

■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

HALO-RYHMÄ:

TERO KOTKANSALO

LL, käsikirurgian erikoislääkäri
TYKS, TULES toimialue,
käsikirurgian vastuualue

HANNA-STIINA TASKINEN

LT, käsikirurgian erikoislääkäri
TYKS, TULES toimialue,
käsikirurgian vastuualue

NEILL BOOTH

erikoistutkija
THL, Finohta

JAANA ISOJÄRVI

informaatikko
THL, Finohta
jaana.isojarvi@thl.fi

TUIJA S. IKONEN

dosentti, yllilääkäri
THL, Finohta
arviointiyllilääkäri
Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri



LIITEAINEISTO
pdf-versiossa

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 46/2013

VERTAISARVIOITU



Dupuytrenin kontraktuuran kollagenaasi-injektiohoidon vaikuttavuus, turvallisuus ja kustannukset

- Dupuytrenin kontraktuura eli kämmenkalvon kutistuma on etenevä fibroproliferatiivinen sairaus, jossa muodostuu sormeaa koukkuun vetävä juoste. Kollageenia hajottavan entsyymin ruiskuttaminen arpijuosteeseen on uusi menetelmä kämmenkalvon kutistuman hoitamiseksi.
- Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa löydettiin yhdeksän mukaanottokriteerit täyttävää julkaisua. Yhtään leikkaushoitoon tai neulafaskiotomiaan vertailevaa tutkimusta ei löytynyt. Kollagenaasi-injektio- ja leikkaushoitosten vertailuun käytettiin tasemenetelmää, koska hoitojen soveltuvuus vaihtelee kutistuman laajuuden ja vakavuuden mukaan.
- Kirjallisuuskatsauksen mukaan MP-nivelten ojennusvajausta korjaantui ensimmäisellä kollagenaasi-injektioilla yli puolella ja PIP-nivelten vajaalla kolmasosalla potilaista. Kaikkiaan kaksi kolmesta MP-nivelestä ja yksi kolmesta PIP-nivelestä korjaantui lähes täyteen ojennukseen (0–5 astetta). Tulokset olivat parempia lievissä kuin vaikeissa ojennusvajaussissa.
- Kollagenaasi-injektiohoito aiheutti lähes kaikille lieviä ohimeneviä haittoja. Vakavat tai systeemiset haittatapahtumat ovat hyvin harvinaisia. Lähes kaikilla todettiin vasta-aineita käytettyä kollagenaasientsyymiä vastaan. Tauti uusiutui onnistuneen injektiohoidon jälkeen kolmen vuoden seurannassa noin joka neljännessä MP-nivelessä ja joka toisessa PIP-nivelessä.
- Yhden kollagenaasi-injektiohoitokerran kokonaishinta on 1 350 euroa eli hieman vähemmän kuin päiväkirurgisen leikkaushoidon kustannus yliopistosairaalassa (1 850 euroa). Onnistuneen tuloksen saavuttaminen yhdellä pistoksella on todennäköisintä MP-nivelten lievässä kontraktuurassa. Hoidon pitkäaikaistuloksia ei vielä tiedetä.

Dupuytrenin kontraktuurassa sairastunut kämmenkalvon osa muodostaa ihoon kiinnittyvän sormeaa koukkuun vetävän kiristävän juosteen. Kämmenkalvon kutistuman eteneminen kestää vuosia. Tauti on miehillä yleisempi kuin naisilla (5,9:1), ja tilaan liittyy geneettinen taipumus (1). Tyypillisesti kutistuma alkaa kehittyä myöhäisessä keski-ikässä ja esiintyvyys kasvaa iän myötä. Taudin etiologiaa ei tarkkaan tunneta, mutta vaikuttavia tekijöitä voivat olla kämmenpohjaan kohdistuvat mikrotraumat (esim. tärinä) (2), tupakointi, alkoholin suurkulutus ja diabetes (3).

Kämmenkalvon kutistuman leikkaushoidosta on laadittu kiireettömän leikkaushoidon kriteerit (4). Vakiintunut hoito on kämmenkalvon poisto (faskiektomia, aponeurektomia). Leikkauksen jälkihoitona käytetään usein yölastaa, fysioterapiaa ja leikkausarven hoitoa (silikonilevy, ihon rasvaus) 2–4 kuukauden ajan. Leikkauksen aiheuttamia komplikaatioita on kuvattu

3,6–39,1 %:lla potilaista, ja komplikaatioista vakavia on 15,7 % (5). Taudin uusiutumisen riski faskiektomian jälkeen on 12–39 % (6). Sairausloman tarve leikkauksen jälkeen on yksilöllinen, mutta usein 2–6 viikkoa riittää.

Vaihtoehdoksi leikkaukselle on etsitty vähemmän kajoavia toimenpiteitä. Faskiotomiassa (aponeurotomiassa) kiristävä juoste katkaistaan joko veitsellä pienistä viilloista tai neulan kärjellä ihon läpi. Komplikaationa voi olla hermovaurioita, eivätkä pitkäaikaistulokset ole olleet parempia kuin leikkauksen (7). Uusiutumisen todennäköisyys 3–5 vuoden seurannassa on 50–58 % (6).

Menetelmän kuvaus

Injektiohoidossa käytetään puhdistettua kollagenaasientsyymiä (*Clostridium histolyticum*, Xiaflex, Xiapex), jota ruiskutetaan ojennusvajausta aiheuttavaan kämmenkalvon kutistuma-juosteeseen.

KIRJALLISUUTTA

- Hindocha S, McGrouther DA, Bayat A. Epidemiological evaluation of Dupuytren's disease incidence and prevalence rates in relation to etiology. *Hand* 2009;4:256–69.
- Descatha A, Jauffret P, Chastang JF, Roquelaure Y, Leclerc A. Should we consider Dupuytren's contracture as work-related? A review and meta-analysis of an old debate. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12(96).
- Burke FD, Proud G, Lawson IJ, McGeoch KL, Miles JN. 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;37:400–6.
- Sosiaali- ja terveysministeriö. Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2010. http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-8278.pdf.
- Denkler K. Surgical complications associated with fasciotomy for Dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty* 2010;10:e15.
- Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-effectiveness of open partial fasciotomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2011;36:1826,1834.e32.
- National Institute for Clinical Excellence. Needle fasciotomy for Dupuytren's contracture. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004:2.
- FDA center for drug evaluation research. application number: 125338. summary review. 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125338s000SumR.pdf.

Dupuytrenin kontraktuuran kollageenaasi-injektiohoito annetaan polikliinisesti. Pistoksen jälkeisenä päivänä tehdään paikallispuudutuksessa ojennusvajauksen oikaisu. Toipuminen pistoksesta ja oikaisusta kestää vain muutamana päivän. Yölastaa pidetään 2–3 kuukauden ajan.

