

Erster Artikel: google gemini mit “deep research”:

Morbus Ledderhose: Eine kritische Bewertung der Pathogenese, der Autoimmunhypothese und zukünftiger therapeutischer Paradigmen

Executive Summary

Dieser Bericht liefert eine umfassende Analyse des Morbus Ledderhose (Plantarfibromatose) und untersucht kritisch die Hypothese einer autoimmunen Ätiologie. Morbus Ledderhose ist eine gutartige, fibroproliferative Erkrankung der Plantaraponeurose, die zur Bildung schmerzhafter Knoten an der Fußsohle führt. Die genaue Ursache ist bisher unzureichend verstanden. Die Analyse der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zeigt, dass Morbus Ledderhose nicht die Kriterien einer klassischen systemischen Autoimmunerkrankung erfüllt, wie sie beispielsweise bei Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis vorliegen. Es fehlen Belege für zirkulierende Autoantikörper oder eine systemische Beteiligung mehrerer Organe.

Jedoch deuten überzeugende immunologische Erkenntnisse aus der Erforschung des Morbus Dupuytren – dem klinisch und histopathologisch analogen Krankheitsbild an der Hand – stark darauf hin, dass es sich bei diesen Fibromatosen um lokalisierte, immunvermittelte Erkrankungen handelt. Im Gewebe des Morbus Dupuytren finden sich massive Infiltrate von Immunzellen, insbesondere T-Lymphozyten und Makrophagen, die ein pro-inflammatorisches und pro-fibrotisches Zytokinmilieu erzeugen. Insbesondere Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) wurde als entscheidender Faktor identifiziert, der die pathologische Umwandlung von Fibroblasten in Myofibroblasten antreibt.

Dieses verfeinerte Verständnis löst das scheinbare Paradoxon in den Behandlungsstrategien auf. Die Frage, warum Morbus Ledderhose nicht mit systemischen Immunsuppressiva behandelt wird, lässt sich damit beantworten, dass es sich um einen lokalen Prozess handelt. Die Zukunft der Therapie liegt daher nicht in der systemischen Immunsuppression, sondern in der gezielten, lokalen Immunmodulation. Klinische Studien zur intranodulären Injektion von

Anti-TNF-Wirkstoffen bei Morbus Dupuytren haben bereits die Wirksamkeit dieses Ansatzes bestätigt. Dies eröffnet einen vielversprechenden Weg für die Entwicklung mechanismusbasierter Therapien, die darauf abzielen, das Fortschreiten des Morbus Ledderhose in einem frühen Stadium zu stoppen und chirurgische Eingriffe zu vermeiden.

I. Die Pathogenese des Morbus Ledderhose: Eine fibroproliferative Erkrankung

1.1. Klinische Präsentation, Epidemiologie und assoziierte Erkrankungen

Morbus Ledderhose, auch als Plantarfibromatose oder Fibromatosis plantae bekannt, ist eine gutartige, hyperproliferative Erkrankung des Bindegewebes, die spezifisch die Plantaraponeurose (auch Plantarfaszie genannt), eine Sehnenplatte an der Fußsohle, betrifft.¹ Das pathologische Kennzeichen der Erkrankung ist die Bildung von einzelnen oder multiplen Knoten und Verhärtungen im Bindegewebe.¹ Diese Knoten können langsam wachsen und bei Belastung, wie Gehen oder Stehen, erhebliche Schmerzen verursachen, die oft als Gefühl eines Steins im Schuh beschrieben werden.⁶ In fortgeschrittenen Stadien kann die Erkrankung die Gehfähigkeit einschränken und das Tragen von engem Schuhwerk unmöglich machen.¹

Epidemiologisch gesehen ist Morbus Ledderhose eine relativ seltene Erkrankung.² Sie tritt typischerweise im mittleren Lebensalter auf, wobei Männer häufiger und in einem früheren Alter (meist zwischen 40 und 50 Jahren) betroffen sind als Frauen (oft zwischen 50 und 60 Jahren).¹ Eine beidseitige Manifestation an beiden Füßen wird in etwa 25 % der Fälle beobachtet.¹

Ein entscheidender Aspekt für das Verständnis der Pathogenese ist die auffällige Häufung von assoziierten Erkrankungen und Risikofaktoren. Es gibt eine starke Evidenz für eine genetische Prädisposition, da die Krankheit oft familiär gehäuft auftritt.¹ Die bedeutendste Assoziation besteht zu anderen lokalisierten Fibromatosen. Viele Patienten mit Morbus Ledderhose leiden gleichzeitig oder im Verlauf ihres Lebens auch an Morbus Dupuytren (einer analogen Erkrankung der Handinnenfläche), der Peyronie-Krankheit (Fibromatose des Penis) oder an Knuckle Pads (Fibromatose an den Fingerknöcheln).¹ Diese Koinzidenz deutet darauf hin, dass es sich nicht um ein rein lokales Fußproblem handelt, sondern um eine systemische Neigung zur fokalen Fibrose, die sich an verschiedenen anatomischen Prädilektionsstellen

manifestieren kann.

Darüber hinaus wurden weitere systemische Erkrankungen als Risikofaktoren identifiziert, darunter Diabetes mellitus, Epilepsie, Lebererkrankungen, Frozen Shoulder und Alkoholabusus.¹ Auch wiederholte Mikrotraumata, wie sie bei bestimmten Sportarten (Laufen, Basketball, Tanzen) auftreten, können als auslösende Faktoren fungieren.¹ Die Verbindung zu metabolischen (Diabetes, Alkohol) und neurologischen (Epilepsie) Störungen legt nahe, dass die zugrunde liegenden zellulären Prozesse durch systemischen metabolischen Stress oder die Einnahme bestimmter Medikamente, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital), beeinflusst oder getriggert werden könnten.⁷ Die genetische Veranlagung für Morbus Ledderhose könnte also durch ein pro-inflammatorisches oder metabolisch gestörtes systemisches Milieu demaskiert oder beschleunigt werden.

1.2. Die zelluläre und molekulare Basis der Knotenbildung

Das zentrale pathologische Ereignis bei der Entstehung der Ledderhose-Knoten ist eine unkontrollierte Vermehrung (Hyperproliferation) von Fibroblasten und deren anschließende Differenzierung in Myofibroblasten.¹ Diese Myofibroblasten sind die zellulären Hauptakteure der Erkrankung. Sie besitzen kontraktile Eigenschaften ähnlich glatter Muskelzellen und sind für die exzessive Produktion und Ablagerung von Proteinen der extrazellulären Matrix verantwortlich.¹⁴ Insbesondere kommt es zu einer übermäßigen Synthese von Kollagen Typ III, das normalerweise in der Plantarfaszie vorherrschende, strukturell stabilere Kollagen Typ I verdrängt.⁹ Dieser Prozess führt zur Bildung der harten, palpablen Knoten und Stränge.

Die Proliferation und Differenzierung dieser Zellen wird durch eine erhöhte Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren und Zytokine angetrieben. Zu den wichtigsten gehören der Transforming Growth Factor- β (TGF- β), der Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) und der Fibroblast Growth Factor (FGF).⁹ Diese Moleküle schaffen ein lokales Milieu, das die Fibroblastenaktivität stimuliert und den fibrotischen Umbau des Gewebes aufrechterhält.

Der natürliche Krankheitsverlauf lässt sich in drei distinkte Phasen unterteilen, die den biologischen Reifungsprozess des Knotens widerspiegeln⁵:

1. **Proliferative Phase:** Dies ist das Anfangsstadium, das durch eine hohe Zelldichte und eine intensive Vermehrung von Fibroblasten gekennzeichnet ist. Das Gewebe ist biologisch hochaktiv.
2. **Aktive (Involutionale) Phase:** In dieser Phase findet die Differenzierung der Fibroblasten zu Myofibroblasten statt. Die Kollagensynthese erreicht ihren Höhepunkt, und der Knoten formiert sich und verfestigt sich.
3. **Residuelle (Maturation-) Phase:** Die zelluläre Aktivität nimmt deutlich ab. Der Knoten

entwickelt sich zu einem dichten, zellarmen, narbenähnlichen Gewebe, das hauptsächlich aus reifen, quervernetzten Kollagenbündeln besteht. In diesem Stadium ist der Prozess biologisch weitgehend inert.

