

Diplomarbeit

**EVIDENZ ZUR BEHANDLUNG DER
DUPUYTREN'SCHEN KONTRAKTUR MITTELS
XIAPEX®: EINE ANALYSE DER REZENTEN
LITERATUR**

eingereicht von

Valentin Sebastian Bachler

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive
Chirurgie**

unter der Anleitung von

Herrn Univ.-Prof. Dr.med. MSc. Lars-Peter Kamolz

Graz, am 1.9.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 1.9.2017

Valentin Sebastian Bachler eh.

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle in erster Linie meinen Eltern, Frau Mag. Sigrid Bachler-Waas und Herrn Viktor Bachler danken, zum einen für das Ermöglichen des langen Weges bis hin zu einem Universitätsstudium, und zum anderen für den Zuspruch und die Hilfsbereitschaft während der vergangenen zwölf Semester Humanmedizin.

Im Besonderen möchte ich meiner liebevollen Freundin Frau Verena Feuchter, die nahezu den gesamten Weg des Studiums gemeinsam mit mir gegangen ist, danken. Oft genug erlebten wir mühsame, aber in der Mehrzahl doch schöne Momente im Studium gemeinsam.

Mein besonderer Dank gilt nicht zuletzt Herrn Univ.-Prof. Dr. Lars-Peter Kamolz für seine Anregungen und Kritiken zu meiner Arbeit, sowie für seine unermüdliche Geduld in allen Fragen.

Zusammenfassung

Hintergrund der Arbeit

Seit dem Jahr 2011 erweitert ein innovatives, hochwirksames Präparat das Therapieregime der Dupuytren'schen Kontraktur. Rund sechseinhalb Jahre später ist eine rege Verbreitung von Xiapex® in der klinischen Praxis zu konstatieren. Die Studienlage zu dieser minimalinvasiven Therapie ist in wesentlichen Fragen wie etwa der Patientensicherheit und Wirksamkeit gut durch hochevidente Publikationen untermauert. Ebenso sind mittlerweile die ersten Ergebnisse zum Langzeitoutcome, respektive der Rezidivrate publiziert. Wenngleich zentrale Fragen durch valide Daten abgesichert zu sein scheinen, bestehen noch zahlreiche offene Diskussionspunkte welche durch Studien bis dato nur unzureichend abgedeckt werden. Durch die Auswertung, Indexierung zu Evidenzlevel, und Diskussion des Publikationsbestands soll möglichst objektiv der Ist-Zustand an Literatur zu Xiapex® erfasst werden, um daraus Schlüsse zu möglichen zukünftigen Forschungsfragen abzuleiten.

Methode

Das Studiendesign ist eine Literaturrecherche. Ziel der Arbeit ist es in einem ersten Teil durch grundlegende, gesicherte Erkenntnisse zum Mb. Dupuytren und seinen Therapieoptionen eine thematische Einleitung zu schaffen. Im zweiten Teil dieser Arbeit soll eine strukturierte Analyse rezenter Publikationen ab den Jahren der Zulassung von Xiapex® (2011), beziehungsweise dem US. Pendant Xiaflex® (2010) den Publikationsbestand an Originalarbeiten (Primärliteratur) aufzeigen, wobei der Schwerpunkt hier auf der Erarbeitung einer Conclusio der jeweiligen Publikation, sowie der Zuweisung der Publikation zu einem therapeutischen Evidenzlevel liegt.

Ergebnisse

65 Publikationen wurden ausgewertet, wovon bei 55 Arbeiten eine Zuordnung zu einem therapeutischen Evidenzlevel möglich war. Hohe Evidenzen (Evidenzlevel I und II) sind zum Ergebnis, dass Xiapex® effektiv und sicher ist vorhanden.

Ebenso ist die hohe bis sehr hohe Patientenzufriedenheit durch hohe Evidenzlevel untermauert. Daten zum Langzeitoutcome sind bis zu einem Follow-up von fünf Jahren mit einer guten Studienlage verfügbar, zu längere Beobachtungszeiträumen ist die Evidenz ungenügend. Vergleichende Studien zwischen Xiapex® und etablierten Standardverfahren wie der (partiellen) Fasziektomie oder der perkutanen Nadelfasziotomie hinsichtlich des Outcomes, der Rate an unerwünschten Nebenwirkungen und der Patientenzufriedenheit sind zahlreich vorhanden, über alle Evidenzlevel hinweg.

Conclusio

Einigkeit besteht zwischen den Autoren, dass Xiapex® eine effektive und sichere Therapieoption für die Dupuytren'sche Kontraktur ist. Milde und moderate unerwünschte Nebenwirkungen sind regelhaft zu erwarten, dennoch ist Patientenzufriedenheit hoch. Schwerwiegende Komplikationen sind selten, wobei die Rate an Beugesehnenverletzungen signifikant höher ist verglichen mit der Fasziektomie. Diese Erkenntnisse sind durch Studien mit großen Fallzahlen und hohen Evidenzleveln gut untermauert. Hochevidente Arbeiten zum Langzeitoutcome fehlen. Divergierende Meinungen werden von den Autoren zu chirurgischen Folgeeingriffen nach initial mit Xiapex® behandelten Läsionen vertreten. Die Studienlage hierzu ist unzureichend, die Fragestellung jedoch von praktisch klinischen Interesse bei der Behandlung eines Rezidivs.

Abstract

Background

Since the year 2011 an innovative, highly effective pharmaceutical substance has expanded the treatment regimen of Dupuytren's contracture. About six and a half years later, Xiapex® has been widely used in clinical practice. The study of this minimally invasive therapy is well supported by important questions such as patient safety and efficacy. The first results of the long-term outcome and the recurrence rates, respectively, have already been published. Even though the central question seem to be safeguarded by valid data, there are still numerous open discussion points which are insufficiently covered by studies.

Methods

The study design is literature research. The first part of this thesis will be a general introduction in the disease of Mb. Dupuytren and its therapeutical options. Furthermore, a structured analysis of recent publications about Xiapex® (2011) and the US. pendant Xiaflex® (2010), published since their approval 2011 and 2010, should be performed. The main aim will be to elaborate their conclusions as well as to dedicate them to a therapeutic level of evidence.

Results

55 out of 65 publications show therapeutic levels of evidence. High levels (I and II) and high patient satisfaction prove the efficiency and security of Xiapex®. There are sufficient data for a long-term outcome up to five years and numerous comparative studies between Xiapex® and standard procedures like partial fasciectomy or needle aponeurotomy according to outcome, adverse side effects and patient satisfaction.

Conclusion

The Authors agree on Xiapex® as an effective and secure therapeutic option for Dupuytren's contracture. Moderate side effects are common, but patient satisfaction is high. Severe complications are rare, but there are more bow long injuries than after fasciectomy. High evidence for long-term outcome is still missing.

Gleichheitsgrundsatz

In der vorliegenden Arbeit wurde zugunsten der Lesbarkeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Ich möchte jedoch ausdrücklich festhalten, dass sich das in der Arbeit verwendete generische Maskulinum gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht und in keiner Weise eine diskriminierende Konnotation hat.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract	V
Gleichheitsgrundsatz.....	VI
Inhaltsverzeichnis.....	VII
Glossar und Abkürzungen	X
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XVI
1 Heranführung an das Thema	1
1.1 Die Handchirurgie als multidisziplinäre Spezialisierung.....	1
1.2 Ein historischer Überblick über die Entwicklung der Handchirurgie	2
1.3 Die Definition des Morbus Dupuytren	5
1.4 Die Epidemiologie	6
1.5 Das geographische Verteilungsmuster als Ausdruck des Stellenwertes der Populationsgenetik.....	10
1.6 Krankheitsverlauf und Klassifikationen.....	12
1.6.1 Klassifikation nach TUBIANA.....	15
1.6.2 Klassifikation nach HUESTON.....	21
1.6.3 Klassifikation nach dem „Revised- Tubiana-staging system“	24
1.6.4 Alternative Beurteilungssysteme und ihre Limitationen	26
1.6.4.1 DASH-Score	26
1.6.4.2 MHQ- Score.....	27

1.7 Die anatomischen Grundlagen der Hand	28
1.7.1 Knochen	28
1.7.2 Gelenke und Bänder	31
1.7.3 Muskulatur und Sehnen	34
1.7.4 Gefäß - und Lymphgefäßversorgung der Hand	41
1.7.5 Nerven	43
1.8.2 Die spezielle Anatomie der Hohlhand bei operativen Zugängen	45
1.8.2 Zirkulärer metacarpophalangealer Halteapparat (ZANCOLLI- Komplex) ..	48
1.8.3 Vincula tendineum	49
1.9 Überblick der Therapieoptionen nach Erkrankungsstadium	50
1.9.1 Einflussfaktoren auf die Wahl der Therapie	50
1.9.2 Empfehlungen der „Deutschen Dupuytren- Gesellschaft“	51
1.10 Operative Therapie	52
1.10.1 Vorstellung der Techniken mit ihrem Outcome	52
1.10.2 Komplikationen und Outcome	59
1.10.3 Behandlungsalternativen und deren Outcome	61
1.11. Infiltrationstherapie mit Kollagenasen	62
1.11.1. Kollagenase Clostridium histolyticum (CCH)	62
1.11.2 Die Präparate Xiapex® und Xiaflex®	63
1.11.3 Infiltrationstechnik	64
1.11.4 Strangbrechung	67
1.11.5 Nebenwirkungen	68
1.11.6 Outcome und Rezidivrate	69
1.11.7 Kontraindikationen	71
1.12. Evidenzlevel in der Medizin	71
2 Zielsetzung	72

2.1 Zielsetzung der Arbeit	72
2.2 Neuigkeitswert der Arbeit	73
3 Material und Methoden	73
3.1 Studiendesign.....	73
3.2 Datenerhebung.....	74
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche	74
3.2.2 Datenerhebung für die Literaturrecherche	75
3.3 Methoden zur Analyse der erhobenen Daten	75
3.3.1 Verwendet Software	75
3.3.2 Statistische Verfahren.....	75
4 Ergebnisse	76
4.1 Auswertung Literatur	76
4.1.1 Überblick	76
4.1.2 Strukturierte Analyse der Publikationen	79
5 Diskussion	127
5.1 Evidenzen zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mittels Xiapex®.....	127
5.2 Methodische Schwächen	136
6 Conclusio	137
7 Literaturverzeichnis	139

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae (lat. Plural)
Art.	Articulatio
CCH	Collagenase clostridium histolyticum
DD	Dupuytren's disease (Mb. Dupuytren)
DASH	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand
DIP	Articulatio interphalangealis distalis
dist.	Distal
EU	Europäische Union
et al.	Et alii (lat. und andere)
FDA	Food and Drug Administration
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta (lat. Plural)
M.	Musculus
Mm.	Musculi (lat. Plural)
Mb.	Morbus
MCP	Articulatio metacarpophalangea
MHQ	Michigan Hand Outcomes Questionnaire
mL	Milliliter
N.	Nervus
Nn.	Nervi (lat. Plural)
PEM	Patient Evaluation Measure
Proc.	Processus
prox.	Proximal
PIP	Articulatio interphalangealis proximalis
PNF	Perkutane Nadel Fasziotomie
R.	Ramus
Rr.	Rami (lat. plural)
ROM	Range of motion
TFCC	Triangular fibrocartilage complex
Vv.	Venae (lat. Plural)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz des Mb. Dupuytren nach Altersgruppen, aus: (10).....	7
Abbildung 2: Prävalenz des Mb. Dupuytren im Tubiana- Stadium 1 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, aus: (8)	8
Abbildung 3: Prävalenz des Mb. Dupuytren für das Tubiana- Stadium 2 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, aus: (8).....	9
Abbildung 4: Schematisierte makroskopische und histologische Gegenüberstellung der physiologischen Anatomie der Hand im Vergleich zur Pathophysiologie beim Mb. Dupuytren, aus:(18).....	14
Abbildung 5: Schematische Abbildung der Stadien der Beugedeformitäten mit korrekter Messung des Kontrakturwinkels, aus: (19).....	16
Abbildung 6: Kontrakturstadien des ersten Interdigitalraumes, aus: (19).....	18
Abbildung 7: Kontrakturstadien des Daumens, aus: (19)	19
Abbildung 8: Stadium 2 Kontraktur des Ringfingers einer rechten Hand, aus: (19).....	20
Abbildung 9: Anzahl an Diathese-Faktoren in Abhängigkeit zur vorhergesagten Rezidivwahrscheinlichkeit in Prozent, aus:(23)	24

Abbildung 10: Korrelation zwischen dem „Original Tubiana Staging“ und dem „Revised Tubiana’s Staging System“, aus:(22)	26
Abbildung 11: Rechtes Handskelett. Palmaransicht, aus: (29).....	30
Abbildung 12: Gelenke der rechten Hand. Dorsalansicht, aus: (29) ..	33
Abbildung 13: Sehnen- Bandapparat am Mittelfinger, aus: (29).....	34
Abbildung 14: Die Muskulatur der Hohlhand und deren Muskelkammern, aus: (27).....	35
Abbildung 15: Die oberflächliche Schicht der Extensoren, aus: (33).....	36
Abbildung 16: Die brachioradiale Gruppe sowie die erste Schicht der Flexoren, aus: (28)	38
Abbildung 17: Intrinsische Handmuskulatur nach Entfernung der Palmaraponeurose und der langen Beugesehnen, aus: (27)	40
Abbildung 18: Schema der arteriellen Versorgung der Hand, aus: (27).....	42
Abbildung 19: Sensible Innervation des Arms; Ansichten von dorsal und ventral, aus: (28)	45
Abbildung 20: Die Schicht der Palmaraponeurose, aus: (27)	46

Abbildung 21: Die palmare Platte an einer rechten Hand – 1: Palmaraponeurose, 2: Fasciculi transversi, 3: M. palm. brevis, 4: Lig. carpi palm., 5: Lig. metacarpale transv. superf., aus: (36).....	47
Abbildung 22: Präparatorische Darstellung des distalen Abschnittes der Palmaraponeurose mit Fasciculi longitudinales (1) und Fasc. transversi (2), aus: (36)	48
Abbildung 23: Zirkulär metakarpophalangealer Halteapparat (ZANCOLLI- Komplex), aus: (28).....	49
Abbildung 24: Sehnenfesseln (grün hervorgehoben) an einem Langfinger, aus: (33)	50
Abbildung 25: Verschieden minimal-invasive Zugänge zur limitierten Fasziektomie; 1. C-förmige Inzision; 2. Z-förmige Inzision; 3. Longitudinalschnitt mit Z-Plastik, aus: (45).....	54
Abbildung 26: Y-förmige Inzision nach MILLESI als Zugang bei der radikalen Fasziektomie, aus: (46).....	55
Abbildung 27: Operationssitus bei der Exzision eines Dupuytrenstranges an einem Langfinger; Ansicht von palmar, aus: (47).....	56
Abbildung 28: Transversale Hautinzisionen bei der Open-Palm Technik nach McCASH, aus: (52)	58

Abbildung 29: Auswahl eines geeigneten Injektionsorts an einem Dupuytrenstrang am Ringfinger; die mittlere Markierung zeigt den idealen Injektionsort, aus: (66).....	64
Abbildung 30: Dupuytrenstrang am Ringfinger; geeignet Injektionsstellen grün markiert, Verwachsungen des Stranges mit der Haut rot markiert, aus: (66)	65
Abbildung 31: Korrekte intraläsionelle Lage der Nadelspitze an einem Dupuytrenstrang des Kleinfingers; die fächerförmige Verteilung des Volumens erfolgt wie oben geschrieben, aus: (66)	66
Abbildung 32: Alternative Technik zur Verteilung von Xiapex in einem Dupuytrenstrang des Kleinfingers, aus: (66)	66
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Auftreten von Rezidiven an primär erfolgreich behandelten Gelenken, aus: (70).....	70
Abbildung 34: Evidenzlevel in der therapeutischen Medizin, aus: (71).....	72
Abbildung 35: Verhältnis zwischen Primär- und Sekundärliteratur, nach Ausschluss aller anderen Publikationen nach genannten Ausschlusskriterien	78
Abbildung 36: Verteilung des Gesamtbestandes an Publikationen nach Erscheinungsjahr.....	124

Abbildung 37: Zuordnung des Publikationsbestands zu Evidenzklassifikationen	125
--	-----

Abbildung 38: Verteilung der therapeutischen Evidenzlevel im Publikationsbestand	126
---	-----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz des Mb. Dupuytren in Prozent [DD %] und absoluten Zahlen an Patienten [DD +], in Abhängigkeit ihrer ethnischen Herkunft und Altersgruppe, aus: (15).....	12
Tabelle 2: Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur für die vier Langfinger nach TUBIANA, aus: (19)	16
Tabelle 3: Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur für den ersten Interdigitalraum nach TUBIANA, aus: (19)	17
Tabelle 4: Einflussfaktoren mit deren Odds Ratio auf die Rezidivrate, aus: (23).....	23
Tabelle 5: Klassifikationsschema im „Revised Tubiana's Staging System“, aus: (22)	25
Tabelle 6: Überblick der Therapieoptionen, in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium, aus: (37)	51
Tabelle 7: Komplikationshäufigkeiten im Rahmen primärer Fasziektomien, adaptiert nach: (53)	59
Tabelle 8: Outcome und Komplikationen nach Operationstechnik, aus: (55).....	60
Tabelle 9: Nebenwirkungsprofil der Therapie mit Xiapex® nach WITTHAUT et al., aus: (67).....	68

Tabelle 10: Übersicht über den Literaturbestand nach angegebenen Suchkriterien.....	77
---	----

Tabelle 11: Auswertung des Literaturbestands nach Autoren, Erscheinungsjahr, Evidenzlevel, Studententyp, sowie Erarbeitung einer Conclusio.....	123
---	-----

1 Heranführung an das Thema

1.1 Die Handchirurgie als multidisziplinäre Spezialisierung

Die „Funktionseinheit Hand“ ist in ihrer Komplexität weit mehr als das primäre Greiforgan des Menschen. Die Vielfalt an Funktionen wird am ehesten fassbar anhand von Störungen elementarer Einzelfunktionen mit ihren gravierenden Auswirkungen auf Tätigkeiten des alltäglichen Lebens. Die Hände sind Greiforgan, Tastorgan und ein Ausdrucksmittel in der Gestik. Eine Fehlbildung oder -funktion wird zumeist, durch die Exponiertheit der Hände im Vergleich zu anderen Körperteilen, unmittelbar von Dritten bemerkt. Zu der funktionellen Integrität kommt in hohem Maße auch ein Anspruch an Ästhetik.

Das präzise modulierte Zusammenspiel zwischen Grob- und Feinmotorik mit den entsprechenden Afferenzen aus den dicht an den Fingern und Handflächen gelegenen Tastkörperchen macht erst ein „funktionieren“ der Hand im Alltag möglich. Inwieweit sich diese Sinnesleistungen perfektionieren lassen zeigt sich etwa bei sehbehinderten und blinden Menschen die ihre Umwelt buchstäblich „erfühlen“ und sich in ihrem Alltag besonders auf den Tastsinn ihrer Hände verlassen. Das motorische Spektrum reicht etwa vom kräftigen Faustschluss beim Heben schwerer Lasten bis hin zum präzisen Pinzettengriff des Feinmechanikers oder Chirurgen. Kommunikation ohne die Gestik der Hände wird ab einem gewissen Ausmaß intuitiv als „unvollständig“ betrachtet. Dem Stellenwert der Hände in Gestik wird etwa durch die besonders hohen Anforderungen an die Ästhetik in der Prothetik nach Verletzungen oder Amputationen oder Fehlbildungen Rechnung getragen. Diese Exponiertheit stellt auch den Chirurgen vor die Herausforderung sich im Spannungsfeld zwischen funktionell machbaren und dem ästhetisch tolerablen Ausmaß zu bewegen. Lösungsansätze sind hier nie pauschal zu suchen, sondern stets auf die individuelle Ausgangslage und die Bedürfnisse des Patienten zu beziehen.

Das Fachgebiet der Handchirurgie mit einer eigenen Ausbildungsordnung und eigenen Fachgesellschaften ist noch relativ jung. Seit Beginn der letzten Jahrhundertwende beschäftigen sich einzelne Chirurgen fast ausschließlich mit der Erforschung, Diagnostik und Therapie von Pathologien der Hand, sodass von einer Spezialisierung zu sprechen ist, wenngleich auch schon davor Eingriffe an der Hand durchgeführt wurden. Eine führende Fachrichtung ist zumindest an den Anfängen der Handchirurgie nicht auszumachen, respektive wäre es aus heutiger Sicht anachronistisch einem Fach die führende Rolle zuzuschreiben. Die Pioniere waren zunächst (Allgemein-) Chirurgen deren Interesse der Hand galt, die heutigen chirurgischen Fachrichtungen existierten in ihrer ausformulierten und deklarierten Form noch nicht. Im Zuge der Subspezialisierung mit der Ausbildung einzelner Fächer waren besonders plastische Chirurgen und Orthopäden, beziehungsweise Unfallchirurgen, sowie Allgemeinchirurgen im Gebiet der Handchirurgie tätig. Heutzutage stellen die eben genannten Fachrichtungen im deutschsprachigen Raum die „Handchirurgen“. Die gesetzlichen Regelungen zu dieser Berufsbezeichnung, beziehungsweise auch Fachweiterbildung, sind national unterschiedliche umgesetzt.

Seit dem Jahr 2011 wurde die Spezialisierung als Facharzt für Handchirurgie seitens der Österreichischen Ärztekammer offiziell anerkannt. Chirurgen der Sonderfächer Chirurgie, Kinder- und Jugendchirurgie, Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie und Unfallchirurgie können die Spezialisierung erwerben.(1)

1.2 Ein historischer Überblick über die Entwicklung der Handchirurgie

Als Gründervater der Handchirurgie gilt Baron Guillaume DUPUYTREN (1777-1835), seines Zeichens Leibchirurg Ludwig des XVIII. und Karl des X. Zu seiner Lebzeit wirkte DUPUYTREN in Paris wo er auch erstmals knotig- strangartige Verdickungen der Hohlhandfaszie beschrieb, den Mb. Dupuytren. Im Zuge seiner Forschungen zu den anatomischen Strukturen und Pathologien an der Hand beschrieb er auch von ihm selbst entwickelte operative Therapieverfahren.

DUPUYTREN gilt als ein Pionier der modernen Chirurgie und war ein hochgeschätzter Chirurg bereits zu seiner Zeit.

Gegen Ende des 19. Jhd. begann eine neue Ära in der Medizin die von LISTER's eingeführter Asepsis eingeläutet wurde. Im besonderen Maße betraf dies die operativen Fächer, die durch die konsequente Umsetzung der Prinzipien der aseptischen Chirurgie einen fulminanten Aufschwung erlebten. LISTER konnte erstmals wissenschaftlich fundiert nachweisen, dass die Verwendung von Carbolsäure zu einer deutlich verminderten Anzahl an Wundinfektionen nach Operationen führte. Ebenfalls am Ende des 19. Jhd. schuf ESMARCH (1823-1908) die Grundvoraussetzung für viele chirurgische Eingriffe, indem er über die Narkose forschte. Die von ihm beschriebene und eingeführte (ESMARCH'sche Blutsperre) Operation in Blutleere am Arm und der Hand ist heute etablierter Standard bei einem Großteil an handchirurgischen Eingriffen. Infolge dieser neu geschaffenen Schmerzfreiheit für den Patienten und die deutlich verbesserten Operationsbedingungen, durch ein weitgehend blutungsfreies Operationsgebiet, führten zu einer rasanten Weiterentwicklung der Handchirurgie mit dem Schwerpunkt auf Operationen an Sehnen.(2,3)

Bereits im Jahr 1880 führte der Grazer Chirurg Carl NICOLADONI (1847 – 1902) erstmals eine Sehnennaht mit Entlastung der Nahtstelle mittels einer goldenen Akupunkturnadel durch. Ebenso führte NICOLADONI Sehnentransplantationen durch, um etwa Paresen einzelner Muskeln funktionell kompensieren zu können. 1897 beschrieb er die erste erfolgreiche Daumenersatzoperation (Pollisation). Sein Verfahren war ein mehrzeitiges, wobei er als Daumenersatz auf die Großzehe, die zweite Zehe oder einen Rippenspann als Transplantat zurückgriff.(4)

Eine echte Spezialisierung im heutigen Fachgebiet der Handchirurgie fand erstmals zu Beginn des 20. Jhd. statt. Pioniere der modernen Handchirurgie wie etwa die amerikanischen Chirurgen Allen BRUCKNER, Allen B. KANAVEL und Sterling BUNNELL begannen sich intensiv mit der Diagnostik und Therapie von Pathologien an der Hand zu beschäftigen. Allen B. KANAVEL beschäftigte sich über weite Teile seines beruflichen Schaffens mit Handinfektionen und deren operative Sanierung. 1921 publizierte er das Standardwerk für die nachfolgenden Jahrzehnte: „Infections of the hand“.

Von bahnbrechender Bedeutung war es, dass erstmals der detaillierte Zusammenhang zwischen der Eintrittspforte und den Ausbreitungswegen im Zuge einer Infektion beschrieben wurden. Ebenso forderte KANAVEL schon damals eine rasche chirurgische Sanierung um irreversible Schäden an der hochkomplexen und sensiblen „Funktionseinheit Hand“ zu reduzieren. Anzumerken ist hier auch noch, dass in der präantibiotischen Ära Handinfektionen nicht selten zu einer vital gefährdenden Sepsis führten.

Sterling BUNNELLS Interesse galt der rekonstruktiven Handchirurgie. Als Militärchirurg sah er unzählige Handverletzungen im Ersten Weltkrieg. Die damals noch geringen Möglichkeiten einer funktionell befriedigenden Rekonstruktion veranlassten BUNNELL eigene Techniken zu entwickeln. Er führte erstmals erfolgreich eine Sehnen- und Nerventransplantation für die Defektüberbrückung nach einer schweren Handverletzung durch. Bei Sehnenrekonstruktionen werden noch heute die nach BUNNELL benannten Ausziehdrahtnähte eingesetzt. Ebenso entwickelte er eine dynamische Schiene welche zur Nachbehandlung nach Operationen verwendet wird. Im Jahr 1923 erschien BUNNELLS Hauptwerk "Surgery of the Hand". Mit den zahlreich darin angeführten Neuerungen erlangte die Publikation Weltruhm unter den Chirurgen seiner Zeit. Im Laufe der nächsten Jahre wurde zuerst in den USA, wenig später auch in Europa erste handchirurgische Organisationen gegründet. Über diese wurde ein reger wissenschaftlicher Erfahrungsaustausch, mit zahlreichen gegenseitigen Visitationen im Operationssaal etabliert. Der weltberühmte österreichische Chirurg und „Vater der modernen Unfallchirurgie“ Lorenz BÖHLER, widmete sich in seinem Werk „Die Technik der Knochenbruchbehandlung“ umfassend mit der konservativen sowie operativen Versorgung von Handverletzungen.(4)

Jörg BÖHLER setzte das Wirken seines Vaters fort und hielt die ersten „Wiener Handkurse“ ab. Der genannte Personenkreis ist längst nicht vollständig, es können an dieser Stelle nur exemplarisch einige wenige Vertreter kurz vorgestellt werden. In etwa zeitgleich zu Jörg BÖHLERS Handkursen entwickelten sich aus dem neu geschaffenen Verständnis um die Besonderheiten und speziellen Bedürfnisse rund um Handchirurgie fast überall in Europa eigene nationale handchirurgische Vereinigungen. Erik MOBERG gründet die "Scandinavian Society for Surgery of the Hand", sein Besonders Interesse galt der Sensibilität der Hand. Graham STACK und Guy PULVERTAFT gründeten das britische Pendant.

Die „Starck´sche Schiene“ wird heute regelmäßig in der Therapie von Strecksehnenverletzungen am Fingerendglied angewandt. PULVERTAFT etablierte eine neue Technik zur Beugesehnenrekonstruktion, welche ebenso noch heute eingesetzt wird. In Frankreich war es Marc ISELIN der sich international als hervorragender Handchirurg etablierte. Unter anderem entwickelte er eine Klassifikation des Schweregrads beim Mb. Dupuytren.

In jüngerer Vergangenheit war es Dieter BUCK-GRAMCKO der im Unfallkrankenhaus Hamburg im Jahr 1963 die erste handchirurgische Abteilung im deutschsprachigen Raum aufbaute. Im Jahr 1990 wurde schließlich die Österreichische Gesellschaft für Handchirurgie gegründet, welche sich als Vertretern der Fachrichtungen Unfallchirurgie, Plastische,- Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie und Orthopädie zusammensetzt.(4)

1.3 Die Definition des Morbus Dupuytren

Der Mb. Dupuytren ist eine Fibromatose der Palmarfaszie. Die Erkrankung führt zur Bildung von Knoten und Strängen des Bindegewebes der Palmarfaszie, welche konsekutiv zu einem Streckdefizit der betroffenen Finger führen. Die Erkrankung ist nach ICD-10 als M72.0: Fibromatose der Palmarfaszie (Dupuytren-Kontraktur, sive Mb. Dupuytren) klassifiziert.

Die Dupuytren´sche Kontraktur ist schmerzlos progressiv und tritt überwiegend bilateral auf, mit einer Häufung der Ring- oder Kleinfinger. Die Ätiologie ist im Detail unklar, nach derzeitigen Erkenntnisstand weist diese Erkrankung eine multifaktorielle Genese auf. Ätiologisch sehr eng verwandt mit dem Mb. Dupuytren sind der Mb. Ledderhosen (Fibromatose der Plantarfaszie) und der Mb. Peyronie (Induratio penis plastica, IPP).

Erstbeschrieben wurde die Erkrankung im Jahr 1832 von Guillaume DUPUYTREN (1777–1835), der als ein „Gründervater der Handchirurgie“ zu bezeichnen ist.

1.4 Die Epidemiologie

Die Prävalenz des Mb. Dupuytren ist abhängig vom Patientenalter, dem Geschlecht und dem genetischen Hintergrund der Population. Die Erkrankung tritt meist im mittleren Lebensalter auf, bei Männern im Durchschnitt früher als bei Frauen. In ausgesprochen seltenen Fällen sind auch Kinder betroffen, so ist beispielsweise der Fallbericht eines 10-jährigen Jungen in: "Dupuytren's disease in a child: a case report"(5) beschrieben. Eine weitere Publikation von KRAUS et al. liefert einen Fallbericht eines 7-jährigen Mädchens mit einer Dupuytren'schen Kontraktur am 4. Strahl der Hand.(6)

Schätzungen, basierend auf Daten aus vergleichbaren Populationen, zufolge sind 20-25 % der über 50-Jährigen, und hier Männer häufiger als Frauen, und 40-50 % der 80-Jährigen in der Bevölkerung, in diesem Alter Männer und Frauen dann etwa gleich häufig, betroffen.(7)

Laut Studien aus Belgien finden sich bei 32 % der über 50-Jährigen Symptome der Dupuytren'schen Kontraktur. (8) LANTING et al. beschreiben, dass 22 % der über 50-Jährigen in den Niederlanden betroffen sind.(9) Die Angaben zur geschlechtsspezifischen Prävalenz variieren in der Literatur zwischen einer weiten Spanne. Männer sind zwischen zwei und achtmal häufiger von Mb. Dupuytren betroffen als Frauen.(7)

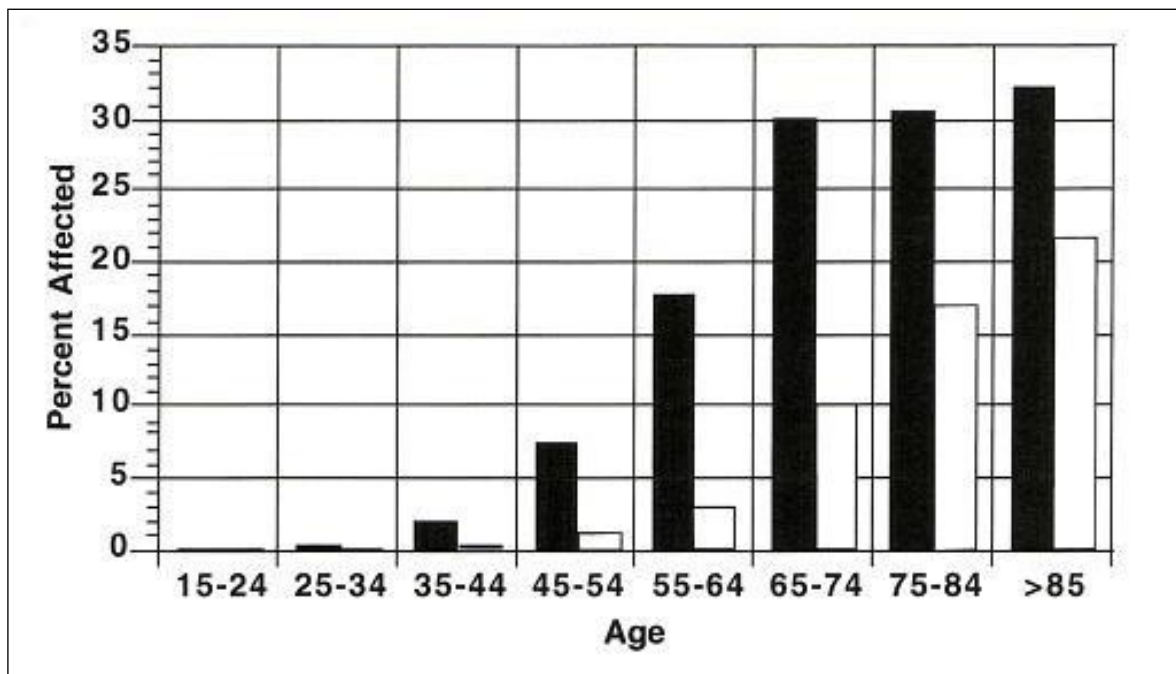


Abbildung 1: Prävalenz des Mb. Dupuytren nach Altersgruppen, aus: (10) Schwarze Säulen = Männer, weiße Säulen = Frauen.

