

COLLAGENASI: REPORT PRELIMINARE

G. PAJARDI, C. PAROLO, E. CAVALLI, V. PONTI

Scuola di Specializzazione Chirurgia Plastica e Ricostruttiva - Università degli Studi di Milano - UOC Chirurgia della Mano
Ospedale San Giuseppe, Milano- RCCS MultiMedica

Collagenase: preliminary report

SUMMARY

Clostridium histolyticum collagenase injection is a minimally invasive treatment for Dupuytren's Disease that emerged in the last few years in USA and in Europe as alternative treatment to partial fasciectomy. This study refers to our experience from 2011 to 2012. We performed collagenase injection in 73 patients (76 digits) in three different studies: clinical drug trial (ASPIRE study), international study (POINT X) and expanded access study. Goniometric measurements were assessed in each patient during clinical evaluation before treatment and during subsequent clinical controls after 7 days, 1 month, 3 months, 6 months and 1 year. The results showed, with a follow-up of about one year, an improvement of the flexion of the fingers due to Dupuytren's Disease by approximately 80% and no adverse effects occurred. The learning curve for this minimally invasive treatment is short and the percentage of patients suffering from Dupuytren's Disease that make use of the indication to this type of procedure is high. Excellent results, poor invasiveness and simplicity of execution make the Clostridium histolyticum collagenase injection a valid alternative to partial fasciectomy. Riv Chir Mano 2013; 1: 43-47

KEY WORDS

Dupuytren's Disease, nonsurgical treatment, collagenase

RIASSUNTO

L'infiltrazione di collagenasi di Clostridium histolyticum è un trattamento mini-invasivo per il Morbo di Dupuytren che si è imposto negli ultimi anni degli USA e in Europa come alternativa al classico intervento di aponevrectomia selettiva. Questo studio raccoglie l'esperienza del nostro Centro. Dal 2011 al 2012 sono stati trattati 73 pazienti (76 contratture digitali) nell'ambito di tre diversi studi: sperimentazione clinica del farmaco (studio ASPIRE), studio internazionale (POINT X) e studio sull'uso compassionevole del farmaco. Ogni paziente è stato sottoposto a misurazioni goniometriche in sede di visita pre-operatoria e nei successivi controlli clinici a 7 giorni, 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 1 anno. I risultati hanno mostrato, con un follow-up di circa un anno, un miglioramento della flessione delle dita dovuta alla patologia di Dupuytren di circa l'80% e non si sono verificati eventi avversi maggiori. La curva di apprendimento per questa tipologia di intervento mini-invasivo è ridotta e la percentuale di pazienti affetta dal Morbo di Dupuytren che si avvale dell'indicazione a questa tipologia di procedura è molto alta. Gli ottimi risultati, la scarsa invasività e la semplicità di esecuzione rendono l'infiltrazione di collagenasi di Clostridium histolyticum una valida alternativa all'intervento di aponevrectomia.

PAROLE CHIAVE

Morbo di Dupuytren, trattamento non chirurgico, collagenasi

INTRODUZIONE

Il Morbo di Dupuytren è una fibromatosi evolutiva dell'aponevrosi palmare (1) che porta allo sviluppo di noduli e corde, variamente distribuiti al palmo e alle dita, che portano in ultima istanza a contratture in flessione delle articolazioni metacarpofalangee (MF) e interfalangee (IF) della mano, con conseguente significativa compromissione funzionale e disabilità (2).

Si manifesta con maggiore frequenza tra i 40 e i 60 anni (3) e la sua incidenza aumenta all'aumentare dell'età. L'incidenza nella popolazione generale è tra il 3 e il 6%, con picchi fino al 42% nelle persone con familiarità positiva per questa patologia (4).