Diese klar definierte dreiphasige Progression hat tiefgreifende therapeutische Implikationen, die in der klinischen Praxis oft unberücksichtigt bleiben. Die gängige Behandlungsstrategie des "abwartenden Beobachtens" ("watchful waiting"), bis die Erkrankung funktionell einschränkend wird, führt dazu, dass Interventionen wie die Chirurgie häufig erst in der späten, residuellen Phase erfolgen.¹⁷ Zu diesem Zeitpunkt ist die Erkrankung jedoch primär ein strukturelles Problem – eine relativ inerte Narbe –, während der zugrunde liegende zelluläre Antrieb (die Proliferationsneigung) nicht adressiert wird. Dies erklärt die hohe Rezidivrate nach operativer Entfernung, die in der Literatur mit bis zu 60 % angegeben wird.⁷ Die zugrunde liegende biologische "Glut" bleibt bestehen und kann jederzeit neu entfacht werden. Ein Paradigmenwechsel hin zu einer Intervention in der frühen, hochzellulären und biologisch aktiven proliferativen Phase mit anti-proliferativen oder immunmodulatorischen Wirkstoffen könnte weitaus effektiver sein, um das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern und die Notwendigkeit invasiverer Verfahren zu reduzieren.

II. Die Autoimmunhypothese: Eine evidenzbasierte Untersuchung

2.1. Direkte Evidenz bei Morbus Ledderhose: Eine Analyse der aktuellen Literatur

Eine systematische Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur ergibt einen signifikanten Mangel an direkter Forschung zur autoimmunen Ätiologie des Morbus Ledderhose. Aktuelle Übersichtsartikel und Fachpublikationen, die sich spezifisch mit der Plantarfibromatose befassen, erwähnen eine autoimmune Ursache oder Assoziation nicht.⁵ Die histopathologischen Beschreibungen des Ledderhose-Gewebes konzentrieren sich auf die fibroproliferativen Aspekte – die Vermehrung von Fibroblasten, Myofibroblasten und die veränderte Kollagenmatrix.⁹ Entzündliche Komponenten werden, wenn überhaupt, nur am Rande als "perivaskuläre chronische Entzündung" erwähnt, ohne eine detaillierte Charakterisierung der beteiligten Immunzellen.¹⁹ Eine einzelne Publikation listet "Autoimmunerkrankungen" als einen von vielen möglichen Risikofaktoren auf, jedoch bleibt

diese Erwähnung isoliert und wird nicht weiter belegt.⁴

Dieses Fehlen von Evidenz ist jedoch nicht gleichbedeutend mit Evidenz für das Fehlen eines immunologischen Zusammenhangs. Vielmehr stellt es eine kritische Wissenslücke dar. Diese Lücke ist wahrscheinlich auf die relative Seltenheit des Morbus Ledderhose im Vergleich zum wesentlich häufigeren und funktionell oft stärker beeinträchtigenden Morbus Dupuytren zurückzuführen. Die wissenschaftliche Gemeinschaft hat ihre Forschungsressourcen logischerweise auf die Erkrankung der Hand konzentriert, in der Annahme, dass die gewonnenen Erkenntnisse auf die Plantarfibromatose übertragbar sind. Diese Annahme wird durch die wiederholte Feststellung in der Literatur gestützt, dass beide Erkrankungen histopathologisch nahezu identisch sind.⁴ Dies schafft die Notwendigkeit und zugleich die wissenschaftliche Rechtfertigung, Morbus Dupuytren als ein robustes Proxy-Modell zu verwenden, um die immunologischen Prozesse zu verstehen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auch dem Morbus Ledderhose zugrunde liegen.

2.2. Der immunologische Fall des Morbus Dupuytren: Ein aussagekräftiges Analogon

Während die Immunpathologie des Morbus Ledderhose ein weitgehend unerforschtes Feld ist, existiert eine Fülle von Daten über die immunologischen Vorgänge bei Morbus Dupuytren. Angesichts der histopathologischen Ähnlichkeit, die so weit geht, dass Morbus Ledderhose als "Morbus Dupuytren des Fußes" bezeichnet wird¹², bieten diese Erkenntnisse ein tiefes Verständnis der wahrscheinlichen Pathogenese der Plantarfibromatose.

Das entzündliche Mikromilieu: Im Gegensatz zu den vagen Beschreibungen für Morbus Ledderhose sind Dupuytren-Knoten durch eine "massive Infiltration von mononukleären Zellen" gekennzeichnet.²² Diese Infiltrate bestehen nicht aus unspezifischen Entzündungszellen, sondern wurden präzise als T-Lymphozyten (CD3-positiv, mit einer Dominanz von CD4-positiven Helfer-T-Zellen über CD8-positive zytotoxische T-Zellen) und Makrophagen (CD68-positiv) identifiziert.²² Diese Immunzellen sind nicht zufällig im Gewebe verteilt, sondern organisieren sich in charakteristischen "perivaskulären Clustern", was auf eine strukturierte Immunantwort hindeutet, die sich um die Blutgefäße zentriert.²²

Zytokin-Signaturen: Dieses zelluläre Infiltrat ist die Quelle eines potenten pro-inflammatorischen und pro-fibrotischen Zytokin-Milieus. In Dupuytren-Gewebe wurden hohe Konzentrationen von Schlüsselzytokinen wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und TGF- β nachgewiesen.²⁴ Die entscheidende Entdeckung war der Nachweis in In-vitro-Experimenten, dass TNF- α selektiv normale palmare Fibroblasten von Dupuytren-Patienten in die pathologischen Myofibroblasten umwandeln

kann. Dieser Effekt tritt bei Fibroblasten von gesunden Individuen nicht auf.²⁴ Dies belegt einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen einem zentralen Entzündungszytokin und dem wichtigsten pathogenen Zelltyp. Das Zytokinprofil wird spezifisch als eine "Th1/Th17-gewichtete Immunantwort" beschrieben²², ein Muster, das häufig bei klassischen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Psoriasis zu finden ist.

Evidenz für einen antigengetriebenen Prozess: Der anspruchsvollste und überzeugendste Beweis für eine spezifische Immunreaktion stammt aus der Analyse der T-Zell-Rezeptoren (TCR). Studien haben in Dupuytren-Läsionen ein "eingeschränktes T-Zell-Rezeptor- α/β -Repertoire" gefunden.¹⁵ Bei einer unspezifischen Entzündung ist eine breite Vielfalt an T-Zell-Klonen vorhanden. Ein eingeschränktes Repertoire bedeutet hingegen, dass nur wenige spezifische T-Zell-Klone massiv expandiert sind – das klassische Kennzeichen einer gezielten Reaktion auf ein spezifisches Antigen (oder Autoantigen). Dies deutet stark auf einen "(auto)antigen-getriebenen Prozess" hin und verschiebt die Hypothese von einer generischen Entzündung hin zu einer spezifischen, zielgerichteten Immunreaktion.²²

Die folgende Tabelle fasst den Vergleich zusammen und verdeutlicht die Wissenslücke bei Morbus Ledderhose, die durch die Erkenntnisse bei Morbus Dupuytren gefüllt werden kann.