Laut Abbildung 1, setzt die Dupuytren'sche Kontraktur bei Männern deutlich früher ein als bei Frauen. Das hat zur Folge, dass Männer häufiger behandelt werden und führt dann zu den berichteten Zahlenverhältnissen, die aber offensichtlich stark vom Durchschnittsalter der untersuchten Gruppe abhängen.(7)

Nach MIKKELSEN beträgt das Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen nur mehr 1,2 zu 1 für die Altersgruppe der 85 – 89-Jährigen.(11)

Wahrscheinlich wegen des früheren Beginns der Krankheit leiden Männer im Durchschnitt unter einer stärkeren Ausprägung der Krankheit.(7) DEGREEF und DESMET kommen zu vergleichbaren Ergebnissen bezogen auf die Prävalenz des Mb. Dupuytren in einer mitteleuropäischen Population.(8) Die Autoren zeigen in ihrer Publikation „A high prevalence of Dupuytren's disease in Flanders" die Altersabhängigkeit für verschiedene Stadien des Mb. Dupuytren. Im Folgenden soll Anhand der Grafiken aus der Publikation die Altersverteilung nach Geschlechtern in den jeweiligen Erkrankungsstadien diskutiert werden.(8)

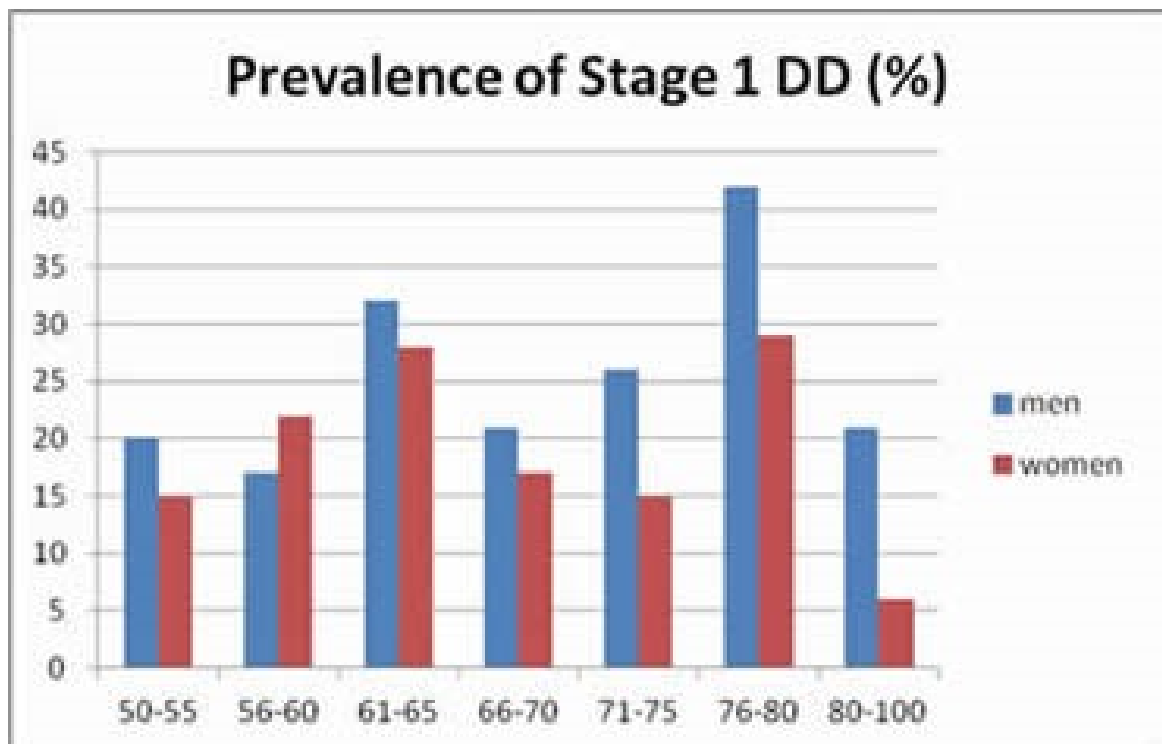


Abbildung 2: Prävalenz des Mb. Dupuytren im Tubiana- Stadium 1 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, aus: (8)

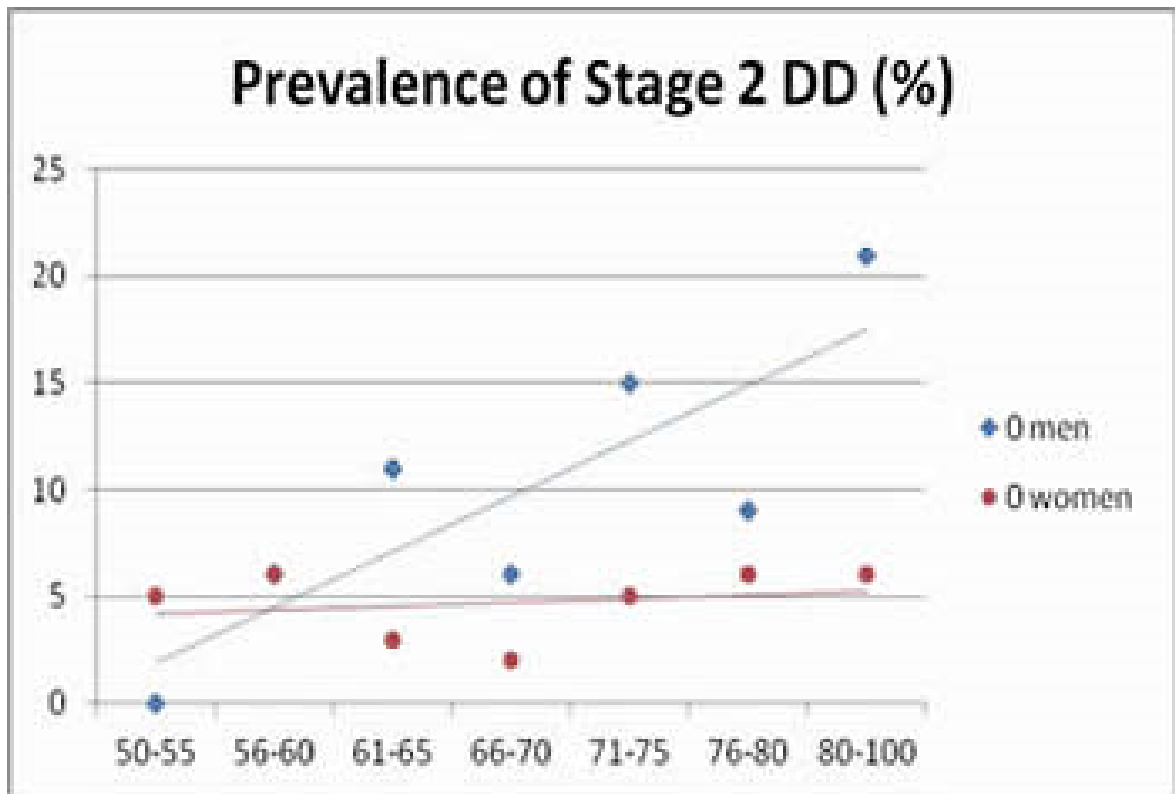


Abbildung 3: Prävalenz des Mb. Dupuytren für das Tubiana- Stadium 2 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, aus: (8)

Die Deutsche Dupuytren Gesellschaft e.V. interpretiert die Ergebnisse folgendermaßen:

„Im Stadium 1 (= Kontraktur weniger als 45 Grad) ist der frühere Beginn bei Männern noch etwas erkennbar, im Stadium 2 (= Kontraktur zwischen 45 und 90 Grad) ist die Verteilung bei den Frauen fast unabhängig vom Alter, während sie bei den Männern mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Der Grund für diesen Unterschied ist nicht bekannt. Die Autoren vermuten als mögliche Ursache eine höhere traumatische Belastung bzw. Vorbelastung der Männer, wobei hier mit Trauma eine Verletzung gemeint ist.“(7)

Weshalb die Erkrankung bei Männern früher auftritt konnte noch nicht geklärt werden, es finden sich dazu mehrere plausible Theorien in rezenten Publikationen.

PAGNOTTA et al. vertreten in ihrer Arbeit: "Androgen receptors in Dupuytren's contracture" die These, dass Androgene fibroproliferative Prozesse begünstigen, während vornehmlich weibliche Sexualhormone wie Östrogene einen protektiven Einfluss auf Fibromatosen zu scheinen haben.(12) HU et al. können ein autosomal dominantes Gen am Chromosom 16q nachweisen, welches auslösend für den Mb. Dupuytren sei.(13)

Großangelegte, neuere Studien mit Fallzahlen von 1365 Patienten, und einer Kontrollgruppe von 8445 Personen von DOLMANS et al. kommen zum Ergebnis, dass eine genetische Aberration im „Wnt-pathway“ die ätiologische Grundlage für die Entstehung von benignen Fibromatosen ist.(14)

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass für den Krankheitsausbruch eine genetische Prädisposition besteht zu der Triggerfaktoren wie Verletzungen der Hohlhand (hier in erster Linie Mikrotraumen der Palmarfaszie), oder chronisch belastende manuelle Tätigkeiten, hinzukommen.

1.5 Das geographische Verteilungsmuster als Ausdruck des Stellenwertes der Populationsgenetik

Das gehäufte Vorkommen der Erkrankung in bestimmten Gebieten und auf bestimmte Populationen beschränkt lässt auf eine genetische Komponente in der Pathogenese schließen. Diese Theorie scheint durch bereits zitierte Publikationen der letzten Jahre gestützt. Die Annahme, dass die Dupuytren'sche Kontraktur eine Erkrankung der nordeuropäischen Bevölkerungsgruppen ist muss revidiert werden. Aus Studien zur Prävalenz geht hervor, dass mehrheitlich nord- und mitteleuropäische, sowie nordamerikanische Populationen betroffen sind. Afrikaner sind seltener betroffen, ebenso wie asiatische Bevölkerungsgruppen. Publikationen bezugnehmend auf den asiatischen Raum geben für China, Indien und dem geographischen Gebiet Südostasien geringere Prävalenzen an. Für Japan wird eine ähnlich hohe Prävalenz wie im europäischen Durchschnitt angegeben, wobei die Verlaufsformen laut der Deutschen Dupuytren Gesellschaft milderer Ausprägung sein sollen.(7)

Die Prävalenz beträgt in den westlichen Industrieländern insgesamt 1 - 3 % und ist in Frankreich, Irland und Schottland mit ca. 17 % am höchsten. Relativ häufig ist die Krankheit auch in Australien.(7)

Im Absatz des vorangegangenen Zitates der Deutschen Dupuytren-Gesellschaft e.V. wird auf die Problematik der Vergleichbarkeit der Daten eingegangen. Aufgrund des Fehlens von einheitlichen diagnostischen Kriterien, und den relativ wenigen Ländern in denen systematische Untersuchungen durchgeführt wurden, sind Vergleiche schwierig durchführbar. Eine epidemiologische Studie aus Bosnien und Herzegowina von ZERAJIC und FINSEN liefert eine bemerkenswerte Erkenntnis zur Prävalenz in einem südeuropäischen Land. Die Autoren untersuchten die Hände von 1207 Männern und Frauen im Alter über 50 Jahren. Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass die Prävalenz hochgradig vom Patientenalter abhängig ist, sie reicht von 17 % bei Männern zwischen 50 - 59 Jahren bis 60 % bei Männern über 80 Jahren.(15)

Bezugnehmend auf die der Erkrankung zugrundeliegenden genetischen Prädisposition ist festzuhalten, dass hochsignifikante Unterschiede in der Prävalenz zwischen Männern bosnisch – muslimischer Herkunft und Männern bosnisch – kroatischer oder bosnisch – serbischer Herkunft bestehen. Die Prävalenz der Dupuytren'sche Kontraktur ist bei Männern bosnisch – muslimischer Herkunft signifikant geringer als bei Männern bosnisch – kroatischer oder bosnisch – serbischer Herkunft. Weiter konnte gezeigt werden, dass Diabetiker eine signifikant höhere Prävalenz aufweisen.(15)

Alter	Serben			Kroaten			muslimische Staatsangehörige		
	Total	DD +	DD %	Total	DD +	DD %	Total	DD +	DD %
50–59	66	16	24	84	25	30	123	18	15
60–69	49	18	37	58	18	31	52	17	33
70–79	54	30	56	50	31	62	34	16	47
80 +	16	10	63	14	9	64	10	5	50
Gesamt	185	74	35	206	83	33	219	56	25

Tabelle 1: Prävalenz des Mb. Dupuytren in Prozent [DD %] und absoluten Zahlen an Patienten [DD +], in Abhängigkeit ihrer ethnischen Herkunft und Altersgruppe, aus: (15)

1.6 Krankheitsverlauf und Klassifikationen

Der Krankheitsverlauf ist dadurch gekennzeichnet, dass über Jahre hinweg eine benigne Proliferation von Myofibroblasten der Palmaraponeurose stattfindet, im Detail ist eine Abgrenzung der aufeinanderfolgenden pathophysiologischen Prozesse häufig nicht möglich, es lassen sich jedoch drei charakteristische Phasen der Pathogenese beschreiben. In der proliferativen Phase entstehen primär meist kleine knotige Auftreibungen, welche in ihrem weiteren Verlauf oft indurieren. Einige Patienten klagen über schmerzhafte Episoden lokalisiert an den Arealen der Knoten. Falls anhaltenden Schmerzen auftreten ist häufig ein sensibler Hautnerv durch die fibroproliferativen Prozesse komprimiert. Die Involutionsphase ist gekennzeichnet durch die Induration der vormals straff, elastischen Knoten mit Einziehungen der darüberliegenden Haut.

In diesem Stadium kommt es typischerweise zur Strangbildung in der Verlaufsrichtung entlang der Beugesehnen der Handfläche. Diese Stränge bestehen aus Kollagenen, und gehen von der Palmaraponeurose aus, weiters haben sie keine Beziehung zu den Beugesehnen der Hand. Der dominierende Zelltyp in den Strängen sind Myofibroblasten.(16) In der Residualphase indurieren die Stränge und ändern ihre Histomorphologie dahingehend, dass die Myofibroblasten durch kollagenes Bindegewebe des Typs III zusehends ersetzt werden. Durch die Lage zu den Gelenken der Hand führt die Strangbildung zu einem progredienten Streckdefizit des betroffenen Fingers und damit zum Krankheitsbild des Mb. Dupuytren.

FITZGERALD et al. führten histologische Studien am pathologischen Gewebe der Knoten und Stränge des Mb. Dupuytren durch. Sie konnten nachweisen, dass zahlreiche Übereinstimmungen bezüglich des histologischen Zelltypus, dem Proliferationsverhalten, dem Vaskularisationsverhalten, sowie des Kollagen- Typs zwischen dem Gewebe der Dupuytrenstränge und der Pathophysiologie der Wundheilung bestehen. Ein ähnliches pharmakologisches Agonisten- und Antagonistenprofil konnte im Vergleich der beschriebenen Gewebstypen ebenfalls nachgewiesen werden.(17)

Die nachfolgende Abbildung von SHIH und BAYAT illustriert die stadienabhängige Pathomorphologie des Mb. Dupuytren.

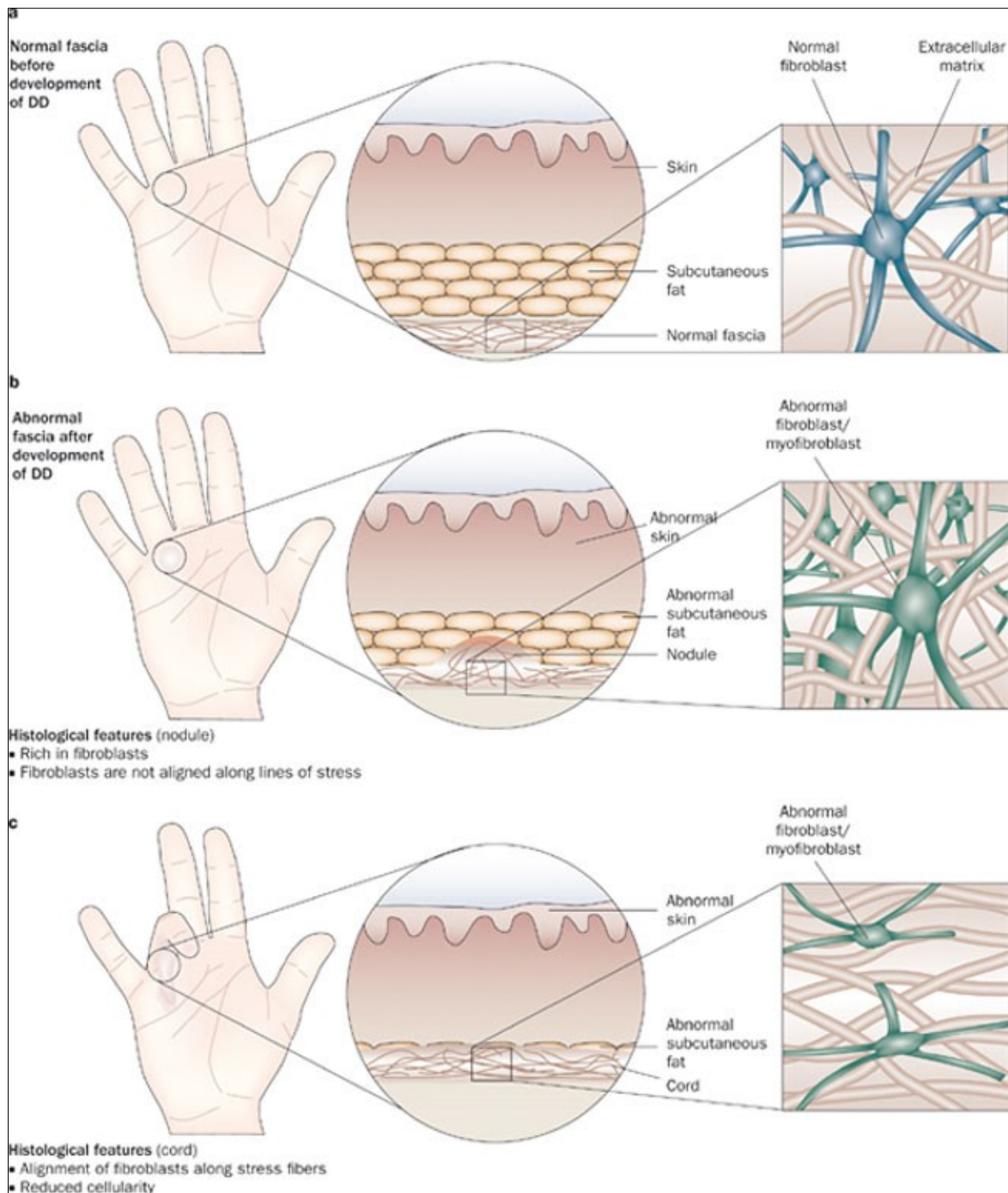


Abbildung 4: Schematisierte makroskopische und histologische Gegenüberstellung der physiologischen Anatomie der Hand im Vergleich zur Pathophysiologie beim Mb. Dupuytren, aus:(18)

1.6.1 Klassifikation nach TUBIANA

Zur Graduierung der Dupuytren'schen Kontraktur wird häufig die Klassifikation nach TUBIANA verwendet. Eingeführt vom berühmten französischen Handchirurgen Raoul TUBIANA wurde die Klassifikation, in der Originalbeschreibung mit 6 Stadien, mittlerweile von verschiedenen Autoren erweitert. Es wird im Folgenden auf die Klassifikation Bezug genommen wie sie in TUBIANA et al.: „Examination of the hand and wrist“(19) publiziert ist.

Der Klassifikation für Läsionen der Palmaraponeurose wird eine objektive Evaluierbarkeit in Bezug auf die präoperativ bestehende Läsion und die postoperativ realisierte Verbesserung grundgelegt. Die Klassifizierungsmethode basiert auf zum einen auf der Summierung der Streckdefizite eines Fingers, und zum anderen wird die Verteilung der Läsionen an der Hohlhand einbezogen. Die Hand ist dabei in fünf Segmente unterteilt, wovon jedes aus einem Fingerstrahl, der dazugehörenden Zone des oberflächlichen Blattes der Palmaraponeurose (Aponeurosis palmaris) zu der die Fasciculi longitudinales hinzugerechnet werden. TUBIANA bezeichnet die Fasciculi longitudinales aponeurosis palmaris als „pretendinous bands“, vergleichend zu: Waldeyer – Anatomie des Menschen (20) sind die beschriebenen Strukturen kongruent.

Die Faszie des Thenars und des ersten Interdigitalraumes (Spatium interdigitale primum) sind Teil des Daumensegments. Für jedes der fünf Segmente werden die distalen und palmaren Läsionen der Palmaraponeurose einer Nummer zugeordnet, welche mit dem Stadium der Erkrankung korrespondiert. Jedes Stadium entspricht einem 45°- Schritt der totalen Deformität des jeweiligen Fingers. Unter totaler Deformität ist die Summe der Beugedeformitäten eines Fingers zu verstehen. Diese wird ermittelt indem, die mittels Goniometer bestimmten, Beugedeformitäten der Art. metacarpophalangea (MCP), der Art. interphalangea proximalis (PIP), und der Art. interphalangea distalis (DIP) summiert werden. Anstelle des Begriffs der Beugedeformität kann auch vom Streckdefizit des Fingers gesprochen werden. Im Falle einer Hyperextension des distalen Interphalangealgelenkes (DIP) wird der Winkel der Hyperextension zu der totalen Beugedeformität addiert.

Theoretisch reicht der Beugedeformität eines jeden Fingers von 0° (totale Extension) bis 200° (vollständige Kontraktur bis in Hohlhand).(19)

Die folgende Klassifizierung nach TUBIANA ist auf die vier Langfinger anzuwenden.

Stadium	0	= keine Läsion
	N	= palmarer oder digitaler Knoten, ohne Beugedeformität
	1	= totale Beugedeformität zwischen 0° und 45°
	2	= totale Beugedeformität zwischen 45° und 90°
	3	= totale Beugedeformität zwischen 90° und 155°
	4	= totale Beugedeformität über 135°

Tabelle 2: Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur für die vier Langfinger nach TUBIANA, aus: (19)

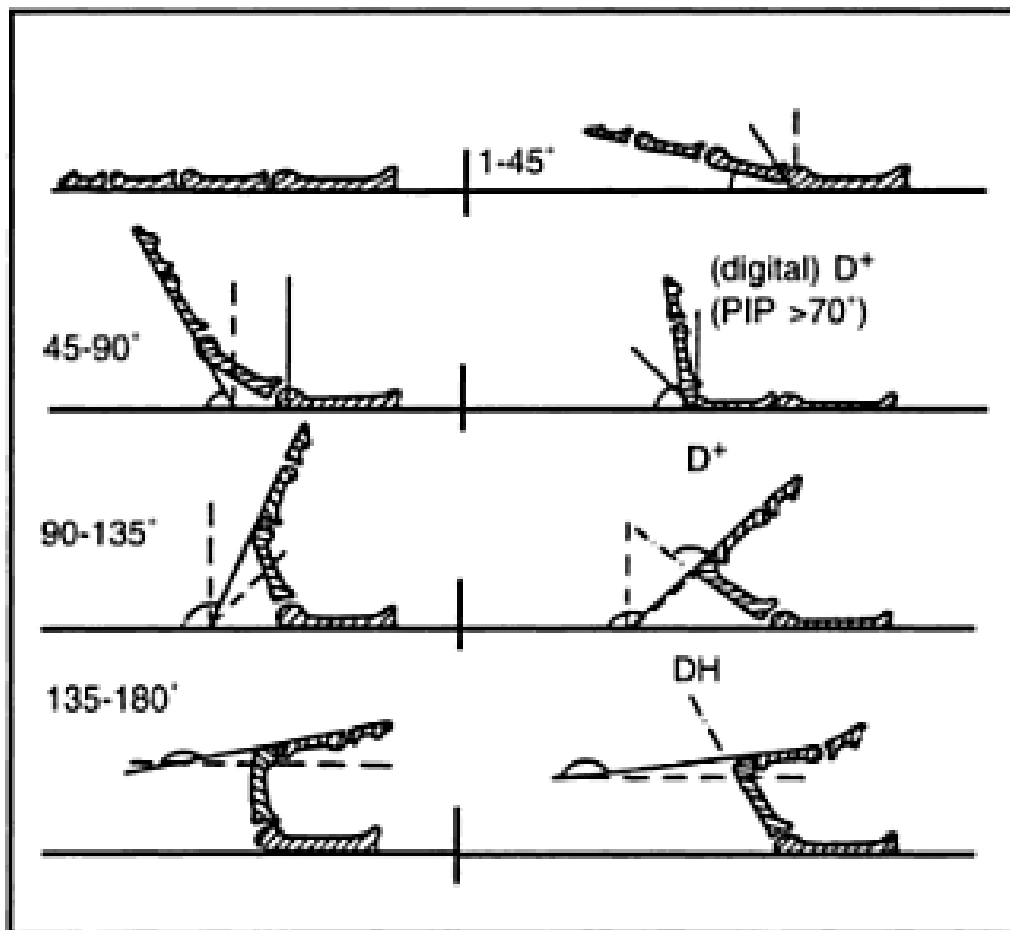


Abbildung 5: Schematische Abbildung der Stadien der Beugedeformitäten mit korrekter Messung des Kontrakturwinkels, aus: (19)

Für die Statuierung des Daumens wird zum einen die Summe der Beugedefizite im MCP- Gelenk und im Interphalangeal- Gelenk herangezogen, und zum anderen die Kontraktur im ersten Interdigitalraum (Spatium interdigitale primum). Letztere wird ermittelt indem der eingeschlossene Winkel der Achsen des ersten und des zweiten Metacarpalknochens gemessen wird. Der Winkel wird in sagittaler Ebene gemessen. Normalerweise überschreitet der Winkel 45° , jedes Stadium ist durch eine Verringerung um jeweils 15° definiert. Die Beugekontraktur des Daumens reicht von 0° bis 160° für das MCP- und IP- Gelenk des Daumens, sowie von 0° bis über 45° für den eingeschlossenen Winkel zwischen ersten und zweiten Metacarpalknochen.

Stadium	0	= mehr als 45° Anteponition des ersten Metacarpalknochens
	1	= zwischen 45° und 30°
	2	= zwischen 30° und 15°
	3	= weniger als 15°

Tabelle 3: Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur für den ersten Interdigitalraum nach TUBIANA, nach: (19)

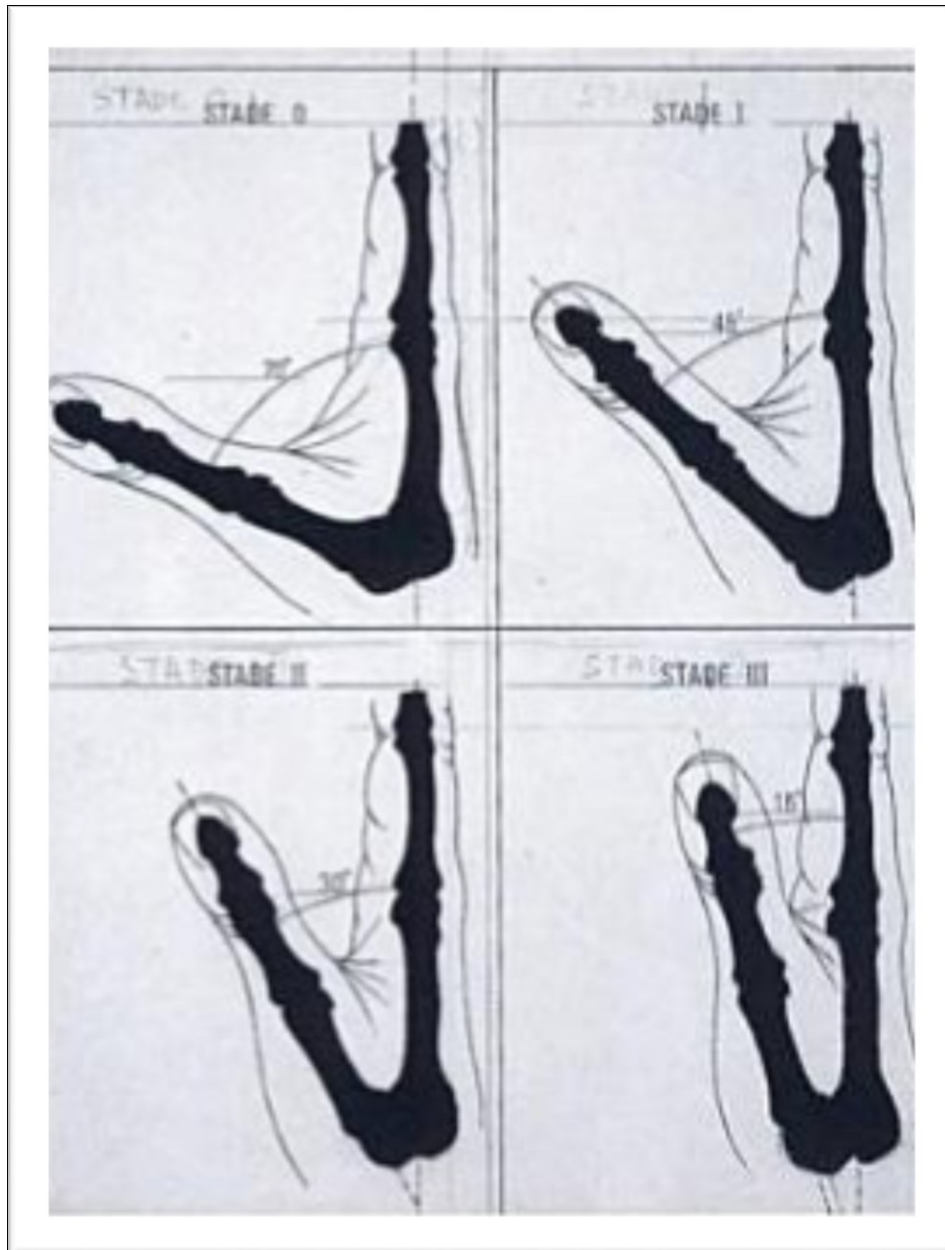


Abbildung 6: Kontrakturstadien des ersten Interdigitalraumes, aus: (19)

Für jeden Fingerstrahl wird zwischen palmaren, bezeichnet mit dem Buchstaben P, und digitalen, bezeichnet mit D, Läsionen unterscheiden. Sind beide Areale inkludiert wird dem Stadium der Kontraktur das Kürzel PD angehängt. Im Falle einer Hyperextensionsstellung der distalen Phalangen wird dies mit dem Buchstaben H kodiert. TUBIANA et al. empfehlen jeden Fingerstrahl individuell zu statuieren, beginnend am Daumen, da diesem besondere Bedeutung für die manuellen Fähigkeiten zukommt.

Beginnend vom Daumen wird das Beugedefizit in den Fingergelenken gemessen und summiert. Sind keine Läsionen diagnostizierbar wird das Stadium 0 vermerkt. Eine aponeurotische Läsion ohne Beugedefizit wird als Stadium N (Nodule), gefolgt von P oder D entsprechend der Lokalisation, klassifiziert. Am Daumen wird für Kontrakturen des Interphalangealgelenkes (IP) und des Metakarpophalangealgelenkes (MCP) das Suffix D (digital) verwendet, die vier Stadien sind kongruent zu denen der vier Langfinger.

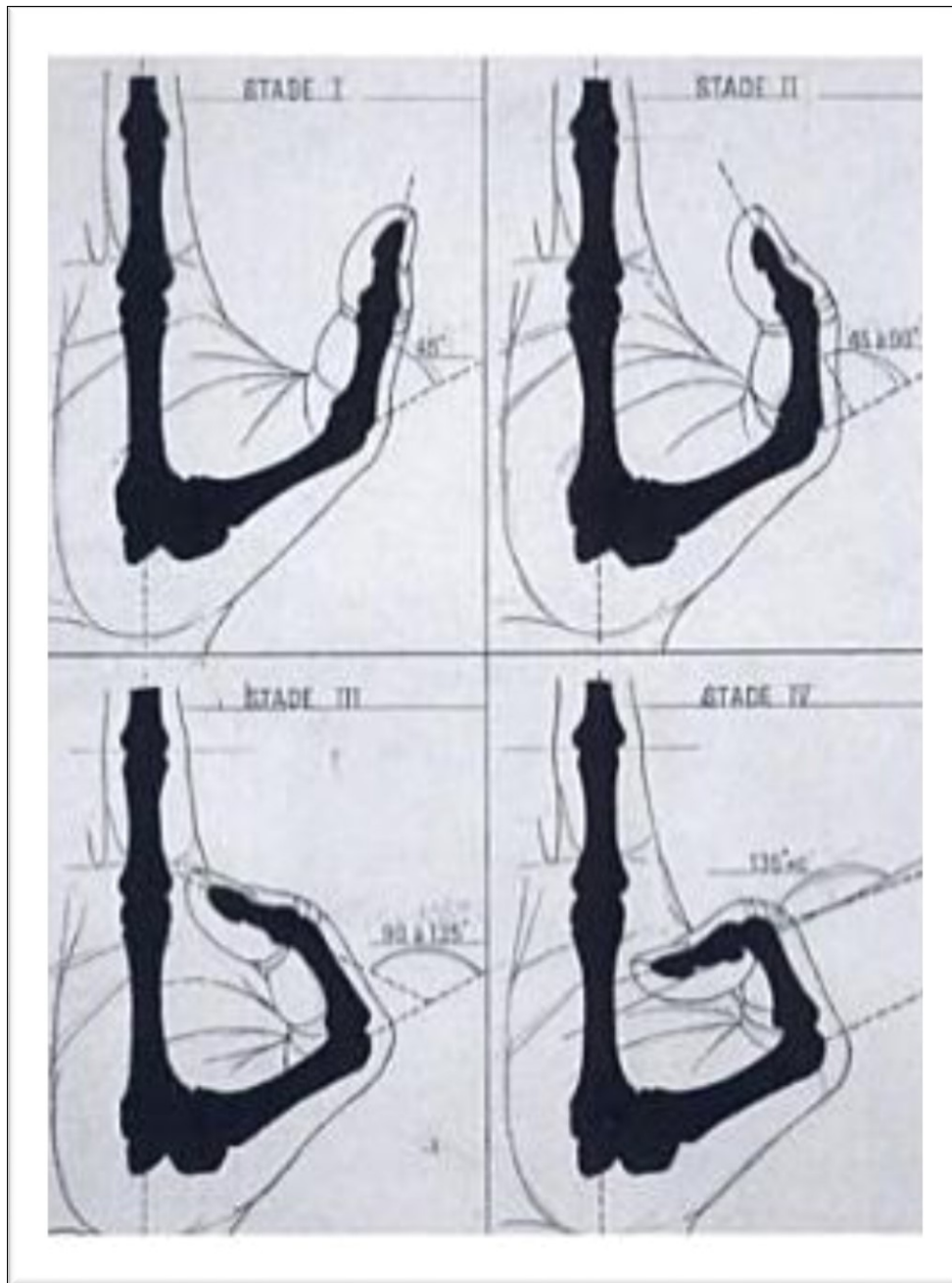


Abbildung 7: Kontrakturstadien des Daumens, aus: (19)

An die Statuierung der Gelenke des Daumens anschließend wird das Ausmaß der Kontraktur im ersten Interdigitalraum diagnostiziert. Die vier Stadien werden dabei mit dem Suffix P ergänzt. Dieser Methodik nach ist der Daumen mit zwei Klassifikationen – das Kontrakturstadium in den Fingergelenken und die Kontraktur im ersten Interdigitalraum, zu evaluieren.(19)

Das Vorliegen einer Kontrakur im PIP- Gelenk von mehr als 70° hat eine gravierende prognostische Relevanz und wird aus diesem Grund als „+“ dem Suffix D nachgestellt (D⁺). Die prognostische Relevanz ist dadurch gegeben, dass Beugekontrakturen im MCP-Gelenk operativ leichter korrigierbar sind als im PIP-Gelenk.(19)

Es ist weiter vorgesehen ein Staging der gesamten Hand durchzuführen. Diesbezüglich werden die Stadien der Finger addiert, für das Stadium N (Knoten ohne Kontraktur) wird der Faktor 0,5 definiert. Das Gesamtstadium einer Hand reicht dementsprechend von 0,5 was einem Knoten ohne Beugedeformität entspricht bis zum Wert 23, der fünf betroffene Finger im Stadium 4 widerspiegelt, in Kombination mit einer Kontraktur des ersten Interdigitalraums im Stadium 3.

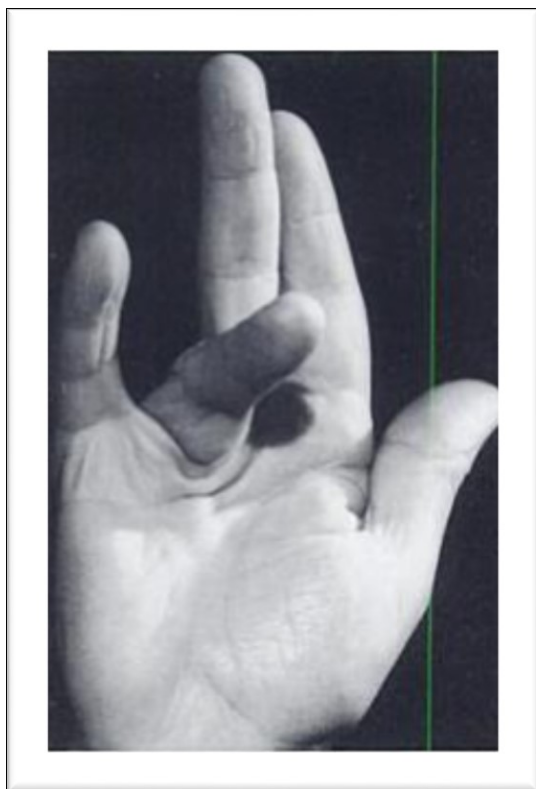


Abbildung 8: Stadium 2 Kontraktur des Ringfingers einer rechten Hand, aus: (19)

Bezugnehmend auf die Abbildung 8 ist die Statuierung nach oben genanntem Schema durchzuführen, und wird hier mit „RH: 3P-0D, NP, 0, 3, 1.“ kodiert.