La malattia di Dupuytren ancora oggi rappresenta una sfida per lo Specialista. Negli ultimi 30 anni molti sviluppi sono stati fatti nell'analisi dei meccanismi molecolari e nella patofisiologia responsabile della trasformazione dell'aponevrosi palmare in un cordone fibrotico (5). Questa conoscenza offre la possibilità di sviluppare nuovi protocolli terapeutici per la patologia (6). In considerazione di ciò è stato sviluppato il trattamento mini-invasivo con la collagenasi di *Clostridium histolyticum* come terapia mirata per il trattamento di pazienti con contrattura di Dupuytren (7).

MATERIALI E METODI

Il farmaco

La collagenasi è una proteina ad attività enzimatica, isolata e purificata dal batterio *Clostridium histolyticum*, che agisce degradando il collagene di tipo I e di tipo III di nuova deposizione. La soluzione utilizzata contiene una quantità bilanciata 1:1 di due collagenasi distinte, di classe I e di classe II, che agiscono clivando la catena di collagene rispettivamente nella porzione terminale e centrale.

Storicamente le collagenasi sono state utilizzate per il debridement di ulcere croniche e ustioni, e nel trattamento del morbo di Peyronie.

Le collagenasi AUX I e AUX II di *Clostridium histolyticum* "Xiapex" sono state approvate per il trattamento del Morbo di Dupuytren il 2 febbraio

2010 negli Stati Uniti (FDA) e il 28 febbraio 2010 in Europa (EMA).

La dose del farmaco da somministrare è di 0,58 mg per iniezione. Il farmaco deve essere attentamente ricostituito prima dell'uso. È fornito in due flaconcini monouso di vetro contenenti rispettivamente 0,9 mg di polvere liofilizzata sterile e il diluente, costituito da cloruro di calcio 2 mM e di cloruro di sodio 0,9% USP (0,03% di cloruro di calcio in USP sodio cloruro 0,9%) (fig.1).

Per il trattamento delle MF ogni dose deve essere ricostituita con 0,39 ml di diluente e il volume d'iniezione è di 0,25 ml totali. Per il trattamento delle articolazioni IFP ogni dose deve essere ricostituita con 0,31 ml di diluente sterile e il volume d'iniezione è di 0,20 ml totali.

Il sito d'iniezione ottimale, determinato nel corso dello studio internazionale POINT X, è il punto in cui il cordone è più lontano dal tendine flessore sottostante, cioè nel punto di massimo 'bow-stringing' della corda, dove essa non sia intimamente aderente alla cute, in modo da facilitare la somministrazione del farmaco e ridurre il rischio di sofferenza cutanea e lacerazione (8) durante la procedura di estensione delle dita (fig.2a-2b e 3a-3b).

È stato previsto il trattamento di un singolo cordone alla volta. Qualora ci sia la necessità di trattare più cordoni possono essere eseguite più iniezioni sequenziali, a 30 giorni di distanza l'una dall'altra.

Il trattamento con collagenasi viene eseguito in due giornate consecutive: in una prima giornata si esegue l'infiltrazione del farmaco e in una seconda