Tabelle 1: Vergleichende Immunpathologie von Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose

Immunpathologisches Merkmal	Morbus Dupuytren (Evidenzbasiert)	Morbus Ledderhose (Hypothetisch/Abgeleitet)
Pathogener Hauptzelltyp	Myofibroblast ¹⁵	Myofibroblast ¹
Dominanter Kollagentyp	Typ III ¹⁵	Typ III ⁹
Immunzellinfiltrat	Dichte perivaskuläre T-Zell- (CD4+ > CD8+) und Makrophagen-Infiltrate ²²	Vermutlich ähnlich aufgrund der Histologie, aber nicht charakterisiert
Schlüsselzytokine	TNF- α , IL-6, TGF- β ²⁴	Unbestimmt, aber Beteiligung von TNF- α wird stark vermutet
T-Zell-Rezeptor-Profil	Eingeschränktes TCR-Repertoire ²²	Unbestimmt

Evidenz für Antigen-Treiber	Starke Evidenz für einen antigengetriebenen Prozess ¹⁵	Unbestimmt
--------------------------------	---	------------

2.3. Synthese: Autoimmunerkrankung oder lokalisierte immunvermittelte Fibrose?

Die zentrale Schlussfolgerung aus der Analyse der verfügbaren Evidenz ist eine notwendige Präzisierung der ursprünglichen Fragestellung. Morbus Ledderhose ist mit hoher Wahrscheinlichkeit keine "Autoimmunerkrankung" im klassischen, systemischen Sinne. Definitionsgemäß sind systemische Autoimmunerkrankungen wie Lupus oder rheumatoide Arthritis durch zirkulierende Autoantikörper, eine systemische Entzündungsreaktion und die Beteiligung multipler Organsysteme charakterisiert.²⁸ Keines dieser Merkmale trifft auf das klinische Bild des Morbus Ledderhose zu, der sich streng lokal auf die Plantarfaszie beschränkt.

Stattdessen deutet die Gesamtheit der Evidenz, insbesondere die aus dem Dupuytren-Modell abgeleitete, darauf hin, dass Morbus Ledderhose als eine distinkte Entität klassifiziert werden sollte: eine **lokalisierte, nicht-systemische, immunvermittelte fibrotische Erkrankung**. Bei diesem Krankheitsbild greift das Immunsystem nicht den Körper systemisch an. Vielmehr ist eine fehlregulierte lokale Immunantwort innerhalb der Faszia der direkte Motor der fibrotischen Pathologie. Diese Neuklassifizierung ist nicht nur eine semantische Feinheit; sie hat tiefgreifende Konsequenzen für das Verständnis der Therapie. Sie erklärt unmittelbar, warum systemische Behandlungen, wie sie bei klassischen Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, für Morbus Ledderhose unangemessen wären und warum der Fokus auf lokalen Behandlungsstrategien liegen muss. Diese Erkenntnis löst den im Raum stehenden Widerspruch auf und bildet die Brücke zur Analyse der therapeutischen Paradigmen.

III. Therapeutische Paradigmen: Von der aktuellen Praxis zu zukünftigen Möglichkeiten

3.1. Eine vergleichende Analyse: Standardtherapien für Morbus

Ledderhose vs. systemische Autoimmunerkrankungen

Die Diskrepanz zwischen den Behandlungsansätzen für Morbus Ledderhose und denen für systemische Autoimmunerkrankungen ist auf den ersten Blick frappierend und liegt im Kern der ursprünglichen Fragestellung. Ein direkter Vergleich der Strategien macht die unterschiedlichen Rationale deutlich.

Therapien bei Morbus Ledderhose: Die aktuellen Behandlungsmodalitäten sind primär darauf ausgerichtet, die lokalen Symptome zu lindern oder die physische Manifestation der Erkrankung zu behandeln.⁶ Die Behandlungsoptionen umfassen:

- **Konservative Maßnahmen:** Orthopädische Einlagen mit Aussparungen zur Druckentlastung der Knoten, Physiotherapie mit Dehnübungen und die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zur Schmerzkontrolle.⁶
- **Lokale Interventionen:** Injektionen von Kortikosteroiden direkt in die Knoten, um die lokale Entzündung und Schmerzen zu reduzieren.⁶ Weitere Optionen sind die Strahlentherapie, deren Evidenzbasis jedoch als schwach gilt, und die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT).⁶
- **Chirurgische Verfahren:** Die operative Entfernung der Knoten (lokale Exzision) oder der betroffenen Faszienabschnitte (partielle Fasziektomie) ist schweren, therapieresistenten Fällen vorbehalten. Dieses Vorgehen ist mit einer hohen Rezidivrate von bis zu 60 % behaftet.⁶

Therapien bei systemischen Autoimmunerkrankungen: Im Gegensatz dazu zielen die Therapien bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis darauf ab, das gesamte Immunsystem zu modulieren oder zu unterdrücken, um die Zerstörung von körpereigenem Gewebe (z. B. Gelenken) im ganzen Körper zu verhindern.³⁰ Die therapeutische Eskalation folgt typischerweise einem Stufenschema:

- **Breit wirksame Entzündungshemmer:** Systemische Gabe von Kortikosteroiden zur schnellen Entzündungskontrolle.
- **Konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs):** Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Ciclosporin A, die die Aktivität des Immunsystems breit unterdrücken.³⁰
- **Gezielte Biologika (bDMARDs):** Hochspezifische Medikamente, die gezielt in Schlüsselpfade der Immunantwort eingreifen, wie z. B. TNF- α -Inhibitoren (z. B. Adalimumab) oder IL-6-Rezeptor-Antagonisten.³⁰

Die folgende Tabelle stellt diese fundamental unterschiedlichen Ansätze gegenüber und führt ein drittes, aufkommendes Paradigma für Morbus Ledderhose ein, das auf dem neuen Verständnis der Pathogenese basiert.

Tabelle 2: Therapeutische Modalitäten: Ein vergleichender Rahmen

Therapeutischer Aspekt	Systemische Autoimmunerkrankung (z.B. Rheumatoide Arthritis)	Morbus Ledderhose (Aktuelle Praxis)	Morbus Ledderhose (Aufkommendes Paradigma)
Primäres Ziel	Verhinderung systemischer Gewebeerstörung	Linderung lokaler Schmerzen und Drucksymptome	Stoppen der lokalen Krankheitsprogression
Therapeutisches Rational	Systemische Immunsuppression/-modulation	Adressierung lokaler Symptome	Lokale Immunmodulation
Wichtige Wirkstoffklassen	csDMARDs, bDMARDs, Kortikosteroide	Kortikosteroide, Analgetika	TNF- α -Inhibitoren
Verabreichungsweg	Systemisch (oral, intravenös, subkutan)	Lokal (Injektion, topisch, physikalisch)	Lokal (intranoduläre Injektion)
Repräsentatives Beispiel	Methotrexat (systemisch), Adalimumab (systemisch)	Triamcinolon (intranodulär)	Adalimumab (intranodulär)

3.2. Neubewertung aktueller Ledderhose-Behandlungen durch eine immunologische Linse

Betrachtet man die etablierten Therapien für Morbus Ledderhose im Lichte der immunvermittelten Pathogenese, erscheinen sie in einem neuen Kontext. Insbesondere die empirische Wirksamkeit von Kortikosteroid-Injektionen liefert einen wichtigen klinischen

Hinweis, der die immunologische Hypothese stützt.