Anhand des konkreten Beispiels soll die Kurzkodierung aufgeschlüsselt werden, um ein leichteres Verständnis zu schaffen. RH steht abgekürzt für „right hand“, der Term 3P-0D lässt sich aufschlüsseln als eine Kontraktur des ersten Interdigitalraums von weniger als 15° (Stadium 3 für den ersten Interdigitalraum), ohne eine Kontraktur der Daumengelenke. NP bedeutet im Beispiel, dass ein Knoten (beschrieben am Index) ohne Beugedeformität an der palmaren Handfläche befundet wird. Der Kodierung weiterfolgend ist 0 als keine Läsion am dritten Fingerstrahl, 3 als Stadium 3 Kontraktur des Ringfingers (80° MCP, 20° PIP), und 1 als Stadium 1 Kontraktur des kleinen Fingers (20° PIP) zu lesen. Das Gesamtstaging der rechten Hand kommt durch Addition der Stadien der Fingerstrahlen zustande. Hier im Beispiel beträgt der Wert 7,5, berechnet aus den Einzelstadien 3 + 0,5 (Knoten) + 3 + 1.(19)

Ziel des Gesamtstagings einer Hand ist es ein praktikables Vergleichsinstrument zu erhalten, das den prä- und postinterventionellen Ist-Zustand widerspiegelt und daraus folgend den Erfolg des Eingriffs dokumentiert.

1.6.2 Klassifikation nach HUESTON

HUESTON führt eine Klassifikation ein welche ohne Messung der Beugekontraktur eine klinische Prognose ermöglicht. Grundgelegt dieser Methode ist die Annahme, dass die Dupuytren'schen Kontraktur in ihrem Verlauf von der Diathese des Patienten abhängt. Aufgrund dieser genetischen Neigung zur Erkrankung schließt die Klassifikation nach HUESTON auf den Schweregrad und liefert möglicherweise auch eine Prognose für den postinterventionellen Therapieerfolg.(21)

Die Diathese (21) weist die folgenden vier Charakteristika auf:

- Bilaterale, palmare Läsionen
- Positive Familienanamnese für den Mb. Dupuytren
- Ektope Läsionen außerhalb der Palma manus
- Ethnische Herkunft

Die vier Diathese- Faktoren lassen auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf schließen, sowie auf höhere Rezidivraten nach operativer Therapie. Die Rezidive sind tendenziell schwerwiegender bei Patienten mit einer Dupuytren Diathese als bei Patienten ohne einer solchen Neigung.(22)

1.6.2.1 Adaptierung nach HINDOCHA et al.

HINDOCHA et al. ergänzen die Diathese um die Charakteristika des Erkrankungsbeginns vor dem 50. Lebensjahr und des männlichen Geschlechts.

In ihrer Publikation: „Dupuytren’s Diathesis Revisited: Evaluation of Prognostic Indicators for Risk of Disease Recurrence“ liefern sie Ergebnisse zur Aussagekraft bezüglich der Rezidivprognose. Das Risiko für ein Rezidiv liegt bei Patienten auf welche alle Diathese- Faktoren zutreffen, inklusive der beiden Ergänzungen von HINDOCHA et al., bei 71 %. Das Basisrezidivrisiko, dass heißt das Risiko bei Patienten ohne Diathese-Faktoren, liegt bei 23 %.(23)

Faktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		P
		Lower	Upper	
Männliches Geschlecht	2.15	1.07	4.32	.03
Weibliches Geschlecht	—	—	—	—
Bilateral DD	1.40	0.82	2.39	.22
Manifestationsalter < 50 Jahren	1.47	0.94	2.28	.05
Ektope Läsionen	1.54	0.90	2.64	.07
Garrod's pads	2.50	1.27	4.93	.006
Mb. Ledderhose	1.03	0.51	2.07	.54
Positive Familienanamnese	1.32	0.85	2.05	.14
Handtrauma	0.72	0.29	1.76	.31
Manuelle Arbeit	0.88	0.56	1.36	.32
Rauchen	0.62	0.39	0.98	.02
Alkoholkonsum	1.80	1.04	3.14	.02
Epilepsie	0.85	0.14	5.18	.61
IDDM	1.07	0.32	3.59	.57
NIDDM	1.03	0.39	2.68	.57
CTS	2.31	0.66	8.06	.15
Frozen shoulder	1.31	0.57	3.01	.33
Rheumatoide Arthritis	0.77	0.18	3.26	.51

Tabelle 4: Einflussfaktoren mit deren Odds Ratio auf die Rezidivrate, aus: (23)

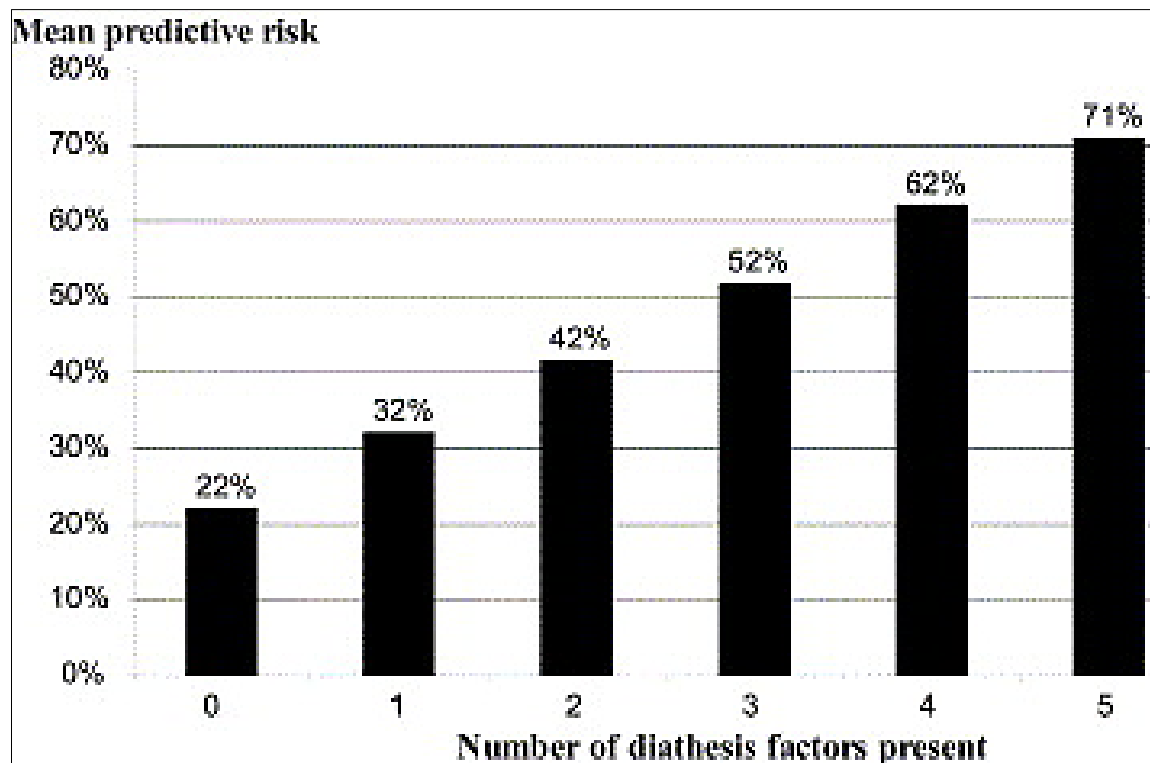


Abbildung 9: Anzahl an Diathese-Faktoren in Abhängigkeit zur vorhergesagten Rezidivwahrscheinlichkeit in Prozent, aus: (23)

1.6.3 Klassifikation nach dem „Revised- Tubiana-staging system“

Interessant erscheint es eine Methode mit Einbezug des Kontrakturwinkels, inklusive einer Überarbeitung und Erweiterung des Stagings nach TUBIANA vorzustellen. Ein überarbeitetes und der aktuellen Datenlage angepasstes Klassifikationssystem zur Verlaufsbestimmung der Erkrankung wird von HINDOCHA et al. eingeführt. Das Stagingverfahren ist eine Erweiterung der Klassifikation nach TUBIANA und wird dem in der Bezeichnung „Revised Tubiana’s Staging System“ gerecht. Durch die Kombination aus dem Messen der Kontrakturwinkel und dem Einbezug von Risikofaktoren soll es ermöglicht werden, über das aktuelle Staging hinaus, Prognosen für die operativen Therapien zu erhalten.

Kriterien	Score
1 Operative Therapien	Gesamtanzahl an Operationen der rechten und linken Hand
2 Rezidive	Gesamtanzahl an Rezidiven der rechten und linken Hand
3 Anzahl der betroffenen Finger	Summe der betroffenen Finger der rechten und linken Hand
4 Anzahl an Knoten	Summe der DD- Knoten der rechten und linken Hand (palmar/digital)
5 Anzahl an Einziehungen an der Hand	Summe der DD- Einziehungen der rechten und linken Hand
6 Garrod's pads	1
7 Mb. Ledderhose	1
8 Mb. Peyronie (Induratio penis plastica, IPP)	1
9 Bilateral/unilateral DD	1 bei unilateral; 2 bei bilateral
10 Stadium 1a = Totale Beugedeformität (TFD = Total flexion deformity) jeden Fingers	1
11 Stadium 2 = TFD	2
12 Stadium 3 = TFD	3
13 Stadium 4 = TFD	4
Schweregrad des Mb. DD	Σ

Tabelle 5: Klassifikationsschema im „Revised Tubiana's Staging System“, aus: (22)

Das aktuelle Stadium der Erkrankung, unter Einbezug vorangegangener operativer Therapien, möglicher Rezidive, sowie Risikofaktoren, wird durch Summation der in Tabelle 5 gelisteten Score-Punkte ausgedrückt. In der folgenden Abbildung soll die Korrelation zwischen dem „Tubiana Staging System“ und dem ebenfalls hier beschriebenen „Revised Tubiana's Staging System“ dargestellt werden. Aus der Publikation geht hervor, dass das erweiterte Staging von HINDOCHA et al. („Revised Tubiana's Staging System“) signifikant mit dem originalen Staging nach TUBIANA korreliert. Der Determinationskoeffizient (R^2) beträgt 0,78, der p-Wert (p) < 0.001 .(22)

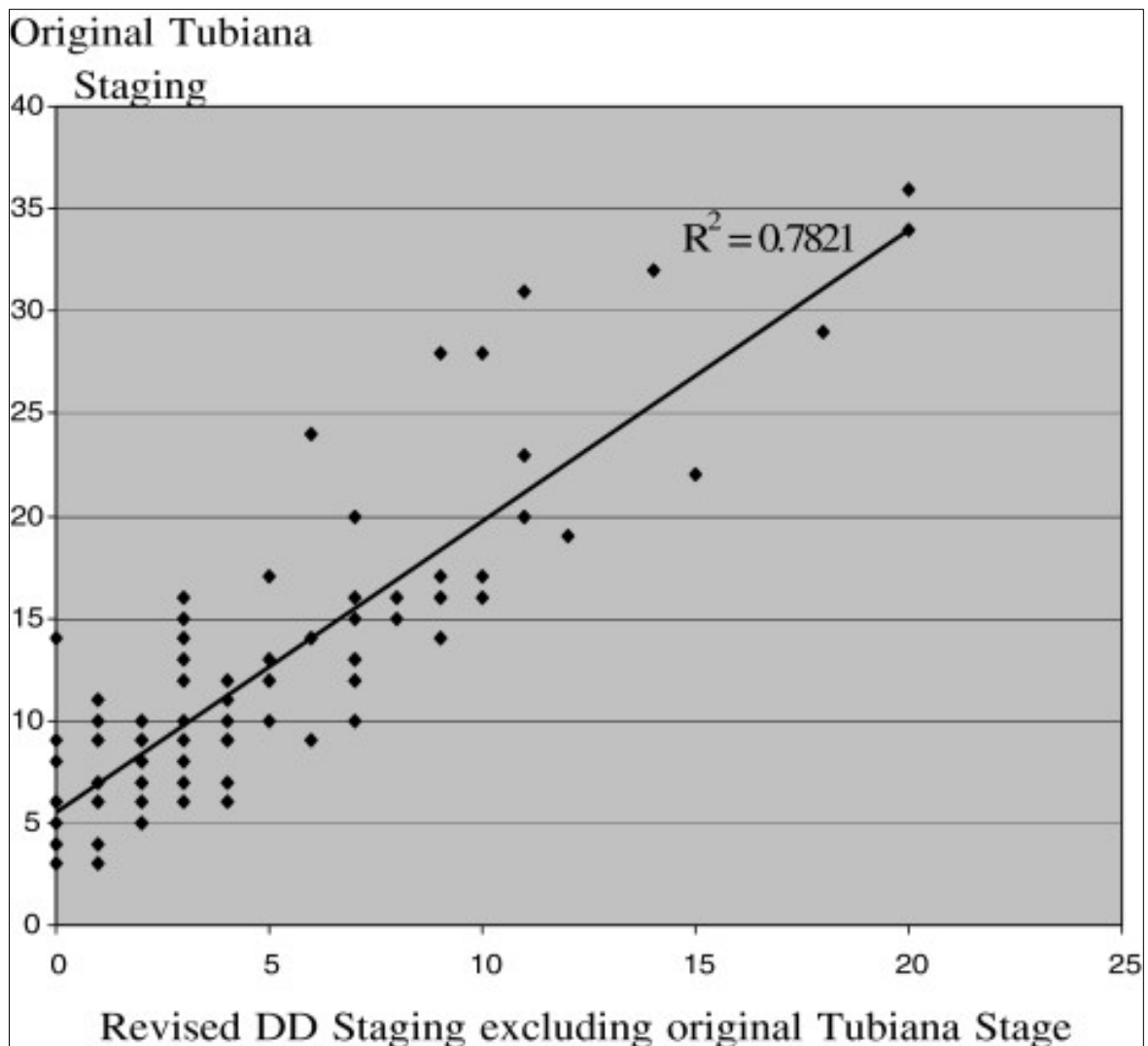


Abbildung 10: Korrelation zwischen dem „Original Tubiana Staging“ und dem „Revised Tubiana’s Staging System“, aus: (22)

1.6.4 Alternative Beurteilungssysteme und ihre Limitationen

1.6.4.1 DASH-Score

Um den Funktionszustand der Hand zu erfassen bestehen noch weitere valide Klassifizierungsmethoden, wie beispielsweise der DASH- Score (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand).

Zur Beurteilung des Krankheitszustandes bei der Dupuytren'schen Kontraktur eignen sich diese Beurteilungsmethoden allerdings nur mit Einschränkungen, beziehungsweise sind nicht Methode der ersten Wahl.

Die Gründe dafür liegen beim DASH- Score darin, dass dieser neben der Hand auch den Arm und die Schulter klassifiziert. Die Dupuytren'sche Kontraktur ist ausschließlich auf die Hand beschränkt, aus diesem Grund ist der DASH- Score nicht spezifisch genug hinsichtlich der Lokalisation der Läsion. Der DASH- Score wird bei Erkrankungen der oberen Extremität eingesetzt, als Klassifizierung beim Carpaltunnelsyndrom (CTS) liefert dieser ebenfalls valide Aussagen.(24)

HINDOCHA et al. vertreten beispielsweise in ihrer zitierten Publikation die Auffassung, dass der DASH- Score bei solchen Pathologien vornehmlich zu verwenden sei bei denen häufig die gesamte obere Extremität betroffen ist. Exemplarisch hierfür wird die Rheumatoide Arthritis genannt.(22)

1.6.4.2 MHQ- Score

Neben Erstgenannten steht noch der MHQ- Score (Michigan Hand Outcomes Questionnaire) als praktikables und valides Klassifizierungssystem zu Verfügung. Der MHQ ist zuverlässig geeignet um Funktionsdefizite der Hand zu erfassen. Ebenfalls ist der MHQ ein bewährtes Instrument bei Traumapatienten mit Handgelenksfrakturen. Ein hervorzuhebendes Merkmal ist die Verfassung von Schmerzen im MHQ, welches sich als zuverlässig und diagnostisch relevant erweist bei Patienten mit Verbrennungen der Hand, oder Rheumatoider Arthritis.(25), (26) Die Schmerzerfassung im MHQ ist bei der Dupuytren'schen Kontraktur insofern problematisch, als diese, durch die in der Mehrzahl der Fälle schmerzlose Knotenbildung und Kontraktur der Finger, zu einer geringeren Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung führt, als unter Anwendung einer Dupuytren spezifischen Stagingmethode.

1.7 Die anatomischen Grundlagen der Hand

Topographisch lässt sich die Hand ventral gegen den Unterarm begrenzen, indem man eine Verbindungslinie vom Proc. styloideus radii zum Proc. styloideus ulnae zieht. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird die Rascetta als proximale Begrenzung der Hand betrachtet, wobei die Rascetta skeletotopisch teilweise bereits im Bereich der Handwurzelknochen liegt. Dorsal ist die Grenze zum Unterarm ebenfalls durch die Verbindungslinie der Procc. styloidei radii et ulnae gegeben. Die distale Begrenzung der Hand gegen die Finger ist dorsal durch die Köpfchen der Ossa metacarpalia bestimmt. Palmar liegt die Grenze weiter distal, da durch die interdigitalen Falten mehr als ein Drittel der Grundphalangen noch zur Hohlhand gezählt wird. Die Muskulatur bildet an der Palma manus (Vola manus) radial den Thenar, sowie ulnar den Hypothenar.(27)

1.7.1 Knochen

Die Knochen der Hand werden im medizinischen Sprachgebrauch in drei Abschnitte unterteilt. Von proximal nach distal beginnend bei den Handwurzelknochen (Ossa carpi, sive Ossa carpalia) über die Mittelhandknochen (Ossa metacarpi, sive Ossa metacarpalia) bis hin zu den Fingerknochen des Daumens und der vier Langfinger (Ossa digitorum manus).(28)(28)Die Handwurzel (Carpus) wird von acht kurzen Knochen (Ossa brevia), angeordnet in einer proximalen und einer distalen Handwurzelreihe, gebildet. Von radial nach ulnar liegen in der proximalen Handwurzelreihe: das Kahnbein (Os scaphoideum), das Mondbein (Os lunatum), das Dreiecksbein (Os triquetrum) und das dem Dreiecksbein palmar aufsitzende Erbsenbein (Os pisiforme). Die distale Handwurzelreihe setzt sich von radial nach ulnar aus dem großen Vielecksbein (Os trapezium), dem kleinen Vielecksbein (Os trapezoideum), dem Kopfbein (Os capitatum) und dem palmar aufsitzenden Hakenbein (Os hamatum) zusammen. Beim Vorkommen dieser Handwurzelknochen in der beschriebenen regulären Position spricht man von den kanonischen Handwurzelknochen, darüber hinaus sind Varietäten in der Literatur beschrieben.

Am häufigsten ist in rund 3-4 % ein Os styloideum zwischen dem Kopfbein, dem kleinen Vielecksbein und den Mittelhandknochen II und III zu finden. Zahlreiche weitere Varianten sind beschrieben, wobei die Häufigkeiten dazu in der Literatur stark divergieren und diese in der Regel Zufallsbefunde ohne klinische Relevanz sind. Die Fortsetzung des Carpus nach distal sind die Mittelhandknochen (Ossa metacarpalia). Die fünf Röhrenknochen werden entsprechend dem allgemeinen Bauplan der Röhrenknochen in eine proximale Basis, den in der Mitte gelegenen Körper (Corpus) und den distal gelegenen Kopf (Caput) unterteilt. Die Bezeichnung erfolgt von radial nach ulnar mit den römischen Ziffern I-V.

Das Os metacarpale I ist der kürzeste aber kräftigste der Mittelhandknochen, seine Basis ist sattelförmig und artikuliert und mit dem Os trapezium (Daumensattelgelenk). Palmar finden sich regulär an der Basis des Os metacarpale I ein radiales sowie ein ulnares Sesambein (Ossa sesamoidea). Die Funktion dieser kleinen, in die Beugesehnen eingelagerten Knochen ist es den Abstand der Beugesehnen zum Knochen konstant zu halten, zum anderen wirken die Sesambeine biomechanisch als Hypomochlion (Umlenkrolle) und optimieren so die Kraftwirkung der Sehne. Weitere Sesambeine kommen variabel am Handskelett vor. Der dritte Abschnitt der Hand sind die Finger.

Die Fingerknochen (Ossa digitorum) sind an den vier Langfinger dreigliedrig, bestehend aus einer Phalanx proximalis, einer Phalanx media und einer Phalanx distalis. Der Daumen wird ossär aus einer Phalanx proximalis und Phalanx distalis aufgebaut. Die Fingerknochen sind wie auch die Mittelhandknochen kurze Röhrenknochen. Die anatomischen Begrenzungen mit einer proximalen Basis, einem Corpus sowie einem distalen Caput entsprechenden denen der Mittelhandknochen, wobei die Phalangen von proximal nach distal kürzer und kleiner werden. (28)



Abbildung 11: Rechtes Handskelett. Palmaransicht, aus: (29)

1.7.2 Gelenke und Bänder

Um den enormen Bewegungsumfang der Hand zu erzielen sind am Übergang vom Unterarm zur Hand mehrere Gelenkskomplexe notwendig. Die entsprechenden Bandstrukturen des Gelenks führen dabei die Knochen bei Lageänderungen, beziehungsweise begrenzen auch deren maximalen Bewegungsumfang. Nur wenn dieses hochkomplexe Zusammenspiel an hintereinander, beziehungsweise nebeneinander geschalteten Gelenksketten optimal funktioniert sind bei möglichen Bewegungen der Hand wie die Flexion, die Extension, die Radial- bzw. Ulnarduktion, sowie die Zirkumduktion (Umwendbewegung) in vollem Ausmaß schmerzfrei möglich.(28)

Die Art. radiocarpalis ist die gelenkige Verbindung zwischen dem Unterarm und der Hand. Die distale Gelenksfläche des Radius artikuliert mit den Gelenksflächen mit der proximalen Handwurzelreihe (Os scaphoideum, Os lunatum, Os triquetrum). Das Caput ulnae ist an der Art. radiocarpalis nur unter Vermittlung des Discus ulnocarpalis, sive Discus triangularis beteiligt. Die Verbindung zwischen Radius, Ulna und der proximalen Handwurzelreihe wird über den triangulären fibrokartilaginären Komplex (TFCC) hergestellt. Der TFCC stellt in seiner Gesamtheit funktionell einen Zusammenschluss aus Bändern sowie dem Discus ulnocarpalis dar.(28,30)

Der Bewegungsumfang in der Art. radiocarpalis kann nur in Kombination mit der dem distalen Handgelenk, der Art. mediocarpalis betrachtet werden, da die beiden Gelenke eine funktionelle Einheit darstellen mit entsprechenden Ausgleichsbewegungen. Nach der Neutral-Null-Methode ist die Palmarflexion und Dorsalextension: 50-60/0/35-60°. Die Radial- und Ulnarduktion entspricht 25-30/0/30-40°. Die Palmarflexion findet vorwiegend im Radiokarpalgelenk statt, die Dorsalextension in erster Linie im Mediokarpalgelenk. (28)(31)

Die Art. mediocarpalis ist ein Scharniergelenk, im Gegensatz zur proximalen Handwurzelreihe sind die Handwurzelknochen der distalen Reihe miteinander kräftig verzahnt und dadurch kaum gegeneinander verschieblich. Die Artt. carpometacarpales sind an den vier Langfingern als Amphiatrosen (straffe Gelenke) ausgeführt, ihre Fixation untereinander wird durch die Ligg. carpometacarpalia dorsalia et -palmaria hergestellt.

Der Bewegungsumfang in diesen Gelenken ist sehr gering, was der biomechanischen Stabilität der Mittelhand geschuldet ist. Gänzlich anders ist die Art. carpometacarpalis pollicis (I) ausgeführt. Dem Typ nach ein Sattelgelenk artikuliert hier die der erste Mittelhandknochen mit dem Os trapezium, die Bewegungen des Daumes sind die Opposition und Reposition, sowie die Ab- und Adduktion. In geringerem Ausmaß ist passiv auch eine Zirkumduktion möglich.

Die Artt. metacarpophalangeae (MCP) sind dem Typ nach Kugelgelenke, welche von den Ligg. collateralia und den Ligg. sagittalia, sowie der von der palmaren Platte (sive. Lig. palmare) gesichert werden. Die Flexion und Extension ist um ca. 90° möglich, die Abduktion ist nur bei der Extension im Gelenk gut möglich da in Beugestellung die Kollateralbänder angespannt sind. Rotationsbewegungen sind nur passiv bis in etwa 50° möglich. Die Zwischenfingerelgelenke (Artt. interphalangea manus) sind Scharniergelenke mit der Möglichkeit der Flexion und Extension. Von proximal (PIP – Gelenk) nach distal (DIP- Gelenk) nimmt der Bewegungsumfang ab.(28,30,31)

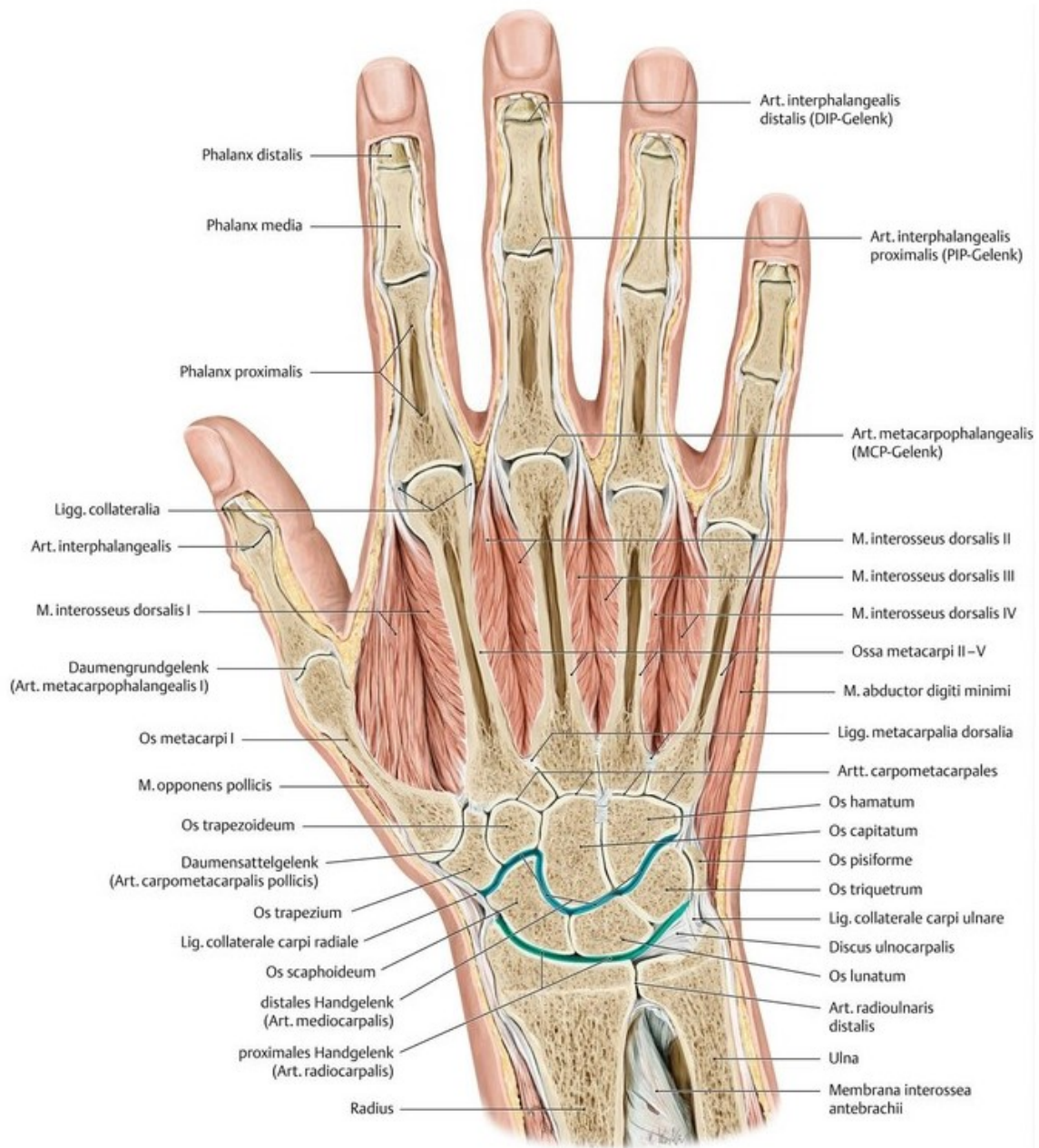


Abbildung 12: Gelenke der rechten Hand. Dorsalansicht, aus: (29)

Die Sehnen des M. flexor digitorum superf. (FDS) et prof. (FDP) gleiten an der Palmarseite der Langfinger. Die kräftige Fixation der beiden Sehnen an den Knochen wird mittels Kreuzbändern (Ligg. obliqua) und Ringbändern (Ligg. anularia) hergestellt. Die nachfolgende Abbildung soll die anatomische Situation an einem Mittelfinger in Neutralstellung wiedergeben.

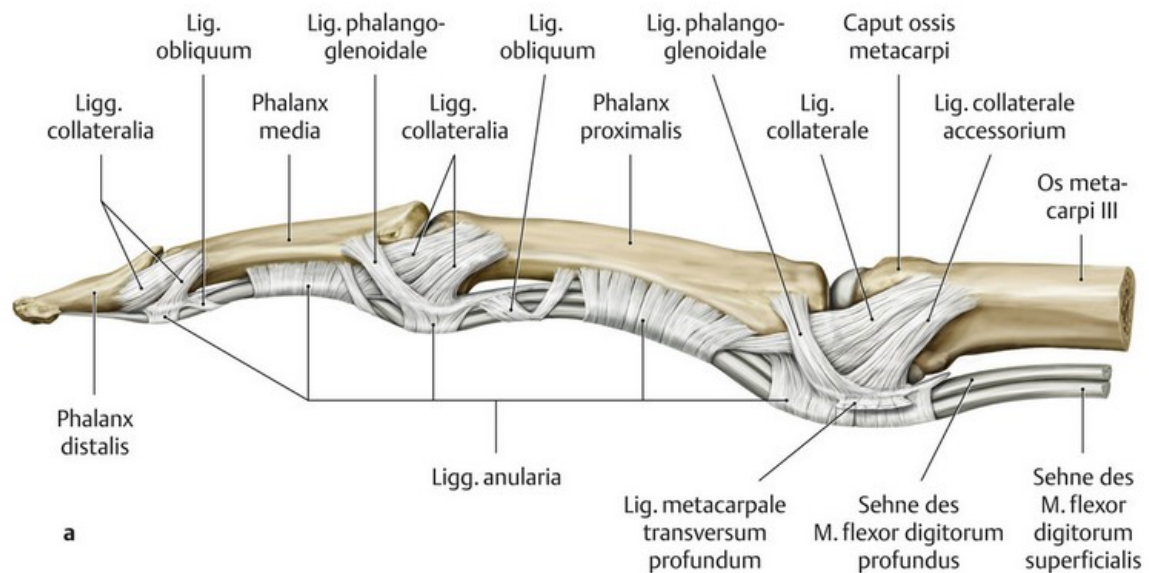


Abbildung 13: Sehnen- Bandapparat am Mittelfinger, aus: (29)

1.7.3 Muskulatur und Sehnen

1.7.3.1 Flexoren am Unterarm und an der Hand

Die Flexoren der Hand lassen sich vier Schichten zuordnen, zum einen bildet der Muskelbauch an sich die anatomische Schicht, zum anderen grenzen die Sehnen der genannten Muskeln die Regionen ab. Die oberflächliche Schicht bilden der M. pronator teres, M. flexor carpi radialis, M. palmaris longus, und der M. flexor carpi ulnaris. Zur darauffolgenden tieferen zweiten Schicht wird der M. flexor digitorum superficialis gezählt. Zwischen zweiter und dritter Schicht liegt der N. medianus. Die dritte Schicht der Hohlhand besteht aus dem M. flexor digitorum profundus und dem M. flexor pollicis longus. Die vierte und tiefste Schicht besteht aus dem M. pronator quadratus.(28)(32)

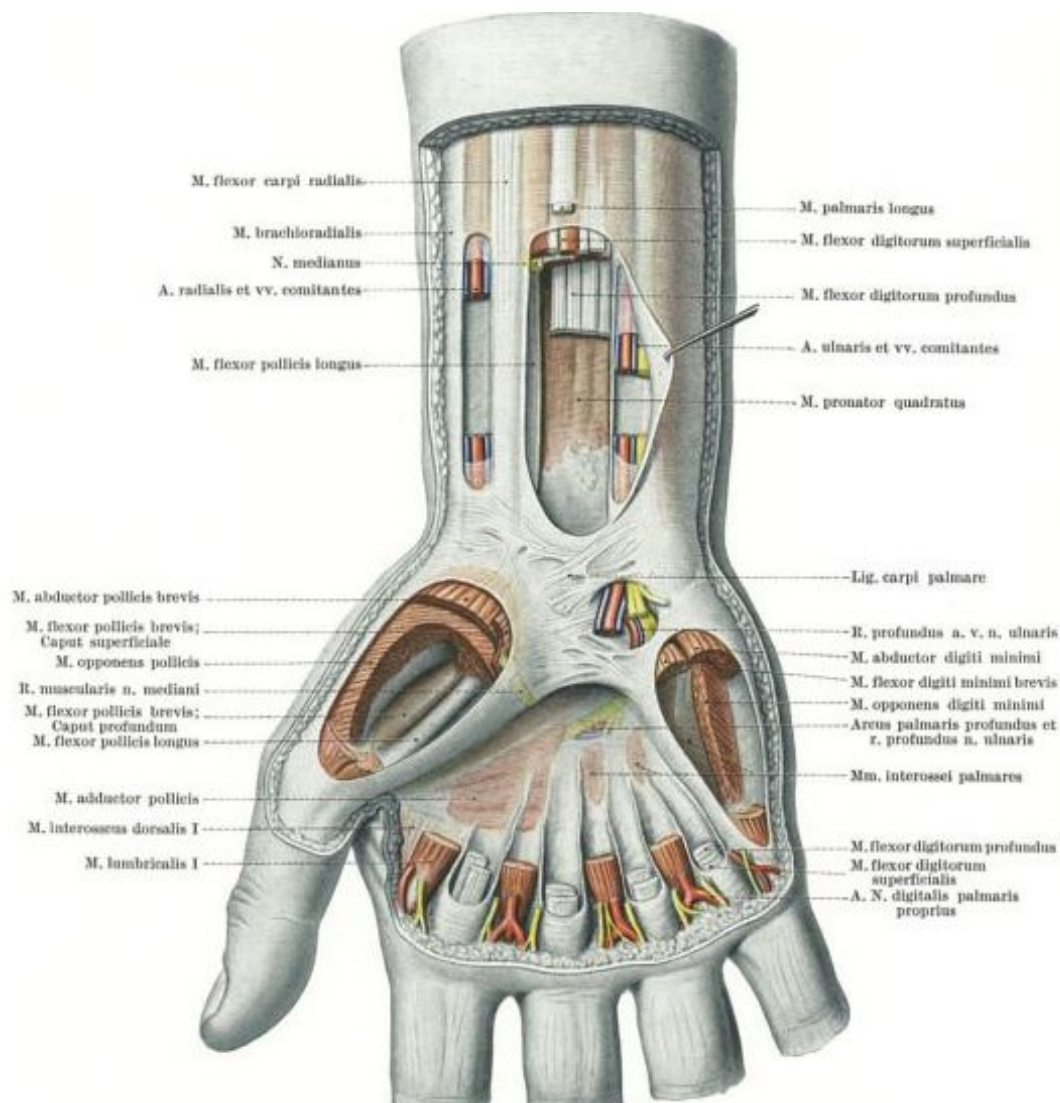


Abbildung 14: Die Muskulatur der Hohlhand und deren Muskelkammern, aus: (27)

1.7.3.2 Extensoren am Unterarm und an der Hand

Die Strecker lassen sich in ein oberflächliches und ein tiefes Kompartiment, unterteilt durch eine Faszie, einteilen. Die Sehnen jener Muskeln die über die Art. radiocarpalis ziehen werden in sechs Strecksehnenfächern geführt. In der oberflächlichen Schicht liegen der M. extensor digitorum (4. Strecksehnenfach), der M. extensor digiti minimi (5. Strecksehnenfach), sowie der M. extensor carpi ulnaris (6. Strecksehnenfach).

