalamente 2002	<i>Clinical trial IIA (n=49):</i> In de collagenase groep halen zowel bij de MCP als de PIP groep meer patiënten de tot 0°-5° contractuur reductie na 1 injectie na 1 maand vs. De placebogroep. <i>Clinical trial IIB (n=80):</i> 18/23 patiënten (10.000U injectie) halen na 1 maand normale extensie vs. 10/22 patiënten (5.000U) vs. 9/18 patiënten (2.500U). Er is geen verandering in de placebo groep. Extensie is significant verbeterd bij de patiënten uit de collagenase groep ($p=0.0001$).
Badalamente 2007	Double-blind fase: klinisch succes is gehaald bij 16/23 patiënten met 1 collagenase injectie en 21/23 patiënten met 3 collagenase injecties. Geen met placebo behandelde patiënten halen gewricht correctie. Open-label fase: 17/19 patiënten halen klinisch succes in ten minste 1 gewricht. Van de 62 (31 MCP, 31 PIP) behandelde gewrichten halen 54 de 0°-5° van de normale extensie.
Hurst 2009	ROM is significant verbeterd na collagenase vs. Placebo ($p<0.001$) Meer met collagenase dan placebo geïnjecteerde strengen halen de 0°-5° reductie van de contractuur (64.0% vs. 6.8%, $p<0.001$) en het secundair eindpunt ($p\leq 0.002$).
Watt 2010	Gemiddelde MCP contractuur voor injectie: 57°, en na 8 jaar: 23°. Voor PIP: 45° en na 8 jaar 60° Patiënt tevredenheid is 60% over het gehele klinische succes.

Tabel 3: Vervolg

Gilpin 2010	Significant meer gewrichten halen het primaire eindpunt met collagenase dan placebo: (44.4% vs. 4.8%; $p < .001$). Gemiddeld percentage contractuur reductie is $70.5\% \pm 29.2\%$ in de collagenase groep en $13.6\% \pm 26.1\%$ in de placebo groep ($p < .001$) Gemiddeld percentage ROM verbetering is significant groter in de collagenase ($35.4^\circ \pm 17.8^\circ$) vs. Placebo ($7.6^\circ \pm 14.9^\circ$; $p < .001$) groep.
--------------------	--

Conclusie resultaten

De vraagstelling van dit artikel is als volgt: *‘Wat is het effect van de collagenase injectie op de ROM in de MCP en/of PIP gewrichten bij iemand met M. Dupuytren in vergelijking met een placebo injectie?’*

Om hier antwoord op te kunnen geven zullen eerst de (deel)conclusies van de gebruikte onderzoeken weergegeven worden:

Badalamente³ heeft als doel te testen wat de klinische veiligheid en werking van collagenase injectie is als non-operatieve therapie om scheuring van de Dupuytren strengen op te wekken en normale handfunctie terug te brengen. Als conclusie worden de volgende punten gegeven:

- 1) Een dosering van 10.000U collagenase is het minimum om een veilig en goed werkzaam effect te krijgen.
- 2) Bijverschijnselen van de collagenase injecties zijn voornamelijk lokale (ontsteking)reacties die in een korte tijd verdwijnen en goed te verdragen zijn door de patiënten in tegenstelling tot de bijverschijnselen bij operatie.
- 3) Collagenase injecties wekken geen allergische reacties op, ook niet bij meerdere behandelingen.
- 4) Er kan sprake zijn van recidief in het weefsel na collagenase injecties, net als bij een operatieve fasciectomy. Echter is er in deze studie $<5\%$ recidief verschijnselen in 4 jaar na de eerste open-label fase waarbij 10.000U collagenase gebruikt is.
- 5) Als eindconclusie stellen zij dat het gebruik van collagenase injectie een veilige, effectieve en minder invasieve behandelingsmethode is dan operatie. Tevens zou het minder kosten meebrengen en een hoge patiënt tevredenheid hebben.