Kortikosteroide sind potente, breit wirksame entzündungshemmende und immunsuppressive Medikamente.³³ Ihre Injektion direkt in einen Ledderhose-Knoten kann zu einer signifikanten Reduktion von Schmerz und Knotenvolumen führen.⁶ Bisher wurde dies oft als rein symptomatische Behandlung zur Linderung von "Entzündungen" im allgemeinen Sinne verstanden. Das detaillierte immunologische Bild des Morbus Dupuytren legt jedoch eine spezifischere Interpretation nahe: Die Kortikosteroide wirken, indem sie die Aktivität der T-Zellen und Makrophagen im Knoten unterdrücken und die Produktion von pro-fibrotischen Zytokinen wie TNF- α hemmen. Kliniker haben also, ohne es im Detail zu wissen, seit Jahren eine Form der unspezifischen, lokalen Immunmodulation praktiziert. Die begrenzte, aber nachweisbare Wirksamkeit dieser alten Therapie kann somit als klinische Bestätigung für die Relevanz der lokalen Immunreaktion bei der Krankheitsentstehung gewertet werden.

3.3. Die nächste Grenze: Gezielte Immunmodulation bei Fibromatosen

Die konsequente Weiterentwicklung von einer unspezifischen zu einer gezielten lokalen Immunmodulation stellt den logischen nächsten Schritt dar und wird durch bahnbrechende Forschung bei Morbus Dupuytren untermauert.

Der Meilenstein: Die RIDD-Studie: Die entscheidenden Daten für einen Paradigmenwechsel stammen aus der RIDD-Studie (Repurposing Anti-TNF for Treating Dupuytren's Disease).²⁷ Diese randomisierte, placebokontrollierte Phase-2b-Studie basierte auf der präklinischen Erkenntnis, dass TNF- α ein zentraler Treiber der Myofibroblasten-Differenzierung ist.²⁷ In der Studie wurde der TNF- α -Inhibitor Adalimumab direkt in die Knoten von Patienten mit frühem Morbus Dupuytren injiziert. Die Ergebnisse waren signifikant: Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigten die mit Adalimumab behandelten Knoten eine statistisch signifikante Abnahme der Härte und eine Reduktion der Größe im Ultraschall. Bemerkenswerterweise hielt dieser Effekt über Monate nach der letzten Injektion an, obwohl Adalimumab nur eine kurze Halbwertszeit hat, was auf eine nachhaltige Modulierung des Krankheitsprozesses hindeutet. Die Behandlung erwies sich zudem als sicher, ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.⁴²

Die RIDD-Studie ist ein wegweisender "Proof-of-Concept". Sie validiert das gesamte Modell der "lokalisierten immunvermittelten Fibrose" und zeigt einen klaren Weg für die zukünftige Therapie auf. Sie übersetzt erfolgreich ein tiefes mechanistisches Verständnis (TNF- α treibt die Fibrose an) in eine gezielte, wirksame und sichere Behandlung.

Rationale für lokale vs. systemische Therapie: Dieser Ansatz löst auch das zentrale Paradoxon der ursprünglichen Anfrage auf. Man behandelt die Erkrankung tatsächlich analog

zu anderen Autoimmunerkrankungen, indem man auf denselben immunologischen Signalweg (TNF- α) abzielt. Der entscheidende Unterschied liegt jedoch in der Applikationsform, die an die lokale Natur der Erkrankung angepasst ist. Bei benignen, aber lokal aggressiven Tumoren wie den Fibromatosen ist das Ziel eine dauerhafte lokale Kontrolle bei minimaler Morbidität.⁴⁷ Eine systemische Therapie wird nur bei fortschreitenden, inoperablen oder multifokalen Erkrankungen in Betracht gezogen, bei denen lokale Optionen versagt haben.⁴⁸ Der moderne Ansatz, selbst bei aggressiveren Fibromatosen, hat sich von der primären Operation hin zu aktiver Überwachung und medikamentöser Behandlung verschoben, was die hohen Rezidivraten und die Morbidität der Chirurgie widerspiegelt.⁵¹ Die lokale Anwendung eines potenten Immunmodulators wie Adalimumab ist daher die logische Konsequenz aus dem Verständnis der lokalen Pathogenese und dem übergeordneten Ziel, systemische Nebenwirkungen zu vermeiden.

IV. Schlussfolgerung und Expertenempfehlungen

4.1. Ein nuanciertes Urteil zur Autoimmunfrage

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Morbus Ledderhose nicht als klassische systemische Autoimmunerkrankung eingestuft werden kann. Die klinische Manifestation ist streng lokal und es fehlen die definierenden Merkmale wie systemische Entzündungen oder zirkulierende Autoantikörper. Basierend auf der überwältigenden Evidenz aus der Forschung an Morbus Dupuytren, seinem klinischen und pathologischen Pendant, sollte Morbus Ledderhose jedoch als eine **lokalisierte, immunvermittelte fibrotische Erkrankung** reklassifiziert werden. Die Pathologie wird durch eine fehlregulierte Immunantwort innerhalb der Plantarfaszie angetrieben, die durch die Infiltration von T-Zellen und Makrophagen sowie durch ein pro-inflammatorisches und pro-fibrotisches Zytokinmilieu gekennzeichnet ist. Innerhalb dieses Milieus spielt Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) eine nachweislich entscheidende Rolle bei der Induktion des fibrotischen Prozesses.

4.2. Zukünftige Forschungsrichtungen und der Weg zu pathomechanismusbasierten Behandlungen

Aus den gewonnenen Erkenntnissen leiten sich klare Empfehlungen für die zukünftige Forschung ab, um die Wissenslücken zu schließen und neue Therapien zu entwickeln:

1. **Direkte immunologische Profilierung von Ledderhose-Gewebe:** Es besteht dringender Forschungsbedarf, um zu bestätigen, dass die detaillierten immunologischen Befunde des Morbus Dupuytren auch auf den Morbus Ledderhose zutreffen. Dies erfordert die histologische Analyse von Immuninfiltraten, die Zytokin-Profilierung und die Sequenzierung der T-Zell-Rezeptoren aus Gewebeproben von Ledderhose-Knoten.
2. **Klinische Studien zur lokalen Anti-TNF-Therapie bei Morbus Ledderhose:** Die vielversprechenden Ergebnisse der RIDD-Studie bei Morbus Dupuytren legen nahe, eine analoge klinische Studie für Patienten mit schmerzhaftem Morbus Ledderhose im Frühstadium zu initiieren. Dies stellt den direktesten und aussichtsreichsten Weg zu einer auf dem Krankheitsmechanismus basierenden Therapie dar.
3. **Entdeckung von Biomarkern:** Die Forschung sollte sich auf die Identifizierung von Biomarkern (im Blut oder Gewebe) konzentrieren, die vorhersagen können, welche Patienten mit einer Erkrankung im Frühstadium am ehesten eine Progression erfahren. Dies würde eine gezieltere und frühzeitigere Intervention ermöglichen und unnötige Behandlungen vermeiden.

4.3. Klinische Implikationen und Empfehlungen für die Navigation von Behandlungsoptionen

Die Ergebnisse dieses Berichts haben direkte klinische Implikationen. Sie unterstreichen die Bedeutung der Frühdiagnose und des potenziellen Nutzens einer Intervention in der biologisch aktiven, proliferativen Phase der Erkrankung. Patienten sollten ermutigt werden, informierte Gespräche mit ihren Ärzten über die zugrunde liegende entzündliche Natur ihrer Erkrankung zu führen. Die Diskussion über Behandlungsoptionen sollte über die reine Druckentlastung hinausgehen und Therapien in Betracht ziehen, die gezielt auf diese Entzündung einwirken. Die Wahl der Therapie sollte nicht als statische Entscheidung, sondern als eine an die biologische Phase der Erkrankung angepasste Strategie verstanden werden. Die Zukunft der Behandlung des Morbus Ledderhose liegt nicht mehr allein in der mechanischen Korrektur fortgeschrittener Deformitäten, sondern in der frühzeitigen, gezielten biologischen Intervention, um die Progression der Krankheit an ihrer Wurzel zu stoppen.