In der tiefen Schicht findet man den M. extensor pollicis brevis (1. Strecksehnenfach), den M. abductor pollicis longus (1. Strecksehnenfach), den M. extensor indicis (4. Strecksehnenfach), sowie den M. extensor pollicis longus (3. Strecksehnenfach).(28,31,32)

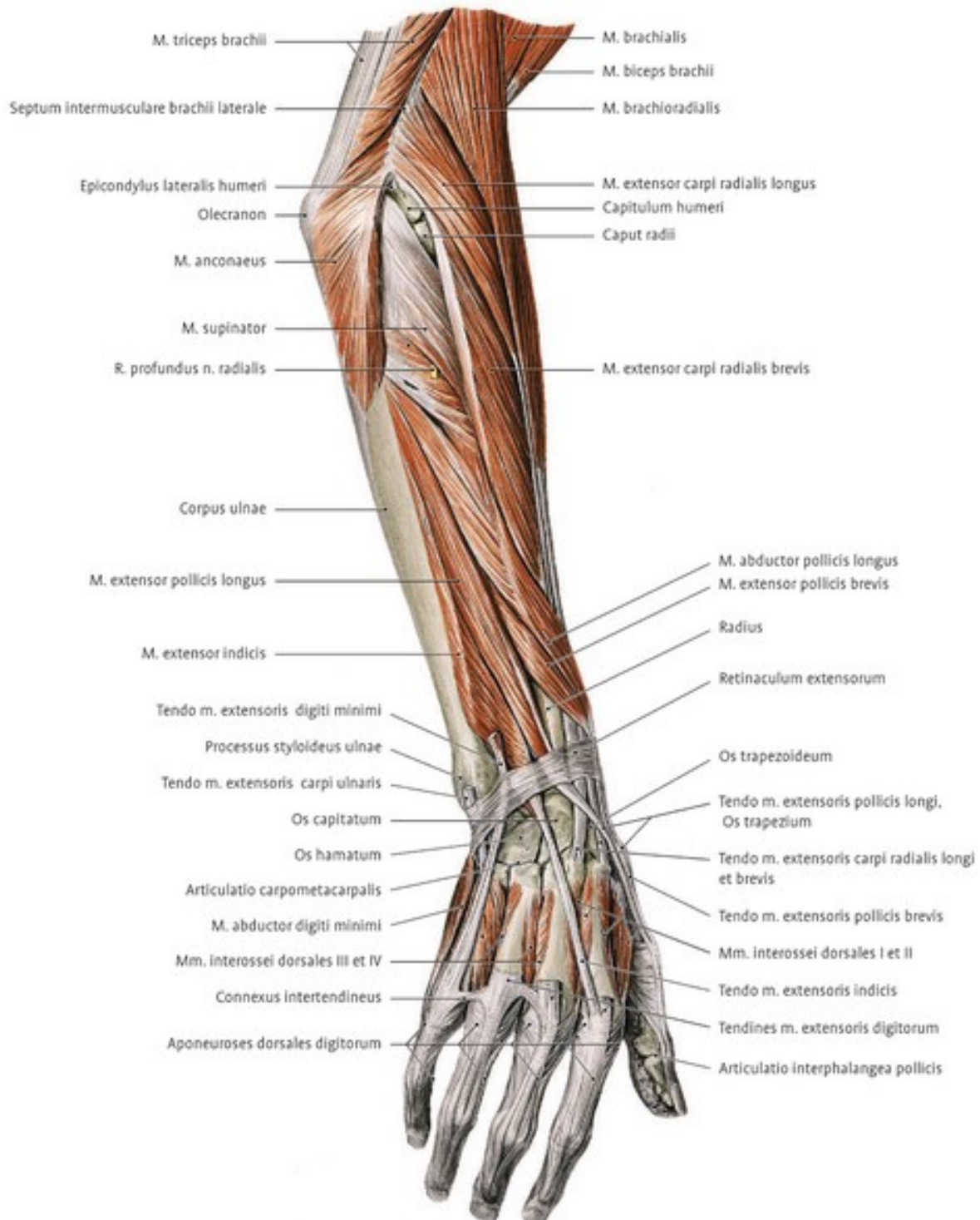


Abbildung 15: Die oberflächliche Schicht der Extensoren, aus: (33)

1.7.3.3 *Brachioradiale Gruppe*

Diese Muskelgruppe liegt in einer gemeinsamen Loge und entspringt am Epicondylus lateralis humeri. Die vier Muskeln sind wie auch die Extensoren einer oberflächlichen und tiefen Schicht zuzuordnen. Erste besteht aus dem M. brachioradialis, dem M. extensor carpi radialis longus (2. Strecksehnenfach), sowie dem M. extensor carpi radialis brevis (2. Strecksehnenfach). Die tiefe Schicht bildet alleinig der M. supinator.

Der M. brachioradialis entspringt am Margo lateralis humeri, dem Epicondylus lateralis, sowie dem Septum intermusculare laterale und setzt an der Facies lateralis radii an. Der Muskel wirkt bei proniertem Arm als Supinator und vice versa, zudem ist er bei proniertem Arm ein kräftiger Flexor. Der M. extensor carpi radialis longus hat die selben Ursprünge, sein Sehnenansatz ist dorsal am Os metacarpale II. Er wirkt an der Hand als Strecker, zudem wirkt er je nach Stellung des Ellenbogengelenks bei Flexion als Pronator und bei Extension als Supinator. Der M. extensor carpi radialis brevis hat seinen Ursprung am Epicondylus lateralis, dem Lig. collaterale radiale und am Lig. anulare radii, sein Ansatz ist dorsal am Os metacarpale III. Er wirkt an der Hand als Strecker und führt eine Radialduktion aus.

Der M. supinator wird je nach herangezogener Literatur der brachioradialen Gruppe oder den Extensoren zugeordnet. Die Muskelursprünge sind der Epicondylus lateralis, das Lig. collaterale radiale, das Lig. anulare radii, sowie die Crista m. supinatorius ulnae, die Insertionsstelle liegt am Radius zwischen der Tuberositas radii und dem M. pronator teres. Seiner Bezeichnung entsprechend wirkt der Muskel als kräftiger Supinator.(28,32,34)

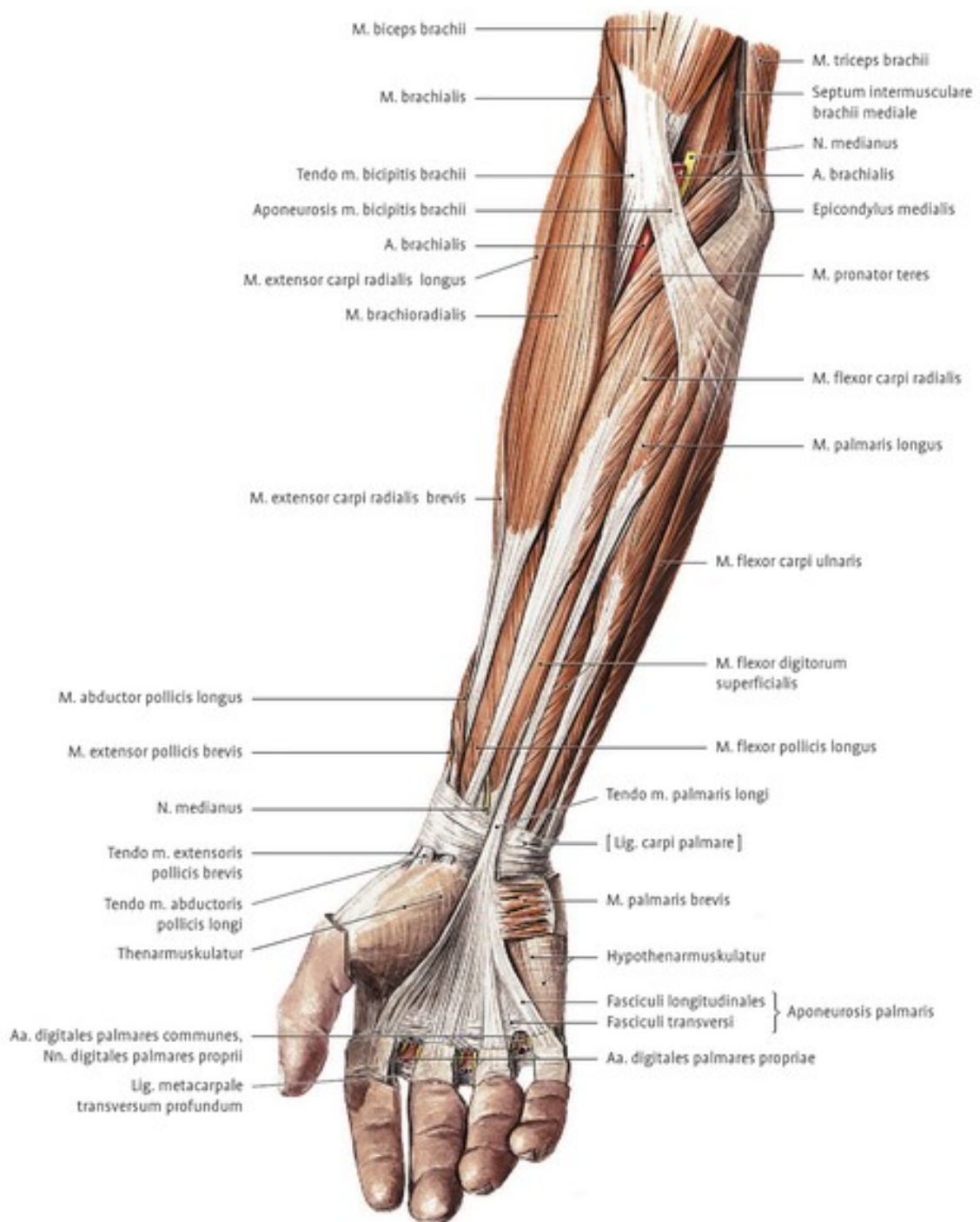


Abbildung 16: Die brachioradiale Gruppe sowie die erste Schicht der Flexoren, aus: (28)

1.7.3.4 Intrinsische Handmuskulatur

Der Thenar wird von vier kurzen Handmuskeln aufgebaut. Der M. abductor pollicis brevis hat seine Ursprünge am Tuberculum ossis scaphoidei und am Retinaculum m. flexorum, sein Ansatz ist unter Vermittlung des radialen Sesambeins die proximale Phalanx des Daumens. Der Muskel wirkt im Daumengrundgelenk als Beuger, im Sattelgelenk bewirkt er eine Abduktion und Opposition. Der M. opponens entspringt am Tuberculum ossis trapezii und am Retinaculum m. flexorum, er inseriert am gesamten radialen Rand des Os metacarpale I. Seine Funktion ist die Beugung und gleichzeitige Adduktion im Sattelgelenk. Der M. flexor pollicis brevis hat zwei Köpfe, das Caput superficiale hat seinen Ursprung am Retinaculum flexorum, das Caput profundum am Os trapezium, dem Os trapezoideum, sowie dem Os capitatum. Ansatz ist das radiale Sesambein des Daumens, die Funktion besteht aus einer Beugung im Grundgelenk sowie einer Opposition. Der M. adductor pollicis weist ebenfalls zwei Köpfe mit ihren auf. Das Caput transversum hat seinen Ursprung am Os metacarpale III, das Caput obliquum palmar am Os metacarpale II und III, am Os capitatum sowie am Os hamatum. Der gemeinsame Ansatz ist das ulnare Sesambein des Daumens. Der Muskel beugt im Grundgelenk und adduziert und opponiert im Sattelgelenk.

Zwischen Thenar und Hypothenar liegen die mittleren, kurzen Handmuskeln. Die vier Mm. lumbricales haben ihre Ursprünge am sehnenscheidenfreien Teil der tiefen Beugesehnen (II-V). Sie setzen jeweils am radialen Rand der vier Langfinger an der Dorsalaponeurose an. Die Muskeln bewirken eine Beugung in den Grundgelenken, sowie eine Streckung im jeweiligen PIP und DIP. Die drei Mm. interossei palmares werden von radial nach ulnar nummeriert. Nummer I hat seinen Ursprung an der ulnaren Seite des Os metacarpale II, die Mm. II und III radial am Os metacarpale IV und V. Die Muskeln strahlen in die Dorsalaponeurose ein, funktionell sind sie Beuger im Grundgelenk und Strecker im PIP und DIP. Die Finger II, IV und V werden auf den Mittelfinger adduziert. Die Mm. interossei dorsales sind vier zweiköpfige Muskeln, welche zwischen den Mittelhandknochen liegen. Die beiden Ursprünge des jeweiligen Muskels sind die einander zugewandten Seiten der Ossa metacarpalia. Die Ansätze dieser Muskeln sind die Dorsalaponeurose.

Die Funktionen der entsprechen denen der palmaren Mm. interossei, zusätzlich führen sie eine Radialduktion des Zeigefingers und eine Ulnarduktion des Kleinfingers aus, der Mittelfinger wird nach radial und ulnar stabilisiert.

Der Hypothenar wird von vier Muskeln gebildet. Der M. palmaris brevis hat dabei seinen Ursprung am ulnaren Rand der Palmaraponeurose, er setzt an der Haut über dem Kleinfingerballen an. Entwicklungsgeschichtlich ist dieser Muskel in Rückbildung begriffen. Der M. abductor digiti minimi entspringt am Os pisiforme, dem Lig. pisohamatum und hat seinen Ansatz an der proximalen Phalanx des Kleinfingers. Der Muskel wirkt als reiner Abduktor. Der M. flexor digiti minimi brevis hat seinen Ursprung am Retinaculum flexorum und Hamulus ossis hamati, er setzt gemeinsam mit dem M. abductor digiti minimi an der Basis der Grundphalanx an. Seine Funktion ist die Beugung im Grundgelenk. Der M. opponens digiti minimi hat denselben Ursprung wie der M. flexor digiti minimi, er inseriert jedoch am Os metacarpale V und bringt den Kleinfinger in Oppositionsstellung.(28,32,34)

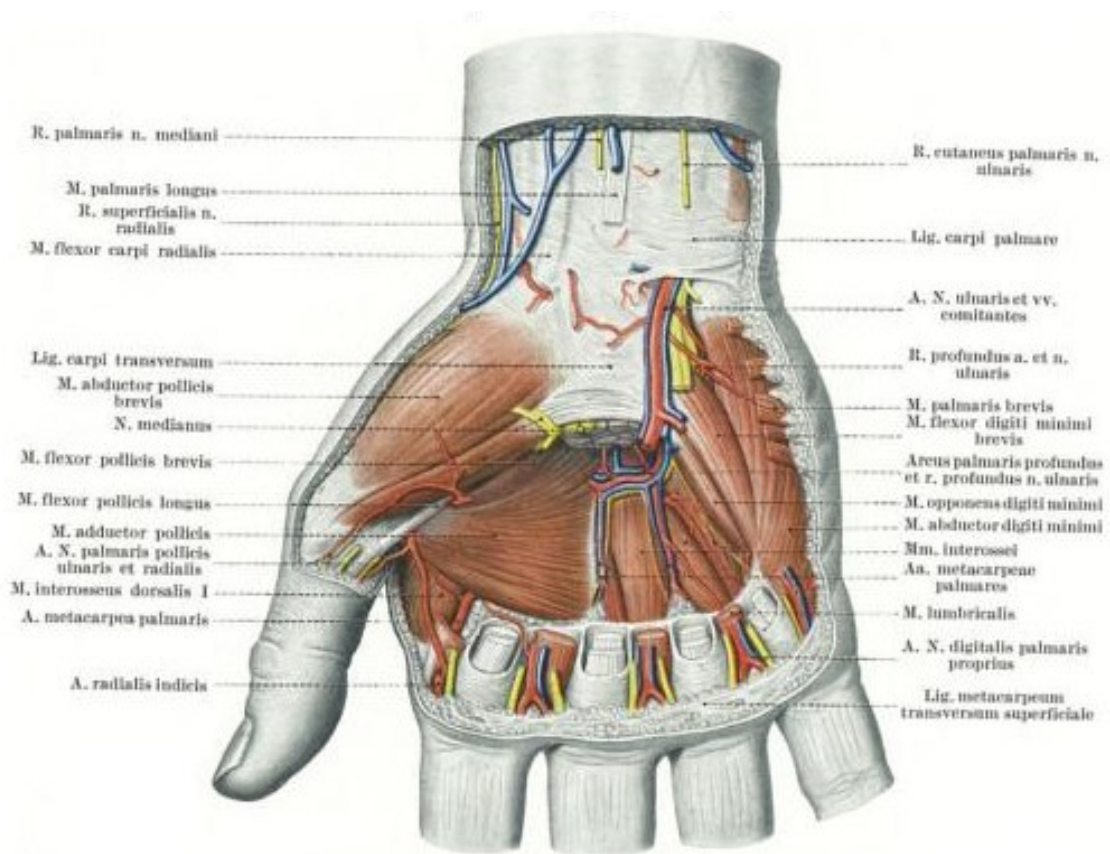


Abbildung 17: Intrinsische Handmuskulatur nach Entfernung der Palmaraponeurose und der langen Beugesehen, aus: (27)

1.7.4 Gefäß - und Lymphgefäßversorgung der Hand

1.7.4.1 *A. radialis*

Die A. radialis ist zusammen mit der A. ulnaris eines der beiden Hauptgefäße für die Versorgung des Arms und der Hand. Die A. brachialis gibt auf Höhe des Ellbogens die A. radialis ab, diese folgt nun streng der Kontur des Radius und gelangt an der Handwurzel über die Foveola radialis (Tabatière anatomique) auf das Dorsum manus und gelangt schlussendlich zwischen den Basen des I und II Metakarpalknochens nach palmar. Dort anastomosiert der Endast der A. radialis in der Mehrzahl der Fälle mit dem tiefen Endast der A. ulnaris wodurch der tiefe Hohlhandbogen (Arcus palmaris prof.) zustande kommt, der regulär hauptsächlich durch die A. radialis gespeist wird. In ihrem gesamten Verlauf liegt die A. radialis oberflächlich. Die wesentlichen Äste für die Versorgung der Hand und Finger sind die A. princeps pollicis für die Versorgung des Daumens, sowie die Aa. metacarpeae palmares für die Versorgung der Metakarpalknochen.

Es sind zahlreiche Varianten der Versorgungsgebiete der beiden Arterien an der Hand beschrieben, wobei prinzipiell die radiale Seite der Hand vom Arcus palmaris prof., und damit in der Hauptsache von der A. radialis versorgt wird, und dementsprechend die ulnare Seite dem Gebiet des Arcus palmaris superf. mit dem Hauptzustrom aus der A. ulnaris zugerechnet wird.(28,32)

1.7.4.2 *A. ulnaris*

Die A. ulnaris ist der zweite große Endast der A. brachialis. Das Gefäß entspringt auf Höhe des Ellbogengelenks und zieht zwischen den oberflächlichen und tiefen Beugern radial des M. flexor carpi ulnaris nach distal. Am Handgelenk zieht das Gefäß über dem Retinaculum flexorum und unterhalb der Palmaraponeurose zur Hohlhand und speist dort als Hauptgefäß den oberflächlichen Hohlhandbogen (Arcus palmaris superf.) Die für die Versorgung der Hand und der Finger wesentlichen Äste sind die Aa. digitales palmares communes, welche ab dem Metakarpophalangealgelenk als je eine radiale und eine ulnare A. digitalis palmaris

propria die vier Langfinger versorgen, sowie die Rami carpaes palmares et dorsales welche zusammen mit den gleichnamigen Ästen der A. radialis das Rete carpalum palmare et dorsale bilden.

Die nachfolgende schematisierte Abbildung illustriert die arterielle Versorgung der Hand wie sie in der Mehrzahl der Fälle zu finden ist, die zahlreichen und häufigen Varianten sind jedoch zu berücksichtigen, so ist beispielsweise nur in etwa 40 % der Fälle ein vollständiger oberflächlicher Hohlhandbogen ausgebildet. (28,32)

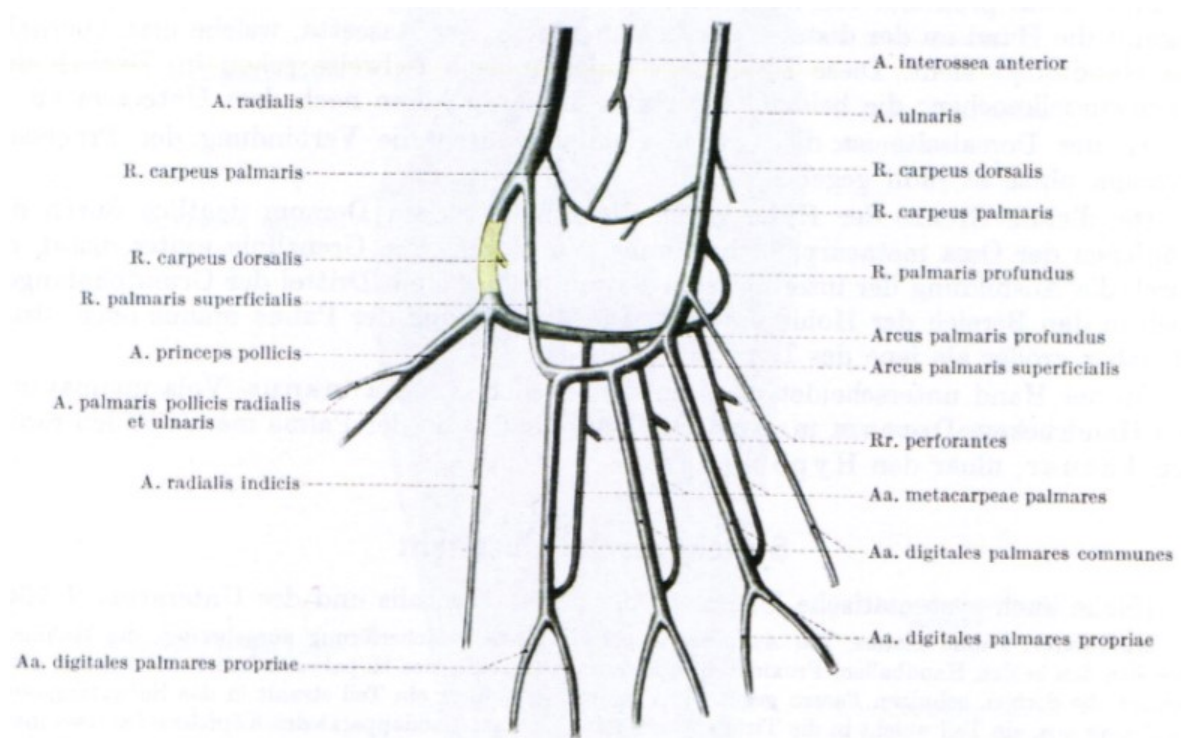


Abbildung 18: Schema der arteriellen Versorgung der Hand, aus: (27)

1.7.4.3 Venöser Abfluss

Der venöse Abfluss der Hand geschieht über paarige, gleichnamige Venen. Am Dorsum manus vereinigen sich diese zarten, klappenlosen Venen zum kaliberstärkeren Rete venosum dorsale, daraus wird das Blut über die radiale gelegene V. cephalica antebrachii, sowie die ulnare V. basilica antebrachii nach proximal abgeführt. Die paarigen Vv. digitales palmares münden in den Arcus venosus palmaris superf., welcher ebenso in das dorsale Venengeflecht mündet. Das venöse System an der Hand und am Unterarm folgt lediglich diesem allgemeinen Bauprinzip, das individuelle Venengeflecht ist genetisch determiniert und einzigartig wie der Fingerabdruck.(28,32)

1.7.4.4 Lymphgefäße an der Hand (Schema)

Die Lymphgefäße folgen den Venen mit ihrem Bauprinzip und münden in diese ein. Lymphknoten finden sich an der Hand keine, die ersten regionalen Lymphknoten sind die LNN. axillares.(28,32)

1.7.5 Nerven

1.7.5.1 Nervus medianus

Der N. medianus zieht ventral in der Mitte des Unterarms zum Handgelenk. Er liegt dabei entsprechend der Einteilung der Flexoren in vier Schichten zwischen dem M. flexor digitorum superf. (2. Schicht) und dem M. flexor digitorum prof. (3. Schicht). Durch den Canals carpi erreicht der Nerv die Hohlhand wo er in seine Endäste zerfällt. Das motorische Versorgungsgebiet des N. medianus sind die Mehrzahl der Beuger am Unterarm, mit Ausnahme des ulnaren Teils (Ring- und Kleinfinger) des M. flexor digitorum prof., sowie der gesamte M. flexor carpi ulnaris. Weiters wird die Thenarmuskulatur über den R. thenaris versorgt, mit Ausnahme des M. adductor pollicis und der tiefe Kopf des M. flexor pollicis brevis.

Die Mm. lumbricales I, II und III (radiale Hälfte) werden über die drei Nn. digitales palmares communes versorgt. Sensibel innerviert der N. medianus die Haut über dem Handgelenk, der Hohlhand, sowie über die Nn. digitales palmares proprii die dreieinhalb radialen Finger bis dorsal zum DIP Gelenk.(28,32) Zum N. ulnaris besteht eine inkonstante Anastomose des Thenarastes an der radialen Seite des M. flexor pollicis brevis (nach Cannieu-Riches).(28,32,35)

1.7.5.2 Nervus ulnaris

Der N. ulnaris folgt dem M. flexor carpi ulnaris, seinem Leitmuskel, nach distal. Der Nerv zieht über das Handgelenk durch einen eigenen osteofibrösen Kanal (GUYON'sche Loge) zur Hohlhand. Motorisch versorgt werden sämtliche Beuger des Unterarms und der Hand welche nicht vom N. medianus versorgt werden, sowie die gesamte Hypothenarmuskulatur und alle Mm. interossei. Durch den R. dorsalis werden die ulnaren zweieinhalb Finger streckseitig innerviert (Nn. digitales dorsales). Sensibel versorgt der N. ulnaris mit seinen Ästen in der Regel palmar die ulnaren eineinhalb Finger, und dorsal die ulnaren zweieinhalb Finger. Das Autonomiegebiet des Nervs ist die Haut des Kleinfingers.(28,32,35)

1.7.5.3 Nervus radialis

Der N. radialis teilt sich in der Ellenbeuge in seine Endäste auf. Der R. profundus durchsetzt den M. supinator und versorgt motorisch die Strecker des Unterarms und der Hand. Versorgt werden alle Strecker am Unterarm und der Hand, sowie auch die brachioradiale Gruppe (Rr. musculares aus dem gemeinsamen Stamm). Der R. superficialis folgt seinem Leitmuskel dem M. brachioradialis nach distal und versorgt sensibel die Haut der radialen zweieinhalb Finger dorsal. Ein sensibles Autonomiegebiet ist nicht beschrieben, sodass sämtliche Versorgungsgebiete auch von anderen Nerven übernommen werden können.(28,32,35)

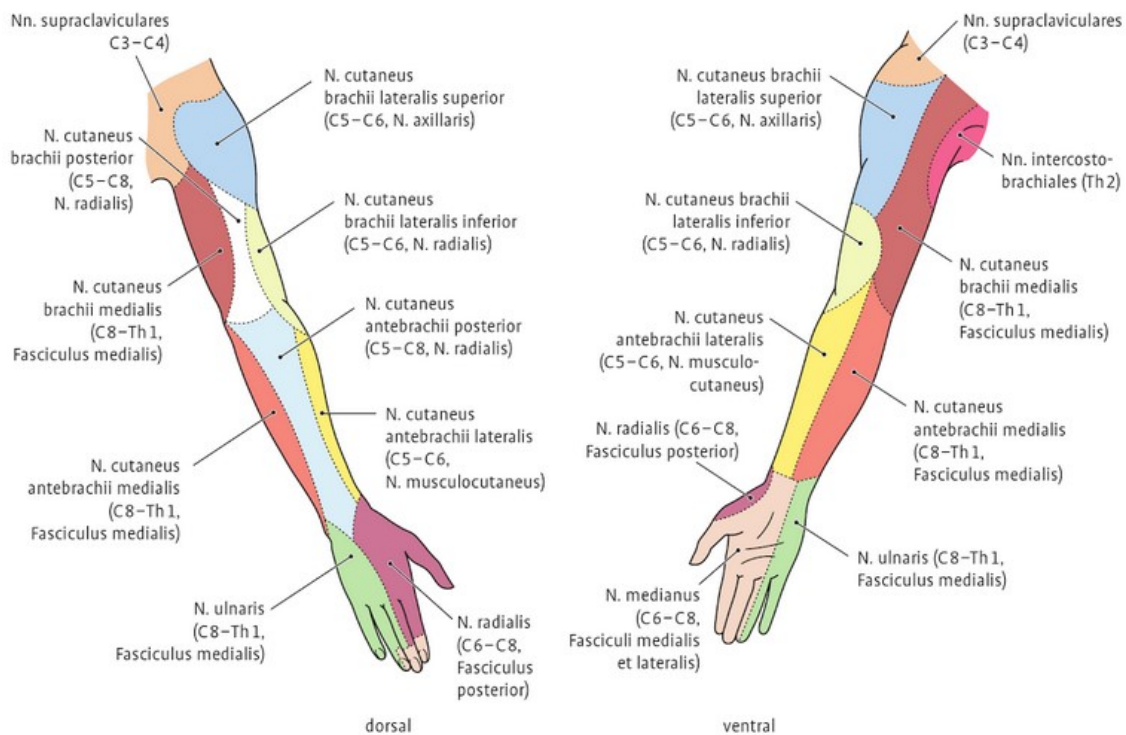


Abbildung 19: Sensible Innervation des Arms; Ansichten von dorsal und ventral, aus: (28)

1.8.2 Die spezielle Anatomie der Hohlhand bei operativen Zugängen

Die palmare Platte (Lig. palmare, sive Aponeurosis palmaris) als pathophysiologisch wichtige Struktur soll nun anatomisch im Detail vorgestellt werden. Die Palmaraponeurose (Aponeurosis palmaris) erstreckt sich fächerförmig zwischen Thenar und Hypothenar, in ihrer proximalen Ausdehnung hat die Palmaraponeurose Anschluss zur Sehne des M. palmaris longus, so dieser vorhanden ist.(27) In rund 14 % fehlt der M. palmaris longus, wobei die Palmaraponeurose unabhängig vom Muskel immer ausgebildet ist.(20)

Als weiterer Muskel ist der M. palmaris brevis zu nennen, der am ulnaren Rand der Palmaraponeurose entspringt, und ins Subkutangewebe über dem Hypothenar einstrahlt.

Distal weichen die Fasern der Palmaraponeurose gegen die Finger auseinander, einige Züge weichen dabei ins Subkutangewebe der Finger, sowie in die Tiefe zum Bandapparat der Köpfchen der Ossa metacarpalia ab. Quere Züge, die Fasciculi transversi, verbinden die Längszüge der Aponeurose. Im Besonderen erwähnenswert sind die Querzüge zwischen den Interdigitalfalten, diese werden in ihrer Gesamtheit als Lig. metacarpeum transversum superficiale, sive Lig. natatorium, sive Lig. palmare transversum subcutaneum bezeichnet. (28,32,34)

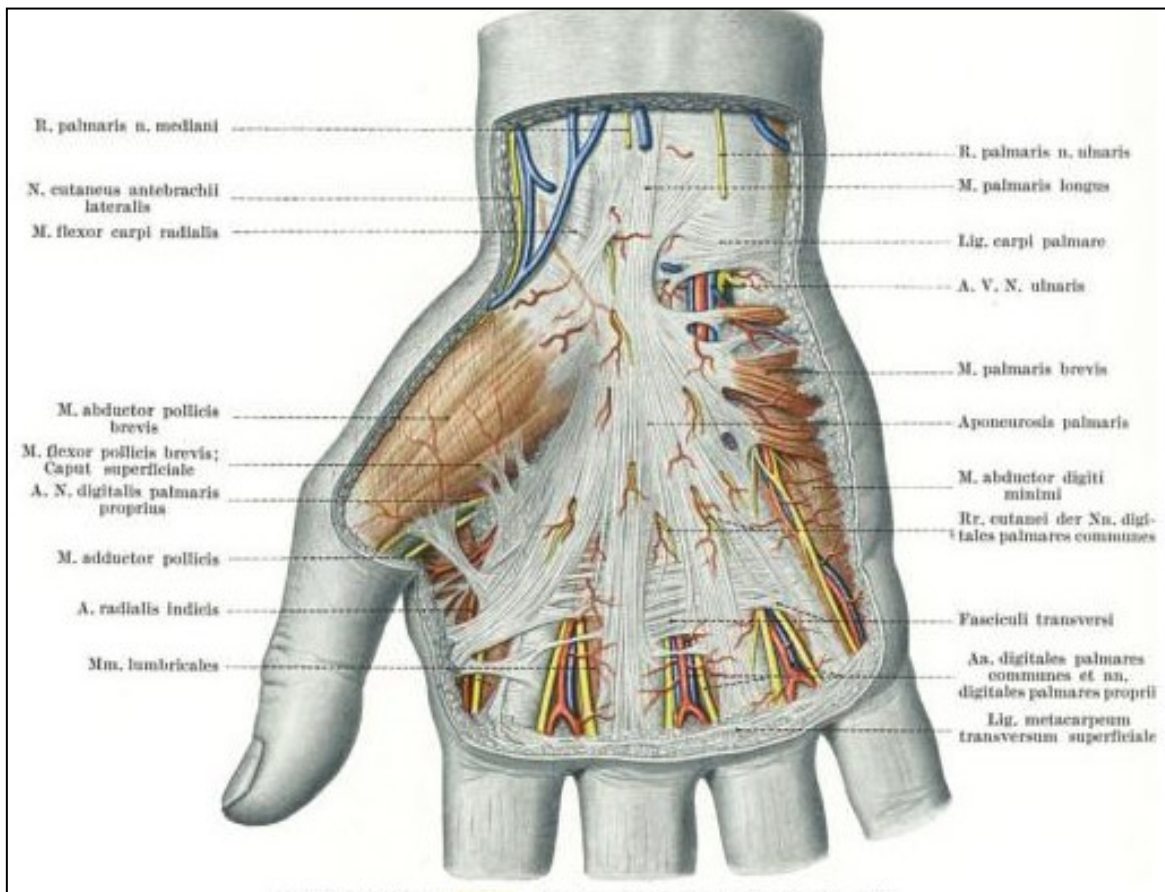


Abbildung 20: Die Schicht der Palmaraponeurose, aus: (27)

Die biomechanische Funktion der Fasciculi transversi besteht darin ein Überspreizen der Finger zu hemmen. Unter dieser Struktur ist eine Bindegewebsplatte welche die Gelenkspfannen der Hohlhand vergrößert zu verstehen. Diese Struktur besteht, wie auch an den Fingergelenken, aus einer annähernd rechteckigen, distal verdickten Faserknorpelplatte (Fibrocartilago palmaris), proximal aus einem dünnen bindegewebigen Anteil.