Het onderzoek van **Badalamente**⁵ heeft tevens als doel de werkzaamheid en veiligheid van collagenase injecties te testen. Hier wordt in de conclusie de volgende punten gegeven:

- 1) Kans op een recidief is relatief laag, 1 MCP en 4 PIP gewrichten in 2 jaar. Maar deze recidieven ontstaan pas na 6 maanden.
- 2) Bijverschijnselen zijn voornamelijk rondom de injectieplek verspreid, relatief mild en van voorbijgaande aard. In vergelijking met bijverschijnselen na operatieve ingreep zijn ze mild.
- 3) Als eindconclusie wordt gegeven dat dit onderzoek eerder verkregen gegevens bevestigt en dat het injecteren van collagenase een effectieve en werkzame behandeling is als alternatief voor operatie.

Hurst⁷ heeft als doel de goede werking van collagenase injectie te bevestigen bij een grotere onderzoekspopulatie. Als (deel)conclusie wordt gegeven:

- 1) Onder de collagenase groep halen significant meer gewrichten een reductie in de contractuur en verbetering in de ROM ten opzichte van de placebo groep. (64% Primaire gewrichten uit de collagenase groep halen tot reductie tot 0° - 5° van de normale extensie.)
- 2) Vroegtijdige behandeling bij M. Dupuytren contracturen zijn gewenst, omdat minder grote contracturen beter reageren op de collagenase injecties dan verder gevorderde contracturen.
- 3) Als eindconclusie wordt gegeven dat collagenase injectie een veilige en werkzame behandeling is voor patiënten met M. Dupuytren en mogelijk een alternatief kan zijn voor operatieve behandeling.

In het onderzoek van **Watt**⁹ is het doel om de resultaten na collagenase injectie te rapporteren bij een follow-up van 8 jaar. Hierbij komt naar voren:

- 1) 67% van de MCP- en 100% van de PIP gewrichten hebben aan het eind van de follow-up wederom een contractuur.
- 2) Ondanks de herhalende contracturen, zijn ze van mindere ernst dan voor de injecties.
- 3) De patiënt tevredenheid is met 60% groot en 88% van de patiënten zou verdere injectie willen.

- 4) Als eindconclusie wordt er in dit onderzoek aangegeven dat collagenase injecties met name aangeraden worden bij MCP contracturen, bij patiënten die tegen een operatieve ingreep opzien en patiënten die een zo kort mogelijke herstel/revalidatie tijd willen hebben.

De belangrijkste conclusiepunten uit het onderzoek van Gilpin¹² die vanuit de doelstelling, de werkzaamheid en veiligheid testen komen, zijn:

- 1) Significant meer gewrichten uit de collagenase groep halen reductie tot de criteria in vergelijking met de placebo groep.
- 2) De patiënt tevredenheid en de tevredenheid van de artsen zijn voor de collagenase groep significant hoger dan voor de placebogroep.
- 3) De meeste bijverschijnselen zijn gerelateerd aan de injectie zelf of de finger-extension uitvoering en zijn mild van aard en verdwijnen zonder verdere behandeling.
- 4) Gewrichten met een kleine contractuur bij de baseline meting, reageren beter op de collagenase injecties dan gewrichten met een ernstigere contractuur.
- 5) Als eindconclusie wordt gegeven dat collagenase injectie als eerste non-operatieve behandeling een bewezen veiligheid en werkzaamheid heeft.

Eindconclusie

Als antwoord op de vraagstelling van dit artikel: *‘Wat is het effect van de collagenase injectie op de ROM in de MCP en/of PIP gewrichten bij iemand met M. Dupuytren in vergelijking met een placebo injectie?’* kan het volgende gegeven worden:

Duidelijk komt naar voren dat de ROM significant beter wordt door collagenase injectie dan met placebo injectie. Hierbij verbetert de ROM van de MCP gewrichten meer dan van de PIP gewrichten en dit gaat gepaard met vermindering van de contracturen.^{3,5,7,12} Tevens lijkt het erop dat als de contractuur voor de collagenase injectie minder ernstig is, er een beter resultaat te verwachten is.^{7,12}