Works cited

1. Morbus Ledderhose – Knoten an der Fußsohle | Liebscher & Bracht, accessed August 25, 2025, <https://www.liebscher-bracht.com/schmerzlexikon/morbus-ledderhose/>
2. Plantar fibromatosis Condition, accessed August 25, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Plantar_fibromatosis

3. Plantarfibromatose Archive - Dr.-medic Manuel Nastai, accessed August 25, 2025, <https://www.drnastai.de/tag/plantarfibromatose/>
4. Clinical, histological and therapeutic modern approach of Ledderhose disease - PubMed, accessed August 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534806/>
5. The etiology, evaluation, and management of plantar fibromatosis - PMC - PubMed Central, accessed August 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6367723/>
6. Morbus Ledderhose: Knoten und Schmerzen unter der Fußsohle - Onmeda, accessed August 25, 2025, <https://www.onmeda.de/krankheiten/morbus-ledderhose-id216486/>
7. Morbus Ledderhose: Wenn Knoten an der Fußsohle schmerzen, accessed August 25, 2025, <https://gelenk-klinik.de/fuss/morbus-ledderhose.html>
8. Plantar Fibromatosis (Ledderhose Disease): What It Is - Cleveland Clinic, accessed August 25, 2025, <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/plantar-fibromatosis-ledderhose-disease>
9. Plantar Fibromatosis - StatPearls - NCBI Bookshelf, accessed August 25, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557674/>
10. Morbus Ledderhose | ORTHO | PEDE Zentrum für Fuß und Sprunggelenk, accessed August 25, 2025, <https://www.ortho-pede.de/schwerpunkte/krankheitsbilder/morbus-ledderhose/>
11. Morbus Ledderhose (Plantarfibromatose) - medic Manuel Nastai, accessed August 25, 2025, <https://www.drnastai.de/morbus-ledderhose-plantarfibromatose/>
12. Ledderhose Disease: Pathophysiology Diagnosis and Management - PMC, accessed August 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6727448/>
13. Ledderhose's Disease: An Up-to-Date Review of a Rare Non ... - MDPI, accessed August 25, 2025, <https://www.mdpi.com/2039-7283/13/5/106>
14. Plantar Fibromatosis: Pathophysiology, Surgical and Nonsurgical Therapies - Sci-Hub, accessed August 25, 2025, <https://sci-hub.se/downloads/2019-01-22//33/carroll2018.pdf>
15. Dupuytren Contracture - StatPearls - NCBI Bookshelf, accessed August 25, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526074/>
16. Dupuytren's disease: where do we stand? - PMC - PubMed Central, accessed August 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6404791/>
17. Morbus Ledderhose: Fibromatose im Bereich der Fußsohle, accessed August 25, 2025, <https://fuss-sprunggelenk-akademie.de/fuss/morbus-ledderhose-fibromatose-im-bereich-der-fusssohle.html>
18. Wenn die Fußsohle schmerzt: Morbus Ledderhose (4/4) - Adem Erdogan, accessed August 25, 2025, <https://adem-erdogan.de/blog/fussoperationen/morbus-ledderhose-schmerzende-fusssohle/>
19. Palmar and Plantar Fibromatosis - SFA - Sarcoma Foundation of America, accessed August 25, 2025,

- <https://curesarcoma.org/sarcoma-subtypes/palmar-plantar-fibromatosis/>
20. Clinical, histological and therapeutic modern approach of Ledderhose disease, accessed August 25, 2025, https://www.researchgate.net/publication/329877051_Clinical_histological_and_therapeutic_modern_approach_of_Ledderhose_disease
 21. Palmar-Plantar Fibromatosis in Children and Preadolescents: A Clinicopathologic Study of 56 Cases With Newly Recognized Demographics and Extended Follow-Up Information | Request PDF - ResearchGate, accessed August 25, 2025, https://www.researchgate.net/publication/7737365_Palmar-Plantar_Fibromatosis_in_Children_and_Preadolescents_A_Clinicopathologic_Study_of_56_Cases_With_Newly_Recognized_Demographics_and_Extended_Follow-Up_Information
 22. Characterisation of the inflammatory response in Dupuytren's disease - Dupuytren Research Group, accessed August 25, 2025, https://dupuytren.org/DupPDFs/2016_Mayerl.pdf
 23. Characterisation of the inflammatory response in Dupuytren's disease - PubMed, accessed August 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852784/>
 24. Unraveling the signaling pathways promoting fibrosis in Dupuytren's disease reveals TNF as a therapeutic target | PNAS, accessed August 25, 2025, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1301100110>
 25. (PDF) Circulating inflammatory cytokines alter transcriptional activity within fibrotic tissue of Dupuytren's disease patients - ResearchGate, accessed August 25, 2025, https://www.researchgate.net/publication/351212428_Circulating_inflammatory_cytokines_alter_transcriptional_activity_within_fibrotic_tissue_of_Dupuytren's_disease_patients
 26. Connective Tissue Degeneration: Mechanisms of Palmar Fascia Degeneration (Dupuytren's Disease) - PMC - PubMed Central, accessed August 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4996878/>
 27. Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy for Dupuytren's Disease: A Randomised Dose Response Proof of Concept Phase 2a Clinical Trial - PMC, accessed August 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6085556/>
 28. Autoimmunerkrankung: Arten, Symptome, Ursachen, Behandlung und Diagnose, accessed August 25, 2025, <https://www.apollohospitals.com/de/diseases-and-conditions/autoimmune-disease-types-symptoms-causes-and-treatment>
 29. Autoimmunerkrankung - Wikipedia, accessed August 25, 2025, <https://de.wikipedia.org/wiki/Autoimmunerkrankung>
 30. Autoimmunkrankheiten | Gesundheitsportal, accessed August 25, 2025, <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/immunsystem/autoimmunerkrankungen/was-ist-das.html>
 31. Was ist eine Autoimmunerkrankung? - AOK, accessed August 25, 2025, <https://www.aok.de/pk/magazin/koerper-psyche/immunsystem/was-ist-eine-autoimmunerkrankung/>
 32. Fibromatosen an Hand und Fuß: unzureichende Wissenslage zur ..., accessed August 25, 2025,

https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_94659.html

33. (PDF) Flanagan et al. Intralesional fenestration and corticosteroid injection for symptomatic Ledderhose disease of the foot. two case reports - ResearchGate, accessed August 25, 2025,
https://www.researchgate.net/publication/351127102_Flanagan_et_al_Intralesional_fenestration_and_corticosteroid_injection_for_symptomatic_Ledderhose_disease_of_the_foot_two_case_reports
34. Plantar Fibromatosis - Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders - Merck Manuals, accessed August 25, 2025,
<https://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/foot-and-ankle-disorders/plantar-fibromatosis>
35. Dupuytren's Disease - Dupuytren's Contracture - OrthoInfo - AAOS, accessed August 25, 2025,
<https://orthoinfo.aaos.org/en/diseases--conditions/dupuytren-s-disease/>
36. Schmerzen an der Fußsohle (Plantarfasziitis | Morbus Ledderhose) - Orthopädie Berlin Mitte, accessed August 25, 2025,
<https://www.orthopaedie-berlin-mitte.de/diagnose-assistent/plantar-faseiitis/>
37. HT21-01 - Strahlentherapie bei Fibromatosen - Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht - Version 1.0 - IQWiG, accessed August 25, 2025,
https://www.iqwig.de/download/ht21-01_strahlentherapie-bei-fibromatosen_da-v_hta_v1-0.pdf
38. Morbus Dupuytren / Ledderhose | STZ Freiburg - Zentrum für Strahlentherapie, accessed August 25, 2025,
<https://www.stz-fr.de/cms/behandlungsangebot/strahlentherapie-gutartig-entzuendlich/dupuytren-ledderhose/>
39. Autoimmunerkrankungen - Therapie | MSD-Gesundheit Schweiz, accessed August 25, 2025,
<https://www.msd-gesundheit.ch/de/immunologie/autoimmunerkrankungen-therapieoptionen>
40. Ultrasound guided corticosteroid injection for plantar fasciitis: randomised controlled trial, accessed August 25, 2025,
<https://www.bmj.com/content/344/bmj.e3260>
41. The effectiveness of corticosteroid injection in the treatment of plantar fasciitis - The Chartered Society of Physiotherapy, accessed August 25, 2025,
https://www.csp.org.uk/system/files/documents/2019-06/the_effectiveness_of_corticosteroid_injection_in_the_treatment_of_plantar_fasciitis.pdf
42. RIDD - Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, accessed August 25, 2025,
<https://www.ndorms.ox.ac.uk/octru/trials-portfolio/trials-in-closure/ridd>
43. Treatments for early-stage Dupuytren's disease: an evidence-based approach - PMC, accessed August 25, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9996772/>
44. Breakthrough in treatment for Dupuytren's disease - University of Oxford, accessed August 25, 2025,