Toimintakyky palautuu injektiohoidon jälkeen yleensä nopeammin kuin leikkauksen jälkeen. Muihin hoitomuotoihin vertailtaessa on muistettava, että kollageenaasi-injektiohoitoon valikoituvat vain tietyn vaikeusasteen potilaat: tyypillisesti potilaalla on vain yksi juoste, johon on helppo pistää. Suomessa kollageenaasi-injektiohoito annetaan vain, jos leikkauskriteerit täyttyvät.

Kollageenaasi-injektiohoito katkaisee kiristävän juosteen yhdestä kohtaa. Verenpurkaumat ja imusolmukkeiden suurentuminen kainalossa ovat yleisiä. Sormen ojentamisesta voi tulla ihorikko, jos virheasento on ollut suuri. Vakavammat komplikaatiot ovat harvinaisia.

Sairausloman pituuteen vaikuttaa työn fyysisen kuormittavuus.

Injisoitava kollageenaasi on saanut hyväksynnän Dupuytrenin kontraktuuran hoitoon sekä Yhdysvalloissa (8) että EU:ssa (9).

Käyttö Suomessa

Suomessa kollageenaasi-injektiohoitoja on tehty noin 300 potilaalle huhtikuusta 2011 vuoden 2012 loppuun mennessä.

Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa käytetyt ICD-10- ja toimenpidetikoodit on kuvattu artikkelin sähköisessä versiossa (Liitetaulukko 1, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 46/2013).

Arviointitutkimuksen menetelmät

Katsauksen tutkimuskysymykseksi määriteltiin kollageenaasi-injektiohoidon vaikuttavuus, haitat ja kustannukset Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa. Tutkimuskysymys tarkennettiin PICOT-määrittelyn avulla (taulukko 1).

Kirjallisuushaku tehtiin elo- ja joulukuussa 2012. Hakustrategiat ja käytetyt tietokannat ja on kuvattu artikkelin sähköisessä versiossa (Liitetaulukko 2). Vaikuttavuustutkimukseen otettiin mukaan kaikki alkuperäistutkimukset, joissa on vertailuryhmä sekä potilassarjat, joissa on yli 20 potilasta ja yli 1 kuukauden seuranta-aika tai yli 10 potilasta ja yli 1 vuoden seuranta-aika. Haittavaikutusten analyysiin hyväksyttiin myös pienemmät potilassarjat ja tapausseloitukset, jos niissä esiintyi haittoja, joita ei ollut kuvattu vaikuttavuustutkimuksissa.

Kaksi tutkijaa kävi läpi abstraktit ja poimi artikkelit mukaanottokriteerien perusteella. Tutkimusryhmä kävi nämä artikkelit läpi yhdessä ja valitsi tiedonkeruuseen mukaan otettavat.

Katsaus pohjautuu kuuteen alkuperäistutkimukseen (10–15) sekä kolmeen jatko- tai seuranta-tutkimukseen (16–18) (Liitekuvio 1). Haussa ei löytynyt yhtään tutkimusta, jossa olisi verrattu kollageenaasi-injektiohoitoa faskiektomiaan tai neulafaskiektomiaan. Satunnaistetuisissa tutkimuksissa vertailu tehtiin lumehoitoon. Meneillään olevat tutkimukset kuvattiin erilliseen taulukkoon tutkimustyyppien mukaisesti ryhmitellen (Liitetaulukko 3).

Terveystaloustieteelliset selvitykset

Kirjallisuudesta löytyi ainoastaan yksi taloudellista arviointia koskeva alkuperäisartikkeli (19). Kustannusvaikuttavuustietojen luotettavuutta oli kuitenkin vaikea arvioida, koska mallia ei ollut raportoitu täysin läpinäkyvästi eikä mallia ollut saatavissa tutkimusryhmältä.

Vertailukelpoisten aineistokuvausten ja tulosten puuttumisen vuoksi mallintavasta taloudellisesta arvioinnista luovuttiin ja päädyttiin tekemään taloudellinen arviointi kartoittamalla hoitojen kohderyhmät, vaikutukset ja kustannukset tasemenetelmällä.

TAULUKKO 1.

PICOT-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

| | |
|------------------------------|---|
| P (potilas) | Dupuytrenin kontraktuura, joka täyttää kirurgisen toimenpiteen aiheet |
| I (interventio) | Kollageenaasi-injektiohoito |
| C (vertailumenetelmä) | Kontraktuuran poistoleikkaus (faskiektomia), paikallinen katkaisu (faskiektomia) |
| O (tulostuuttajat) | Ensisijaiset tulokset: kliininen onnistuminen (jäänneojennusvaje 0–5°), ojennusvajeen korjaantuminen, liikelaajuus, toimintakyky- tai elämänlaatumittari Toissijaiset tulokset: uusiutuminen ja uusintahoitojen määrä Haittatapahtumat: paikalliset (hoidettu raaja), vakavat, immunologiset Kustannukset: taloudellinen arviointi |
| T (seuranta-aika) | Leikkaustulokset: vähintään 1 kk Pitkäaikaistulokset: vähintään 1 vuosi |

9 European Medicines Agency. Assessment report: Xiapex. 2011. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/2048.

10 Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2000;25:629-36.

11 Badalamente MA, Hurst LC, Hentz VR. Collagen as a clinical target: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2002;27:788-98.

12 Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Am* 2007;32:767-74.

13 Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR ym. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009;361:968-79.

14 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;35:2027,38. e1.

15 Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau TR. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: Short-term results from 2 open-label studies. *J Hand Surg Am* 2013;38:2-11.

16 Witthaut J, Bushmakina AG, Gerber RA, Cappelleri JC, Le Graverand-Gastineau MP. Determining clinically important changes in range of motion in patients with Dupuytren's contracture: Secondary analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled CORD I study. *Clin Drug Invest* 2011;31:791-8.

Menetelmällisen laadun arviointi

Tutkimusten menetelmällinen laatu arvioitiin käyttäen muunneltuja Guyattin ym. (20,21) kuvaamia kriteereitä. Tutkimusten näytön laadun arviointia ei tehty, koska kliininen vertailuasetelma puuttui.

Tutkimustieto

Kliinisesti tehokas annos kollageenaasia on 0,58 mg (10 000 yksikköä) (10,11). Satunnaistettujen tutkimusten mukaan kollageenaasi on lumeinjektioita tehokkaampi kämmenkalvon kutistumajuosteen katkaisemisessa ja nivelen ojennusvajausten pienentämisessä (11,12,13,14).

Teho ja vaikuttavuus

Kollageenaasi-injektiohoidon saaneilla ojennusvajausta väheni lähtötilanteesta keskimäärin 71-84 % ja hoidetun nivelen liikelaajuus parani keskimäärin 30-37 astetta (13,14,15). Tulokset olivat MP-nivelissä paremmat kuin PIP-nivelissä. Jäljelle jäänyt ojennusvajausta oli MP-nivelissä keskimäärin 7-8 astetta ja PIP-nivelissä 22-24 astetta (13,14). Edeltävällä leikkaushoidolla ei todettu vaikutusta hoitotulokseen (17). Witthautin tutkimuksessa potilaista 71 % oli erittäin ja 21 % melko tyytyväisiä hoitoon (15).