Dieser geht in zwei Zügelbänder (check-rein-ligaments) über, die unmittelbar proximal vom Caput ossis metacarpi am Schaft befestigt sind. Die palmare Platte vergrößert den Abstand der Beugesehnen zu ihrer Drehachse der Grundgelenke. Daraus gründet einer Drehmomenterhöhung, darüber hinaus wird das Einklemmen der Beugesehnen im Gelenksspalt der Grundgelenke (MCP) wirkungsvoll verhindert. Schlussendlich dient die palmare Platte aus biomechanischer Sicht auch dazu eine Hyperextension der Finger in den Grundgelenken zu hemmen.(28)

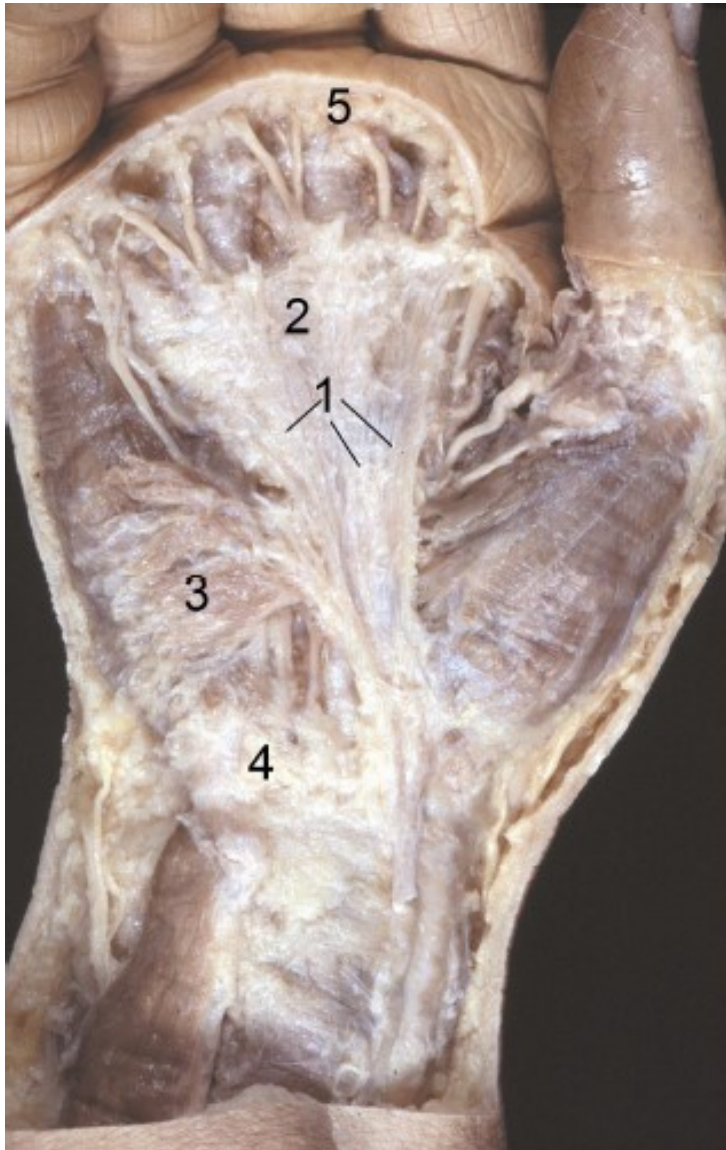


Abbildung 21: Die palmare Platte an einer rechten Hand -

1: Palmaraponeurose, 2: Fasciculi transversi, 3: M. palm. brevis, 4: Lig. carpi palm., 5: Lig. metacarpale transv. superf., aus: (36)



Abbildung 22: Präparatorische Darstellung des distalen Abschnittes der Palmaraponeurose mit Fasciculi longitudinales (1) und Fasc. transversi (2), aus: (36)

1.8.2 Zirkulärer metacarpophalangealer Halteapparat (ZANCOLLI-Komplex)

Dieser von ZANCOLLI (1979) beschriebene Gewebebereich setzt sich aus folgenden Strukturen zusammen: palmare Platte, Lig. collateralia des Grundgelenkes, Lig. metacarpale transversum profundum, Lig. sagittale und das Ringband A1. Längsverlaufende oder paratendinöse Fasern zum Lig. metacarpale superficiale (Schwimmband) sind äußerst dünn und sehr spärlich vorhanden. Sie lassen sich nur nach sehr sorgfältiger und vorsichtiger anatomischer Präparation darstellen.(36) Der kompliziert aufgebaute Halteapparat umhüllt das gesamte Grundgelenk und setzt sich im Wesentlichen aus oben genannten Strukturen zusammen. Die radial und ulnar neben der Beugesehnenscheide gelegene Vereinigungszone wird als metacarpophalangealer Vereinigungskern bezeichnet.

Biomechanische Funktion dieses Komplexes ist die Bewegungsabläufe der Finger zu stabilisieren und die Gelenksstrukturen mit der palmaren Platte zu führen.(28)

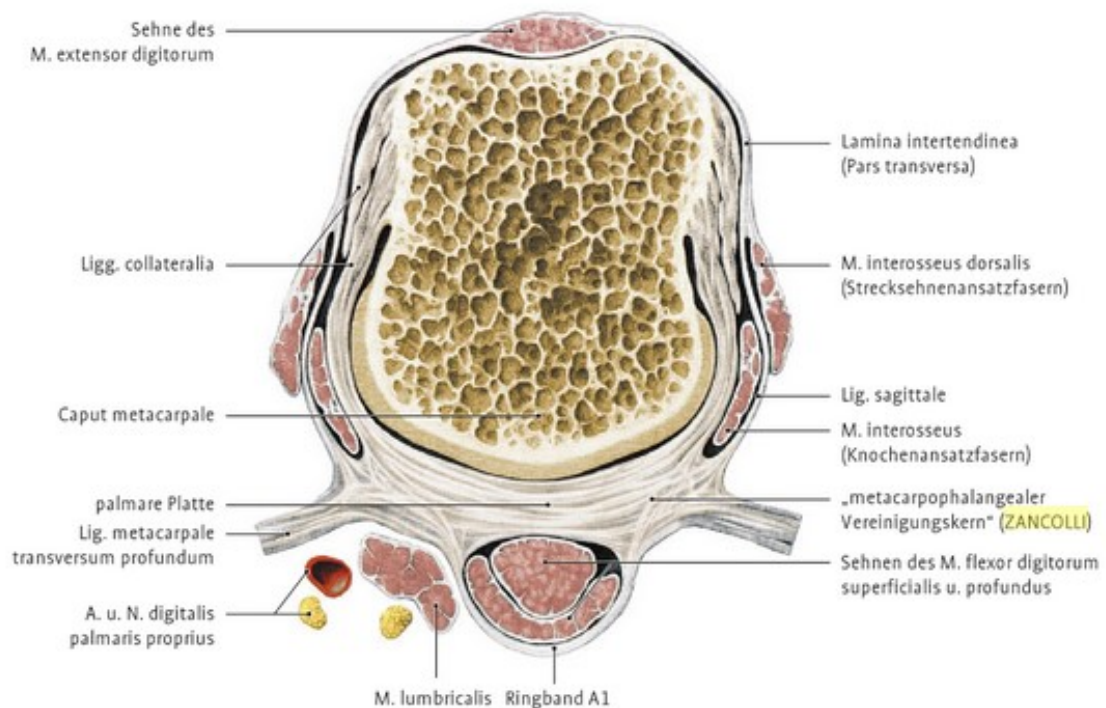


Abbildung 23: Zirkulär metakarpophalangealer Halteapparat (ZANCOLLI-Komplex), aus: (28)

1.8.3 Vincula tendineum

In weiterer Folge sei hier eine Struktur genannte, welche bei Operationen an der Hand unbedingt zu schonen ist. Die sogenannten Sehnenfesseln (Vincula tendinum) sind die blutgefäßführenden Versorgungsstrukturen vom Periost des Knochens zu den Sehnen der Hand. Bei Verletzung dieser kann es je nach Umfang der Schädigung zu Arealen der Minderperfusion in der Sehne kommen, mit Folge einer ischämischen Nekrose die zu Einrissen bis hin zur Ruptur führen kann. In nachfolgender Abbildung ist die anatomische Lage der Vincula zu den Fingersehnen dargestellt. Die Drehachsen der jeweiligen Gelenke am Langfinger ist mit einem Kreis hervorgehoben.(28,32)

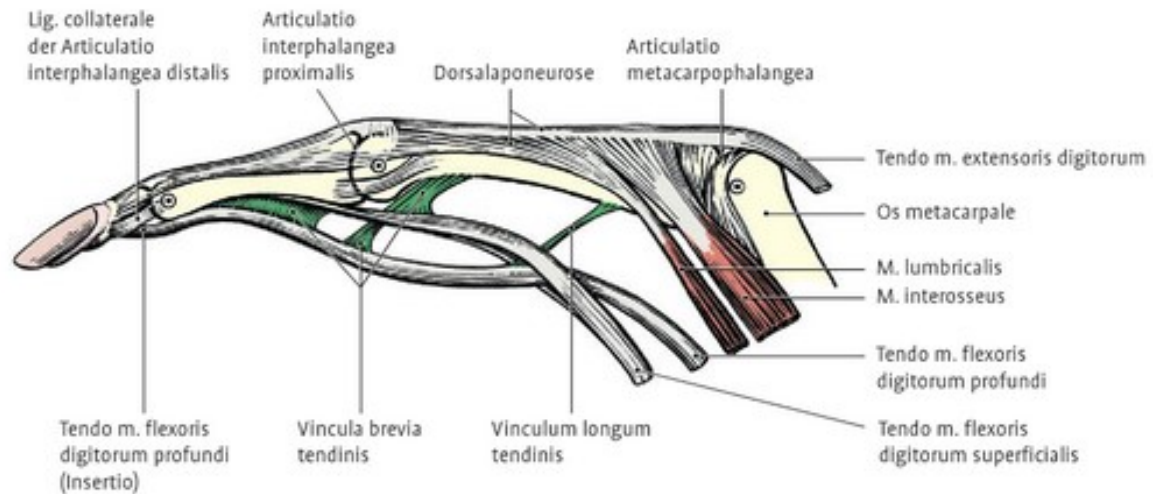


Abbildung 24: Sehnenfesseln (grün hervorgehoben) an einem Langfinger, aus: (33)

1.9 Überblick der Therapieoptionen nach Erkrankungsstadium

1.9.1 Einflussfaktoren auf die Wahl der Therapie

Im folgenden Kapitel soll auf die Therapieoptionen, in Abhängigkeit des Stadiums des Mb. Dupuytren eingegangen werden. Einleitend muss erwähnt werden, dass die Wahl der Therapie von den individuellen Voraussetzungen des Patienten, von der Erfahrung und dem Dafürhalten des Chirurgen, und zuletzt von den zu Verfügung stehenden Ressourcen bestimmt wird. Eine alleinig an Erkrankungsstadien festgemachte Therapieentscheidung kann, wie praktisch immer in der Medizin, nicht gelten. Aus den oben genannten Einflussfaktoren muss der für den Patienten individuell beste, im Sinne der günstigste Nutzen – Risikorelation, Therapieentscheid folgen. Nichts desto trotz sind bestimmte Therapieverfahren bei gegebenem Stadium Indikationen der ersten Wahl, beziehungsweise sind Kollagenasen – Präparate erst ab definierten Stadien zugelassen.

Die Indikationsstellung kann nicht alleinig anhand des Schweregrads der Kontraktur erfolgen, es muss stets eine individuelle Entscheidung für jeden Patienten sein. Mögliche Komorbiditäten können das operative Vorgehen limitieren, ebenso wie die Compliance des Patienten, beziehungsweise seine individuellen Wünsche oder Ablehnungen bestimmter Optionen.

1.9.2 Empfehlungen der „Deutschen Dupuytren- Gesellschaft“

Die nachfolgende Grafik soll einem Überblick über die derzeit gängigen Therapieverfahren, in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium gegen. Als Datengrundlage dient eine Veröffentlichung der Deutschen Dupuytren Gesellschaft. Vergleichend sind Therapieempfehlungen anderer nationaler Fachgesellschaften in der Literatur publiziert. Diese decken sich weitestgehend mit der nachfolgend präsentierten Empfehlung der „Deutschen Dupuytren Gesellschaft e.V.“, sodass diese exemplarisch vorgestellt werden soll.(37)

Stadium	N	N/I	I	II	III	IV
Strahlentherapie	●	○				
Nadelfasziotomie		○	●	●	○	○
Injektion von Kollagenasen			●	●	○	○
Handoperation			●	●	●	○

Tabelle 6: Überblick der Therapieoptionen, in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium, aus: (37)

● = gut geeignet, üblicher Anwendungsbereich, ○ = geeignet, wird gelegentlich verwendet

1.10 Operative Therapie

1.10.1 Vorstellung der Techniken mit ihrem Outcome

1.10.1.1 *Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)*

Die perkutane Nadelfasziotomie (Synonyme: Nadel-Chordotomie, Nadel-Aponevrotomie (NA), Fibrosenperforation) ist eine minimal invasive Technik zur Durchtrennung der Dupuytren-Stränge. Die Technik wurde vor über dreißig Jahren von französischen Rheumatologen (LELLOUCHE und LERMUSIAUX) beschrieben. Prinzip ist es die palpablen, subkutanen Dupuytren-Stränge durch Stichinzisionen soweit zu schwächen, bis diese unter forcierter Extension des betroffenen Gelenks rupturieren. Die zu behandelnden Areale werden lokal mit einem Injektionsgemisch aus 4 ml Lidocain 2 % und 1 ml Prednisolonacetat anästhesiert (nach der Originaltechnik von LELLOUCHE und LERMUSIAUX). Mit derselben Nadel wird nun der Strang oder Knoten perforiert und dabei gleichzeitig das kontraktierte Gelenk extendiert bis zur Ruptur des Strangs oder Knotens.

Das pathologische Gewebe verbleibt im Körper, sodass das Resultat im Idealfall ein Dupuytren-Knotenstadium ohne Streckdefizit ist. Als Nachbehandlung wird abhängig vom Autor eine Extensionsschiene nachts, für die Dauer von 4-6 Monaten empfohlen. Ein großer Vorteil dieser Technik ist die ambulante Therapie und die in der Regel sehr kurze Rekonvaleszenzzeit. Als leichte Komplikation kann ein Einriss der Haut über dem Strang auftreten. Schwere Komplikationen sind die Verletzung des Gefäß-Nervenstrangs, der Beugesehne sowie eine Infektion. Insgesamt sind Komplikationen selten.

Je nach herangezogener Literatur ist das Rezidivrisiko verglichen mit den Ergebnissen nach einer limitierten Fasziektomie deutlich erhöht. Ebenso geht aus der ausgewerteten Literatur hervor, dass Rezidive am PIP-Gelenk signifikant häufiger und früher auftreten als am MCP-Gelenk. (38)(39)(40)(41)

1.10.1.2 Offene Fasziotomie

Diese Technik ist die älteste der hier vorgestellten und wurde von Baron DUPUYTREN erstbeschrieben. Das Prinzip ist es die strang- oder knotenförmigen Dupuytrenläsionen subkutan darzustellen und diese scharf zu durchtrennen. Das pathologisch veränderte Gewebe verbleibt dabei im Körper, womit die relativ hohe Rezidivrate dieser Technik im Vergleich zur Fasziektomie erklärt werden soll. Der Eingriff selbst ist deutlich weniger invasiv als die limitierte oder radikale Fasziektomie, jedoch invasiver als die modernere PNF bei ähnlichem Outcome, weshalb diese Technik zunehmend geringere Verbreitung findet. Ein Vorteil zur PNF besteht darin durch den offenen Zugang unter Sicht das Gewebe durchtrennen zu können.(42)(43)

1.10.1.3 Limitierte und radikale Fasziektomie

Diese beiden Techniken sind derzeit weltweit am verbreitetsten. Der wesentliche Unterschied zu den zuvor beschriebenen Techniken besteht in der Exzision der Dupuytrenknoten oder Stränge. Der Eingriff erfolgt in Regional- oder Allgemeinanästhesie. Angepasst an die individuellen Gegebenheiten wird Inzision in der Hohlhand gesetzt, welche entlang des jeweiligen Strangs nach distal verfolgt wird. Hierzu sind zahlreiche Schnittführungen beschrieben.

Die gängigsten sind für die limitierte Fasziektomie die seriellen Z-Plastiken jeden Fingers nach ISELIN und zick-zack-förmigen Inzisionen nach BRUNNER. Für die radikale Fasziektomie ist ein günstiger Zugangsweg die Y-förmige Inzision nach MILESSI. Das gemeinsame Prinzip ist die Entfernung des gesamten pathologischen Gewebes. Die limitierte Fasziektomie beschränkt sich auf die Entfernung des Dupuytren-Strangs mit einem Randsaum von rund 5 mm an makroskopisch gesundem Gewebe. Die Technik der radikalen Fasziektomie erfordert die gänzliche Entfernung der Palmaraponeurose. Das Risiko eines Funktionsverlusts der Hand ist bedingt durch den ausgedehnten Eingriff deutlicher höher.

Die Rezidivrate ist bei der limitierten Fasziektomie geringfügig erhöht verglichen mit der radikalen Fasziektomie. Die prozentualen Angaben variieren zwischen den Autoren stark. Insgesamt wird die radikalste Operationstechnik (radikale oder totale Fasziektomie) immer seltener angewandt.(41,43,44)

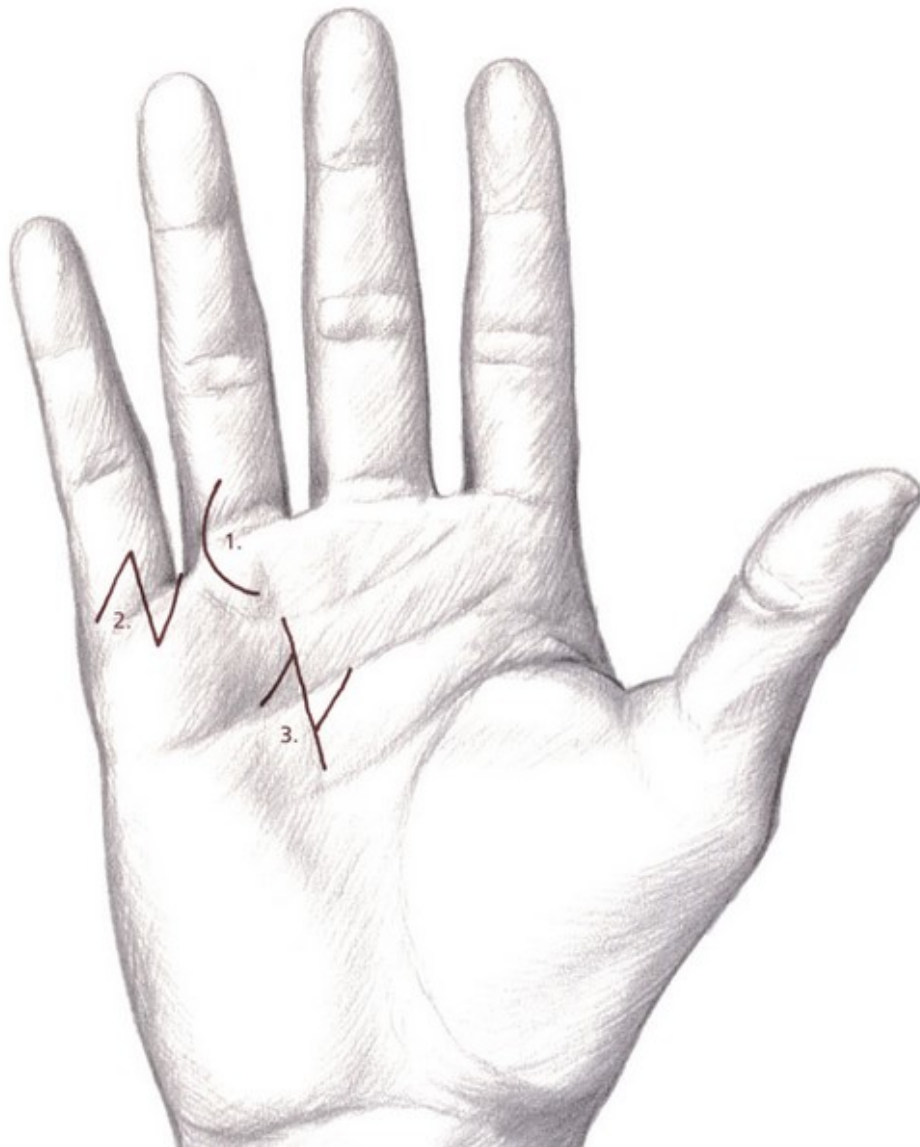


Abbildung 25: Verschieden minimal-invasive Zugänge zur limitierten Fasziektomie; 1. C-förmige Inzision; 2. Z-förmige Inzision; 3. Longitudinalschnitt mit Z-Plastik, aus: (45)

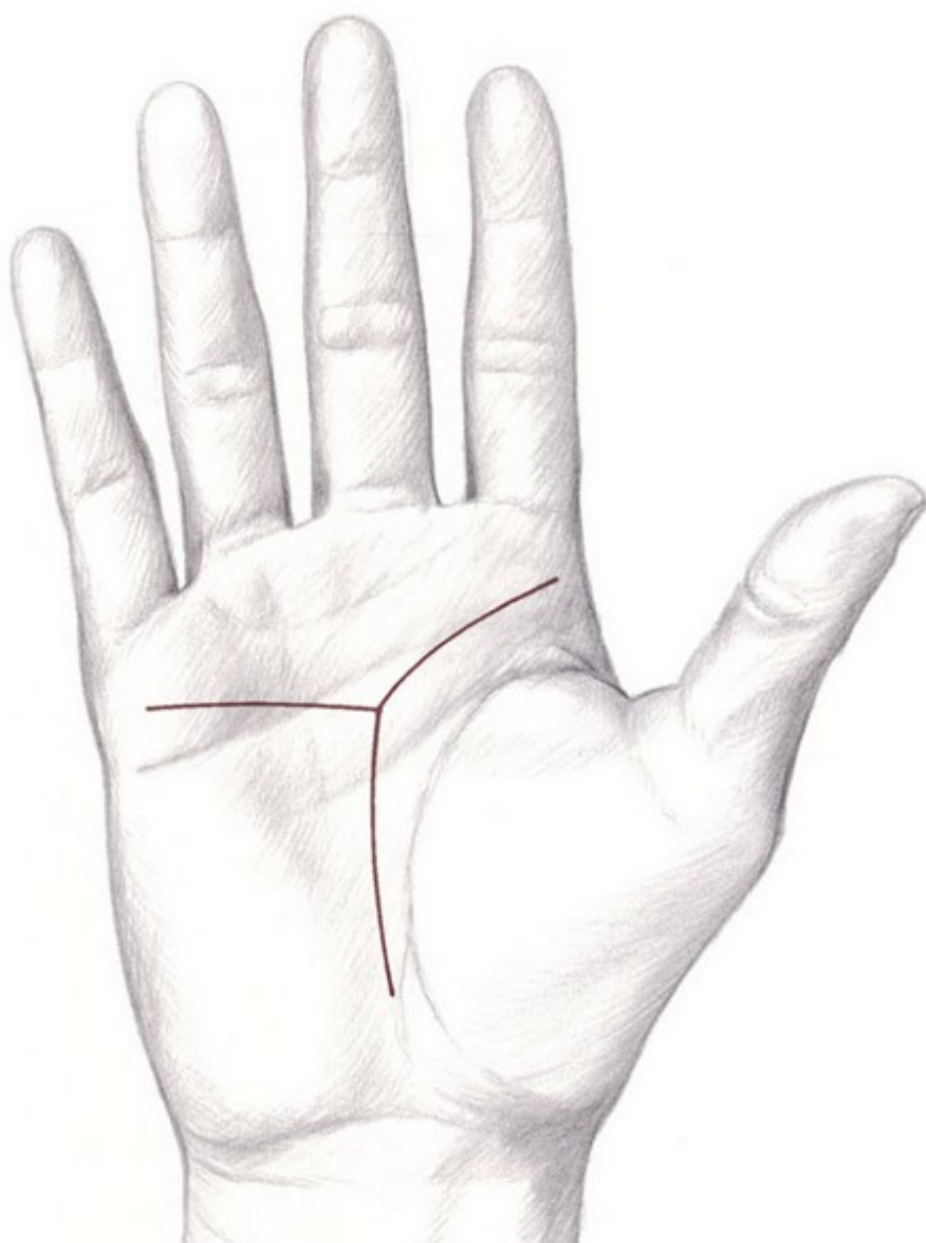


Abbildung 26: Y-förmige Inzision nach MILLESI als Zugang bei der radikalen Fasziektomie, aus: (46)

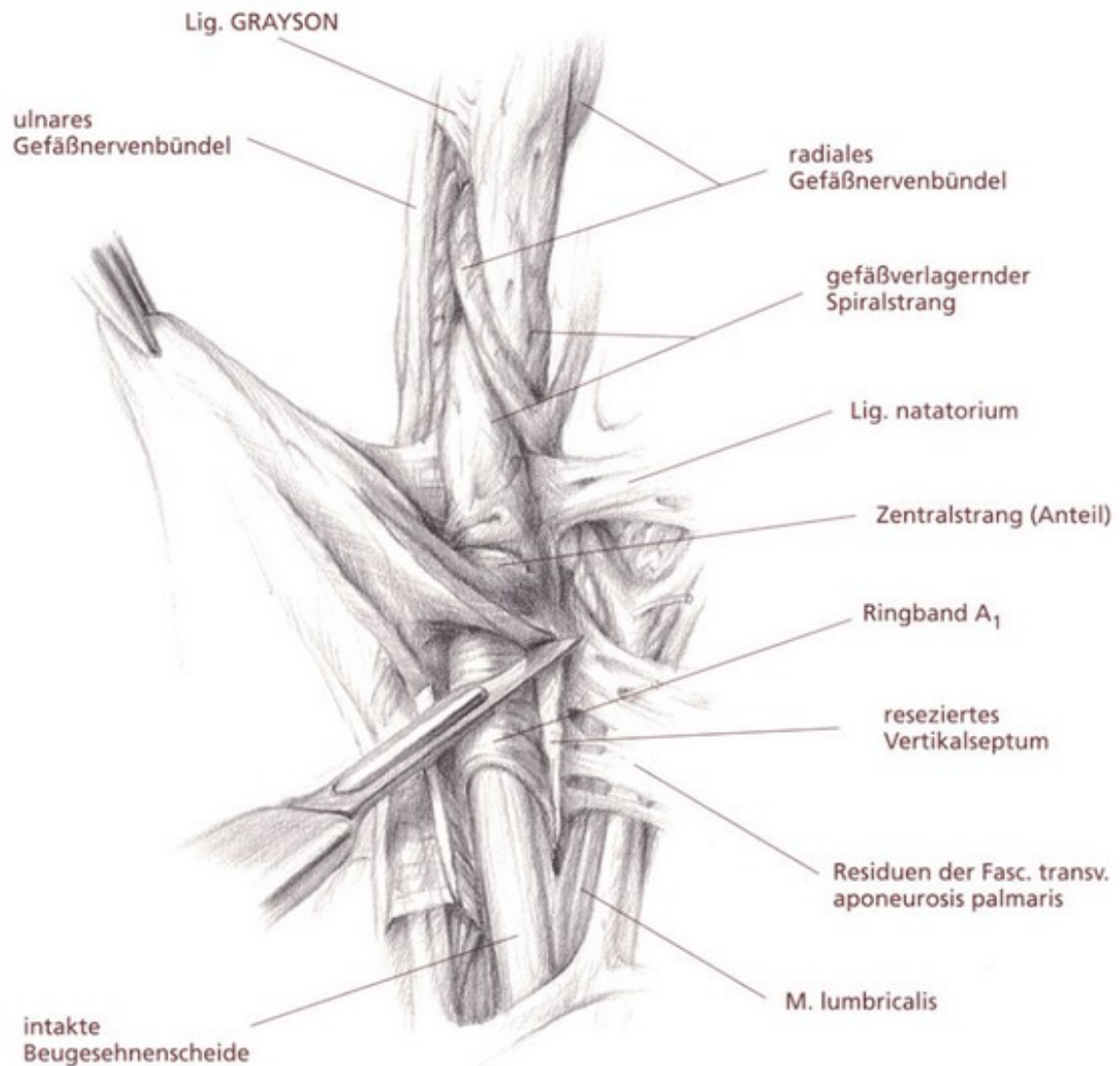


Abbildung 27: Operationssitus bei der Exzision eines Dupuytrenstranges an einem Langfinger; Ansicht von palmar, aus: (47)

1.10.1.4 Dermofasziektomie

Diese Technik kann als Maximalvariante der Fasziektomie verstanden werden. Es wird das erkrankte Dupuytrensgewebe mit der darüberliegenden Haut und Subkutis entfernt. Die dabei entstehenden teils großflächigen Defekte werden mit autologen Vollhauttransplantaten gedeckt. Die selten angewandte Technik bietet sich nur für eine bestimmte Indikation an. Patienten die unter einer seltenen diffusen, die Haut mit infiltrierenden, Form des Mb. Dupuytren leiden profitieren von der sehr geringen Rezidivrate (rund 10 %) dieses Verfahrens.(41,43,48)

1.10.1.5 Open-Palm Technik

Die Open-Palm Technik wurde von McCASH 1964 erstbeschrieben, in seiner Originalpublikation weist er darauf hin, dass diese Technik von DUPUYTREN selbst verwendet wurde. Der wesentliche Unterschied zu allen zuvor beschriebenen Operationstechniken besteht darin die Inzisionen nicht zu verschließen. Es wird eine sekundäre Wundheilung mit offener Granulation angestrebt. Durch dieses Vorgehen wird die Bildung von Hämatomen verringert. Ebenso ist die Rate an postoperativen Narbenkontrakturen und Nekrosen signifikant geringer. Die Dauer der Rekonvaleszenz beträgt drei bis sechs Wochen, während dieser Zeit ist das Infektionsrisiko erhöht. Nach rund einer Woche kann und soll der Patient erste leichte Tätigkeiten mit der operierten Hand ausführen, um Verwachsungen und Narbenkontrakturen so gering wie möglich zu halten. Mittlerweile sind zahlreiche Modifikationen der Technik von McCASH beschrieben, unter anderen wird die Open-Palm Technik mit einer partiellen Fasziektomie kombiniert.(49-51)

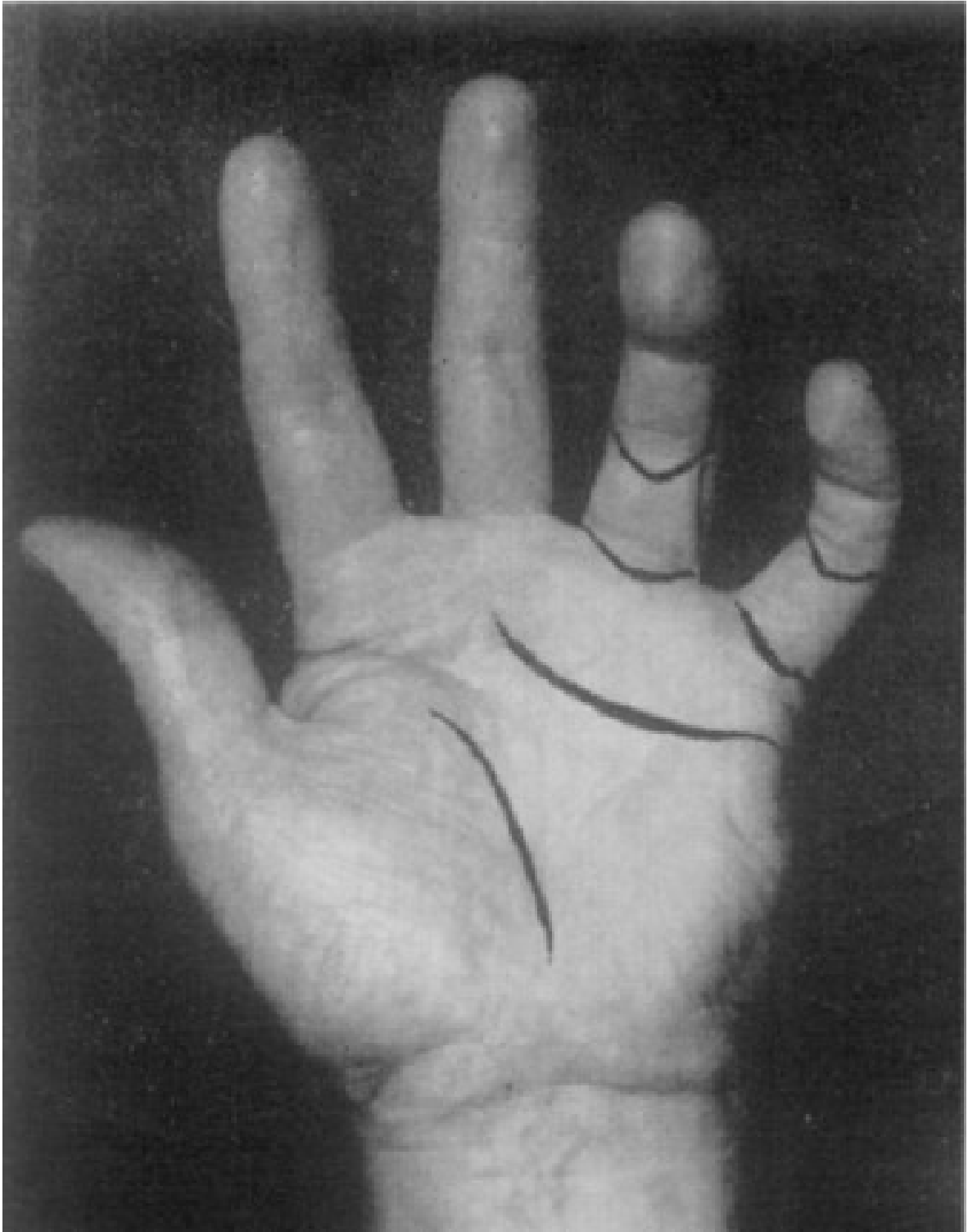


Abbildung 28: Transversale Hautinzisionen bei der Open-Palm Technik nach McCASH, aus: (52)

1.10.2 Komplikationen und Outcome

Die Häufigkeit und der Schweregrad von Komplikationen sind zum einen durch die individuellen Risikofaktoren des Patienten (Alter, Komorbiditäten, etc.), und zum anderen durch die Operationstechnik bestimmt. Die häufigsten Komplikationen in der Chirurgie des Mb. Dupuytren wurden von DENKLER in einem systematischen Review ausgewertet. Nachfolgend sollen die Studienergebnisse für Primäreingriffe präsentiert werden. Die Daten sind auf Fasziektomien bezogen. Die Komplikationsrate insgesamt ist beim Rezidiveingriff wesentlich höher, aufgeschlüsselt nach Art der Komplikation ist diese bis zu, für Nerven- und Gefäßverletzungen, zehnfach erhöht.(53)

Komplikation	Mediane Häufigkeit [%]	Range [%]
Wundheilungsstörungen	22,9	0 – 86,0
Narbenschmerzen	17,4	-
Dysästhesien/Parästhesien	13,5	-
Hypästhesien	10,1	6,0 – 17,9
Rötung (flare reaction)	9,9	2,1 – 51,5
Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSD), sive Mb. Sudeck	5,8	0 – 69,2
Fingernervläsion	3,4	0 – 7,7
Infektionen	2,4	0 – 8,6
Hämatome	2,1	0 – 13
Fingerarterienläsion	2	0 – 2,6

Tabelle 7: Komplikationshäufigkeiten im Rahmen primärer Fasziektomien, adaptiert nach: (53)

Einen Überblick über das Outcome, das für den Eingriff typische Komplikationsprofil, sowie das Rezidivrisiko aufgeschlüsselt nach Operationstechnik geben MAFI et al.