<https://www.ox.ac.uk/news/2022-05-03-breakthrough-treatment-dupuytren-s-disease>

45. Trial shows the efficacy of anti-TNF drug for patients with early-stage Dupuytren's disease, accessed August 25, 2025, <https://www.news-medical.net/news/20220430/Trial-shows-the-efficacy-of-anti-TNF-drug-for-patients-with-early-stage-Dupuytren-s-disease.aspx>
46. Repurposing anti-TNF for treating Dupuytren's disease - NHS Health Research Authority, accessed August 25, 2025, <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/repurposing-anti-tnf-for-treating-dupuytren-s-disease/>
47. Desmoid: the role of local therapy in an era of systemic options - PubMed, accessed August 25, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760919/>
48. Activated Signaling Pathways and Targeted Therapies in Desmoid-Type Fibromatosis: A Literature Review - Frontiers, accessed August 25, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00397/full>
49. Systemic treatment preferences for patients with advanced desmoid-type fibromatosis (DF) in Europe. - ASCO, accessed August 25, 2025, <https://www.asco.org/abstracts-presentations/ABSTRACT182882>
50. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatoses (desmoid tumors), accessed August 25, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2925106/>
51. Fibromatosis: Where are we now? - SciELO SA, accessed August 25, 2025, https://scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1681-150X2012000300007
52. Current Treatment Concepts for Extra-Abdominal Desmoid-Type Fibromatosis: A Narrative Review - MDPI, accessed August 25, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/2/273>

Zweiter Artikel: gpt 5 pro mit "deep research":

Autoimmunhypothese und Therapieansätze bei Morbus Ledderhose

Einleitung

Morbus Ledderhose (plantare Fibromatose) ist eine seltene, gutartige Bindegewebserkrankung, bei der es zu knotigen Fibrosen in der Plantarfaszie des Fußes kommt. Klinisch äußert sich die Erkrankung durch derbe, teils schmerzhafte Knoten an der Fußsohle, die mit der Zeit größer werden und die Gehfunktion beeinträchtigen können. Morbus Ledderhose wird auch als „Dupuytren des Fußes“ bezeichnet, da er pathogenetisch mit der Dupuytren-Kontraktur der Hand verwandt ist [mdpi.com](https://www.mdpi.com). Wie bei Dupuytren und der verwandten Induratio penis plastica (Morbus Peyronie) handelt es sich um eine lokalisierte Fibromatose, also eine

überschießende Kollagen- und Fibroblastenproliferation ohne malignes Potentialmdpi.com. Die **Ursachen (Ätiologie)** sind bislang nicht vollständig geklärt. Es existiert jedoch ein multifaktorielles Risikoprofil: Beschrieben wurden Zusammenhänge mit wiederholten Mikrotraumata, Diabetes mellitus, chronischem Alkoholabusus, Epilepsie (bzw. Langzeitbehandlung mit Antikonvulsiva) sowie genetischen Faktorenmdpi.comdupuytren.org. Morbus Ledderhose tritt häufiger bei Männern mittleren Alters auf und koexistiert nicht selten mit Dupuytren-Kontrakturen der Hand oder Peyronie-Plaques (Hinweis auf eine genetische Veranlagung)mdpi.comdupuytren.org. Auffällig ist zudem die Assoziation mit einigen systemischen Krankheiten: So zeigen einige Studien eine Häufung bei Diabetes-Patientendupuytren.org, während umgekehrt Dupuytren/Ledderhose bei Patienten mit rheumatoider Arthritis deutlich seltener als in der Normalbevölkerung beobachtet wurdedupuytren.org. Diese Beobachtung wirft die Frage auf, ob es sich bei der plantaren Fibromatose (zumindest teilweise) um eine **Autoimmunerkrankung** oder immunvermittelte Erkrankung handelt, oder ob andere Mechanismen (z. B. gestörte Wundheilung, genetische Fibrose-Neigung) im Vordergrund stehen. Im Folgenden wird der aktuelle wissenschaftliche Stand zur Pathogenese von Morbus Ledderhose dargestellt – mit besonderem Fokus darauf, welche **Hinweise für oder gegen eine autoimmune Genese** vorliegen – und diskutiert, inwieweit **Therapieansätze aus dem Spektrum der Autoimmunerkrankungen** (Immunsuppressiva, Biologika) bei Morbus Ledderhose zur Anwendung kommen und welchen Erfolg sie zeigen.

Pathogenese: Immunologische Hypothese vs. andere Faktoren

Histopathologisch zeigt der Ledderhose-Knoten eine fibroblastische Wucherung mit Kollagenablagerung, analog den Dupuytren-Knoten in der Handmdpi.com. Die Entstehung wird als gestörtes regulatorisches Gleichgewicht im Bindegewebe diskutiert. Zwei Erklärungsansätze stehen im Fokus: (1) eine abnorme Wundheilungsreaktion mit fibroproliferativer Überaktivität und (2) eine fehlgeleitete Immunreaktion (Autoimmunmechanismus), die zu chronischer Entzündung und Fibrose führtarthritis-research.biomedcentral.comarthritis-research.biomedcentral.com. In der Literatur wurden hierzu sowohl **immunologische Befunde** als auch **klassische Risikofaktoren** beschrieben. Die Tabelle unten fasst wichtige Belege *für* eine autoimmune Beteiligung und *gegen* eine autoimmune Genese zusammen:

Hinweise auf eine autoimmune Beteiligung (Morbus Ledderhose/Dupuytren)

Argumente gegen eine primär autoimmune Genese

Immunzell-Infiltration in den

Fibrom-Knoten: In Dupuytren- und Ledderhose-Gewebe finden sich vermehrt Entzündungszellen (u. a. T-Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) [arthritis-research.biomedcentral.com](http://arthritis-research.biomedcentral.com/arthritis-research.biomedcentral.com) arthritis-research.biomedcentral.com. Insbesondere aktivierte T-Helferzellen (HLA-DR⁺ T-Zellen) sind deutlich erhöht, bei Patienten mit kombinierter Hand- und Fußfibromatose noch ausgeprägter dupuytren.org dupuytren.org. Auch eine Veränderung der B-Zell-Population wurde festgestellt dupuytren.org. Diese Befunde sprechen für eine immunvermittelte Pathogenese.

Autoantikörper gegen Kollagen: Bei Dupuytren-Patienten wurden vermehrt zirkulierende Autoantikörper gegen Kollagen nachgewiesen. In einer Studie zeigten ~69 % der Patienten IgG-Antikörper gegen mind. einen Kollagen-Typ (I–IV), verglichen mit 28 % bei gesunden Kontrollen dupuytren.org. Besonders Anti-Typ-III-Kollagen war häufig erhöht dupuytren.org. Dies könnte auf eine Autoimmunreaktion gegen Bindegewebsbestandteile hinweisen.