Collagenase injectie neemt de ziekte niet weg, maar alleen de symptomen^{1,6,9}. Er moet dus rekening gehouden worden dat de kans op een recidief aanwezig blijft, welke bij de PIP gewrichten groter lijkt dan bij de MCP gewrichten^{3,5}. Indien er sprake van een recidief is, zal de grootte van de contractuur minder ernstig zijn dan voor de collagenase behandeling.⁹ Het kan echter geen kwaad om meerdere collagenase behandelingen te krijgen aangezien deze weinig ernstige bijverschijnselen meebrengen en er geen allergische reacties schijnen te ontstaan.^{2,5,12} Er moet wel opgepast worden dat de collagenase geen andere bindweefsel structuren beschadigt waardoor er mogelijk zenuw, pees of ander letsel kan ontstaan. Of collagenase injectie een alternatief is voor de operatieve ingrepen is nog niet te zeggen. Hiervoor is aanvullend onderzoek nodig. Zie de aanbevelingen wat er volgens deze literatuurstudie nodig is.

Discussie

De methodologische kwaliteit

De methodologische kwaliteit is van redelijk tot goed niveau voor vier van de vijf artikelen. Waar Badalamente³, Badalamente⁵ en Hurst⁷ een PEDro score van 7/10 gescoord hebben, scoort Gilpin¹² 8/10 wat dit tot een goed artikel maakt. Het artikel van Watt⁹ scoort qua kwaliteit laag met 4/10.

Vergelijking onderzoeken

Het valt op dat de populaties in de onderzoeken een geringe grootte hebben en het onderzoek van Watt⁹ erg klein (N=8). Het onderzoek van Hurst⁷ heeft het onderzoek gehouden onder een grote populatie (N=308). Doordat vier van de vijf onderzoeken^{3,5,9,12} een geringe populatie onderzocht hebben, hebben deze zich maar kunnen richten op een klein deel van de gehele populatie mensen met M. Dupuytren. Hierbij bestaan de onderzochte populaties meer uit mannen dan vrouwen en zijn er tevens meer MCP dan PIP gewrichten behandeld. Hierdoor kan er een vertekend beeld ontstaan in de resultaten.

Opvallend is ook dat de follow-up van de onderzoeken^{5,7,12} relatief kort is (3 maanden tot 2 jaar) om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van collagenase injectie op de lange termijn. Een uitzondering

hierop zijn de onderzoeken van Watt⁹, welke een follow-up heeft van acht jaar en Badalamente³ met een follow-up van 4 jaar. Echter heeft Watt⁹ een zeer kleine populatie waardoor deze resultaten in dit onderzoek mogelijk een vertekend beeld kan geven.

Bij het onderzoek van Watt⁹ wordt er geen placebo controle groep gebruikt. Bij de overige vier onderzoeken^{3,5,7,12} is er gebruik gemaakt van een 2:1 verdeling tussen de collagenase en placebo groepen. Hierdoor kan de vergelijking tussen de groepen anders uitvallen dan als het een 1:1 vergelijking zou zijn. Bij de onderzoeken van Hurst⁷ en Gilpin¹² zijn er zowel in de collagenase als placebo groepen patiënten die eerder al een operatieve ingreep gehad hebben. Deze patiënten zijn in verhouding gelijkmatig verdeeld, echter kan dit de resultaten beïnvloeden. Bij de andere onderzoeken^{3,5,9} is niet duidelijk beschreven of de onderzochte populaties eerder een operatieve ingreep gehad hebben.

Bij vier onderzoeken^{3,7,9,12} is er gebruik gemaakt van een (digitale) goniometer om de contractuur en ROM op te meten wat volgens een vooraf vastgesteld protocol ging. Dit geldt niet voor het onderzoek van Badalamente⁵. Van dit onderzoek is niet duidelijk hoe de contractuur en ROM precies gemeten is.

Badalamente⁵ geeft als kritisch punt dat veel PIP contracturen ook een verkorting van de volaire plaat en/of spiral cords kunnen hebben. Echter hebben zij bij de kleine populatie aan PIP contracturen, niet goed kunnen afbakenen of er betrokkenheid aanwezig was van deze structuren en of de collagenase behandeling hier invloed op heeft gehad en deze structuren mogelijk verlicht heeft. Dit kan invloed hebben op de ernst van de contracturen voor de injectie, maar ook na de injectie en mogelijk de resultaten.