Die nachfolgende Tabelle wurde ihrer umfangreichen und bislang einzigartigen Übersichtsarbeit entnommen. Weitere umfassend vergleichenden Übersichtsarbeiten mit dem vollen Spektrum an gängigen Operationstechniken konnten in der Literatur nicht gefunden werden.(54)

Surgical Interventions			
Author	Technique	Outcome	Complications
Coert <i>et al.</i> , 2006 [30]	Partial fasciectomy on 261 patients and 7.3 years of follow up.	• Patients (age<45) had higher recurrence compared to older patients • Outcome of contracted PIP joints were significantly worse than other joints	• Nerve lesions in 7.7% • Higher risk of infection and necrosis in recurrent surgery.
Lubahn 1999 [50]	Dermofasciectomy	• Very low recurrence rate • Reduced risk of developing haematoma as well as oedema.	• Flexion deformity in DIP joints • Infections • necrosis
van Rijssen <i>et al.</i> , 2006 [38]	percutaneous needle fasciotomy, a 6-week follow-up study, 166 rays.	• No major complications • High patient satisfactory • Good short term results	• High recurrence rate
Tripoli <i>et al.</i> , 2008 [45]	Jacobsen flap, review of 98 cases A modification of McCash technique	• significant correction of the contracture • Good alternative to dermofasciectomy or amputation.	• High Post operative complications compared to percutaneous needle fasciotomy
Beaudreuil <i>et al.</i> , 2011 [51]	Multi-needle aponeurotomy on 30 patinets, follow up after 1 and 6 months	• High post operative satisfaction • Not painful • safe and effective for advanced Dupuytren's disease	• No major complication
Hovius <i>et al.</i> , 2011 [52]	Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting on 99 patients	• Shortens recovery time • Adds to the deficient subcutaneous fat • Leads to scarless supple skin	• Digital nerve injury • Postoperative wound infection • Complex regional pain syndrome

Tabelle 8: Outcome und Komplikationen nach Operationstechnik, aus: (55)

1.10.3 Behandlungsalternativen und deren Outcome

Eine nicht operative Behandlungsalternative ist die Bestrahlung mit Röntgen- oder Elektronenstrahlen. Die Strahlentherapie wird seit einigen Jahrzehnten mit sehr guten Ergebnissen eingesetzt, derzeit wird diese Therapie die frühen Stadien (TUBIANA Stadium N, N/I) der Erkrankung eingesetzt. Das Kriterium für ein gutes Ansprechen ist eine Fibroblastenproliferation (Progredienz der Erkrankung, bzw. Bestrahlung in einer aktiven Phase). Je früher bestrahlt wird, desto besser sind das Outcome und die Rezidivrate.

Die Bestrahlungsschemata werden unterschiedlich gehandhabt, einheitliche Guidelines finden sich dazu nicht in der Literatur. Übliche Gesamtdosen sind 20-40 Gy, verteilt auf 2-4 Gy Einzeldosen in variablem Schema.

SEEGENSCHMIEDT et al. konnten in einer neueren Phase III Studie eindrucksvoll die Wirksamkeit der Strahlentherapie für frühe Stadien des Mb. Dupuytren belegen. Nach einem mittleren Follow-up von 8,5 Jahren litten 62 % der Patienten in der Kontrollgruppe unter einer Progression und 30 % mussten sich einer Operation unterziehen, in der Bestrahlungsgruppe litten 24 % (21 Gy) respektive 19,5 % (30 Gy) unter einer Progression. Die Operationsrate lag bei der Bestrahlungsgruppe bei 12 % (21 Gy), sowie bei 8 % (30 Gy). Die Nebenwirkungen der Bestrahlung (vorrangig trockene Haut) wurden gut toleriert, es konnte bei den eingeschlossenen Patienten (N 596 Hände) keine Malignome im Bestrahlungsfeld gefunden werden.(56)

ADAMIETZ et al. führten ein medianes Follow-up von zehn Jahren durch und kamen dabei zu vielversprechenden Ergebnissen. 84 % der Hände (N 176) mit einem TUBIANA Stadium I waren nach zehn Jahren (median) stabil oder zeigten eine Rückbildung. Analog dazu waren es 67 % im Stadium N/I. Ab dem Stadium I wurde ein Voranschreiten der Dupuytrenstränge bei 65 % beobachtet, im Stadium II waren es sogar 83 %. Schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie konnten keine nachgewiesen werden. Aus der ausgewerteten Literatur geht hervor, dass eine Operation nach erfolgter Strahlentherapie (im Sinne einer „Salvage“- OP) keine höhere Komplikationsrate aufweist als der Primäreingriff.(57)

Es sind zahlreiche weitere alternative Therapien beschrieben. Die Mehrheit dieser Ansätze ist klinisch- experimentell und wird bis dato nicht im klinischen Routinebetrieb angewandt. Die Studienlage ist teils vielversprechend, größere Studien mit Langzeitergebnissen fehlen jedoch, sodass auf eine Beschreibung hier verzichtet wird.

1.11. Infiltrationstherapie mit Kollagenasen

1.11.1. Kollagenase Clostridium histolyticum (CCH)

Unter dem biochemischen Begriff der Kollagenase wird ein kollagenspaltendes Enzym verstanden. Der menschliche Körper besteht zu rund einem Drittel aus Kollagenen, je nach Zusammensetzung und Struktur werden diese nach Subtypen klassifiziert. Der überwiegende Anteil an bekannten Kollagenasen wirkt selektiv an oder teilselektiv an einem bestimmten Subtyp. Diese Substratspezifität ist physiologisch an zahlreichen Prozessen, wie beispielsweise der embryonalen Entwicklung, mit dem stetigen Auf- und Abbau von Bindegewebsstrukturen, und der Wundheilung von Bedeutung.

Die Kollagenase vom Clostridium histolyticum wird von einem Bakterienstamm der Gattung der Clostridien natürlich synthetisiert. Im Detail besteht diese Kollagenase aus sieben verschiedenen Zink-abhängigen Metalloproteinasen welche in der Lage sind Kollagen zu hydrolysieren, wobei für ihre Aktivität Calcium Ionen verfügbar sein müssen. Nach ihrem Angriffsort am Kollagenmolekül werden die sieben Metalloproteinasen in die Gruppe I (AUX-I) und II (AUX-II) unterteilt. Die Abkürzung AUX steht für „Auxilium Pharmaceuticals, Inc.“. Die Enzyme der Gruppe I spalten die Kollagenstruktur an ihren Enden (C- und N- Terminus) auf, die Gruppe setzt im Inneren der Verbindung an indem sie die bestehenden Aminosäurenbrücken hydrolysiert.

Beide Gruppen haben eine sehr hohe Substratspezifität zum interstitielles Kollagen vom Typ I und III (Kollagen der Läsionen des Mb. Dupuytren und weiterer Fibromatosen) alle weiteren Kollagene im menschlichen Körper werden nicht abgebaut. Die Herstellung der Kollagenase des Bakteriums *Clostridium histolyticum* in pharmazeutischer Qualität geschieht mittels anaerober Fermentation in Bioreaktoren, der verwendete Zuchtstamm ist bereits seit dem Jahr 1950 bekannt. (58-62)

1.11.2 Die Präparate Xiapex® und Xiaflex®

Wirkstoff der beiden Präparate ist ein Gemisch aus AUX- I und AUX- II in einem Massenverhältnis von 1:1. Die Handelsnamen der ansonsten identischen Arzneimittel unterscheiden sich aufgrund der unterschiedlichen Zulassungen. Xiapex® ist für den europäischen Markt bestimmt, während Xiaflex® eine Zulassung für den nordamerikanischen Markt besitzt. In weiterer Folge soll der Übersichtlichkeit wegen ausschließlich das Präparat Xiapex® vorgestellt werden, wenngleich die Ergebnisse sinnvollerweise auch auf Xiaflex® zu beziehen sind. Die herangezogenen Daten stammen aus der Zulassungsreport der EMA (Europäische Arzneimittelbehörde) sowie aus dem nordamerikanischen Pendant FDA (US Food and Drug Administration). Die Zulassung erfolgte in den USA im Jahr 2010, in der EU im Jahr 2011. Derzeit ist die Indikation für Xiapex® auf den Mb. Dupuytren und den Mb. Peyronie (Induratio penis plastica, IPP) ab 30° Kurvatur bei Erwachsenen beschränkt. Für den Mb. Dupuytren besteht die Zulassung für Beugekontrakturen des MCP-Gelenks zwischen 20° und 100° und des PIP-Gelenks zwischen 20° und 80°. Das Präparat wird in einer Durchstechflasche mit Pulver geliefert, enthalten sind 0,9 mg mikrobielle Kollagenase (Lagerung bei 2-8 °C). Zeitnahe (15-60 min) vor der Injektion ist das Pulver mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke) zu reaktivieren. Die sonstigen Bestandteile im Pulver sind: Sucrose, Trometamol, Salzsäure 2,4% (zur pH-Einstellung).

Die Dosierung ist bei Mb. Dupuytren 0,58 mg pro tastbarem Strang, das Volumen ist abhängig vom zu behandelnden Gelenk. Für das MCP-Gelenk sind die 0,58 mg mit einem Volumen von 0,39 mL Lösungsmittel zu rekonstituieren, für das PIP-Gelenk sind 0,31 mL Lösungsmittel zu verwenden.(63,64)(65)

1.11.3 Infiltrationstechnik

In die Injektionsstelle am Strang ist unmittelbar der Anwendung zu untersuchen, geeignet sind jenen Stellen an denen die Haut mit dem darunterliegenden Strang einen maximalen Abstand zu den Beugesehnen hat. Nach erfolgter gründlicher Auswahl des Injektionsorts wird dieser eventuell markiert und die Hand desinfiziert. Verwendet wird eine 27 Gauge ½ Inch Nadel. Die beiden folgenden Abbildungen illustrieren sehr anschaulich geeignet und ungeeignete Injektionsstellen, nach zuvor beschriebenem Auswahlkriterium.

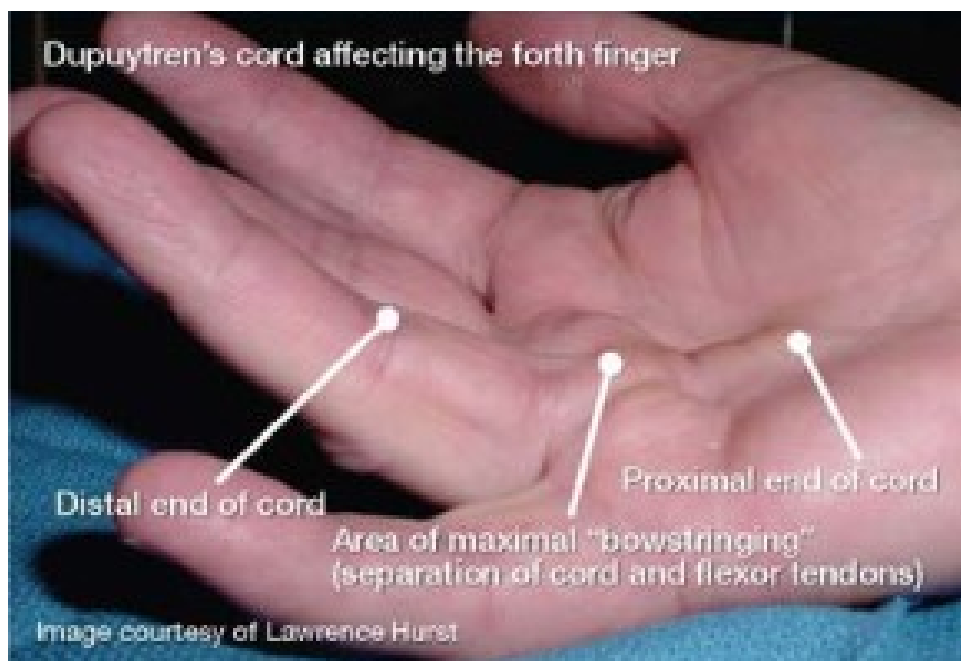


Abbildung 29: Auswahl eines geeigneten Injektionsorts an einem Dupuytrenstrang am Ringfinger; die mittlere Markierung zeigt den idealen Injektionsort, aus: (66)



Abbildung 30: Dupuytrenstrang am Ringfinger; geeignet Injektionsstellen grün markiert, Verwachsungen des Stranges mit der Haut rot markiert, aus: (66)

Nach Auswahl des Injektionsortes und Desinfektion der Hand wird in Abhängigkeit des betroffenen Gelenks ein definiertes Injektionsvolumen der rekonstituierten Kollagenase benötigt. Für das MCP-Gelenk werden 0,25 mL verwendet, für das PIP-Gelenk 0,20 mL. Der Einstich erfolgt im rechten Winkel zum Strang, die Einstichtiefe soll durch den gesamten Strang führen um die Kollagenase nicht zu oberflächlich zu injizieren. Die Konsistenz des Stranges beim Einstich ist „körnig“, beziehungsweise „knorpelig“, vor der Injektion sollte unbedingt eine Lagekontrolle der Nadelspitze durchgeführt werden um Fehlapplikationen in die Beugesehnen zu verhindern. Dies geschieht durch eine mehrfache Flexion und Extension im DIP-Gelenk, bei einer Lage der Nadelspitze in der Beugesehne würde sich diese entsprechend mitbewegen. Ebenso ist der Patient anzuweisen bei Schmerzen oder Parästhesien des Fingers dies sofort mitzuteilen, da diese ebenso hinweisend für eine Fehllage sind (Nerven- und Gefäßverletzungen).

Es wird bei korrekter Lage im Strang rund ein Drittel des Volumens appliziert, im Anschluss wird die Nadelspitze rund 2-3 mm nach distal geführt um dort das nächste Drittel zu injizieren, abschließend wird analog dazu am proximalen Ende des Stranges verfahren.

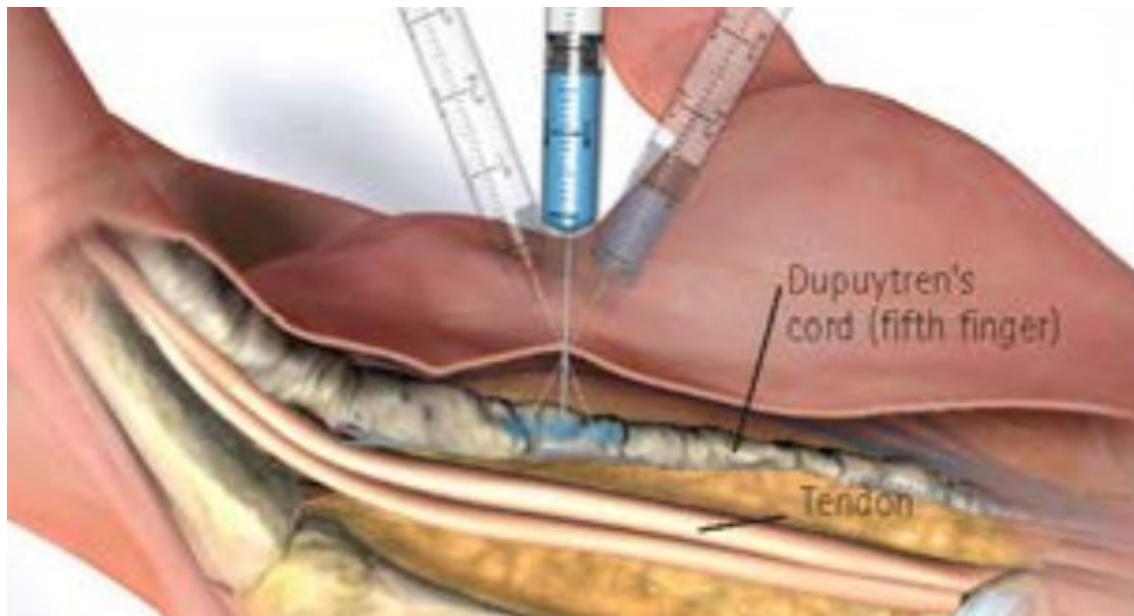


Abbildung 31: Korrekte intraläsionelle Lage der Nadelspitze an einem Dupuytrenstrang des Kleinfingers; die fächerförmige Verteilung des Volumens erfolgt wie oben geschrieben, aus: (66)

Alternativ dazu kann das Volumen auch durch den vollständigen Ausstich mit erneutem distalen, beziehungsweise proximalen Einstich im Strang verteilt werden.

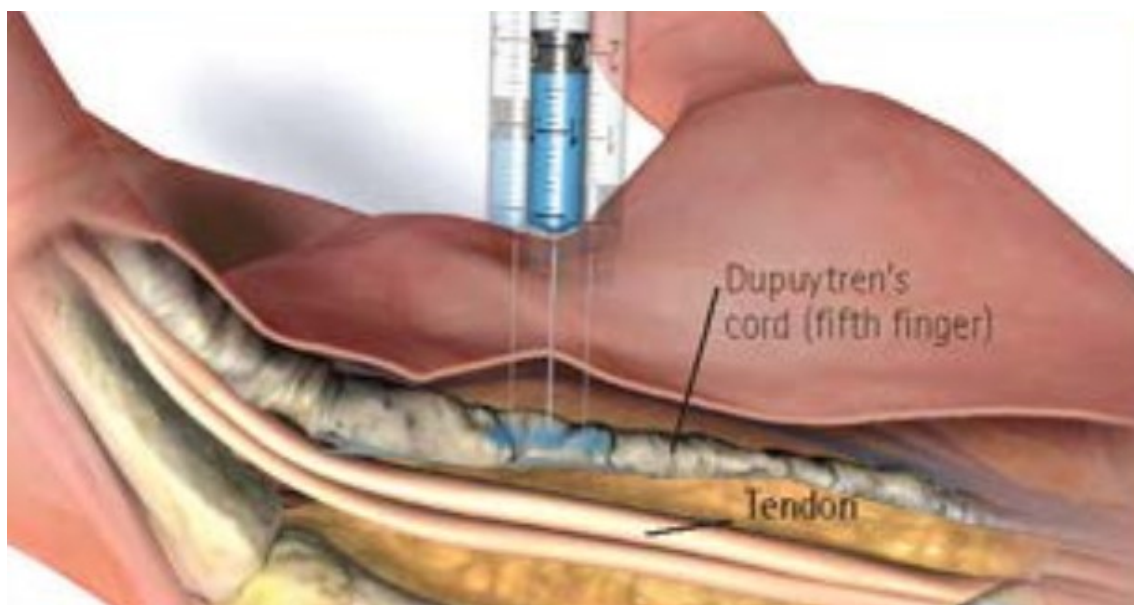


Abbildung 32: Alternative Technik zur Verteilung von Xiapex in einem Dupuytrenstrang des Kleinfingers, aus: (66)

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mehrerer Finger wird empfohlen von ulnar nach radial zu injizieren, sowie von proximal nach distal. Die Nadel ist aus Gründen der Sterilität vor jeder neuen Läsion zu wechseln. Anschließend wird ein leichter Handverband angelegt welcher bis zur Kontrolle am Folgetag belassen wird. Weiters wird der Patient angewiesen die Hand hochzulagern, um das Risiko für Schwellungen zu reduzieren.(63,64)

1.11.4 Strangbrechung

Die Strangbrechung erfolgt zwischen 24 und 72 h nach der Xiapex® Applikation. Spontanrupturen der Stränge sind vergleichsweise selten, sodass in der Mehrzahl der Fälle eine Ruptur durch forcierte Extension im betroffenen Gelenk herbeigeführt wird. Das Handgelenk des Patienten wird dazu leicht flektiert und der Finger für 10-20 Sekunden moderat gestreckt. Beim PIP-Gelenk ist dazu das MCP-Gelenk zuvor in eine Beugestellung zu bringen. Sollte der Strang nicht rupturiert sein ist diese Behandlung nach einer Wartezeit von ca. 5-10 min zu wiederholen. Der Hersteller empfiehlt diese Prozedur höchstens dreimal während einer Sitzung zu wiederholen. Nach ungefähr vier Wochen wird bei frustriertem Rupturversuch der Patient wiedereinbestellt um den Ist-Zustand zu reevaluieren und gegebenenfalls die Injektion bis zu drei Mal zu wiederholen.

Eine typische milde Komplikation ist die Hautlazeration (11-22 %) während der Strangbrechung. Diese ist für den Patienten mitunter sehr schmerzhaft, führt aber so gut wie nie zu schwerwiegenden dauerhaften Problemen. Die Nachbehandlung wird in der klinischen Praxis lokal unterschiedlich gehandhabt, vom Hersteller wird eine Nachtschiene für die Dauer von vier Monaten empfohlen, sowie das aktive forcierte Strecken und Beugen der Finger mehrmals täglich.(63,64)

1.11.5 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil der Therapie mit Xiapex® zeigt insgesamt milde bis moderate Nebenwirkungen, welche eine bis zwei Wochen nach der Injektion anhalten, und in hohen Prozentsätzen auftreten. Schwerwiegende Komplikationen werden sehr selten in der Literatur beschrieben. Die folgende Tabelle zeigt neuere Daten aus zwei Studien mit einer Fallzahl von 587 Patienten.(63,67)

Adverse Event	Total (N = 587)
Patients with ≥ 1 treatment-related AE (n [%]) ^a	567 (97)
Edema peripheral (of treated extremity)	439 (75)
Contusion	350 (60)
Injection-site pain	248 (42)
Pain in extremity	224 (38)
Injection-site hemorrhage	216 (37)
Injection-site swelling	156 (27)
Tenderness	146 (25)
Pruritus	59 (10)
Skin laceration	55 (9)
Blood blister	48 (8)
Hematoma	45 (8)
Axillary pain	45 (8)
Lymphadenopathy	42 (7)
Ecchymosis	41 (7)
Injection-site vesicles	34 (6)

Tabelle 9: Nebenwirkungsprofil der Therapie mit Xiapex® nach WITTHAUT et al., aus: (67)

1.11.6 Outcome und Rezidivrate

Zum Outcome von Xiapex®/Xiaflex® existieren mittlerweile mehrere Phase III Studien. Das mittlere Follow-up dieser Studien beträgt dabei zwischen 1 - 5 Jahren.

HANSEN et al. konnten an 208 Fällen zeigen, dass die vollständige Korrektur (definiert als max. 5° Residualstreckdefizit) des Streckdefizits nach einem Jahr für das MCP-Gelenk bei 76 % liegt und für das PIP-Gelenk bei 28 %. Im Mittel wurde das Streckdefizit sowohl für das MCP- als auch das PIP-Gelenk um 47° reduziert. Die Rezidivrate beträgt nach einem Jahr für das MCP-Gelenk 15 %, sowie 67 % für das PIP-Gelenk. Als Rezidiv wurde eine Verschlechterung eines primär behandelten Gelenks um mehr als 20° Streckdefizit angenommen. Die Patientenzufriedenheit wurde ebenso ermittelt, nach einem Jahr waren 86 % der Patienten mit der Behandlung des MCP-Gelenks „sehr zufrieden“ während 69 % angaben mit der Therapie des PIP-Gelenks „zufrieden“ zu sein. Keine einzige schwere Komplikation konnte beobachtet werden. Übereinstimmend mit der weiteren gesichteten Literatur konnten regelhaft milde Komplikationen beobachtet werden, so zeigte sich in 84 % eine Schwellung des Fingers, in 77 % eine generalisierte Schwellung der Hand, in 91 % Ekchymosen, in 47 % Schmerzen an der Einstichstelle und in 34 % der Fälle Hautlazerationen.(68)

Eine der umfangreichsten Studien ist die sogenannte CORDLESS – Studie (Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study). Die Ergebnisse hinsichtlich der Rezidive sollen anhand der 5 – Jahres Ergebnisse aus dieser Studie gezeigt werden. Eingeschlossen wurden 1081 Gelenke. Nach 5 Jahren kam es bei 39 % der MCP-Gelenke zu einem Rezidiv (definiert als Verschlechterung um > 20° Streckdefizit), sowie bei 66 % der PIP-Gelenke wobei davon 46 % über 30° Streckdefizit aufwiesen. Von 105 sekundären Interventionen in Folge von Rezidiven wurden nach einem Follow-up von 5 Jahren 47 % durch eine partielle Fasziektomie, 30 % durch eine wiederholte Kollagenase Injektion, und 23 % durch andere chirurgische Therapien behandelt. Interessant erscheint hier auch die Tatsache, dass bei 93 % der Patienten Antikörper gegen clostridiale Kollagenasen (Typ I und II) gefunden wurden, über den Beobachtungszeitraum konnte jedoch kein Zusammenhang mit klinisch relevanten Komplikationen nachgewiesen werden.

Die Studie kommt zum Ergebnis, dass die 5 - Jahres Rezidivrate insgesamt (overall recurrence rate) nach Anwendung von Xiapex®/Xiaflex® rund 47 % beträgt. Dieser Wert ist vergleichbar mit den publizierten Rezidivraten nach chirurgischen Eingriffen.(69)

Die nachfolgende Grafik illustriert den zeitlichen Zusammenhang in Abhängigkeit vom Gelenk zum befundeten Rezidiv. Übereinstimmend mit der weiteren gesichteten Literatur sind Rezidive im PIP-Gelenk signifikant häufiger als im MCP-Gelenk.

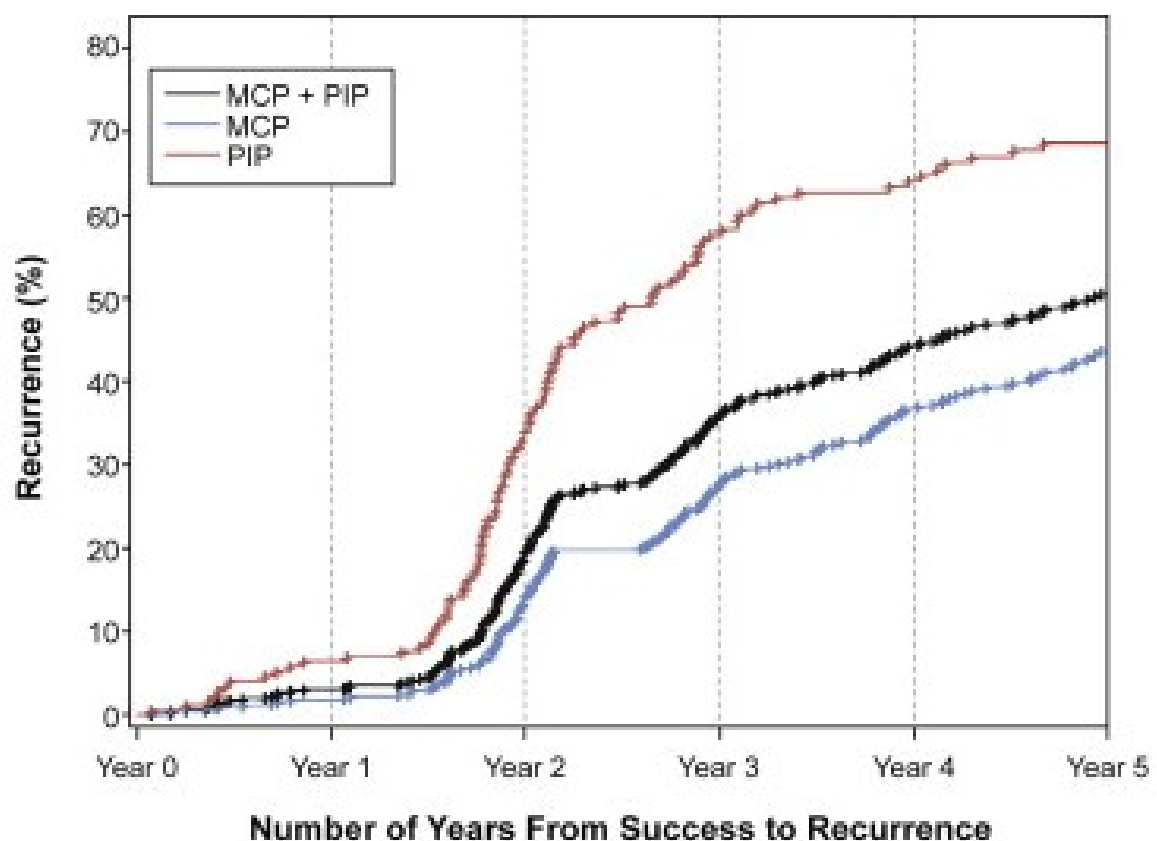


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Auftreten von Rezidiven an primär erfolgreich behandelten Gelenken, aus: (70)

1.11.7 Kontraindikationen

Kontraindikationen sind eine Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff, oder gegen sonstige Bestandteile des Präparates.(63,64)

Als weitere Kontraindikationen, welche sich jedoch nicht in der Fachinformation des Herstellers finden, werden in der Literatur genannt eine bestehende Schwangerschaft und die Einnahme von Antikoagulanzen später als sieben Tage vor Behandlung.(65)

1.12. Evidenzlevel in der Medizin

Die evidenzbasierte Medizin (EBM) gilt als eine Errungenschaft der letzten Jahrzehnte, die in der wissenschaftlichen Medizin vielfach den Goldstandard in Bezug auf Diagnostik und Therapie darstellt. Seit einigen Jahren werden in plastisch-chirurgischen Journalen die Evidenzlevel der Publikationen explizit ausgewiesen, um auf einen Blick die vorgelegten Ergebnisse und mögliche daraus abgeleitete therapeutische Konsequenzen im hierarchischen System der evidenzbasierten Medizin einordnen zu können.

Dieses Prinzip wird in Leitlinien schon wesentlich länger angewandt. Es gilt je höher das Evidenzlevel einer Studie, desto wissenschaftlich fundierter lassen daraus Konsequenzen ableiten. Von der AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) werden die Evidenzlevel Ia (höchste Evidenz) bis V (geringste Evidenz) unterschieden. Eine dieser internationalen Klassifikation entsprechenden, und speziell für plastisch-chirurgische Journale erstellte Evidenzklassifikation wurde von SULLIVAN et al. vorgestellt. Die nachfolgende Abbildung zeigt die verschiedenen, gängigen Studientypen zu der entsprechenden Evidenz. Zu beachten ist, dass diese Evidenzklassifizierung nur für *therapeutische Studien* Gültigkeit besitzt, analoge Klassifizierungssysteme existieren beispielsweise für ökonomische Studien im Gesundheitssystem (cost comparative study, etc.), oder auch für diagnostische Studien.

Level of Evidence	Qualifying Studies
I	High-quality, multicenter or single-center, randomized controlled trial with adequate power; or systematic review of these studies
II	Lesser-quality, randomized controlled trial; prospective cohort or comparative study; or systematic review of these studies
III	Retrospective cohort or comparative study; case-control study; or systematic review of these studies
IV	Case series with pre/post test or only post test
V	Expert opinion developed via consensus process; case report or clinical example; or evidence based on physiology, bench research, or "first principles"

Abbildung 34: Evidenzlevel in der therapeutischen Medizin, aus: (71)

2 Zielsetzung

2.1 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es die auf PubMed publizierte Literatur zu Xiapex®/Xiaflex®, im Rahmen der Anwendung beim Mb. Dupuytren, hinsichtlich ihres Evidenzlevels zu beurteilen. Eingeschlossen werden sämtliche Studien ab der Markteinführung von Xiaflex® im Jahr 2010 in den USA. Durch diesen zeitlichen Rahmen soll es möglich sein einen umfassenden Überblick zum Evidenzlevel der publizierten Literatur zu erlangen.

2.2 Neuigkeitswert der Arbeit

Seit der Markteinführung von Xiapex® im Jahr 2011 in der EU wird dieses Präparat, ebenso wie in den USA, in vielen Ländern häufig mit guten Resultaten angewandt. Mittlerweile gilt die Therapie mit Kollagenasen bei frühen Stadien des Mb. Dupuytren als etablierter Standard. Das nicht-operative, minimalinvasive Vorgehen führt bei den Patienten zu einer hohen Akzeptanz und Zufriedenheit. Die ersten Studien mit Mittel- und Langzeitergebnissen sind ebenfalls schon verfügbar, sodass die Frage zum klinischen Evidenzlevel dieser Studie zunehmend in den Vordergrund rückt. Der Neuigkeitswert dieser Arbeit besteht darin die Literatur systematisch hinsichtlich ihres Evidenzlevels zu untersuchen und die Ergebnisse zu präsentieren. Ziel soll es anhand dieser Ergebnisse sein die rasante Verbreitung von Xiapex® kritisch dem vorhandenen Evidenzlevel der Studien gegenüberzustellen. Vergleichbare Arbeiten konnten dazu in PubMed nicht gefunden werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Das gewählte Studiendesign ist eine Literaturrecherche über PubMed, bestehend aus einer exakten Sichtung und Dokumentation der Literatur und einer nachfolgenden strukturierten Analyse der eingeschlossenen Publikationen mit Diskussion der Ergebnisse.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche

Die Daten wurden erhoben über die in PubMed publizierte Literatur mit Erscheinungsdatum ab 01.01.2010 bis zum Stichtag 01.07.2017. Dieser Zeitraum wurde aufgrund der Markteinführung von Xiaflex® in den USA im Jahr 2010 gewählt. Der zeitliche Rahmen deckt somit einen Auswertungszeitraum von sieben Jahren und sieben Monaten ab.

Eingeschlossen werden Originalarbeiten (Primärliteratur) zu Xiapex®, Xiaflex®, sowie dem „MeSH term“ „collagenases“ unter welcher der Wirkstoff *Clostridium histolyticum* kategorisiert ist, in englischer und deutscher Sprache. Ebenso wurden wissenschaftliche Kommentare (Comment) hier explizit als Primärliteratur betrachtet. Diese wissenschaftliche Textgattung wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich entweder der Primär- oder der Sekundärliteratur zugeordnet. Eine Vorabsichtung des Literaturbestandes ergab im konkreten Fall, dass unter der Textsorte „Comment“ in der überwiegenden Zahl hochwertige Publikationen mit einem hohen Maß an neuen Eigenleistungen des Autors zu finden sind, weshalb eine Zuordnung zur eingeschlossenen Primärliteratur thematisch sinnvoll erscheint.

Ausgeschlossen von der Analyse werden Publikationen welche außerhalb des Auswertungszeitraums liegen, Originalarbeiten deren Sprache nicht Englisch oder Deutsch ist, Arbeiten über die Präparate bzw. dem Wirkstoff zu einer anderen Verwendung als beim Mb. Dupuytren, alle Publikationen welche nicht als Originalarbeiten gelten, sondern Sekundärliteratur sind (Übersichtsarbeiten/Review), sowie Publikationen welche nicht unter dem definierten Suchstring in PubMed gelistet sind, oder deren Autoren nicht nachvollziehbar sind (fehlende Angabe in PubMed). Ebenso ausgeschlossen werden Arbeiten die von den Autoren zurückgezogen wurden.

3.2.2 Datenerhebung für die Literaturrecherche

Am 02.07.2017 wurde eine orientierende Literatursuche zum Gesamtbestand an gelisteten Publikationen, nach in den Einschlusskriterien definierten Suchbegriffen, durchgeführt. Der Zugriff auf die Literaturdatenbank PubMed erfolgte über den „Institutionen – Login“ der Medizinischen Universität Graz unter folgendem URL: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/>. Die Suchkriterien wurde dabei auf alle verfügbaren Felder (in PubMed bezeichnet als „search in all fields“) angewandt, ebenso wurde die Suche über die Kategorisierung nach vergebenen Schlagworten (MeSH terms) durchgeführt.

3.3 Methoden zur Analyse der erhobenen Daten

3.3.1 Verwendet Software

Die Tabellen und Diagramme der Ergebnisse wurde mit dem Programm Microsoft Excel® erstellt. Die Arbeit wurde mit dem Textverarbeitungsprogramm Microsoft Word® verfasst. Die verwendetet und zitierte Literatur wurde mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms RefWorks® gesammelt, kategorisiert und in den Text eingebundenen.

3.3.2 Statistische Verfahren

Die Anwendung statistischer Verfahren beschränkt sich auf quantitative Interpretation der selbst erstellten Tabellen und Diagramme. Der Themenschwerpunkt der jeweiligen Arbeit wird qualitativ diskutiert, ohne ein zugrundeliegendes statistisches Verfahren (beispielsweise das quantitative Vorkommen definierter Schlüsselbegriffe in einer Arbeit als Kategorisierungsansatz).

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung Literatur

4.1.1 Überblick

In einem ersten Schritt wurden für jeden Suchbegriff separat die thematische Verbindung zur Anwendung in Rahmen des Mb. Dupuytren gesucht. Diese Suche wurde über den jeweiligen primären Suchbegriff laut Einschlusskriterien in Kombination mit der Anwendung des Booleschen Operators „AND "dupuytren contracture" [MeSH Major Topic] ausgeführt. Jede der ausgegebenen Publikationen wurden durch Studium des Abstracts danach auf die tatsächliche Anwendung beim Mb. Dupuytren geprüft, und Ergebnisse welche keinen thematischen Zusammenhang, zum Mb. Dupuytren haben, oder den Eingangs definierten Ausschlusskriterien entsprachen ausgeschlossen.