Risikoprofil weist auf andere Auslöser hin: Viele assoziierte Faktoren sind nicht typisch für Autoimmunerkrankungen, sondern deuten auf mechanische oder metabolische Ursachen: z. B. chronische Mikrotraumen (manuelle Arbeit, Barfußlaufen), **Nikotin- und Alkoholkonsum** (führt zu Mikroangiopathie und oxidativem Stress) dupuytren.org dupuytren.org, sowie **Diabetes mellitus**. Letzterer wird teils als „Autoimmunassoziation“ gewertet (v. a. Typ-1-Diabetes) dupuytren.org, doch tritt die Fibromatose auch bei Typ-2-Diabetikern vermehrt auf mdpi.com, was eher auf metabolische Faktoren (AGEs, Durchblutung) hinweist.

Fehlende systemische Autoimmun-Marker:

Abgesehen von Antikörpern gegen Kollagen (die nicht routinemäßig bestimmt werden), fehlen bei Morbus Ledderhose typische Autoantikörper (wie z. B. Rheumafaktoren, ANA bei Kollagenosen) und systemische Entzündungszeichen. Die Erkrankung bleibt auf die Faszie begrenzt und verursacht keine systemischen Symptome – untypisch für klassische Autoimmunerkrankungen.

Genetische und HLA-Aspekte:

Familiäre Häufungen legen eine genetische Komponente nahe. In drei untersuchten Familien mit Dupuytren und Peyronie zeigte sich ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster; auffällig war, dass die meisten betroffenen Familienmitglieder **HLA-B27-positiv** warendupuytren.org. Auch bestimmte HLA-DR-Allele wurden mit Dupuytren in Verbindung gebrachtdupuytren.org. Diese Assoziationen im Histokompatibilitätskomplex deuten auf eine Beteiligung des Immunsystems hin.

Wirksamkeit immunmodulatorischer Therapien: Das Ansprechen von Dupuytren/Ledderhose-Knoten auf immunaktive Therapien untermauert die Immunhypothese.

Kortikosteroid-Injektionen können die Knoten temporär verkleinerndupuytren.org. Eine Pilotstudie berichtete über Rückbildungstendenz von Dupuytren-Knoten unter **Interferon-γ** (anti-fibrotischer Immunmodulator)dupuytren.org. Jüngst zeigte sich in einer kontrollierten Studie, dass **Anti-TNF-α-Biologika** (Adalimumab) frühzeitige Dupuytren-Knoten signifikant **weicher und kleiner** machenox.ac.uk.

Rheumatoide Arthritis als negativer Prädiktor:

Mehrere Untersuchungen berichten, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) überraschend selten Dupuytren/Ledderhose entwickelndupuytren.org. RA-Patienten weisen sogar eine geringere Dupuytren-Prävalenz auf als gesunde Kontrollen (OR ca. 0,5)dupuytren.orgdupuytren.org. Mögliche Erklärung ist eine **gegenteilige Immunmechanismus**: RA ist eine systemische Autoimmunentzündung, die entweder protektiv wirkt oder – wahrscheinlicher – durch immunsuppressive Dauertherapie (z. B. Methotrexat, TNF-Hemmer) die Fibroblasten-Proliferation unterdrückt. Dieses Phänomen spricht dagegen, dass bei unbehandelten Ledderhose-Patienten eine starke systemische Autoimmunreaktion vorliegt.

Alternativhypothese „Wundheilungsstörung“:

Viele Experten sehen Dupuytren/Ledderhose primär als fibroproliferative Wundheilungsstörung. Kleine Verletzungen oder Ischämien könnten eine überschießende Fibroblasten-Aktivierung triggern, ohne dass ein Autoantigen benötigt wirdarthritis-research.biomedcentral.comarthritis-research.biomedcentral.com. Diese Theorie wird durch lokale Faktoren (Trauma, Hypoxie bei Nikotin-/Alkoholkonsumdupuytren.orgdupuytren.org) gestützt. Die gefundenen Immunzellen im Gewebe könnten sekundär durch Gewebeschäden rekrutiert werden, also eine *Folge* der Fibrose sein statt ihre Ursache. Zudem lässt sich die unterschiedliche Lokalisation (Hand vs. Fuß) – trotz gleicher Histologie – eher durch mechanische Belastungsunterschiede als durch systemische Autoimmunfaktoren erklärendupuytren.orgdupuytren.org.

Zusammengefasst: Es gibt klare Anzeichen, dass das Immunsystem an der Entstehung der plantaren Fibromatose beteiligt ist – insbesondere lokale Entzündungsreaktionen mit Aktivierung von T-Zellen und Autoantikörpern gegen Kollagendupuytren.org. Dies rechtfertigt die Einstufung als *mögliche* (lokale) Autoimmunerkrankung oder zumindest immunvermittelte Fibrose. Andererseits fehlen typische systemische Autoimmun-Merkmale und viele Befunde lassen sich auch durch nicht-immunologische Mechanismen erklären. In der Fachliteratur wird Morbus Ledderhose daher eher als multifaktorielle Fibroseneigung betrachtet, bei der Immunreaktionen *eine Rolle* spielen, aber nicht alleinige Ursache sindarthritis-research.biomedcentral.com. Die aktuelle Datenlage spricht dafür, dass ein Zusammenwirken von genetischer Disposition, Umweltfaktoren (z. B. Trauma, Stoffwechsel)

und lokaler Fehlregulation der Immunantwort die Fibromatose antreibt.

Immunmodulatorische Therapieansätze bei Morbus Ledderhose

Die Therapie der Ledderhose-Erkrankung richtet sich primär nach dem **Beschwerdebild**. Viele Fälle können konservativ behandelt werden, z. B. mit Einlagen, Physiotherapie und Schmerztherapie. Bei progredienten oder schmerzhaften Knoten kommen verschiedene **nicht-chirurgische Maßnahmen** zum Einsatz, darunter Strahlentherapie, Stoßwellentherapie, enzymatische Kollagenauflösung (Kollagenase-Injektion) und medikamentöse Ansätze mdpi.comshock-wave-therapy-london.co.uk. Da Ähnlichkeiten zu entzündlichen bzw. immunvermittelten Erkrankungen bestehen, wurde auch erprobt, Therapien **analog zu Autoimmunerkrankungen** einzusetzen – vor allem **Immunsuppressiva und Biologika**, die auf die immunologische Komponente abzielen. Im Folgenden sind solche Ansätze und ihr Erfolg aufgeführt:

- **Kortikosteroid-Injektionen:** Lokale Glukokortikoidinjektionen in oder an Ledderhose-Knoten werden seit Langem verwendet. Sie zielen darauf ab, die **Entzündungsreaktion** und Fibroblastenaktivität zu hemmen. Berichte zeigen, dass Hochdosis-Steroidinjektionen die Knoten **weichmachen und teils verkleinern** können dupuytren.org, was oft zu vorübergehender Schmerzlinderung führt. Dieser Effekt ist jedoch meist zeitlich begrenzt, da die Fibrose progressiv weiterlaufen kann, sobald die Steroidwirkung nachlässt. Dennoch stellen Cortison-Injektionen eine einfache, kurzfristig wirksame Option dar, insbesondere bei kleineren, schmerzhaften Knoten.
- **Interferon- γ :** Interferon gamma (IFN- γ) ist ein Zytokin mit immunmodulatorischen und anti-fibrotischen Eigenschaften. In einer offenen Pilotstudie wurde IFN- γ in Dupuytren-Knoten injiziert, was zu einer **Abschwächung der fibrotischen Veränderungen** führte dupuytren.org. Der rationale Hintergrund: IFN- γ bremst die Kollagensynthese und kann myofibroblastäre Zellen inaktivieren. Obwohl diese Therapie nicht breit etabliert ist, deuten die Ergebnisse an, dass die **Modulation der lokalen Immunantwort** (hier durch ein fibrosehemmendes Zytokin) positive Effekte auf das Krankheitsgeschehen haben kann.
- **TNF- α -Inhibitoren (Biologika):** Tumornekrosefaktor- α spielt eine Rolle in Entzündungs- und Fibroseprozessen. Ein wegweisender neuer Ansatz besteht darin, **Biologika aus der Rheumatherapie** einzusetzen, insbesondere TNF- α -Blocker. In einer placebokontrollierten Phase-2-Studie (Rheumatology Oxford 2022) erhielt eine Gruppe von Patienten mit frühem Dupuytren-Knoten vier intraläsionale Injektionen des TNF-Hemmers **Adalimumab** über 9 Monate. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante **Reduktion der Knotengröße und -härte** in der Adalimumab-Gruppe gegenüber Placebo ox.ac.uk. Der Effekt hielt über den Behandlungszeitraum an und deutet auf eine nachhaltige Abschwächung der Fibrose hin. Nebenwirkungen traten kaum auf ox.ac.uk. Diese vielversprechenden Ergebnisse lassen sich prinzipiell auf Morbus Ledderhose übertragen, da die Pathophysiologie analog ist. Entsprechend wird