In het onderzoek van Hurst⁷ is er, ondanks de grote populatie, geen kans op een recidief gemeld kunnen worden vanwege de korte duur van het onderzoek welke 90 dagen duurde. Dit zorgt ervoor dat er geen conclusies gebonden kunnen worden hieraan en er in dit opzicht geen vergelijking gemaakt kan worden met andere effectieve behandelingen waarbij er sprake is van terugval of recidief op korte en/of lange termijn.

Een belangrijke kanttekening bij het onderzoek van Gilpin¹² is dat de resultaten van de double-blind fase met betrekking op de PIP gewrichten slechter uit kunnen vallen dan de resultaten van de open-label fase. Dit komt omdat de ernstigheid van de PIP contracturen in de double-blind fase hoger lag (20/25 PIP gewrichten) dan die in de open-label fase (23/47 PIP gewrichten). Hoe ernstiger de contractuur, hoe lastiger deze te corrigeren is naar de 0°-5° van de normale extensie. Bij de primaire PIP gewrichten (double-blind fase) haalden 7/25 de genoemde criteria, bij de niet-primaire PIP gewrichten (open-label fase) haalden 19/47 de genoemde criteria. Als het onderzoek van Gilpin¹² met die van Hurst⁷ vergeleken worden, dan valt op dat ondanks dat beide onderzoeken vergelijkbaar zijn qua opzet, er toch verschillen in resultaten zijn. Het aantal gewrichten die een vermindering in de contractuur hebben bereikt binnen 90 dagen tot 0°-5° van de normale extensie, is in het onderzoek van Gilpin¹² lager dan in het onderzoek van Hurst⁷. Dit geldt in het algemeen (44% vs. 64%) en specifiek voor de gewrichten (MCP: 65% vs. 76.7% en PIP: 28% vs. 40.0%). Dit verschil van lagere effectiviteit kan ontstaan zijn door een verschil in de verdeling van de MCP en PIP gewrichten in beide onderzoeken (Hurst⁷ 2:1 verdeling en Gilpin¹² 1:1 verdeling), of in het hogere aantal PIP gewrichten waarbij de contractuur ernstiger is in het onderzoek van Gilpin¹². Wel is het aantal gewrichten waarbij een reductie van de contractuur tot 15° of minder gehaald hebben in beide onderzoeken hetzelfde. Dit geeft aan dat de werkzaamheid in deze twee studies meer overeenkomen dan de criteria van een reductie tot 0°-5° van de normale extensie doet vermoeden.

Het valt op dat in het onderzoek van Watt⁹ met name na 1 jaar in de follow-up tot 8 jaar in de follow-up, een verslechtering in de contracturen te zien is. Bij de MCP gewrichten is de contractuur gemiddeld 11° verslechterd in 7 jaar tijd. Bij de PIP gewrichten is dit 0° naar 50° en 25° naar 70° (2/2), wat gemiddeld 47.5° verslechtering in 7 jaar is. Dit zou gemiddeld per jaar een verslechtering zijn van 6.78° wat in een tijdsbestek van 1-4 jaar na de follow-up 20.35° is, wat de contracturen van de 2 PIP gewrichten op ongeveer 20.35° en 45.35° zet.

Als dit vergeleken wordt met de herhaling van contracturen onder de PIP gewrichten uit Badalamente³ (4/13), dan is het percentage terugval van de PIP contracturen bij Watt⁹ met 100% vs. 30.8% veel groter na 4 jaar. Hierbij is uitgegaan van de definitie van een recidief uit Watt⁹. Hierbij wordt herhaling van een contractuur herkend aan een verslechtering van de contractuur met 20° of meer waarbij er een palpeerbare Dupuytren streng aanwezig is.

Waardoor dit grote verschil in herhaling van de contracturen in de PIP gewrichten in de twee onderzoeken komt is onduidelijk. Er moet ook rekening gehouden worden dat dit vergeleken wordt met elkaar op basis van

een berekening en dat de werkelijke follow-up in jaren bij de twee onderzoeken^{3,9} verschilt, waardoor dit in werkelijkheid anders kan zijn indien ze wel dezelfde follow-up zouden hebben.

Waarom de verslechtering, met name in de PIP gewrichten, ontstaat in het onderzoek van Watt⁹ komt niet duidelijk naar voren. Mogelijk door de anatomische aanleg, wat ook enigszins in Badalamente⁵ aangekaart wordt.