Vaikutavuuden arvioinnin kannalta tärkeimmät tulokset on koottu taulukkoon 2.

Uusiutuminen

Kolmen vuoden aikana tauti uusiutui 35 %:ssa onnistuneesti hoidetuista nivelistä (27 % MP,

56 % PIP) (18). Uusiutumana takia hoidettiin uudelleen (kollageenaasi-injektio- tai leikkaushoito) 43 potilasta (7 %, 30 MP ja 13 PIP). Epätäydellisesti onnistuneen (ojennusvajausta hoidon jälkeen yli 5 astetta) hoidon jälkeen tauti eteni 50 %:lla potilaista (38 % MP, 62 % PIP). Mikäli alkuperäinen hoito oli epäonnistunut (ei mitattavaa ojennusvajausta pienentymistä), tauti eteni 38 %:lla potilaista (33 % MP, 40 % PIP).

Alkuperäisen ojennusvajausten vaikutus tuloksiin

Raja lievän ja vaikean ojennusvajausten välillä asetettiin MP-nivelessä 50 asteeseen ja PIP-nivelessä 40 asteeseen (13,14,15). MP-nivelten hoidoista onnistui 70-89 % lievissä tapauksissa ja 39-65 % vaikeissa, PIP-nivelten hoidoista vastaavasti 40-81 % ja 22-25 %. PIP-nivelen ojennusvajausten uusiutumisen riski alkuperäisen onnistuneen hoidon jälkeen oli suurentunut, mikäli alkuperäinen ojennusvajausta oli luokiteltu vaikeaksi (18).

Turvallisuus

Vakavia haittatapahtumia kuvattiin kolmessa julkaisussa (13,14,15). Näitä olivat paikallinen monimuotoinen kipuoireyhtymä (CRPS), kaksi koukistajajänteen repeämää (jotka korjattiin leikkauksessa), korjausleikkauksen vaatinut koukistajajänteen pidäkesiteen (pulley) repeämä, jännetulehdus injektioipaikan läheisyydessä ja faskiektomian vaatinut kämmenkalvon liikkasvu ja tunnon häiriö. Lisäksi kuvattiin alaraa-

TAULUKKO 2.

Dupuytrenin kontraktuuran kollageenaasihoidon onnistuminen (ojennusvajaan korjaantuminen 0-5 asteeseen) alkuperäistutkimuksissa. Yksi pistos sisältää 10 000 yksikköä kollageenaasia. N/A = ei laskettavissa, ei ilmoitettu.

| Tutkimus | 1. kollageenaasipistos | | 2. kollageenaasipistos | | Seuranta-aikana onnistuminen | | Keskimäärin pistoksia | |
|-------------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
| | MP % (n) | PIP % (n) | MP % (n) | PIP % (n) | MP % (n) | PIP % (n) | MP % (n) | PIP % (n) |
| Badalamente 2000 | N/A | N/A | N/A | N/A | 88 (30) | 44 (4) | N/A | |
| Badalamente 2002 ¹ | A: 71 (24) B: 90 (N/A) ² | A: 69 (9) B: 70 (N/A) ² | A: 60 (6) B: N/A | A: 50 (1) B: N/A | A: 91 (31) B: N/A | A: 77 (10) B: N/A | N/A | |
| Badalamente 2007 | 68 (21) | 69 (32) | N/A | N/A | 88 (28) | 79 (26) | 1,6 | |
| Hurst 2009 CORD I | 45 (60) ² | 27 (19) ² | N/A | N/A | 77 (N/A) | 40 (N/A) | N/A | |
| Gilpin 2010 CORD II | N/A | N/A | N/A | N/A | 68 (42) | 36 (26) | 1,5 ³ | |
| Witthaut 2013 JOINT I & II | 58 (308) | 29 (101) | 35 (45) | 15 (19) | 69 (369) | 37 (128) | 1,2 | |

¹ Badalamente 2002 julkaisussa esitellään kaksi toisistaan riippumatonta potilassarjaa.

² Tulos vain ensisijaisesti hoidetuista nivelistä.

³ Tulos 20 onnistuneesta kaksoisokkoiheesta hoidetuista nivelistä.

17 Bainbridge C, Gerber RA, Szczyba PP ym. Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. *J Plast Surg Hand Surg* 2012;46:177-83.

18 Peimer CA, Blazar P, Coleman S ym. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase Clostridium histolyticum (CORDLESS study): 3-year data. *J Hand Surg Am* 2013;38:12-22.

19 Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2011;36:1826-34.

20 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. how to use an article about therapy or prevention. A. are the results of the study valid? evidence-based medicine working group. *JAMA* 1993;270:2598-601.

21 Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. how to use an article about therapy or prevention. B. what were the results and will they help me in caring for my patients? evidence-based medicine working group. *JAMA* 1994;271:59-63.

22 Ball C, Pratt AL, Nanchahal J. Optimal functional outcome measures for assessing treatment for Dupuytren's disease: a systematic review and recommendations for future practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:131.

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):
 Tero Kotkansalo: Luentopalkkio (Pfizer), matka-, majoitus tai kokouskulut (Pfizer), Pfizer Oy:n Suomen Xiapex-asiantuntijaryhmän jäsen.
 Hanna-Stiina Taskinen: Matka-korvaukset (Pfizer), Pfizer Oy:n advisory boardin jäsen, asiantuntijalausunto (Pfizer).
 Neill Booth, Jaana Isojärvi, Tuuja S. Ikonen: Ei sidonnaisuuksia.

jan syvä laskimotukos, hankala injektiokohdan kipu ja lievää huimausta.

Kyynärvarren alueen nokkosihottuma kuuden kollagenaasi-injektion jälkeen oli ainoa kuvattu immunologinen häirtätahtuma (11). Lisäksi noin 90 %:lla (85-95 %) potilaista ilmeni vasta-aineita tyyppi I tai II Clostridium histolyticum -kollagenaasia (AUX-I, AUX-II) vastaan ensimmäisen pistoksen jälkeen (13,14,15). Vasta-aineita löytyi kaikilta, joille oli annettu kolme injektioa (13,14).

Yhteenveto häirtätahtumista on esitetty taulukossa 3. Paikalliset häirtätahtumat olivat lieviä ja paranivat itsestään 2-3 viikossa. Tutkimuksissa kuvattiin yksi systeeminen häirtätahtuma (15).

Kustannukset

Kollagenaasi-injektiohoidon kustannukset muodostuvat puudutusaineesta, insuliiniruis-kusta ja lääkeaineesta. Lisäksi yhteen hoitokertaan kuuluu kaksi polikliniista käyntiä lääkärillä (kollagenaasi-injektio ja ojennustoimenpide) ja yksi käynti toimintaterapeutilla, jolloin tehdään jälkihoidossa tarvittava lasta.