diskutiert, TNF-Inhibitoren auch für symptomatische Ledderhose-Knoten einzusetzen, vor allem um eine frühzeitige Progredienz zu bremsen. Noch ist dies experimentell – Adalimumab ist (Stand 2025) nicht offiziell für Ledderhose zugelassen –, doch die **Ansprechraten bei Dupuytren** belegen den immunologischen Therapieansatz.

- **Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Sorafenib):** Ein weiterer moderner Ansatz ist die Verwendung von medikamentösen **Antifibrotika**, die intrazelluläre Signalwege in Fibroblasten blockieren. Sorafenib, ein oraler Multikinasehemmer (u. a. gegen PDGF-Rezeptoren und andere Wachstumsfaktorsignale), ist eigentlich ein Krebsmedikament, wurde aber in Einzelfällen bei aggressiver Fibromatose getestet. Eine Fallserie 2022 berichtete von *fünf Patienten* mit fortgeschrittenem Dupuytren- und Ledderhose-Leiden, die außerhalb anderer Therapiemöglichkeiten Sorafenib erhielten. **Alle 5 Patienten zeigten objektive Verbesserungen**, d. h. eine **Verkleinerung der fibromatösen Masse** und/oder Abschwächung der Knoten, allerdings bei Auftreten der erwartbaren Nebenwirkungen (z. B. Hautausschläge, Fatigue)pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. Dies zeigt, dass gezielte Hemmung von Wachstums- und Fibrose-Signalen das Krankheitsgewebe zurückdrängen kann. Da Sorafenib erhebliche systemische Nebenwirkungen hat, kommt es nur in Ausnahmefällen zum Einsatz (etwa bei multiplen rezidivierenden Knoten). Ähnlich wurde in vitro und in Fallberichten der Einsatz von **Imatinib** (einem gegen PDGF/c-Kit gerichteten Tyrosinkinasehemmer) diskutiertmdpi.com, wobei die Evidenz hier noch sehr gering ist.
- **Antiestrogene (Tamoxifen):** Tamoxifen, ein selektiver Estrogenrezeptor-Modulator, wird typischerweise in der Onkologie eingesetzt, hat aber auch anti-fibrotische Effekte (u. a. Hemmung der TGF- β -Produktion). Da TGF- β ein Schlüsselfaktor in der myofibroblastären Aktivierung ist, wurde Tamoxifen als *Off-Label*-Therapie bei Dupuytren/Ledderhose ins Gespräch gebracht. Eine Arbeitsgruppe untersuchte Tamoxifen **in vitro an Fibroblastenkulturen** aus Ledderhose-Gewebe und fand eine Reduktion der Kollagenproduktionsciedirect.compmc.ncbi.nlm.nih.gov. Klinische Erfahrungsberichte deuten an, dass eine längerfristige Tamoxifen-Einnahme das Wachstum von Ledderhose-Knoten verlangsamen könnte. Allerdings ist die Datenlage begrenzt und Tamoxifen kann systemische Nebenwirkungen (Wechseljahres-Symptome, Thromboserisiko) verursachen, weshalb es derzeit keine Standardtherapie ist – eher ein experimenteller Ansatz bei therapieresistenten Verläufen.

Hinweis: Klassische systemische Immunsuppressiva aus der Rheumatologie (z. B. Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin) spielen in der Behandlung des Morbus Ledderhose bislang *keine* Rolle. In der Literatur finden sich keine qualitativ hochwertigen Studien, die einen Benefit solcher Dauertherapien belegen. Das dürfte damit zusammenhängen, dass die plantare Fibromatose eine lokal begrenzte Erkrankung ist und systemische Immunsuppressiva wegen ihres Nebenwirkungsprofils nicht gerechtfertigt wären, solange kein entzündlich-systemischer Verlauf vorliegt.

Fazit

Morbus Ledderhose ist eine komplexe fibrosierende Erkrankung der Plantarfaszie mit

ungeklärter Genese. **Autoimmunologische Aspekte** – wie lokalisierte Immunzellinfiltration und Autoantikörper gegen Bindegewebe – deuten darauf hin, dass fehlgeleitete Immunprozesse die Fibroblastenproliferation anfeuern dupuytren.org. Gleichzeitig unterscheidet sich Morbus Ledderhose in wichtigen Punkten von klassischen Autoimmunerkrankungen, da keine systemische Immunreaktion nachweisbar ist und Faktoren wie Trauma und Stoffwechselstörungen offenbar maßgeblich beitragen. Der aktuelle wissenschaftliche Stand spricht für ein multifaktorielles Geschehen: eine genetische Veranlagung zur überschießenden **Fibrose** trifft auf auslösende Umweltfaktoren, wobei das Immunsystem als Vermittler dieser pathologischen Wundheilungsreaktion fungiert.

Therapeutisch werden zunehmend **immunmodulatorische Strategien** erprobt, inspiriert von Behandlungen autoimmuner Erkrankungen. Insbesondere **intraläsionale Biologika** (z. B. TNF- α -Inhibitoren) haben in Studien vielversprechende antifibrotische Effekte gezeigt ox.ac.uk ox.ac.uk. Auch **Kortisoninjektionen** und experimentelle Ansätze wie **Interferon- γ** und **Kinase-Inhibitoren** können das Knotenwachstum vorübergehend bremsen dupuytren.org dupuytren.org. Dennoch gilt: Die **Standardtherapie** der plantaren Fibromatose bleibt stadienabhängig und symptomorientiert – von konservativen Maßnahmen bis zur Operation bei fortgeschrittener Kontraktur. Immunbasierte Therapien stehen (noch) am Anfang; sie könnten aber in Zukunft, basierend auf weiteren Forschungsdaten, Einzug in die Behandlungsleitlinien halten, falls sich deren Wirksamkeit und Sicherheit weiter bestätigen lassen. Insgesamt trägt die Erforschung der autoimmunen Komponenten von Morbus Ledderhose dazu bei, neue **zielgerichtete Therapien** zu entwickeln und möglicherweise das Fortschreiten dieser belastenden Erkrankung aufzuhalten.

Quellen: Die Ausführungen stützen sich auf aktuelle Fachliteratur und Studienergebnisse, u. a. Übersichtsarbeiten und Originalarbeiten zu Pathogenese und Therapie der Dupuytren-/Ledderhose-Erkrankung mdpi.com dupuytren.org ox.ac.uk ox.ac.uk, immunhistochemische Befunde dupuytren.org dupuytren.org sowie neuere klinische Studien zu immunmodulatorischen Therapien dupuytren.org dupuytren.org. Diese belegen die genannten Zusammenhänge und Therapieeffekte im Detail