Watt⁹ geeft verder aan dat er verdere onderzoeken nodig zijn om de werkzaamheid op de lange termijn te meten waarbij er gebruik wordt gemaakt van grotere populaties om op die manier te bepalen wat de rol van collagenase injectie is als behandeling voor M. Dupuytren. Hierbij zullen er ook onderzoeken moeten komen die collagenase injectie met andere interventies vergelijken zoals palmaire fasciectomy en naald aponeuroctomy.

Voor de beroepsbeoefenaars binnen de handtherapie zijn de resultaten uit dit literatuuronderzoek van dermate belang dat deze informatie geeft over de evidentie, toepassing en gevolgen van collagenase injectie.

Wanneer de beroepsbeoefenaars patiënten met M. Dupuytren behandelen na een ingreep met collagenase, kan er eventueel in overleg met de patiënten en chirurgen een gepast (vervolg)beleid gevormd worden.

Aanbevelingen

Naar aanleiding van dit artikel is er een aantal verbeterpunten naar voren gekomen om de evidentie voor het injecteren van collagenase te versterken, waardoor dit mogelijk een goed alternatief zal kunnen worden voor operatieve ingreep.

Deze verbeterpunten zijn als volgt:

- 1) Er moeten in vervolgstudies grotere populaties gebruikt worden waardoor de resultaten betrouwbaarder en nauwkeuriger worden.
- 2) Goede cohort studies zijn nodig om de effecten van collagenase injectie over een termijn van 5 jaar en langer te onderzoeken.
- 3) Er moeten vervolgstudies komen waarin collagenase injectie met operatieve behandelingen vergeleken worden.
- 4) In vervolgstudies zal de verhouding man/vrouw gelijkmatiger moeten zijn.
- 5) In vervolgstudies zal de verhouding MCP/PIP gewrichten gelijkmatiger verdeeld moeten zijn.

Referenties

- 1) **Badalamente M.A.**, Hurst L.C., Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease., J Hand Surg Am. 2000 Jul;25(4):629-36.
- 2) **Ketchum L.D.**, Donahue TK., The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide., J Hand Surg Am. 2000 Nov;25(6):1157-62.
- 3) **Badalamente M.A.**, Hurst .LC, Hentz V.R., Collagen as a clinical target: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease., J Hand Surg Am. 2002 Sep;27(5):788-98.
- 4) **Rayan, G.M.**, Dupuytren's disease: Anatomy, Pathology, Presentation and Treatment., The Journal of Bone & Joint Surgery, January 2007
- 5) **Badalamente M.A.**, Hurst L.C., Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture., J Hand Surg Am. 2007 Jul-Aug;32(6):767-74.
- 6) **Van Rijssen, A.L.**, Stand van zaken, behandeling van de ziekte van Dupuytren. Een overzicht van mogelijkheden., Nederlands Tijdschrift Geneeskunde, 2009
- 7) **Hurst L.C.**, Badalamente M.A., Hentz V.R., Hotchkiss R.N., Kaplan F.T., Meals R.A., Smith T.M., Rodzvilla J., Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture., CORD I Study Group., N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):968-79.

- 8) **Schreuders, T.**, Handtherapeutische Richtlijn behandeling Dupuytren, januari 2010
- 9) **Watt A.J.**, Curtin C.M., Hentz V.R., Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up., J Hand Surg Am. 2010 Apr;35(4):534-9, 539.e1.
- 10) **Desai S.S.**, Hentz V.R. Collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture., Opin Biol Ther. 2010 Sep;10(9):1395-404.
- 11) **Thomas A.**, Bayat A., The emerging role of Clostridium histolyticum collagenase in the treatment of Dupuytren's disease., Ther Clin Risk Manag. 2010 Nov 4;6:557-72.
- 12) **Gilpin D.**, Coleman S., Hall S., Houston A., Karrasch J., Jones N., Injectable collagenase Clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease., J Hand Surg Am. 2010 Dec;35(12):2027-38.e1.
- 13) **Kaplan F.T.**, Collagenase clostridium histolyticum injection for the treatment of dupuytren's contracture., Drugs Today (Barc.), 2011 Sep;47(9):653-67.