Taloudellisessa arvioinnissa käytettävä kollagenaasilääkeannoksen ohjetukkuhinta sairaaloille oli 883 euroa vuonna 2011.

Dupuytrenin kontraktuuran päiväkirurgisen leikkaushoidon DRG-ryhmän hinnoittelu Suomen yliopistosairaloissa on kuvattu sähköisessä liitetäulukossa 4. Leikkauksen DRG-hinta TYKS:ssa on 1 554 euroa (vuodelta 2011).

Taulukossa 4 kuvataan leikkaus- ja injektiohoidon arvioidut kustannukset ja terveystuotokset. Taloudellisessa arvioinnissa selvitettiin suoria kustannuksia. Välillisistä kustannuksista

(esim. työkyvyttömyys, komplikaatioiden hoito) ei ole riittävää tutkimustietoa.

Tasemenetelmän tuloksista voidaan arvioida, että tilanteissa, joissa yksi kollagenaasi-injektio on riittävä kontraktuuran hoitoon, se on leikkaushoitoa hieman edullisempi.

Tutkimusten laatu

Satunnaistettujen tutkimusten menetelmällinen laatu oli hyvä, mutta tutkimusten tulosten soveltamista heikensi kliinisesti merkityksellisen vertailuasetelman puuttuminen. Seuranta-tutkimusten potilasaineistojen kuvailussa oli merkittäviä heikkouksia, eikä niiden perusteella voinut päätellä seurannasta poisjääneiden osuutta.

Pohdinta

Kollagenaasi-injektiohoidon hyödyn arviointia vaikeuttaa kliinisesti merkityksellisten vertailevien tutkimusten puuttuminen. Toistaiseksi kaikki julkaistut tutkimukset ovat olleet teollisuuden tukemia. Todennäköisesti kollagenaasi-injektiohoitoon ohjautuu lievempiä tai rajatumpia tautitapauksia kuin faskiektomiaan. Toisaalta potilaat, joilla anestesiaan liittyy suurentunut riski korkean iän vuoksi tai muusta syystä, saattavat ohjautua kollagenaasi-injektiohoitoon.

Hoidon tuloksia kuvailevista julkaisuista potilasmäärältään laajin (n = 587) Witthautin monikeskustutkimus vastanee parhaiten käytännön tilannetta (15). Siinä ojennusvajaus korjautui ensimmäisen pistoksen jälkeen useammassa kuin joka toisessa MP-nivelessä, mutta vain alle kolmasosassa PIP-nivelistä. Nykyään ojennustoimenpide tehdään paikallispuudutuksessa ja tämä todennäköisesti parantaa hoidon tuloksia.

TAULUKKO 3.

Kollagenaasi-injektiohoitoon liittyvät häirtätahtumat sekä suurentuneet vasta-ainepitoisuudet alkuperäistutkimuksissa. N/A = ei laskettavissa, ei ilmoitettu

| Tutkimus | Paikalliset % (n) | Vakavat % (n) | Vasta-ainepitoisuudet % (n) |
|-------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------------|
| Badalamente 2002 ¹ | N/A | N/A | A: 55 (26) B: N/A |
| Badalamente 2007 | 100 (42) | 0 | 0 |
| Hurst 2009 CORD I | 97 (197) | 1 (3) | 100 (204) |
| Gilpin 2010 CORD II | 100 (63) | 3 (2) | 100 (42) ² |
| Witthaut 2013 JOINT I & II | 97 (567) | 0,3 (2) | 85-93 (N/A) ³ |

¹ Badalamente 2002 julkaisussa esitellään kaksi toisistaan riippumatonta potilassarjaa.

² Vasta-ainemittauksen tulokset ilmoitettu 42 potilaasta.

³ Vasta-ainepitoisuudet mitattu 30 päivää ensimmäisen injektioin jälkeen ja ilmoitettu erikseen JOINT I ja II -tutkimuksissa AUX I- ja II -kollagenaaseille.

TAULUKKO 4.

Tasemenetelmä kollageenaasi-injektiohoidon ja faskiektomian vertailemiseksi perustuen Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin hintoihin vuonna 2011.

| | Faskiektomia MP- ja PIP-nivel | Kollageenaasi-injektio MP-nivel | Kollageenaasi-injektio PIP-nivel |
|---|---|---|---|
| Kohderyhmä: Dupytreinin kontraktuuran takia hoidettavat potilaat | Toiminnallisesti häiritsevä ojennusvaje yhdessä tai useammassa sormessa | Toiminnallisesti häiritsevä ojennusvaje yleensä vain yhdessä sormessa | Toiminnallisesti häiritsevä ojennusvaje yleensä vain yhdessä sormessa |
| Kustannuserät: Käden tai ranteen muu nivelleikkaus, lyhyt hoito (DRG koodi 2290) ¹ | 1 554 € ¹ | ² | ² |
| Kollageenaasi | Ei sovellettavissa | 883 € per pistos per juoste | 883 € per pistos per juoste |
| Alkutarkastus poliklinikkakäynti | 65 € | 65 € | 65 € |
| Vaativa poliklinikkakäynti | Ei sovellettavissa | 2 x 133 € | 2 x 133 € |
| Toimintaterapiakäynti | 133 € | 65 € | 65 € |
| Jälkitarkastus poliklinikkakäynti | 1,5 x 65 € | 65 € | 65 € |
| Yhden hoitokerran kokonais-kustannukset | 1 850 € | 1 344 € | 1 344 € |
| Arvio onnistuneesta hoitotuloksesta ³ (1. hoitokerran jälkeen) | Ei systemaattisesti raportoitu | 58 % ⁴ | 29 % ⁴ |
| Uusintapistoksen tarve | Ei sovellettavissa | noin 24 % ⁴ | noin 36 % ⁴ |
| Toisen uusintapistoksen tarve | Ei sovellettavissa | noin 9 % ⁴ | noin 14 % ⁴ |
| Arvio lopullisesta onnistuneesta hoitotuloksesta ³ | Ei systemaattisesti raportoitu | 69 % ⁴ | 37 % ⁴ |
| Uusiutuminen onnistuneen ³ toimenpiteen jälkeen | 12–39 % ⁵ | 27 % / 3 v ⁶ | 56 % / 3 v ⁶ |
| Haittatapahtumat | Kaikki 3,6–39,1 % Vakavia 15,7 % ⁷ | | Kaikki 97–100 % Vakavia 0–3 % |
| Pitkäaikaisvaikutukset | Ei tiedossa | | Ei tiedossa |