Figura 1. Confezione del farmaco

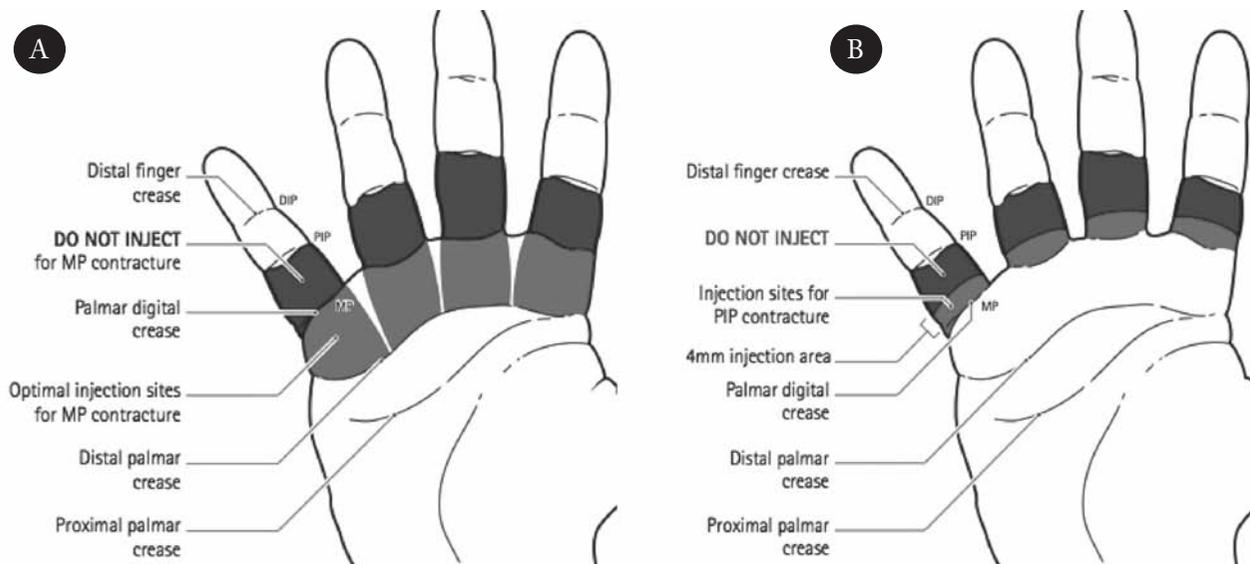


Figura 2. A) Area di iniezione ottimale per il trattamento delle MF (riferimento allo studio POINT X). B) Area di iniezione ottimale per il trattamento delle IFP (riferimento allo studio POINT X)

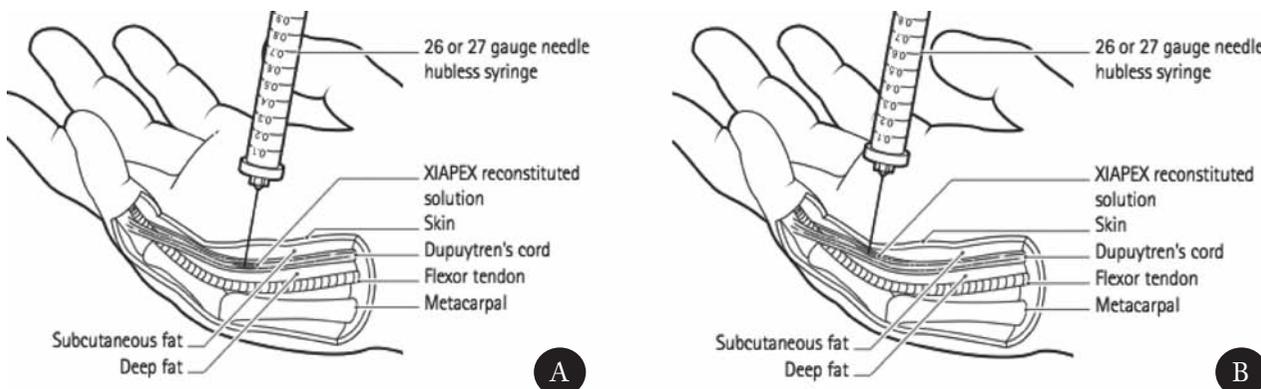


Figura 3. A) Sito di iniezione ottimale per i casi con interessamento della MF. L'ispessimento patologico di Dupuytren si trova infatti lontano dai tendini flessori (punto di massimo "bow-stringing") (riferimento allo studio POINT X); B) Sito di iniezione ottimale per i casi con interessamento della IFP. L'ispessimento patologico di Dupuytren si trova infatti lontano dai tendini flessori (punto di massimo "bow-stringing") (riferimento allo studio POINT X)

giornata si procede alla rottura della corda di Dupuytren.

Previa disinfezione della cute si procede all'infiltrazione locale di questa soluzione enzimatica attivata, direttamente nel contingente della corda patologica.

Il paziente viene successivamente medicato con un bendaggio abbondante ed invitato a tenere l'arto in scarico e a non eseguire sforzi nelle 24 ore suc-

cessive alla infiltrazione. Il paziente rientra in ospedale per la rottura del cordone patologico dopo 24 ore dall'infiltrazione: in anestesia locale, eventualmente associata a sedazione, si procede alla manipolazione e all'iperestensione del dito trattato.