Im Zuge dieser Suche zum einzuschließenden Literaturbestand wurde via „MeSH“ terms (Medical Subject Headings) gesucht. Ziel dabei war es alternative Schreibweisen, oder möglicherweise selten verwendete Trivialbezeichnungen für den Mb. Dupuytren mit zu erfassen. Alternativ dazu wurde nach demselben Suchschema unter Verwendung der Suchoption „search in all fields“ gesucht, um zu überprüfen inwieweit sich die Anzahl an eingeschlossenen Publikationen über ein möglichst umfassendes Suchschema steigern lässt. Die Suche für das Präparat unter den beiden Handelsnamen wurde ebenso ausgeführt, da die Begriffe „Xiapex“ und „Xiaflex“ jedoch nicht als MeSH terms klassifiziert sind wurde hier die Suchoption „search in all fields“ gewählt. Ziel hierbei sollte es sein die explizite Verwendung der Handelsnamen in den Publikationen zu erfassen.

Die Ergebnisse dieser orientierenden Erstsuche sind in nachfolgender Tabelle 10 zusammengefasst. Der verwendete Suchstring ist jeweils unter dem Suchbegriff vermerkt.

<i>Primärsuchbegriff</i>	<i>Resultate zum Primärsuchbegriff</i>	<i>Resultate „AND“ Dupuytren "dupuytren contracture" [MeSH Major Topic]</i>	<i>Nach Studium des Abstracts und Ausschlusskriterien ausgeschieden</i>	<i>Resultate für die Anwendung beim Mb. Dupuytren</i>
Xiapex® „xiapex"[All Fields]	12	8	1	7
Xiaflex® „xiaflex" [All Fields]	24	7	1	6
Kollagenase „collagenases"[MeSH Major Topic]	17190	123	58	<u>65</u>

Tabelle 10: Übersicht über den Literaturbestand nach angegebenen Suchkriterien

Von den acht gefunden Publikationen zum Suchbegriff „Xiapex AND Dupuytren“, unter Verwendung des Suchstrings *"xiapex"[All Fields]) AND "dupuytren contracture"[MeSH Major Topic]*, wurde eine Publikation ausgeschieden, da die Arbeit in französischer Sprache publiziert wurde. Für den Suchbegriff „Xiaflex AND Dupuytren“, unter Verwendung des Suchstrings *"xiaflex"[All Fields]) AND "dupuytren contracture"[MeSH Major Topic]*, wurden sieben Publikationen ausgegeben, wovon eine Publikation nach Sichtung des Abstracts ausgeschlossen werden musste da die Arbeit die Anwendung von Xiaflex® im Rahmen des Mb. Peyronie abhandelt.

Die überwiegende Anzahl an Publikationen wurden zur Suche nach „Collagenases AND Dupuytren“ gefunden. Der Suchstring lautet: *„collagenases"[MeSH Major Topic] AND "dupuytren contracture"[MeSH Major Topic]*. Sämtliche Arbeiten zu den zuvor genannten Suchen nach „Xiapex AND Dupuytren“ und „Xiaflex AND Dupuytren“ wurden sind ebenso in den Resultaten zu „Collagenases AND Dupuytren“ enthalten, sodass einzig diese Suche in die Auswertung eingeht.

Von den 123 Publikationen mussten sechs aufgrund thematischer Abweichungen (Anwendung von CCH außerhalb des Mb. Dupuytren) ausgeschlossen werden, bei fünf Arbeiten erfolgte der Ausschluss aufgrund der Sprache. Fünf Publikationen waren mit einem Abstract in PubMed gelistet, jedoch ohne die Angabe eines Autors, weshalb diese ausgeschlossen wurden (nicht zitierfähig). Weitere 12 Publikationen wurden aufgrund des definierten Zeitrahmens ausgeschlossen. Eine Publikation wurde ausgeschlossen da diese von den Autoren, aufgrund eines methodischen Fehlers, zurückgezogen wurde. Nach Ausschluss dieser Arbeiten blieben 34 Arbeiten über, welche zur Sekundärliteratur (Review) zugeordnet wurden. Laut Ausschlusskriterien der Literaturrecherche wurden diese 34 Arbeiten ausgeschlossen. Es wurden demnach 65 Publikationen in die Analyse einbezogen. Die nachfolgende Abbildung illustriert das Verhältnis von der gefundenen Primär- zur Sekundärliteratur (Review), nach bereits erfolgter Anwendung aller übrigen Ausschlusskriterien.

VERHÄLTNIS ZWISCHEN PRIMÄR- UND SEKUNDÄRLITERATUR

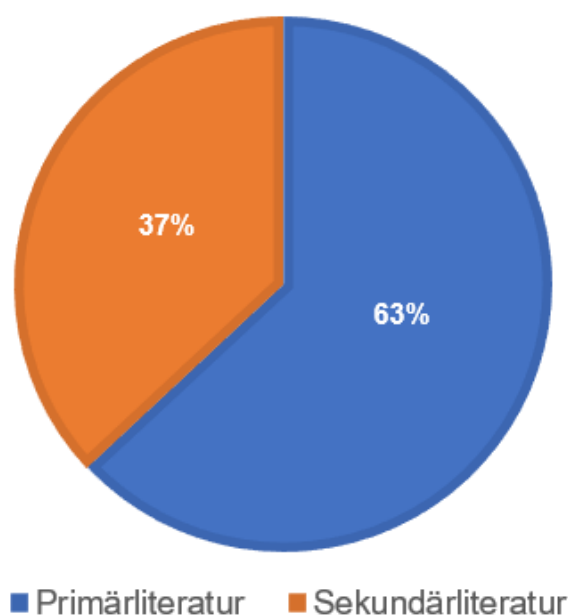


Abbildung 35: Verhältnis zwischen Primär- und Sekundärliteratur, nach Ausschluss aller anderen Publikationen nach genannten Ausschlusskriterien

Das Verhältnis dieser beiden grundlegenden unterschiedlichen wissenschaftlichen Textgattungen zeigt, dass nach Anwendung aller anderen Ausschlusskriterien 37 % (N=34) der Publikationen Reviews sind. Der eingeschlossene Publikationsbestand beträgt 65 Arbeiten.

4.1.2 Strukturierte Analyse der Publikationen

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse der Literaturrecherche in strukturierter Form dar. Falls es nicht möglich war über den Zugang der Medizinischen Universität Graz zu einer Volltextversion zu kommen wurde um diese beim Autor angefragt. Die Angabe des Evidenzlevels wurde wann immer möglich direkt aus der Publikation übernommen, sofern der Evidenzlevel explizit genannt wurde. Anderenfalls wurde eine Zuordnung zu einem therapeutischen Evidenzlevel aufgrund des in der Publikation beschriebenen Studiendesigns vorgenommen. Diese Evidenzlevelzuordnung basiert auf einer Publikation, speziell für die Plastische Chirurgie, von SULLIVAN et al. mit dem Titel: „The Level of Evidence Pyramid: Indicating Levels of Evidence in Plastic and Reconstructive Surgery Articles“.(72)

Die Conclusio wurde möglichst objektiv, und ausschließlich mit in der Publikation vorkommenden Aussagen herausgearbeitet. Die teils notwendige Übersetzung wurde so nahe wie möglich am Englischen Originaltext gehalten.

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
VERSTREKEN, F. ET AL.(73)	2016	III	Observational Study	Beobachtungsstudie zur Effektivität und Sicherheit von CCH an einer Population in Belgien - 104 Patienten >20° Kontraktur - Outcome (30 d) < 5° Kontraktur bei 64,9 % - rel. Reduktion > 50 % bei 90,1 %

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- CCH ist nachgewiesen effektiv, sicher und verbessert die Lebensqualität der Patienten - Therapie nur symptomatisch
CHEUNG, G. ET AL.(74)	2016	V	Case Report	Erster Fallbericht zu einer erworbenen Syndaktilie nach CCH Injektion - 71-jähriger Patient, MCP-Kontraktion des Ringfingers von 60°; Y-förmiger Strang zum Mittelfinger - Strangruptur 24h nach Injektion; klinischer Erfolg - Syndaktilie nach 6 Wochen - einmalige Anwendung im 3. Interdigitalraum - Forderung: Patientenaufklärung über diese seltene Komplikation bei CCH Injektion im Interdigitalraum
McFARLANE, J. ET AL.(75)	2016	III	Observational Study	Beobachtungsstudie nach einer einzelnen CCH Injektion, Outcome zum 2-Jahres Follow-up - 49 Patienten mit moderater (30°–60°) Kontraktur MCP - nur MCP betroffen, nur eine Injektion

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Follow- up 2 Jahre - Evaluierung des Outcomes, der Patientenzufriedenheit, sowie der Kosten von CCH im Vergleich zu partiellen Fasziotomie und PNF - Outcome MCP: Mittlere Kontraktur vor CCH 42° vs. 11° nach CCH - Kosten: partielle Fasziotomie £3216; PNF £742; CCH £1346 - 1 x CCH Injektion für MCP empfehlenswert - CCH ist hier klinisch wirksam und kosteneffektiv; Rezidivrate geringer als bei Fasziotomie
WARWICK, DJ. ET AL.(76)	2016	IV	Prospective Study	Prospektive Studie zum Outcome unmittelbar nach Strangmanipulation - 237 Patienten - Outcome: klinischer Erfolg (< 5° Residualstreckdefizit) - MCP 94 %; PIP 72 %; - Lig. natatorium 50 %; - Kombinierte Kontrakturen 48 % - Lernkurve zu Beginn ausgeprägt (bis 20 Patienten) - CCH etablierte, sichere Therapie für singuläre Kontrakturen

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- hohe Komplikationsrate bei kombinierten Kontrakturen - 21 % Hautlazerationen
SCHERMAN, P. ET AL.(77)	2016	II	Multicenter RCT	Prospektive Studie zum Outcome von CCH vs. PNF - 95 Patienten - MCP und PIP-Gelenkskontrakturen - Follow -up 1 Jahr - Reduktion des totalen passiven Extensionsdefizits (TPED) nach 12 Monaten; PNF 77 %; CCH 75 % - Outcome für MCP und PIP nach einem Jahr gleichwertig - Nebenwirkungen: 4 Patienten mit Hautlazeration in PNF Gruppe, vs. 8 in CCH Gruppe
CRIVELLO, KM. ET AL.(78)	2016	IV	Pilot Study	MRT Pilotstudie zum Wirkmechanismus von CCH - Genauer Wirkmechanismus von CCH in vivo; Lyse oder Verdauung (Volumen Red.) der Stränge? - CCH reduziert das Volumen der Stränge

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- CCH „verdaut“ Kollagen Typ I und III in Dupuytrensgewebe
SANJUAN-CERVERO, R. ET AL.(79)	2016	V	Case Report	„Salvage“ Fasziektomie nach CCH - CCH bewirkt Chemotaxis neutroph. Granuloz. und aktiviert die Wundheilung - CCH führt zu einem Gefäßspasmus - Diese Mechanismen bedingen die hohe Nebenwirkungsrate von über 90 % Fasziektomie nach CCH hat anatomisch, pathophysiologisch und chirurgisch ein funktionell ähnliches Ausmaß
DREISE, MM. ET AL.(80)	2016	IV	Prospective Study	Prospektive Studie zur Anwendung von CCH am Daumen und im ersten Interdigitalraum (First Web Space) - 14 Daumen; Follow- up 6 Monate - CCH ist für Kontrakturen am Daumen gut geeignet - CCH ist im ersten „Webspace“ nicht signifikant wirksam

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- CCH lieferte gute Resultate, ist minimalinvasiv, und die Nebenwirkungen sind gering
ARORA, R. ET AL.(65)	2016	IV	Clinical trial	Klinische Studie mit Anwendungs-Empfehlungen für CCH - 120 Patienten; Follow-up 1 Jahr - vor Therapie im Mittel 37° Kontraktur für MCP, 51° für PIP - nach einem Jahr CCH MCP 9°, PIP 21° - moderate unerwünschte Wirkungen bei 96 % der Patienten bis zum 3 Monate Follow-up - keine schwere Komplikation - Haueinrisse bei 18 % der Patienten; spontane komplikationslose Abheilung - CCH ist minimalinvasiv, kurze Rekonvaleszenz, keine extensive Handtherapie notwendig - Kostenintensiv - höhere Rezidivrate als limitierte Fasziektomie

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
WATERS, MJ. ET AL.(81)	2015	III	Retrospective Study	Retrospektive Auswertung von 13 CCH Anwendung an langzeitimmunsupprimierten Patienten - mittleres Follow-up 6,7 Monate - MCP bessere Resultate als PIP - keine neuen Nebenwirkungen und Komplikationen bei einer Risikopopulation - CCH ist sicher und effizient
GASTON, RG. ET AL.(82)	2015	III	Prospective Phase III Study	Multicenterstudie zur Sicherheit und Effektivität von zwei CCH Injektionen an derselben Hand - 714 Patienten, Follow-up 60 Tage - Outcome < 5° Streckdefizit: MCP 65 %; PIP 29 % - kein höheres Risiko als bei Injektion nur eines Gelenks - größere Flexibilität für Ärzte und Patienten - Patientenzufriedenheit über 90 % - 6 schwere Nebenwirkung (anaphyl. Reaktion, Sehnenruptur, Blutung, Lymphadenitis, PAE)

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
TAY, TK. ET AL.(83)	2015	III	Comparative Study	Prospektive Vergleichsstudie CCH vs. partieller Fasziektomie - 37 Patienten partielle Fasziektomie; 21 Patienten CCH - Outcome nahezu ident - Nebenwirkungen nahezu ident - Patientenzufriedenheit bei beiden Techniken hoch - CCH Vorteil der schnellen Rekonvaleszenz
PEIMER, CA. ET AL.(84)	2015	II	Multicenter RCT, Follow-up Study	Langzeitoutcome nach CCH; CORDLESS-Studie, 5-Jahres Ergebnisse - 644 Patienten; 5 Jahres Follow-up - Rezidivrate MCP 39 %; PIP 66 %; overall 47 % nach 5 Jahren - Outcome und Rezidivrate vergleichbar mit chirurgischer Therapie - eine moderate Langzeitnebenwirkung (verringerte Circumferenz des Ringfingers, aufgrund einer Schrumpfung des Dupuytrensgewebes) - CCH ist eine sichere und praktikable nicht-chirurgische Therapieoption

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
ZHOU, C. ET AL.(85)	2015	III	Comparative Study	CCH vs. limitierte Fasziektomie - 132 Patienten, Follow-up 6-12 Wochen nach Therapie - Vergleich nach 1. nach Residualextensionsdefizit, 2. nach MHQ-Score - MCP: kein sign. Unterschied - PIP: CCH sign. schlechter - CCH geringeres Risiko für schwere Nebenwirkungen - vollwertige Alternative für MCP - kurze Rekonvaleszenz - CCH hohe Patientenzufriedenheit und schneller Wiedererlangen der täglichen Handfunktionen (ermittelt mit MHQ)
CONSIDINE, S. ET AL.(86)	2015	IV	Case series	Kasuistik; Outcome zu 10 Patienten; - medianes Follow-up 45 Tage - klinischer Erfolg (< 5° Residualextensionsdefizit) in 83 % für MCP, 55 % für PIP - CCH ist sicher, effektiv und wird in der Anwendung gut toleriert - CCH könnte gut geeignet sein um lange Wartelisten

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				für Operationen zu reduzieren - CCH empfohlen als first-line Therapie für nicht-operationstaugliche Patienten
ATROSHI, I. ET AL.(87)	2015	II	Prospective cohort study	Modifizierte Injektionstechnik, Schwerpunkt auf Komplikationen (Hauteinrisse) - 164 Hände; erhöhte Dosis von 0,80 mg CCH - Hauteinrisse nach CCH in 40 % der Hände - Alle Einrisse heilten spontan komplikationslos ab - Die Rate an Hauteinrisen korreliert möglicherweise mit der CCH Dosis - Die Kurzzeitergebnisse zur Korrektur des Streckdefizits sind vielversprechend - überraschend hohe Selbstheilungstendenz nach CCH
MCINERNEY, NM. ET AL.(88)	2015	V	Comment	Anwendungsempfehlungen für CCH - Chirurgische Therapie ist nach wie vor der Eckpfeiler

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- CCH muss sich in Bezug auf Kosteneffektivität, Outcome, Patientenzufriedenheit und Rezidive daran messen
EBERLIN, KR. ET AL.(89)	2015	IV	Comparative Study	„Salvage“ Fasziektomie nach initialer CCH Therapie - 11 Patienten, OP im Mittel 12 Monate nach der letzten Injektion, Follow-up 16 Monate - CCH produziert ein tiefes „Narbenbett“ mit ausgeprägten narbigen Verwachsungen des umliegenden Gewebes - Fasziektomie nach initialer CCH Anwendung ist technisch anspruchsvoller da die physiol. Anatomie teils aufgehoben ist - Die Ergebnisse zum Outcome sind vergleichbar mit primären Fasziektomien, auch hinsichtlich des Rezidivrisikos
BADALAMENTE, MA. ET AL.(90)	2015	II	Combined Analysis of 4 Phase III Clinical Trials	Effektivität und Sicherheit von CCH am PIP Gelenk - 1.165 Injektionen (PIP), Follow-up 30 Tage - 60 % der Patienten kamen mit einer Injektion aus, - 24 % brauchten zwei,

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- 16 % drei. - klinischer Erfolg zwischen 27 % und 49 % nach erstmaliger Anwendung - 34 % bis 58 % bei nach der letzten Injektion - 2 Sehnenrupturen - CCH ist effektiv und wird gut toleriert, die Anwendung am PIP- Gelenk liefert schlechtere Ergebnisse als am MCP-Gelenk
WARWICK, D. ET AL.(91)	2015	IV	Clinical Trial, Phase III	Europaweite Phase III Studie zum Outcome und der Patientenzufriedenheit - 254 Patienten, Follow-up 90 Tage und 6 Monate nach der letzten Injektion - 80 % moderate bis schwerwiegende Kontrakturen - MCP zeigt besseres Outcome - nur wenige Gelenke benötigten eine zweite Injektion - CCH reduziert effektiv Kontrakturen, die Anwender und Patientenzufriedenheit (86 % sehr zufrieden nach 6 Monaten) ist hoch, die Rekonvaleszenz ist kurz und verläuft regelhaft unkompliziert - CCH wird gut toleriert (3,9 % schwere Nebenwirkungen), zusätzliche

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				Inanspruchnahmen des Gesundheitssystems sind selten
VERHEYDEN, JR. ET AL.(92)	2015	III	Retrospective Study	Retrospektive Studie zum frühen Outcome unter Anwendung einer erhöhten (Off-label) CCH Dosis - 144 Patienten; eine Ampulle CCH (entspricht in etwa 0,78 mg; Dosiserhöhung um 34 %) - Follow- up nach im Mittel 36 Tagen; - klinische Vollkorrektur (< 5° Residualstreckdefizit) bei 83 % der MCP, 58 % der PIP - „SIMple“ Injektionstechnik (slow intracord multi-cord) ist entscheidende Verbesserung für die Sicherheit insbesondere am PIP - Die gleichzeitige Behandlung mehrerer Läsionen ist sicher möglich - Morbidität nicht erhöht - Outcome geringfügig besser bis vergleichbar mit der Standardtechnik
DICKSON, D. ET AL.(93)	2015	V	Comment	Anwendung von CCH an antikoagulierten Patienten (Warfarin)

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Konsultation von 21 Handchirurgen - 39 antikoagulierte Patienten (INR unter 3) - keine negativen Auswirkungen feststellbar - Aufklärung über relativen Risiken und die Risiko-Nutzenrelation, danach CCH bei INR < 3 anwendbar
BINTER, A. ET AL.(94)	2014	III	Prospective Observational Study	Prospektive Follow-up Studie mit 37 Patienten - 1 Jahr postinterventionell - MCP (max. 0–5° Streckdefizit) 93 % - PIP 38 %, ein Rezidiv - kombinierte Kontraktur 28 % - CCH gut für das MCP-Gelenk geeignet - PIP Potential zur klinischen Besserung, jedoch bei deutlich weniger Patienten, Rezidivgefahr erhöht - Patientenzufriedenheit nach einem Jahr hoch - Langzeitergebnisse notwendig - CCH ist eine simple und effektive Therapie mit niedriger Komplikationsrate für ausgewählte Fälle

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
MICKELSON, DT. ET AL.(95)	2014	I	Prospective Randomized Controlled Trial	Prospektive RCT Studie, Vergleich zwischen Strangmanipulator zwischen 1 und 7 Tage nach CCH - 43 Patienten - kein sign. Unterschied zwischen Tag 1 Strangbrechung und Tag 7 - Outcome ident, Nebenwirkungen ident - Schmerzen ident - kein Unterschied im 30- Tage Outcome - CCH ist sicher und effektiv, auch nach 7 Tagen ist die Strangbrechung problemlos möglich
DENKLER, K. ET AL.(96)	2014	V	Comment	Tipps für die praktische Anwendung von CCH - Lokalanästhesie erlaubt ein langsames Einspritzen von CCH - der Zusatz von Epinephrin vermindert Einblutungen - Eine Wartezeit von einer bis 2 Wochen ist günstig da sich Ödeme rückbilden - Bei der Strangbrechung löst eine Massage der Haut die oberflächliche Schicht von dem Strang - Zusätzlich kann mit einer 18 Gauge Nadel subdermal

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				der Strang gelöst werden (Subzision)
RAVEN, RB. ET AL.(97)	2014	I	Post hoc Analyse of 3 Randomized, Placebo- Controlled, Double-blind Trials	Sekundäre Datenanalyse zur Effektivität und Sicherheit von CCH bei definierten Subgruppen - 271 Patienten, Kontrakturgrad > 20°; Subgruppenanalyse - kein Unterschied zum Outcome und zur Sicherheit bei Diabetikern - kein Unterschied bei weiblichen Patienten - kein Unterschied bei älteren Patienten (> 65 a) - CCH zeigt bei High-Risk Subgruppen keinen Unterschied bei der Effektivität und Sicherheit
GAJENDRAN, VK. ET AL.(98)	2014	V	Case report	65-jähriger männlicher Patient mit ausgeprägten Kontrakturen beider Hände - 15 CCH Injektionen innerhalb von 4 Jahren - Sicherheit und Effektivität von CCH bei multipler Anwendung (Antikörperbildung; Immunreaktion)? - nach der 3. Injektion Antikörper gegen AUX-I und AUX-II nachweisbar - guter Erfolg am MCP

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- geringerer Erfolg am PIP - keine verstärkten Nebenwirkungen, effektives und sicheres Ansprechen auch nach repetitiven CCH Anwendungen - Limitation: deutlich zu geringe Fallzahl
HAY, DC. ET AL.(99)	2014	III	Retrospective Study	Studie zur chirurgischen Therapie nach vorangegangener CCH Injektion - 9 Chirurgen, 15 Patienten - 7 von 9 Chirurgen gaben an keine signif. Veränderungen der Anatomie festgestellt zu haben. - Sekundäre Eingriffe nach CCH sind technisch gleich schwierig wie Primäreingriffe (hier Fasziektomie) - ein Chirurg (4 von 15 Fällen) berichtet über deutlich schwierigere Operationsbedingen mit einer grob veränderten Anatomie - kein Unterschied zwischen den Stadien in denen operiert wurde - Rezidive nach CCH sind chirurgisch therapierbar

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
MANNING, C.J. ET AL.(100)	2014	III	Retrospective Clinical Trial	Effektivität und Tolerabilität nach Strangmanipulation in Lokalanästhesie am 2. Tag nach CCH Injektion - 45 Patienten, 50 Injektionen - Follow-up 3 und 14 Wochen - MCP: > 90 % Reduktion des Extensionsdefizits - PIP: 51-55 % - Nebenwirkungen sind mild und transient (nach 3 Wochen der Großteil, nach 14 Wochen alle), in erster Linie injektionsassoziiert - Outcome und Nebenwirkungen sind vergleichbar mit einer Strangbrechung am 1.Tag - PEM-Score (Patient Evaluation Measure): gute Verbesserung der Handfunktion, hohe Patientenzufriedenheit
SPIERS, JD. ET AL.(101)	2014	V	Case report	Vaskuläre Komplikation nach CCH Injektion - 71-jährige Patientin, Nichtraucher, ohne vorbekannte vaskuläre Erkrankungen, kein Trauma - PIP Kontraktur 45° - erstmalige CCH Injektion, 6 Monate später Rezidiv - Kontraktur am DIP und PIP

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Patientin berichtet über blau Färbung des behandelten Kleinfingers (mehrere Episoden täglich, ca. 15 min Dauer) - radiale Fingerarterie intakt, ulnare A. nicht bis zum DIP- Gelenk verfolgbar - klinisch perfundiert - möglicherweise Fehlinjektion, Ursache konnte nicht geklärt werden - Ärzte und Patienten sollten sich dessen bewusst sein - CCH an der Mittelphalanx (Korrektur DIP), sowie gleichzeitige radiale und ulnare Injektion sind möglicherweise besonders riskant - Empfehlung: folgende Studien sollen vaskuläre Komplikationen erfassen
MEALS, RA. ET AL.(102)	2014	V	Comment	Praktische Tipps zur Injektion von CCH und der Strangbrechung - Unter guter Vorspannung der Sehnen einstechen - sollte plötzlich der Widerstand abfallen ist die die Nadel komplett zurückzuziehen und an einer neuen Stelle einzustechen (Injektion soll intraläsionell erfolgen)

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- langsames Injizieren, sollte ohne Nadel zuvor geübt werden - Widerstand bei Injektion weist auf korrekte Lage der Nadelspitze im Strang hin - Strangbrechung zwischen 2. und 7. Tag in Lokalanästhesie - 9 mL Lidocain + 1 mL Natriumbicarbonat als Puffer; geringere Schmerzen bei Injektion der Lokalanästhesie
POVLSEN, B. ET AL.(103)	2014	V	Case report	Akute (24 h) Ruptur beider Beugesehen nach CCH Injektion - 47-jähriger männlicher Patient, Nichtraucher, keine relevanten Vorbefunde - 45° Beugekontraktur im MCP - Injektion von 0,58 mg CCH palmar nach klinischer Lagekontrolle (Nadel bewegt sich nur minimal bei Flexion/Extension im MCP) - 24 h post CCH Wiedervorstellung mit Verdacht auf Sehnenruptur des FDS et. FDP - 48 h intraoperative Bestätigung + Sehnennaht - korrekte Lage der Nadelspitze klinisch nicht feststellbar

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Angaben in der Literatur zur sicheren Injektion in palmare Stränge sind zu überarbeiten
MCGROUTHER, DA. ET AL.(104)	2014	II	Post-hoc Analyse Clinical Trial, Phase III RCT	Sekundäre Datenanalyse zur Effektivität und Sicherheit von CCH bei Patienten mit bis zu 2 betroffenen Gelenken und einem moderaten Schweregrad (Klassifikation: British Society of Surgery of the Hand) - 58 Patienten; im Mittel 1,62 Injektionen pro Gelenk - 82 % klinischer Erfolg (< 5° Residualstreckdefizit); Follow- up 30 Tage - Rezidivrate nach 12 Monaten 3,8 % - CCH ist wirksam und wird gut toleriert, einen besonderen Stellenwert hat CCH für Patienten mit moderatem Stadium und bis zu 2 betroffenen Gelenken
METHA, S. ET AL.(105)	2014	-	Cost Comparative Study	Kostenvergleichsstudie zwischen CCH und partieller Fasziektomie - 1 Center, prospektive Studie - 40 Patienten (20 CCH, 20 Fasziektomie)

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Kalkuliert wurden folgende Kosten: Equipment, Zeit im Operationssaal, Follow-up Behandlungen - CCH eines Fingers ist signifikant günstiger als eine Fasziektomie - CCH Patienten brauchen viel weniger Betreuung durch Ärzte und Physiotherapeuten während des postinterventionellen Follow-up - Limitation: Kosten für Rezidive und Komplikationen nicht berücksichtigt
ATROSHI, I. ET AL.(106)	2014	-	Cost Comparative Study	Kostenvergleichsstudie zwischen CCH und Fasziektomie mit dem Kurzzeitoutcome - retrospektive Kohorten Studie; 16 Patienten CCH, 16 Patienten Fasziektomie - eine einzelne CCH Injektion ist günstiger als die Fasziektomie, das Kurzzeitoutcome (6 Wochen) ist ähnlich - die Kosten sind gleich denen der Fasziektomie wenn 5 von 10 Patienten eine zweite Injektion brauchen - Outcome (CCH vs. Fasziektomie): MCP im Mittel 10° vs. 8°; PIP 23° vs. 21°

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- CCH kostet 33 % weniger als eine Fasziektomie, mit vergleichbaren Kurzzeitergebnissen zur Kontrakturkorrektur
COLEMAN, S. ET AL. (107)	2014	IV	Multicenter, open-label phase IIIb study	Wirksamkeit und Sicherheit von multiplen CCH Injektionen an einer Hand - 60 Patienten; CCH Injektion an 2 Gelenken einer Hand in derselben Sitzung - klinischer Erfolg (< 5° Residualstreckdefizit) bei 76 % der MCP-Gelenke, und 33 % der PIP-Gelenke - Nebenwirkungen bei >75 % der Patienten; mild bis moderat - 1 Sehnenruptur (4 Monate nach CCH) - hohe Patientenzufriedenheit (60 % sehr zufrieden, 28 % zufrieden) - CCH ist an 2 Gelenken einer Hand zu gleichen Zeit injiziert sicher und wirksam - gegenüber einer einzelnen Injektion waren einzelne Nebenwirkungen erhöht (Pruritus, Lymphadenopathy, Hautlazerationen und Blutblasen)

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
POVLSEN, B. AT AL.(108)	2014	III	Comparative Study	Ressourcennutzungs- Vergleich zwischen der Behandlung eines Dupuytrenstranges mittels CCH und chirurgischer Therapie - prospektive Studie; 20 Patienten mit einer einzelnen Läsion, 10 mittels CCH, 10 mittels Fasziektomie - Kalkuliert wurden: Zeit im Operationssaal, Anzahl an nachfolgenden Konsultationen, Zeit der Hautheilung, Zeit bis zum Wiedererlangen der normalen täglichen Aktivitäten - CCH ist in allen Punkten signifikant besser als chirurgische Therapie - Es bestehen signifikante personelle und vom Gesundheitssystem abhängige Unterschiede zwischen diesen beiden Verfahren welche die lokale Entscheidung beeinflussen
IQBAL, SA. ET AL.(109)	2014	-	Grundlagen- studie	Resistente, zirkulierende Fibrozyten konnten im Rahmen des Mb. Dupuytren nachgewiesen werden, und erstmalig die Hemmung dieser durch Serum Amyloid P und Xiapex®

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Xiapex® hemmt wirksamer als Fibrozyten als reine Collagenase A - Im Blut, sowie in den Dupuytrenläsionen sind veränderte Fibrozyten nachweisbar
POVLSEN, B. ET AL.(110)	2014	IV	Comparative Study	Vergleich zwischen CCH Injektion und chirurgischer Therapie (Fasziektomie) bei einer einzelnen digitalen Dupuytrenläsion - Verglichen werden initiales und finales Outcome (ROM) beider Techniken - 10 Patienten pro Gruppe - Fasziektomie liefert besseres initiales Outcome für MCP und PIP - CCH ist statistisch besser im PIP- Gelenk (Messung der maximalen Extension), sowie im totalen aktiven Bewegungsumfang (TAM) des PIP-Gelenks - weitere Studien sind notwendig um die Langzeitergebnisse der beiden Gruppen vergleichen zu können
NYDICK, JA. ET AL.(111)	2013	III	Comparative Study	Retrospektive Vergleichsstudie zwischen CCH und PNF

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- 29 Patienten CCH; 30 Patienten PNF, Follow-up 3 Monate - Vergleich nach ROM, Patientenzufriedenheit und Komplikationen - klinischer Erfolg ($< 5^\circ$ Residualstreckdefizit) MCP + PIP: 67 % PNF; 56 % CCH - Patientenzufriedenheit ähnlich hoch - keine schweren Komplikationen - CCH führt häufig zu Pruritus und axill. Lymphadenopathie, bei der PNF Gruppe konnte dies nicht beobachtet werden - beide Therapien sind gute nicht-chirurgische Alternativen zur Operation bei ausgewählten Patienten - PNF hat eine längere Lernkurve und ist zeitintensiver als CCH
HAYTON, MJ. ET AL.(112)	2013	II	Post hoc Analyse CORD and JOINT Study	Post hoc Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit an isolierten PIP Kontrakturen, sowie an kombinierten Kontrakturen mit einer ausschließlichen Behandlung des MCP-Gelenks - 616 Patienten aus 2 Phase III Studien

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Auswertung nach Outcome, ROM und Nebenwirkungen - CCH Injektion am MCP führt in 28 bzw. 43 % zu einer spontanen Korrektur des PIP- Gelenks desselben Fingers - CCH Injektion am PIP Gelenk führt zur einem klinischen Erfolg in 31 bzw. 39 % der Fälle - die Wirksamkeit von CCH am PIP- Gelenk ist ähnlich unabhängig davon ob es direkt behandelt wird oder isoliert das MCP-Gelenk desselben Fingers - Bedeutende Korrekturen lassen sich am PIP-Gelenk erzielen ohne das Risiko einzugehen dieses direkt zu injizieren
PEIMER, CA. ET AL.(113)	2013	III	Retrospective Chart Analyse	Retrospektive Analyse zur Anwendung und Wirksamkeit von CCH in der klinischen Praxis im Vergleich zu den Ergebnissen aus klinischen Studien - 501 Patienten - Im Mittel sind in der Praxis 1,08 Injektionen pro Gelenk notwendig, vs. 1,7 in Zulassungsstudien - In der Praxis erhalten 93 % der Patienten nur eine Injektion pro Gelenk

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Im Mittel wurde die Kontraktur um 75 % verbessert (71-79 % in Studien) - ROM Verbesserung um 37° (35-37° in Studien) - Outcome: 67 % klinischer Erfolg nach der ersten Injektion (in Studien 39 %) - Die Ergebnisse von CCH in der praktischen Anwendung betreffen Entscheidungsträger (Ärzte, Patienten und Kostenträger)
SANJUAN-CERVERO, R. ET AL.(114)	2013	-	Cost Comparative Study	Kostenvergleichsstudie zu CCH vs. subtotaler Fasziektomie - Retrospektive Studie, 91 Patienten; 48 Fasziektomie, 43 CCH - over all Kosten Fasziektomie: €1,961 - over all Kosten CCH: €952 -CCH „worst-case scenario“: €1,008 (häufige Physiotherapien) - CCH „optimaler Verlauf“ (ohne Physiotherapie, MAS-Plan): €388 - Kostenreduktion um 29 bzw. 51,5 % - Das Langzeitoutcome von CCH und die Rezidivrate ist unbekannt

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Limitation: Rezidive werden nicht berücksichtigt
VOLLBACH, FH. ET AL.(115)	2013	III	Prospective Comparative Study	Vergleichsstudie zur Patientenzufriedenheit und funktionellen Ergebnissen ein Jahr nach partieller Aponeurektomie und CCH Injektion - Prospektive Studie, Follow-up 1 Jahr; 13 Patienten Aponeurektomie, 14 Patienten CCH - Evaluierung von Outcome und Patientenzufriedenheit (mittels DASH und MHQ) - Ergebnisse nach 1 Jahr: OP-Gruppe im Mittel 7,5° Residualkontraktur; CCH im Mittel 13,2° - CCH 100 % der Patienten erlebten Nebenwirkungen, nach einem Jahr bestanden bei 14,3 % persistierende Symptome (Taubheitsgefühl im Bereich der Injektionsstelle) - Mittlere Arbeitsunfähigkeit nach OP 6,5 Wochen, nach CCH 2,2 Wochen - kein Rezidiv in der OP Gruppe, ein Rezidiv bei CCH - CCH ist ein alternatives Verfahren zur Aponeurektomie mit vergleichbarem Outcome, wobei die Belastung von Patienten als geringer empfunden wird und die