¹ Arvio VSSHP:n DRG -kustannuspainon mukaan. Muiden yliopistosairaanhoitopiirien DRG-laskutuksen keskihinnat ja vaihtelut ovat sähköisessä liitetaulukossa 5.
² Vakiintunutta DRG-koodin käyttöä ei ole.
³ Onnistumisen määritelmä kollageenaasi-injektiohoidon jälkeen on jännösojennusvaje 0-5 astetta.
⁴ Witthaut ym. 2013 perusteella
⁵ Chen ym. 2011 perusteella. Onnistumista ei ole määritetty yksiselitteisesti faskiektomia kuvaavissa artikkeleissa.
⁶ Peimer ym. 2013 perusteella
⁷ Denkler 2010 perusteella

Onnistumisen rajaksi asetettu korkeintaan 5 asteen jäljelle jäänyt ojennusvaja on melko tiukka kriteeri, eikä leikkaushoidollakaan aina päästä näin hyvään tulokseen. Kokemuksemme on, että potilas on usein tyytyväinen, vaikka ojennusvajausta jäisikin yli 5 astetta. Kirjallisuudessa kuvattujen eri hoitomuotojen (faskiektomia, neula-aponeurotomia ja kollageenaasi-injektiohoito) tuloksien vertailu ei ole mahdollista, koska raportoinnissa käytetyt tulosmuuttajat (22) ja potilasryhmät ovat hyvin erilaisia.

Taudin vaikeusaste (ojennusvaja) hoidon alussa vaikuttaa saavutettuun tulokseen sekä taudin uusiutumiseen. Jäljelle jäänyt ojennusvajausta lisää kontraktuuran uusiutumista. Onnis-

tuneen hoidon jälkeen ojennusvajausta uusiutui kolmen vuoden seurannassa noin joka neljännessä MP-nivelessä ja useammassa kuin joka toisessa PIP-nivelessä. Ojennusvajausta uusiutuminen ei välttämättä johda uusiin hoitoihin. Uusiutumisen todennäköisyyteen vaikuttavat seurannan pituus, seurannasta poisjääneiden osuus, uusiutumisen määritelmä, sekä taudin lähtötilanteen vaikeusaste. Mielekäs vertailu eri hoitomuotoihin liittyvien uusiutumiseriskien kesken ei nykytiedon valossa ole mahdollista.

Lieviä, paikallisia ja itsestään ohimeneviä haittatapahtumia oli lähes kaikilla, jotka saivat kollageenaasi-injektiohoidon. Vakavat tai systeemiset haittatapahtumat olivat harvinaisia. Lie-

■ ENGLISH SUMMARY
WWW.LAAKARILEHTI.FI >
IN ENGLISH
The effectiveness,
safety and costs
of collagenase
injection treatment
of Dupuytren's
contracture

vien häiritäpahtumien määrä on kollagenaasi-injektiohoidon jälkeen selvästi suurempi kuin faskiektomian jälkeen, kun taas vakavia häiritäpahtumia on faskiektomian jälkeen enemmän kuin kollagenaasi-injektiohoidon jälkeen (6). Kollagenaasi-injektiohoito aiheuttaa vasta-aineen muodostuksen kaikille varsinkin, jos pistoksia annetaan useampia, joskaan tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä (18).

Terveystuhoitojärjestelmälle aiheutuvat keskimääräiset kustannukset ovat MP-nivelen kollagenaasi-injektiohoidossa noin 1 900 euroa ja PIP-nivelen hoidossa 2 100 euroa. Todellinen kustannus on korkeampi, koska laskelmassa ei ole mukana leikkaushoidosta aiheutuvaa lisäkustannusta potilailla, joille epäonnistuneen kollagenaasi-injektiohoidon jälkeen joudutaan tekemään faskiektomia. Epäsuorat kustannukset

ovat todennäköisesti kollagenaasi-injektiohoidon jälkeen vähäisemmät kuin faskiektomian jälkeen, koska työkyvyttömyys on ensin mainitun hoidon jälkeen vähäisempi. Kollagenaasi-injektiohoidon komplikaatiot eivät käytännössä johda lisääntyneisiin suoriin kustannuksiin, mutta epäsuorat (kuten työkyvyttömyyden aiheuttamat) saattavat lisääntyä. Faskiektomian komplikaatioiden hoito lisää todennäköisesti sekä suoraa (uusintaleikkauksista johtuvat) että epäsuoria (työkyvyttömyydestä johtuvat) kustannuksia.

Kollagenaasi-injektiohoidon tulosten pysyvyydestä ja uusintatoimenpiteiden tarpeesta tutkimustieto on vielä niukkaa. Kollagenaasi-injektiohoito vaikuttaisi olevan hyvä vaihtoehto hoidettaessa yksittäistä MP-nivelen ylittävän kontraktuurajuosteen aiheuttamaa merkittävää ojenusvajeesta johtuvaa toiminnallista häitää. ■

LÄÄKÄRIPÄIVIEN ILTAJUHLA



Oikea elokuva täsmälleen oikealla hetkellä ja oikeissa olosuhteissa esitettynä voi muuttaa maailmaa.”

Peter von Bagh



Lääkäripäivät
Läkardagarna 2014

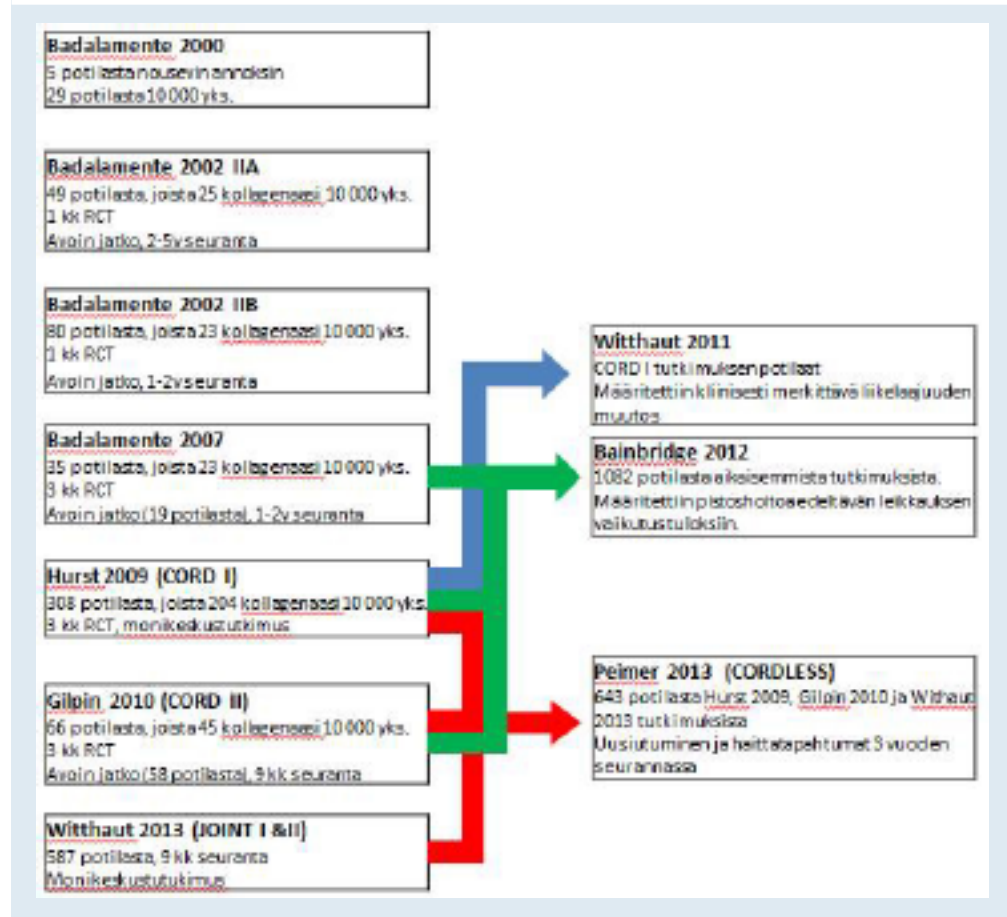
To 9.1.2014 klo 18.30–24.00 | Bio Rex, Lasipalatsi | Mannerheimintie 22–24