Dati

Il nostro Centro è stato sede della sperimentazione italiana delle collagenasi (studio ASPIRE),

ha partecipato assieme ad altri quattro Centri italiani di Chirurgia della Mano allo studio internazionale POINT X e infine ha preso parte all'esperienza italiana "expanded access" (compassionevole).

Nel corso di questi studi, tra il 2011 e il 2012, sono stati trattati 73 pazienti (76 dita): 48 durante la sperimentazione del farmaco (studio ASPIRE), 15 pazienti (18 contratture) nello studio internazionale POINT X e 8 con uso compassionevole (expanded access).

I pazienti che rientravano nella sperimentazione (studio ASPIRE) e nello studio internazionale POINT X erano stati sottoposti a una preliminare e rigida selezione che aveva portato all'esclusione di pazienti di età inferiore ai 18 anni o maggiore di 70 anni, che presentavano comorbidità o che erano in terapia con farmaci specifici (e.i. terapia anticoagulante). Questi pazienti erano invece rientrati nell'esperienza "compassionevole", ideata infatti per venire incontro a quei pazienti cui la rigida selezione aveva precluso l'accesso a questo tipo di trattamento e che, al tempo stesso, non potevano essere trattati con il classico intervento di aponevrectomia selettiva.

L'età media dei pazienti era di 53,8 anni, con una prevalenza del genere maschile (94%) sul genere femminile. In pochi casi (<5%) era stata registrata una familiarità positiva per il Morbo di Dupuytren. I pazienti dovevano presentare una contrattura digitale di Dupuytren di almeno 20°, causata dalla presenza di una corda palpabile in almeno un altro dito oltre al pollice e dimostrata dalla positività al "test del tavolo"

La maggior parte dei casi trattati era classificata negli stadi I e II sec. Tubiana con una distribuzione prevalente al 4° e al 5° raggio. L'articolazione maggiormente trattata è stata la MF.

RISULTATI

Il trattamento con collagenasi ha portato ad ottimi risultati. Una parte dei dati raccolti negli studi che si sono svolti presso il nostro Centro ha raggiunto un follow-up di 2 anni.

I dati raccolti sono stati analizzati valutando la flessione delle dita coinvolte dalla patologia di Dupuytren prima del trattamento e la flessione residua post-trattamento, tramite l'ausilio di goniometri. È stato quindi calcolato il Δ° pre-post trattamento, in modo da poter quantificare il miglioramento della contrattura digitale in senso assoluto, indipendentemente dal grado di flessione iniziale.

Questo dato ha mostrato una percentuale di miglioramento della contrattura digitale che si aggira attorno al 90% per i casi con interessamento della MF e all'80% per i casi con interessamento della IFP.

Il successo clinico, stabilito dalla Comunità Scientifica come una flessione articolare residua compresa tra 0° e 5°, è stato raggiunto in circa l'80% e il 70% dei casi di contrattura di grado medio ($\leq 50^\circ$ per le MF e $\leq 40^\circ$ per le IFP) rispettivamente della MF e della IFP. Nei casi gravi (>50% per le MF e >40% per le IFP) invece il successo clinico è stato raggiunto nel 70% sia dei casi con coinvolgimento della MF sia nei casi di coinvolgimento della IFP.

Eventi avversi minori, cioè scervri da ripercussioni gravi o sistemiche per il paziente e tendenti all'autorisoluzione in breve tempo (max 2 settimane), si sono verificati in circa la metà dei casi trattati.

Tra questi i più importanti sono stati: lacerazioni cutanee occorse in seguito alla manovra di rottura del cordone, linfadenite reattiva estesa in alcuni casi dal palmo della mano trattata al cavo ascellare, ecchimosi al palmo dovuto all'azione locale del farmaco, edema periferico e algia in sede di iniezione, dovute principalmente alla reazione infiammatoria indotta dal farmaco.