Bijlage 1: Inventarisatie literatuur

Auteurs, jaartal, titel	Doel onderzoek	Design	Populatie - N (experimentele en controle-groep)	Interventie (+ controle)	Meet-instrument	Resultaat (+ P waarde)	Conclusie	PEDro-score
Badalamente et al. (2002)	De klinische veiligheid en werkzaamheid testen van cloristridial collagenase injectie als non-operatieve behandeling om de Dupuytren strengen te laten scheuren en zo de normale handfunctie terug te krijgen.	RCT	N = 49 (25 collagenase 24 placebo) N = 80 (63 collagenase en 17 placebo)	<i>Clinical trial IIA (n=49):</i> Collagenase versus placebo met manipulatie 1 dag na injectie en 4 maanden nachtsplak. <i>Clinical trial IIB (n=80):</i> Collagenase (2.500U, 5.000U of 10.000U) versus placebo.	- Digitale goniometer - Handkracht in kilogram. - Log Rank test - The Fisher Exact test - Tukey Trend test	<i>Clinical trial IIA (n=49):</i> 9/18 Patiënten (MCP) uit de collagenase groep halen een reductie tot 0-5° contractuur in 7 dagen na 1 injectie vs. 2/18 patiënten uit de placebogroep. 14/18 Patiënten (MCP) uit de collagenase groep halen een reductie tot 0-5° contractuur na 1 injectie na 1 maand vs. 2/18 patiënten uit de placebogroep. 5/7 patiënten (PIP) uit de collagenase groep halen een reductie tot 0-5° flexiecontractuur na 1 injectie in 1 maand vs. 0/6 patiënten uit de placebogroep. Na 1 injectie met 10.000u collagenase halen 4/6 patiënten (PIP) uit de placebogroep na 1 maand de 0° flexiecontractuur. <i>Clinical trial IIB (n=80):</i> 18/23 patiënten die 10.000U injectie kregen hebben na 1 maand normale extensie vs. 10/22 patiënten uit de 5.000U groep en 9/18 patiënten uit de 2.500U groep. De placebogroep geeft geen verandering t.o.v. de baseline meting. Bij de 10.000U MCP groep is er na 14 dagen een succes kans van 90%. Voor de PIP gewrichten is er een significantie bij 10.000U dosering en geeft 70% succes kans (log rank p = .0397). Voor de patiënten die op de collagenase injecties reageren, is de extensie significant verbeterd (p = 0.0001).	Collagenase injectie is veilig, effectief en minder invasief dan operatie en geeft een grote mate van tevredenheid bij patiënten. Tevens is de kans op herhaling klein (<5% in 4 jaar).	PEDro: 7/10
Badalamente et al. (2007)	Verdere evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van injecteerbare collagenase subtypes tegen M. Dupuytren.	RCT	N = 35 (23 collagenase en 12 placebo)	Collagenase versus placebo met max. 3 injecties.	- The Kaplan-Meier method - Log-Rank test - The Fisher exact test	<i>Double-blind fase:</i> 21/23 (91%) Van de collagenase groep en 0/12 (0%) van de placebogroep halen reductie tot 0-5° flexiecontractuur met max. 3 injecties in het primaire MCP of PIP gewricht. De gemiddelde tijd om reductie tot 0-5° flexiecontractuur te halen is voor zowel MCP als PIP gewrichten 8 dagen (p<.001 vs. placebo). <i>Open-label fase:</i> 17/19 Patiënten (89.5%) halen reductie tot 0-5° flexiecontractuur in ten minste 1 behandeld gewricht (totaal 35 gewrichten). 27/35 Gewrichten (77%) behalen reductie tot 0-5° flexiecontractuur. (16 MCP, 19 PIP)	De collagenase injecties zijn veilig en werkzaam tegen de contracturen in de MCP en PIP gewrichten. Tevens lijkt de kans op terugval na collagenase behandeling laag.	PEDro: 7/10