Kollegiaalisuutta elokuvissa tulkitsevat Peter von Bagh ja Marjo Vuorela
Anne Carlsson esittää tunnelmamusiikkia | Buffet | Tuomas Wäinölä house band

Lue lisää ja osta iltajuhlakortti www.laakaripaivat.fi

LIITEKUVIO 1.

Katsauksen pohjana olevat kuusi alkuperäistutkimusta (10–15) sekä niihin perustuvat kolme jatko- tai seurantatutkimusta (16–18).



Kämmenkalvon kutistuman hoidossa käytettävät ICD-10- ja toimenpidekoodit.

ICD-10-diagnosikoodi

M72.0 Kämmenen kalvojänteen fibromatoosi

Toimenpidekoodit

NDM10 Kämmenkalvon aukaisu tai poisto,

NDM99 Muu käden pehmytkudosleikkaus,

ZX190 Lääkehoidon reitti kasvaimen tai muutoksen sisään;

Lääkeaine ATC-koodi M09AB02.

Ruotsissa on käytössä koodi NDM11 kollageenaasi-injektiohoidolle. Koodi on ehdotettu otettavaksi käyttöön myös Suomessa.

Merkittävimpien kollageenaasi-injektiohoitoon liittyvien haittojen koodit

M66.3 koukistajajänteen spontaani repeämä,

S66.0/S66.1 peukalon/muun sormen pinnallisen tai syvän koukistajajänteen vamma käden tai sormen alueella,

S60.0 sormen ruhje ilman kynsivammaa,

S61.0 sormen haava ilman kynsivammaa,

joihin liittyvä syykoodi on Y60.3 ruiskeen, pistoksen tai rokotuksen yhteydessä vahingossa syntynyt haava, punktio, perforaatio tai verenvuoto.

Lääkeaineesta aiheutuneiden haittojen koodit

T36 lääkeaineen aiheuttama myrkytys,

T80.8 muu hoitotarkoitukseen annetusta injektioista johtuva komplikaatio,

R59.0 paikallisesti suurentuneet imusolmukkeet,

L04.2 yläraajan akuutti imusolmuketulehdus,

I88.9 määrittämätön epäspesifinen imusolmuketulehdus,

M79.6 raajakipu,

M89.0 CRPS,

joihin liittyvä syykoodi on Y59 muun tai määrittämättömän rokotteen tai biologisen aineen haittavaikutus + ATC-koodi M09AB02.

LIITETAULUKKO 2.

Hakustrategiat aiheesta kollagenaasi-injektiot Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa

Centre for reviews and dissemination
14.8.2012

| | | |
|---|---|----|
| 1 | (dupuytren) | 11 |
| 2 | MeSH DESCRIPTOR Dupuytren Contracture EXPLODE ALL TREES | 6 |
| 3 | #1 OR #2 | 11 |
| 4 | xiaflex | 2 |
| 5 | collagenase* | 14 |
| 6 | xiapex | 2 |
| 7 | #4 OR #5 OR #6 | 14 |
| 8 | #3 AND #7 | 4 |

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to July 2012>
15.8.2012

| | |
|---|--|
| 1 | dupuytren*.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (4) |
| 2 | xiaflex.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (0) |
| 3 | xiapex.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (0) |
| 4 | collagenase*.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (21) |
| 5 | 2 or 3 or 4 (21) |
| 6 | 1 and 5 (1) |

Cochrane Central Register of Controlled Trials <July 2012>
15.8.2012

| | |
|----|--------------------------------|
| 1 | dupuytren contracture/ (33) |
| 2 | dupuytren*.ti,ab. (40) |
| 3 | or/1-2 (42) |
| 4 | (xiaflex or xiapex).ti,ab. (1) |
| 5 | collagenase.ti,ab. (124) |
| 6 | microbial collagenase/ (20) |
| 7 | exp Injections/ (16223) |
| 8 | 6 and 7 (4) |
| 9 | 4 or 5 or 8 (124) |
| 10 | 3 and 9 (5) |

Ovid MEDLINE(R) <1946 to August Week 1 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <August 14, 2012>
15.8.2012

| | |
|----|--------------------------------|
| 1 | dupuytren contracture/ (2106) |
| 2 | dupuytren*.ti,ab. (1974) |
| 3 | or/1-2 (2359) |
| 4 | (xiaflex or xiapex).ti,ab. (3) |
| 5 | collagenase.ti,ab. (16047) |
| 6 | microbial collagenase/ (5354) |
| 7 | exp Injections/ (234337) |
| 8 | 6 and 7 (90) |
| 9 | 4 or 5 or 8 (16073) |
| 10 | 3 and 9 (42) |

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 14, 2012>
15.8.2012

| | |
|---|--------------------------------|
| 1 | dupuytren*.ti,ab. (97) |
| 2 | (xiaflex or xiapex).ti,ab. (1) |
| 3 | collagenase.ti,ab. (363) |
| 4 | 2 or 3 (363) |
| 5 | 1 and 4 (9) |

LIITETAULUKKO 2.