Non si sono verificati casi di rotture tendinee (9). Il coinvolgimento tendineo può infatti essere escluso al momento dell'infiltrazione invitando il paziente a flettere il dito interessato: nel caso in cui l'ago inserito sottocute non compia un movimento consensuale alla flessione del dito si è sicuri di non infiltrare la soluzione a livello tendineo; in caso contrario bisogna retrarre leggermente l'ago da infiltrazione e ripetere la prova.

Non si sono verificati eventi avversi maggiori.

DISCUSSIONE

Il tasso di soddisfazione del paziente e del chirurgo riguardo a questa nuova tipologia di trattamento per il Morbo di Dupuytren si è rivelato fin da subito molto alto.

La risoluzione, totale o subtotale, della contrattura digitale, la ridotta invasività e le ridotte cure richieste successivamente all'infiltrazione consentono al paziente un immediato ritorno all'attività quotidiana, sociale e lavorativa.

A differenza dell'intervento di aponevrectomia selettiva che in alcuni casi necessita un ciclo di medicazioni postoperatorie che può durare fino a un mese, l'infiltrazione di collagenasi non implica infatti medicazioni, fatta eccezione per i casi che presentino lacerazioni cutanee.

Questo riduce il discomfort riferito dal paziente e aumenta quindi il tasso di soddisfazione.

Anche il trattamento riabilitativo ha un impatto sul paziente molto più limitato in termini impegno e adesione nel tempo.

Il dibattito, nato nel corso della sperimentazione del farmaco, riguardo all'utilizzo di tutori post-operatori ha portato alla creazione di un protocollo che prevede l'utilizzo di un tutore removibile statico per i primi 15 giorni successivi all'intervento, seguito dal confezionamento di tutore removibile dinamico.

Bisogna in secondo luogo considerare la mancanza di unanimità circa il concetto di successo clinico per il trattamento farmacologico del Morbo di Dupuytren. Questo, infatti, viene quantificato semplicemente dai gradi di flessione residua (0°-5°) in corrispondenza dell'articolazione trattata, non considerando il miglioramento della qualità della vita riferita dal paziente nelle attività quotidiane e lavorative, come accennato in precedenza.

Ad un anno dal trattamento i risultati in termini di risoluzione della contrattura digitale sono ottimali. Il successo clinico, indipendentemente dal

grado di compromissione iniziale della mano, è stato raggiunto nel 70-80% dei casi. Il range percentuale di miglioramento del quadro di contrattura digitale è stato nel 80-90%.

Il trattamento con collagenasi di *Clostridium histolyticum* si è rivelato quindi statisticamente molto efficace, semplice - data la breve curva di apprendimento necessaria per il chirurgo operatore, e sicura.

BIBLIOGRAFIA

1. Gudmundsson KG, Arngrimsson R, Jónsson T. Eighteen years follow-up study of the clinical manifestations and progression of Dupuytren's disease. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):31-4.
2. Mikkelsen OA. Dupuytren's disease - a study of the pattern of distribution and stage of contracture in the hand. *Hand* 1976, Oct;8(3):265-71
3. Black EM, Blazar PE. Dupuytren disease: an evolving understanding of an age-old disease. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:746-757
4. Hindocha S, McGrouther DA, Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's Disease incidence and prevalence rates in relation to etiology. *Hand* 2009; 4:256-269
5. Picardo NE, Khan WS. Advances in the understanding of the aetiology of Dupuytren's disease. *The Surgeon* 2012;10:151-8
6. Hentz VR, Watt AJ, Desai SS, Curtin C. Advances in the management of Dupuytren disease: collagenase. *Hand Clin* 2012; 28:551-563
7. 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
8. Knobloch K, Vogt PM. Beware of the small finger and/or the proximal interphalangeal joint? Skin lacerations following collagenase injection in Dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg* 2012 Jul;130(1):202e-205e
9. Zhang AY, Curtin CM, Hentz VR. Flexor tendon rupture after collagenase injection for Dupuytren contracture: case report. *J Hand Surg Am* 2011; 36:1323-1325