Hurst et al. (2009)	Bevestigen van de goede werking van collagenase injectie in de MCP en PIP gewrichten bij een grotere onderzoekspopulatie.	RCT	N = 308 (204 collagenase 104 placebo)	Collagenase versus placebo met max. 3 injecties en manipulatie met een 30-daagse interval en 4 maanden nachtpalk.	- Goniometer - Dynamometer	De met collagenase geïnjecteerde strengen halen in de MCP groep 76.7% vs. Placebo 7.2% 0-5° flexie criteria en in de PIP groep is dit collagenase 40.0% vs. placebo 5.9%. $P < 0.001$ voor beide vergelijkingen. De gemiddelde verandering in ROM is voor MCP: collagenase 42.6° naar 83.7° en placebo 45.7° naar 49.7°. Voor PIP was dit: collagenase 46.4° naar 74.9° en placebo 44.4° naar 49.1°.	Dit onderzoek laat de werkzaamheid en veiligheid van injecteerbare collagenase zien bij patiënten met M. Dupuytren. De gegevens van de 30 dagen na laatste injectie laten zien dat de collagenase effectief een reductie oplevert in de contractuur, een verbetering in de ROM en mogelijk een alternatief kan zijn voor operatie.	PEDro: 7/10
Watt et al. (2010)	Resultaten rapporteren van een 8-jaar follow-up bij patiënten die collagenase injectie gekregen hebben.	RCT	N = 8	4 Patiënten kregen een dosering van 10.000U in het MCP, 1 patiënt 5.000U in het MCP en 1 patiënt 2.500U in het MCP en 2 kregen beide een 10.000U dosering in het PIP gewricht.	- Goniometer - Morbus Dupuytren's vragenlijst	De contractuur in de MCP groep is voor de injecties gemiddeld 57°, na 1 week 9°, na 1 jaar 11° en 23° na 8 jaar. 4/6 Patiënten ervaren terugval in contractuur. Gemiddelde contractuur in de PIP groep is voor de injecties 45°, na 1 week 8°, na 1 jaar 15°, en 60° na 8 jaar. 2/2 Patiënten ervaren terugval in de contractuur. Er is een grote patiënt tevredenheid met 60% en 88% van de patiënten zou verdere injectie willen.	De lange termijn evaluatie (8 jaar) laat zien dat de terugval voor MCP contractuur 67% is en de terugval in contractuur bij PIP 100% is. Ondanks dit, is de terugval in de MCP contracturen over het algemeen minder dan de contractuur was voor de injecties.	PEDro: 4/10
Gilpin et al. (2010)	Werkzaamheid en veiligheid onderzoeken van collagenase injectie bij patiënten met M. Dupuytren.	RCT	N = 66 (45 collagenase en 21 placebo)	Collagenase versus placebo met max. 3 injecties in de strengen en 4 maanden nachtpalk.	- Goniometer protocol - Dynamometer - Fisher's Exact test	<i>90-daagse double blind fase:</i> Significant meer strengen uit de collagenase groep halen de 0-5° flexie criteria (44.4% vs. 4.8%; $p < .001$) Gemiddelde reductie in contractuur is $70.5\% \pm 29.2\%$ in de collagenase groep vs. $13.6\% \pm 26.1\%$ in de placebo groep ($p < .001$). Gemiddelde ROM verbetering is significant groter in de collagenase groep ($35.4^\circ \pm 17.8^\circ$) vs. placebogroep ($7.6^\circ \pm 14.9^\circ$; $p < .001$) <i>Open label fase (9-maanden):</i> 50.7% Van alle gewrichten halen de 0-5° van de normale extensie 30 dagen na laatste injectie. Er is geen terugval in contractuur en meer patiënten zijn tevreden met collagenase ($p < .001$).	Collagenase clostridium histolyticum is een niet operatieve behandeloptie die zeer effectief en werkzaam is en goed te verdragen is bij volwassenen met M. Dupuytren waarbij er palpeerbare strengen zijn.	PEDro: 8/10

Bijlage 2: Overzicht methodologische kwaliteit Randomized controlled trials. (PEDro score)

Auteur	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)	10)	Totaal
Badalamente et al. (2002)	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	7/10
Badalamente et al. (2007)	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	7/10
Hurst et al. (2009)	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	7/10
Watt et al. (2010)	Y	N	N	N	N	Y	Y	N	N	Y	4/10
Gilpin et al. (2010)	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	8/10