NLM PubMed (epubs ahead of print)
15.8.2012

| Search | Query | Items found |
|--------|---|-------------|
| #4 | Search #1 AND #2 AND #3 | 0 |
| #3 | Search publisher[sb] | 420971 |
| #2 | Search (xiaflex OR xiapex[Title/Abstract]) OR collagenase[Title/Abstract] | 16326 |
| #1 | Search dupuytren[Title/Abstract] | 292 |

Päivityshaku ajalta 15.8.2012–13.12.2012

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to November 2012>
13.12.2012

| | |
|---|---|
| 1 | dupuytren*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (5) |
| 2 | xiaflex.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (0) |
| 3 | xiapex.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (0) |
| 4 | collagenase*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] (22) |
| 5 | 2 or 3 or 4 (22) |
| 6 | 1 and 5 (2) |
| 7 | limit 6 to new reviews (1) |

Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2012>
13.12.2012

| | |
|----|------------------------------------|
| 1 | dupuytren contracture/ (34) |
| 2 | dupuytren*.ti,ab. (41) |
| 3 | or/1-2 (43) |
| 4 | (xiaflex or xiapex).ti,ab. (1) |
| 5 | collagenase.ti,ab. (125) |
| 6 | microbial collagenase/ (20) |
| 7 | exp Injections/ (16274) |
| 8 | 6 and 7 (4) |
| 9 | 4 or 5 or 8 (125) |
| 10 | 3 and 9 (5) |
| 11 | limit 10 to yr="2012 -Current" (0) |

Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2012>,
Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2012>
13.12.2012

| | |
|----|--|
| 1 | dupuytren contracture/ (2165) |
| 2 | dupuytren*.ti,ab. (2034) |
| 3 | or/1-2 (2423) |
| 4 | (xiaflex or xiapex).ti,ab. (4) |
| 5 | collagenase.ti,ab. (16194) |
| 6 | microbial collagenase/ (5381) |
| 7 | exp Injections/ (237086) |
| 8 | 6 and 7 (92) |
| 9 | 4 or 5 or 8 (16220) |
| 10 | 3 and 9 (49) |
| 11 | limit 10 to ed="20120815-20121213" (5) |

LIITETAULUKKO 2.

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 12, 2012>
13.12.2012

- 1 dupuytren*.ti,ab. (111)
- 2 (xiaflex or xiapex).ti,ab. (0)
- 3 collagenase.ti,ab. (405)
- 4 2 or 3 (405)
- 5 1 and 4 (11)
- 6 from 5 keep 1-5,7,9-10 (8)

Centre for reviews and dissemination
13.12.2012

| | | |
|----|---|------|
| 1 | (dupuytren) | 12 |
| 2 | MeSH DESCRIPTOR Dupuytren Contracture EXPLODE ALL TREES | 6 |
| 3 | #1 OR #2 | 12 |
| 4 | xiaflex | 2 |
| 5 | collagenase* | 15 |
| 6 | xiapex | 2 |
| 7 | #4 OR #5 OR #6 | 15 |
| 8 | #3 AND #7 | 5 |
| 9 | * WHERE PD FROM 14/08/12 TO 13/12/2012 | 2127 |
| 10 | #8 and #9 | 1 |

ISI Web of Knowledge
13.12.2012

Topic=(dupuytren*) AND Topic=(xiaflex OR xiapex or collagenase)
Timespan=2012-08-15-2012-12-13. Databases=SCI-EXPANDED.
Results: 5

NLM PubMed (epubs ahead of print)
13.12.2012

| Search | Query | Items found |
|--------|---|-------------|
| #1 | Search (((xiaflex OR xiapex[Title/Abstract]) OR collagenase[Title/Abstract])) AND dupuytren*[Title/Abstract]) AND publisher[sb] | 0 |

ClinicalTrials.gov
13.12.2012
dupuytren AND (collagenase OR xiapex OR xiaflex) 20

metaRegister of Controlled Trials (mRCT)
13.12.2012
dupuytren AND (collagenase OR xiapex OR xiaflex) 0

WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
13.12.2012
dupuytren AND (collagenase OR xiapex OR xiaflex) 7

LIITETAULUKKO 3.

Rekisteröidyt tutkimukset kollageenaasi-injektiosta Dupuytrenin kontraktuuran hoidossa.

| Tutkimusasetelma | Maa (päättäjän) | Tutkimusrahoitus | Tutkimus päättyy | Tutkimuskysymys | Seuranta-aika |
|---|--------------------------------------|---|-------------------|--|---------------|
| SATUNNAISTETUT, VERTAILU LUMEHOITON | | | | | |
| Alaryhmäanalyysi, primäärinivelen kontraktuura | NY, USA | Biospecifics Technologies Auxilium Pharmaceuticals | 11/2011 | Vähentääkö kollageenaasi primäärinivelen kontraktuuraa? | 30 vrk |
| CORD-I, myöhemmät analyysit | Monikeskus, USA | Auxilium Pharmaceuticals | suljettu | Faasi III, teho ja turvallisuus, kliiniset tulokset | 30 vrk |
| CORD-II, edenneen kontraktuuran hoito | Monikeskus, Australia | Auxilium Pharmaceuticals | suljettu | Teho ja turvallisuus, 3 kk randomoitu osuus, jonka jälkeen seuranta ad 1 v | 12 kk |
| Faasi II residuaali-kontraktuuran hoidossa | NY, USA | FDA | ei tietoa | Uusintahoidon teho ja turvallisuus | 12 kk |
| Faasi III residuaali-kontraktuuran hoidossa | NY, USA | FDA | ei tietoa | Uusintahoidon teho ja turvallisuus | 4 vuotta |
| Faasin III tutkimus tehosta ja tuvallisuudesta | Englanti | Auxilium Pharmaceuticals ja Novotech | ei rekrytoi vielä | Teho ja turvallisuus, 3 kk satunnaistettu osuus (max 3 injektiota), jonka jälkeen max 5 injektiota | 12 kk |
| SATUNNAISTETUT, VERTAILU NEULAFASKIOTOMIAAN | | | | | |
| Kollageenaasi vs. neulafaskiotomia | Tanska | Regionshospitalet Silkeborg | 1/2015 | Kahden hoitomenetelmän tehon ja turvallisuuden vertailu | 2 vuotta |
| EI-SATUNNAISTETUT KOHORTTITUTKIMUKSET | | | | | |
| Dupuytrenin kontraktuuran eri hoitomuotojen vaikuttavuus | Norja ja Espanja | Pfizer | 3/2018 | Faasi IV, kollageenaasi-injektion ja kirurgian tulosten ja potilas-tyytyväisyyden kuvailu, valikoimattomat potilasryhmät | 5 viikkoa |
| CORRECT-rekisteri-tutkimus | Monikeskus, USA | Auxilium Pharmaceuticals | 1/2014 | Etenevä havainnoiva seuranta eri hoitomuotojen turvallisuudesta ja tuloksista valikoimattomilla potilailla | 4 vuotta |
| SEURANTATUTKIMUKSET, EI VERTAILURYHMÄÄ | | | | | |
| Faasin IIIb usean samanaikaisen kurouman hoidossa | Ei tietoa | Auxilium Pharmaceuticals | 12/2013 | Kahden samanaikaisen injektion turvallisuus ja teho | 61 vrk |
| MK-löydökset kontraktuurassa ennen ja jälkeen Xiaflex-injektion | NY, USA | Auxilium Pharmaceuticals | 2/2012 | Kontraktuuran kuvantamis-löydökset | 30 vrk |
| CORD-J | Japani | Ashai Kasei Pharma | 3/2014 | Teho ja turvallisuus | 30 vrk |
| Peukalon kontraktuuran hoito Xiaflexilla | Indiana, USA | Indiana Hand to Shoulder Center | 7/2013 | Teho ja turvallisuus | 30 vrk |
| Kahden injektion samanaikainen anto samaan käteen | Monikeskus, USA, Australia | Auxilium Pharmaceuticals | 4/2012 | Teho ja turvallisuus | 30 vrk |
| Uusintahoito uusiutuneeseen kontraktuuraan | Monikeskus, USA, Australia, Eurooppa | Auxilium Pharmaceuticals | 9/2013 | Teho ja turvallisuus potilailla, joita aikaisemmin hoidettu Xiapexilla faasin III tutkimuksissa | 30 vrk |

LIITETAULUKKO 3.

| Tutkimusasetelma | Maa (päättäjän) | Tutkimusrahoitus | Tutkimus päättyy | Tutkimuskysymys | Seuranta-aika |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|---|---------------|
| SEURANTATUTKIMUKSET, EI VERTAILURYHMÄÄ (jatkoa) | | | | | |
| Point X | Eurooppa | Pfizer | 11/2012 | Teho ja turvallisuus, toiminta- | 11 kk |
| Viivästynyt manipulaatio kollgenaasi-injektion jälkeen | Indiana, USA | Stony Brook University | 7/2012 | Faasi IV, turvallisuus ja teho, kun manipulaatio tehdään 1, 2 ja 4 vrk:n kuluttua injektioista | 30 vrk |
| Farmakokineettinen tutkimus | Kalifornia, USA | Auxilium Pharmaceuticals | suljettu | Faasi I, yhden kollagenaasi-injektion turvallisuus ja farmakokinetiikka | 30 vrk |
| Faasi III, edenneen kontraktuuran hoidossa (JOINT-I) | Monikeskus, USA | Auxilium Pharmaceuticals | suljettu | Edenneen kontraktuuran hoitotulokset enintään kolmen hoitokerran jälkeen | 9 kk |
| Pitkäaikaisseuranta (CORDLESS) | Monikeskus, USA, Australia, Eurooppa | Auxilium Pharmaceuticals | 3/2013 | Turvallisuuden ja pitkäaikais- tulosten seuranta vähintään yhden hoitokerran saaneilla | yli 1 vuosi |
| Edenneen kontraktuuran hoitotulosten jatko-seuranta | Monikeskus, USA | Auxilium Pharmaceuticals | suljettu | Turvallisuus ja hoitotulokset toistuvia uusintahaittoja saaneilla edennyttä tautia sairastaneilla | 3 + 9 kk |
| Faasin III tutkimus tehosta ja turvallisuudesta | Englanti | Auxilium Pharmaceuticals ja Novotech | ei rekrytoi vielä | Hoitotulokset ja turvallisuus, max 3 injektioita/ nivel tai yhteensä max 5 injektioita | 9 kk |
| Farmakokinetiikka, turvallisuus ja siedettävyyden toistuvien injektioiden jälkeen | Englanti | Auxilium Pharmaceuticals ja Novotech | julkaistu Coleman 2012 | Usean kurouman toistuva hoito samassa kädessä, farmakokinetiikka ja kliiniset tulokset | ei mainintaa |
| Faasin III tutkimus tehosta ja turvallisuudesta | Englanti ja Pohjoismaat | Auxilium UK | ei rekrytoi | Hoitotulokset ja turvallisuus yhden tai useamman kurouman hoidossa, max 5 injektioita | 30 vrk |
| Pitkäaikaisseuranta faasin III tutkimuksiin osallistuneilla | Englanti ja Pohjoismaat | Auxilium UK | ei tietoa | Turvallisuuden ja pitkäaikais- tulosten seuranta vähintään yhden hoitokerran saaneilla | yli 1 vuosi |

LIITETAULUKKO 4.**DRG-ryhmän 2290¹ mukainen hinnoittelu (€) vuonna 2011 Suomen yliopistosairaaloissa.**

| Sairaanhoitopiiri | Alaraja, € | DRG-hinta, € ² | Yläraja, € |
|---------------------|-------------|---------------------------|------------|
| Helsinki ja Uusimaa | 1 131 | 1 590 | 2 986 |
| Pirkanmaa | Ei käytössä | | |
| Pohjois-Pohjanmaa | 2 206 | 2 582 | 3 200 |
| Pohjois-Savo | 736 | 972 | 1 295 |
| Varsinais-Suomi | 462 | 1 554 | 3 705 |
| Keskiarvo | | 1 675 | |

¹ Käden tai ranteen muu nivelleikkaus, ei komplisoitunut

² Hoitokasot, jotka ylittävät tai alittavat DRG-ryhmälle määritellyn kustannusrajan, laskutetaan yleensä toteutuneen palvelukäytön mukaisesti.

TERO KOTKANSALO
HANNA-STIINA TASKINEN
NEILL BOOTH
JAANA ISOJÄRVI
TUIJA S. IKONEN

JAANA ISOJÄRVI
Informatician
The Finnish Office for Health
Technology Assessment,
National Institute of Health
and Welfare
E-mail: jaana.isojarvi@thl.fi



ENGLISH SUMMARY

The effectiveness, safety and costs of collagenase injection treatment of Dupuytren's contracture

Dupuytren's contracture of the palmar fascia is a progressive fibroproliferative disease in which a fibrous cord is formed, causing the affected finger(s) to contract. Injection of collagenolytic enzyme (Xiapex®, Collagenase Clostridium Histolyticum) into the fibrous cord is a new method for treating the disease.

In our systematic literature review, we found nine publications that met our inclusion criteria. We could not find any studies comparing the treatment with surgical treatment.

A 'balance-sheet' -approach was used to highlight differences between collagenase- and surgical treatment, despite differences in the applicability of these treatments based on the extent and severity of contraction. DRG-related price weights and other treatment costs from 2011 were obtained for the purpose of this analysis mainly using data from the Hospital District of Southwest Finland.

According to the literature review, the first injection of collagenase corrected the contracture in the MCP joints in more than half of the patients, but in less than one third of the patients in PIP joints. In total, two out of three MCP joints and one out of three PIP joints were corrected so that they straightened almost fully. The results were better in cases of mild contracture than in severe contractures.

Collagenase treatment caused mild, temporary adverse events to almost all patients. Severe or systemic adverse events were very rare. Antibodies for the collagenase enzyme were found in almost all patients. During research a three-year monitoring period following successful treatment, the disease recurred approximately in every fourth MCP joint and in every second PIP joint.

The health-care-system cost of one collagenase injection is approximately €1 350 and, in the case that only one injection is required, this is less than the estimated cost of surgery at a day-surgery unit of a university hospital (€1 850). The likelihood of successful treatment with one injection is the highest in mild contractures of the MCP joint. However, long-term outcomes related to this treatment are not yet known.