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				Rekonvaleszenzzeit signifikant geringer ist - Langzeitergebnisse zu CCH sind notwendig
SKIRVEN, TM. ET AL.(116)	2013	IV	Prospective Study	Studie zum Effekt eines verbesserten Therapieprotokolls in der Behandlung von schweren PIP-Gelenkskontrakturen mittels CCH - 21 Patienten, 22 Finger; Follow-up 4 Wochen, PIP-Kontraktur im Mittel 56° - Orthese für 4-6 Wochen welche das PIP-Gelenk in maximaler Extensionsstellung hält + 2-5 mal täglich Bewegungsübungen - Outcome nach 4 Wochen im Mittel 7° PIP-Kontraktur (88 % Verbesserung) - Die das Kurzzeitoutcome für die mittels Orthese und gezielten physiotherapeutischen Übungen nachbehandelter PIP-Gelenke ist deutlich besser
DESALAS- CANSADO, M. ET AL.(117)	2013	-	Cost Comparative Study	Retrospektive, lokale Kostenvergleichsstudie zwischen Fasziektomien und CCH für Spanien - Im Mittel betragen die

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				over all Kosten einer Fasziektomie 2250 € - CCH kostet im Mittel 1220 € (1,5 Dosen CCH + 4 Visiten) - Für das nationale Gesundheitssystem bedeutet die Anwendung von CCH kumulative 3-Jahreskosten von € 45,971 (K€ -2993; 3870)
SWANSON, JW. ET AL. (118)	2013	V	Case report	Fallbericht mit Review zum Verlust eines Hauttransplantates nach CCH - CCH wird verstärkt von Handchirurgen eingesetzt - CCH ist im Allgemeinen sicher und wirksam, dennoch treten Komplikationen auf - Schwere Hauptkomplikationen von CCH sind die Sehnenruptur und das komplexe regionale Schmerzsyndrom - männlicher Patient mit gut etabliertem volaren Hauttransplantat - Nach CCH Injektion Totalverlust des Transplantates - Typ I Kollagen ist der Haupttyp des Bindegewebes in einem verheilten Wundbett, gegenüber CCH ist dieses sensibel

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Erster Fall in der Literatur - Bei Patienten mit Hauttransplantaten, unabhängig vom Alter dieser, ist ein vorsichtiges Vorgehen mit CCH zu empfehlen
PEIMER, CA. ET AL.(119)	2013	IV	Prospective Clinical Trial	Prospektive Multicenter-Studie zum Langzeitoutcome und der Rezidivraten von CCH -643 Patienten, 1080 Injektionen; Follow-up 5 Jahre - Vorstellung der 3 Jahres Daten - Outcome - Klinischer Erfolg (< 5° Residualstreckdefizit) bei 70 % der MCP-Gelenke; 40 % der PIP-Gelenke - Rezidive nach 3 Jahren MCP: 27 %; PIP: 56 % - Antikörper gegen CCH bei 82 % der Patienten mit einmaliger Injektion und 96 % der Patienten ab 2 Injektionen - CCH ist sicher und effektiv, die Rezidivrate ist vergleichbar mit anderen Therapieoptionen - keine Langzeitnebenwirkungen - die meisten initial erfolgreich behandelten Gelenke zeigten nach 3 Jahren eine Kontrakturgrad

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				der keine chirurgische Therapie indiziert
WITTHAUT, J. ET AL.(120)	2013	IV	Multicenter, Open Label Study	Wirksamkeit und Sicherheit von CCH, Kurzeitresultate aus 2 Open-label Studien - Follow-up 9 Monate, 879 injizierte Gelenke an 587 Patienten - klinischer Erfolg (< 5° Residualstreckdefizit) 70 % der MCP; 37 % der PIP - klinische Verbesserung (50 % oder größere Verbesserung des initialen Kontrakturgrades) - MCP: 89 %; PIP: 58 % - 92 % der Patienten waren „sehr zufrieden“ oder „zufrieden“ - CCH wird gut toleriert, es traten keine schweren Nebenwirkungen (Sehnenruptur, systemische Reaktion) auf - CCH ist eine sichere und wirksame Therapie für ein breites Anwendungsfeld der unterschiedlichen Stadien - Die Mehrheit der injizierten Gelenke (625 von 879) konnte mit einer einzigen Injektion wirksam therapiert werden - CCH in frühen Stadien liefert ein besseres Outcome

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
BENDON, CL. ET AL.(121)	2012	IV	Prospective Clinical Trial	Prospektive Studie zur Anwendung von CCH am Daumen und im ersten Interdigitalraum (Webspace) - 4 Patienten, 5 Hände mit vorrangegangener digitaler Fasziektomie; Follow-up 12 Wochen - Outcome: Daumen-Zeigefingerwinkel im Mittel von 23° verbessert auf 56° Streckdefizit von 30° verbessert auf 58° - alle Patienten berichteten von einer verbesserten Handfunktion und einem vergrößerten Bewegungsumfang, weiters wird CCH einer Operation vorgezogen - CCH ist nach diesen Kurzzeitergebnissen eine gut tolerierte, sichere und effektive Alternative zu OP bei Kontrakturen des Daumens
BAINBRIDGE, C. ET AL.(122)	2012	II	Meta- Analysis	Metaanalyse zur Wirksamkeit von CCH an Händen mit vorrangegangener handchirurgischer Intervention, sowie an nicht voroperierten Händen - 1082 Patienten, 39 % voroperiert

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Evaluierung nach fixierter Beugekontraktur (FFC) und Bewegungsumfang (ROM) - FFC Reduktion am MCP: 75 % bei voroperierten Händen; 80 % bei nicht voroperierten Händen - PIP: 50 % vs. 53 % - ROM am MCP: 32° vs. 32°; PIP: 24° vs. 26° - einzelne milde Nebenwirkungen sind an voroperierten Händen häufiger, jedoch ohne klinische Relevanz - kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit und Sicherheit von CCH zwischen den beiden Gruppen - CCH ist eine Option für Patienten mit Rezidiven nach Op
KNOBLOCH, K. ET AL.(123)	2012	V	Comment	Bericht über zwei Hauteinrisse nach CCH Injektion, als Kommentar auf die Notwendigkeit einer plastischen Deckung nach Strangruptur - weibliche Patientin mit PIP-Kontraktur des Kleinfingers (Stadium 4) - Hautlazeration über PIP, Versorgung mittels Steristrips, komplikationslose Abheilung nach 10 Tagen

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- männlicher Patient, 120° Kontraktur des Ringfingers, während Strangmanipulation Hauteinriss über dem PIP-Gelenk, versorgt mit Wundauflage und Pflaster nach 10 Tagen sekundäre Granuliert. - Hauteinrisse nach CCH heilten ohne Hauttransplantate komplikationslos ab
WILKINSON, JM. ET AL.(124)	2012	-	Grundlagen- studie	Biochemische Grundlagenarbeit zu den Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-14 als Schlüsselemente zur Fibroblasten medierten Kontraktion - Diese MMPs könnten zukünftig als gezielt als Kollagenasen eingesetzt werden, bzw. könnten diese als Biomarker genutzt werden
KNOBLOCH, K. ET AL.(125)	2012	V	Case report	Fallbericht zur Anwendung des von den Autoren etablierten „Brief MHQ-Scores“ in Deutsch - Erfassung von Lebensqualität nach CCH - standardisierter, 4-stufiger Übersetzungsprozess

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				ins Deutsche (Vorwärts- und Rückwärtsübersetzung + Consensus Konferenz) - 63-jährige Patientin, DASH-Score 24; MHQ 70; nach CCH, 8 Wochen Follow-up DASH: 6, MHQ: 85 - Dieser Fall zeigt das Potential die Lebensqualität früh nach CCH Injektion zu verbessern
COLEMAN, S. ET AL.(126)	2012	IV	Prospective Open-label Study	Prospektive Pilotstudie zur gleichzeitigen Injektion von CCH an mehreren Läsionen einer Hand - Evaluierung von der Effektivität und Sicherheit, sowie zur Pharmakokinetik von CCH bei Mehrfachdosen - 12 Patienten, Follow-up 30 Tage - Zuerst CCH Injektion von 0,58 mg in einen Strang, danach Wartezeit von 30 Tagen - Nach Evaluierung des Outcomes 2. CCH Sitzung mit gleichzeitiger Injektion von 2 Strängen an einer Hand - Outcome: MCP mittlere Reduktion 1. Sitzung vs. 2. Sitzung 29° vs. 30,3° PIP: 30,7° vs. 22,1°

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- Alle Patienten waren nach beiden Sitzungen „sehr zufrieden“ oder „zufrieden“ - keine schweren Nebenwirkungen, minimale Unterschiede zwischen den Sitzungen - 2 Stränge können mit CCH bei ähnlicher Effektivität, Sicherheit und Patientenzufriedenheit gleichzeitig injiziert werden
EDKINS, TJ. ET AL.(127)	2012	-	Grundlagen- studie	Biochemische Grundlagenarbeit zu möglichen Kreuzreaktionen zwischen humanen endogenen Metalloproteinasen und CCH - 71 Antikörper positive Seren zeigten keine Kreuzreaktion mit MMPs - CCH Antikörper reagieren nicht mit endogenen MMPS - klinische Nebenwirkungen durch eine Hemmung der MMPs durch CCH Antikörper sind nicht zu befürchten
WIWANITKIT, V.(128)	2012	V	Comment	Kommentar zu einer Kostenvergleichsstudie zwischen CCH, PNF und partieller Fasziektomie

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- direkte und indirekte Kosten sind miteinzubeziehen - Für korrekte Angaben zu CCH ist es notwendig Kosten für Komplikationen, den Verdienstentgang durch die Arbeitsunfähigkeit, sowie Kosten für das Follow-up zu kalkulieren
HALLOCK, GG.(129)	2012	V	Comment	Bericht über eine schwerwiegende Hautlazeration nach CCH mit freiliegenden Beugesehnen und plastischer Deckung mittels Spalthaut - 56-jähriger Patient, 90° PIP-Kontraktur Kleinfinger - Nach Strangmanipulation massive Hautlazeration mit freiliegenden Beugesehnen über dem PIP - 10 Tage konservativer Therapieversuch (p.s. Heilung); frustan - lokale Lappenplastik wurde diskutiert (Handödem zu stark) - Spalthaut aus der Leiste wurde entnommen und damit der Defekt gedeckt - Vermutlich wurde die Komplikation durch ein Überschätzen der Wirksamkeit von CCH hervorgerufen; initiale

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				Kontraktur zu hoch für ein zeitiges Vorgehen - die Grundprinzipien für den schonenden Umgang mit Weichteilen gelten unter CCH Therapie
SYED, F. ET AL.(130)	2012	-	Grundlagen- studie	Grundlagenarbeit zur Wirksamkeit von CCH an Fibroblasten aus Dupuytrensträngen im Vergleich zu Fibroblasten aus gesundem Gewebe - Fibroblasten aus DD-Läsionen weisen eine signifikant erhöhte Proliferationsrate auf - CCH Exposition führt zu einer dosis- und zeitabhängigen Hemmung der Fibroblasten - nach Exposition von Xiapex® erholen sich die Zellen; reine Kollagenase A führt zur Apoptose der Zellen - der höchste Anteil an Kollagen Typ I und III ist in DD-Läsionen zu finden, gefolgt von Fibroblasten im Fettgewebe - in vitro führt Xiapex® in niedriger Dosis zu einer signif. schnelleren Wundheilung; in hohen Dosen zu einer signif. Hemmung

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
WITTHAUT, J. ET AL.(131)	2011	II	Post-hoc Analyse	Sekundäre Datenanalyse aus einer großen placebo-kontrollierten, doppelverblindeten RCT Studie (CORD I) - Evaluierung von klinischen Schweregraden (ROM) aus den bestehenden Daten, und Entwicklung einer Schätzmethode zum klinisch relevanten Unterschied (ROM) nach CCH - Kontrolle über das Outcome und die Patientenzufriedenheit
CHEN, NC. ET AL.(132)	2011	-	Cost Comparative Study	Kostenvergleichsstudie zwischen CCH, PNF und der partiellen Fasziektomie als Standardmethode - Kohorte von 50 Patienten - Schwelle für kostengünstige Behandlung basiert auf der traditionellen Zahlungsbereitschaft von 50.000\$ pro qualitätsbereinigten Lebensjahren (QALY) - partielle Fasziektomie: \$820 per QALY verglichen mit keiner Behandlung - PNF: \$96 per QALY verglichen mit keiner Behandlung - CCH: \$49 per QALY (wenn die Injektion \$945 kostet)

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- in diesem Modell ist die partielle Fasziektomie nicht kosteneffizient, - PNF ist kosteneffizient wenn die Erfolgsrate hoch ist, - CCH ist kosteneffizient wenn der Preis für die Injektionen unter \$945 liegt
SPANHOLTZ, TA. ET AL.(133)	2011	IV	Prospective Clinical Trial	Prospektive klinische Studie zu den Ersterfahrungen mit CCH an Patienten - 8 Patienten, 15 Injektionen - 8 Wochen Nachtschiene nach CCH Outcome: MCP im Mittel 47° Beugekontraktur vs. 14° post CCH PIP im Mittel 67° Beugekontraktur vs. 37° post CCH - Signifikante Reduktion des Kontrakurgrades beider Gelenke - milde Nebenwirkgen, 2 Hautlazeration ohne weitere Komplikationen postinterventionell - CCH ist nach ersten Erfahrungen eine sichere und effektive Therapie ohne Operationstrauma - Bedingungen zum Einsatz sind präzise anatomische Kenntnisse und Möglichkeit

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				einer handchirurgischen Intervention - Langzeitrezidivraten werden den Stellenwert von CCH, insbesondere im Vergleich zur partiellen Aponeurektomie zeigen
ZHANG, AY. ET AL.(134)	2011	V	Case report	Fallbericht zur Beugesehnenruptur beide Flexoren nach CCH Injektion - 72-jähriger Patient, 40° Beugekontraktur des Kleinfingers am MCP, 35° am PIP - Strangruptur nach einem Tag, klinischer Erfolg - 1 Woche später wird der Patient wiedervorstellig mit Verdacht auf Beugesehnenruptur - Intraoperativ vollständige Beugesehnenruptur des FDS et. FDP - Zweizeitige Sehnenersatzoperation 9 Monate später - keine weiteren Komplikationen - CCH ist sicher und effektiv, Vorsicht ist geboten bei Anwendung am PIP-Gelenk des Kleinfingers (alle Sehnenrupturen bis dato geschahen am PIP-Gelenk des Kleinfingers)

AUTOR	JAH	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
				- die Injektion sollte weiter proximal als bei anderen Fingern üblich erfolgen, zudem soll die Nadelspitze parallel zum Strang geführt werden
GILPIN, D. ET AL.(135)	2010	I	Prospective, randomized, placebo-controlled trial	Prospektive, doppelblinde RCT Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von CCH - 66 Patienten; 90 Tage Doppelblind, 9 Monate open-label - primärer Endpunkt der Studie: Beugekontraktur 0°-5° 30 Tage nach CCH - Outcome (CCH vs. Placebo) 44 % vs. 4,8% - mittlere Reduktion der Beugekontraktur nach 30 Tagen 70,5 % vs. 13,2 % - Wirksamkeit nach open-label Phase: 50,7 % der Gelenke zwischen 0-5° Beugekontraktur - ein Patient hatte eine Bandruptur; keine Sehnenrupturen; keine anderen schweren Nebenwirkungen - CCH ist das erste von der FDA zugelassene Präparat zur Therapie des Mb. Dupuytren das hochwirksam ist und gut toleriert wird

AUTOR	JAHR	EVIDENZ LEVEL	STUDIENTYP	CONCLUSIO
WATT, AJ. ET AL.(136)	2010	IV	Clinical Trial	Ergebnisse zum Outcome, der Rezidivrate und der Patientenzufriedenheit nach einem Follow-up von 8 Jahren
				- Follow-up von 8 Patienten aus vorrangegangenen Phase II Studien - 6 Patienten isolierte MCP Injektion; 2 Patienten isolierte PIP Injektion - mittlere MCP Kontraktur vor CCH: 57° - nach 8 Jahren 23° (initial bei 9°) - mittlere PIP Kontraktur vor CCH: 45° - nach 8 Jahren 60° (initial 8°) - keine Langzeitnebenwirkungen - Patienten beurteilten ihren Erfolg subjektiv im Mittel mit 60 % Verbesserung nach CCH - 88 % würden weitere Injektionen in Anspruch nehmen - CCH ist sicher und effizient; die Rezidivrate für das MCP-Gelenk liegt unter der Schwelle zur chirurgischen Intervention, die Effektivität am PIP-Gelenk ist noch unklar und bedarf größerer Fallzahlen

Tabelle 11: Auswertung des Literaturbestands nach Autoren, Erscheinungsjahr, Evidenzlevel, Studientyp, sowie Erarbeitung einer Conclusio

Von den 65 ausgewerteten Literaturquellen wurden neun Arbeiten im Jahr 2016 publiziert, 13 Arbeiten im Jahr 2015, 17 Arbeiten im Jahr 2014, zehn Arbeiten im Jahr 2013, ebenso zehn Arbeiten im Jahr 2012, vier Arbeiten im Jahr 2011, sowie zwei Arbeiten im Jahr 2010. Unter Verwendung des angegebenen Suchstrings konnten keine Publikationen bis Mitte des Halbjahres 2017 gefunden werden. Die nachfolgende Abbildung illustriert die Verteilung des Literaturbestands nach dem Erscheinungsjahr.

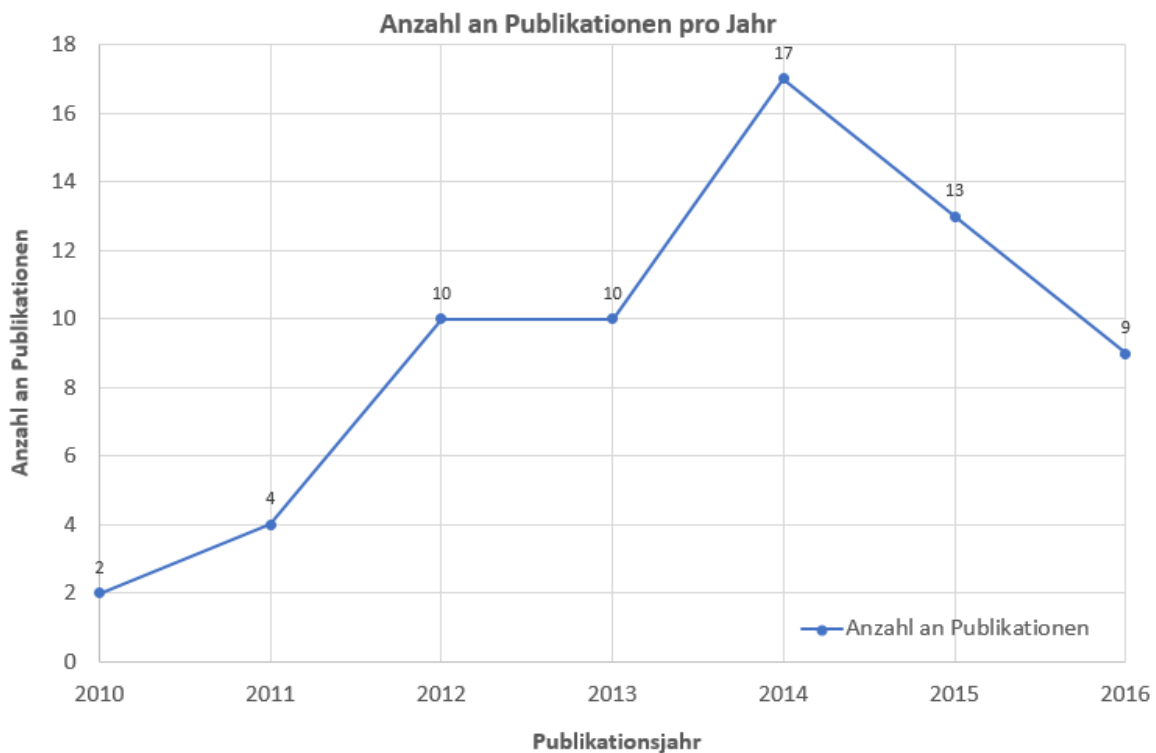


Abbildung 36: Verteilung des Gesamtbestandes an Publikationen nach Erscheinungsjahr

In weiterer Folge konnten 55 Publikationen ein therapeutischer Evidenzlevel zugewiesen werden, fünf Arbeiten waren nach der im Kapitel „Evidenzlevel in der Medizin“ beschriebenen Vorgehensweise als nicht-therapeutisch zu klassifizieren. Bei diesen Arbeiten handelt es sich um Kostenvergleichsstudien. Weitere fünf Arbeiten beschäftigen sich naturwissenschaftlicher Grundlagenforschung, ohne therapeutische Anwendung.

Die nachfolgende Abbildung illustriert die Anzahl an Publikationen welche einem therapeutischen Evidenzlevel zuzuordnen sind, in Gegenüberstellung zu Grundlagenarbeiten und Kostenvergleichsstudien.

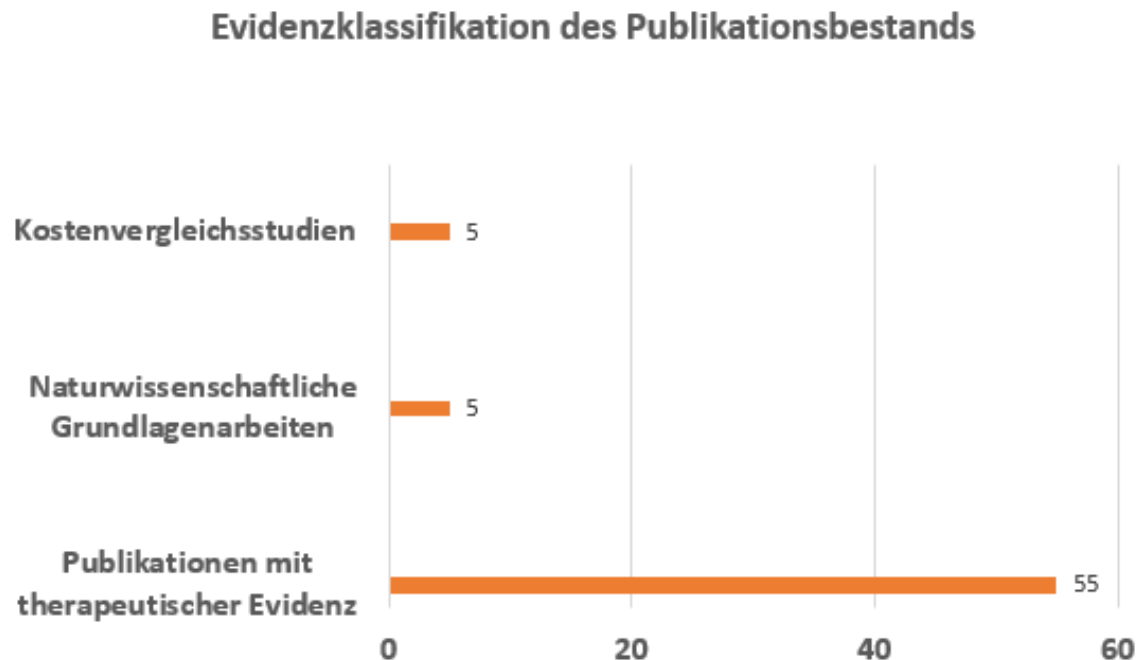


Abbildung 37: Zuordnung des Publikationsbestands zu Evidenzklassifikationen

Drei Publikationen der 55 Publikationen mit therapeutischer Evidenz erfüllten mit ihrem Studiendesign die höchsten Qualitätsstandards der evidenzbasierten Medizin (EBM), und konnten somit mit dem Evidenzlevel I klassifiziert werden. Acht Publikationen konnten dem Evidenzlevel II zugeordnet werden, 13 Publikationen dem Evidenzlevel III, 16 Publikationen dem Evidenzlevel IV, sowie 15 Publikationen dem Evidenzlevel V. In der nachfolgenden Abbildung wird die Verteilung an unterschiedlichen Evidenzlevel illustriert.

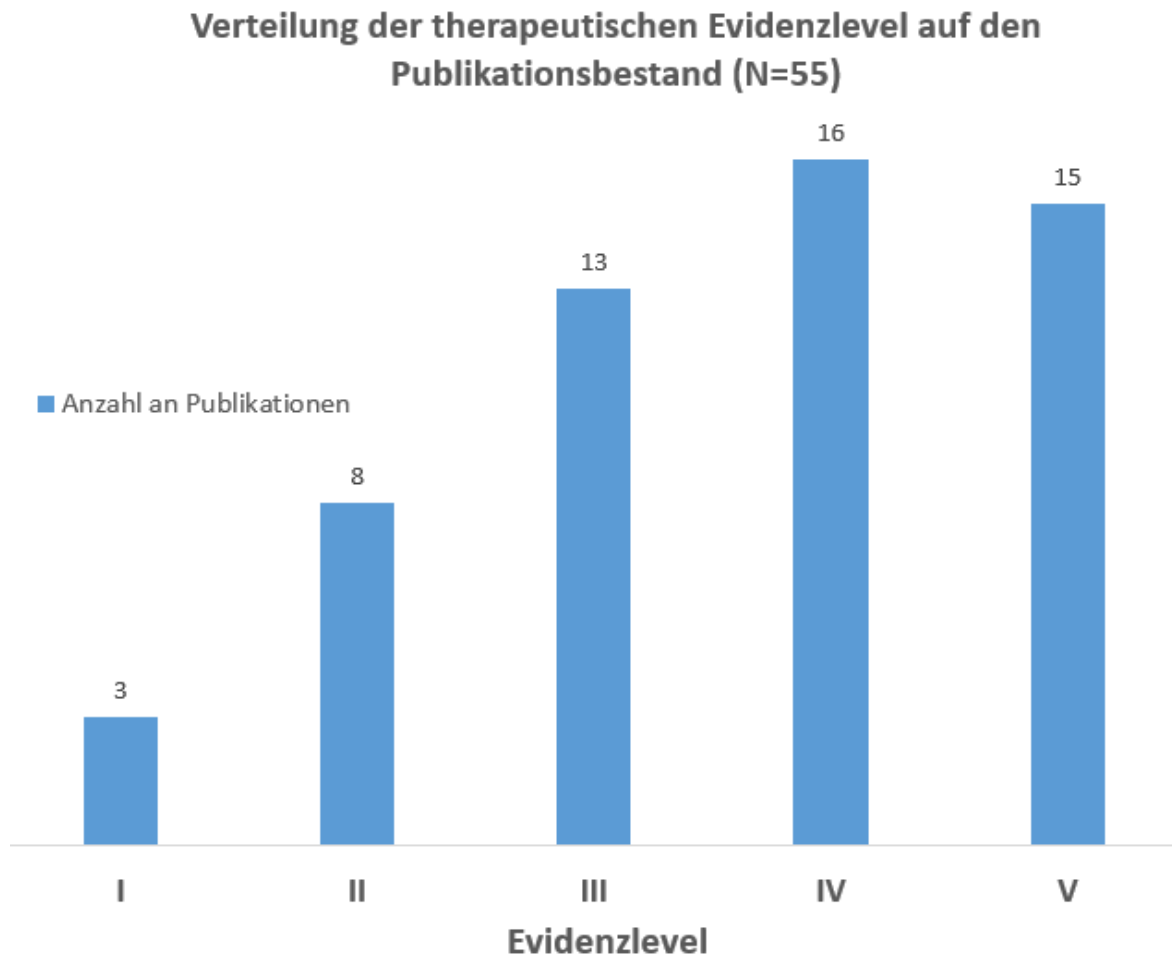


Abbildung 38: Verteilung der therapeutischen Evidenzlevel im Publikationsbestand

Die Auswertung nach dem Studiendesign ergab fünf Grundlagenstudien, zwei Beobachtungsstudien in einer definierten Population (Observational study), neun Fallberichte (Case report), 15 prospektive Studien, sechs retrospektive Studien, eine Metaanalyse, sechs klinische Studien welche nicht näherer kategorisierbar sind (Clinical trial), zehn Vergleichsstudien (Comparative study), sieben Kommentare (Comment) in facheinschlägigen wissenschaftlichen Journalen, sowie vier post hoc Analysen. Thematisch behandelten von den ausgewerteten 65 Publikationen 18 Arbeiten Fragen zur Effektivität und Sicherheit von CCH, 20 Arbeiten hatten das Outcome und/oder Revidivverhalten nach CCH Anwendung zum Thema, 15 Arbeiten verglichen die CCH-Injektion mit den beiden etablierten Standardtherapien der (limitierten) Fasziektomie und/oder der perkutanen

Nadelfasziotomie (PNF), fünf Arbeiten behandelten naturwissenschaftliche Grundlagenforschen, sieben Arbeiten hatten die Kosteneffektivität von CCH zur Forschungsfrage, vier Arbeiten beschäftigten sich mit der Möglichkeit, beziehungsweise mit möglichen Limitationen einer operativen Therapie nach primär mit CCH behandelten Kontrakturen, zwei Arbeiten thematisierten die Anwendung von CCH am Daumen und im ersten Interdigitalraum, eine Arbeit verglich den Zeitpunkt der Strangruptur hinsichtlich des Outcomes und Komplikationen, drei Arbeiten berichteten über erstmals beschriebene seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen nach CCH Injektion.

Weitere Publikation sind nicht sinnvoll weiter kategorisierbar, da diese teils sehr eng definierte Problemfelder bei der Anwendung von CCH thematisieren (häufig als Comment), oder über praktische Anwendungshinweise von Autoren berichten. Zu Mehrfachnennungen kommt es, da größere Studien häufig mehrere unterschiedlichen Fragestellungen bearbeiteten.

Studien mit hohen Evidenzleveln (I + II) beschäftigen sich in erster Linie (Hauptzielgrößen) mit der klinischen Effektivität und Sicherheit im Umgang mit CCH. Weiters sind mehrere große Zulassungsstudien hier inkludiert, deren Hauptaugenmerk auf Komplikationen und das Outcome bei großen Patientenkollektiven gerichtet ist.

5 Diskussion

5.1 Evidenzen zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mittels Xiapex®

Einleitend soll die zentrale Frage der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für den Patienten bei der Anwendung von CCH diskutiert werden. Hohe Evidenzen (Evidenzlevel I und II) sind hierfür zahlreich vorhanden.

Grundlegend divergierende Ergebnisse finden sich bei den Autoren im Literaturbestand keine, wenngleich von zahlreichen Autoren Limitationen, seltene aber schwerwiegende Komplikationen, sowie offene Fragen und Forderungen formuliert werden.

24 Publikationen weisen CCH explizit als effektiv, sicher und die Lebensqualität der Patienten verbessernd aus.(73)(80)(81,84-86)(90,91,94,95,98,104,118-121,125,126,126,133-136)(97)

Gestützt wird diese Aussage durch die jeweiligen Ergebnisse der Publikationen mit der höchsten Evidenz im Literaturbestand. So weisen PEIMER et al., in ihrer großangelegten Multicenter- RCT Studie (Evidenzlevel II) mit 644 Patienten und einem Follow-up von fünf Jahren CCH explizit als sichere und effektive Therapieoption aus, bei lediglich einer dokumentieren moderaten Langzeitnebenwirkung.(84)

BADALAMENTE et al. kommen zu ähnlichen Schlüssel in ihrer post hoc Analyse (Evidenzlevel II) von vier Phase III Studien. In dieser Publikation wird als Hauptzielgröße die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von CCH am PIP-Gelenk untersucht.(90)

MICKELSON et al. weisen in ihrer prospektiven RCT Studie mit dem höchsten Evidenzlevel (I) CCH als sicher und effektiv in der klinischen Anwendung am Patienten aus.(95)

RAVEN et al. führten eine Studie zur Sicherheit und Effektivität von CCH an definierten High-risk Subpopulationen mit insgesamt 271 Patienten durch. Die Studie mit dem Evidenzlevel I zeigte, dass sowohl bei Diabetikern, als auch bei weiblichen Patienten und älteren Patienten über 65 Jahre CCH sicher und effektiv anwendbar ist.(97)

GILPIN et al. kommen in ihrer frühen Publikation aus dem Jahr 2010 (Evidenzlevel I) zur Erkenntnis, dass CCH das erste von der FDA zugelassene hochwirksame und gut tolerierte Präparat zur Therapie des Mb. Dupuytren ist, und bei 66 Patienten über den Beobachtungszeitraum von neun Monaten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten.(135)

Eine Metaanalyse von BAINBRIDGE et al. liefert weitere Ergebnisse zur Sicherheit und Effektivität bei einer Risikopopulation. Vergliche wurde die Anwendung von CCH an Patienten mit vorrangegangener handchirurgischer Intervention mit Patienten welche nicht-voroperiert mit CCH behandelt wurden.

Eingeflossen sind Daten von 1082 Patienten, die Autoren wiesen CCH auch bei dieser Risikopopulation als sicher und effektiv aus, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.(122)

WATERS publizierte zur Patientensicherheit und klinischen Wirksamkeit von CCH an langzeitimmunsupprimierten Patienten. Die Daten zeigen keine erhöhte Nebenwirkungsrate oder neuartige schwere Komplikationen. Wenngleich diese Ergebnisse vielversprechend sind ist hier jedoch die geringe Fallzahl von 13 Patienten, bei einem Follow-up von 6,7 Monaten als Limitation zu sehen.(81)

Als Forderungen in Bezug auf zukünftige Studien wurden mehrheitlich das zunehmende Augenmerk auf Langzeitergebnisse und ein Studiendesign mit größeren Patientenzahlen genannt.(94,98,110,114,115,133)

Zu diskutieren sind hier die zwar durchwegs geringen Raten an schweren Nebenwirkungen publiziert in den großen Studien mit hoher Evidenz, in Bezug zu den sehr hohen Raten an transient milden bis moderaten Nebenwirkungen welche vom Großteil der Autoren beschrieben werden. Die Over-all Rate an schweren Nebenwirkungen, wie Sehnenrupturen, Gefäß- und Nervenverletzungen, anaphylaktische Reaktionen wird von WARWICK mit 3,9 % angegeben.(91)

Nach einer größeren Vergleichsstudie mit 132 Patienten von ZHOU et al. ist die Rate an schweren Komplikationen bei CCH signifikant geringer verglichen mit der limitierten Fasziektomie. In dieser Studie kam es unter CCH Anwendung zu keiner schweren Nebenwirkung, während bei der limitierten Fasziektomie in 5 % der Patienten eine Tendosynovitis, und in 2 % eine Nervenläsion zu beobachten war. (85)

DENKLER lieferte mit seiner Metaanalyse zu Komplikationen bei limitierten Fasziektomien vergleichbare Daten, so gibt er das mediane Risiko für eine Nervenläsion mit 3,4 % [0-7,7 %] an. Das Risiko für Wundheilungsstörungen nach einer Fasziektomie wird von ihm mit im Schnitt mit 22,9 % [0-86 %] beziffert.(53)

PEIMER et al. diskutierten die schweren Nebenwirkungen von CCH in einer der zentralen, großen Studien der vergangenen Jahre. Die in der CORDLESS-Studie veröffentlichten Daten decken sich weitgehend mit den zuvor besprochenen Häufigkeiten. Eine nennenswerte Diskrepanz besteht bei der Inzidenz von Beugesehnenverletzungen. Bei CCH liegt das Risiko bei 0,3 %, verglichen mit dem Risiko bei Fasziektomien von 0,1 %.(84)

Aus der ausgewerteten Literatur geht eindeutig hervor, dass das Risiko für schwere Komplikationen bei der Kollagenasen- Injektion deutlich geringer ist verglichen mit Fasziektomien, und annähernd gleich wie das der PNF.(84,111,115,119)

Interessant erscheint es an dieser Stelle die ausgesprochen hohe Rate an milden und moderaten Nebenwirkungen zu diskutieren. Insbesondere in Hinblick auf die signifikant geringeren Werte der PNF.(77)

Nach rezenten Publikationen ist die Patientenzufriedenheit bei CCH Therapie gleich der PNF, oder sogar höher, trotz signifikant häufigerer milder Nebenwirkungen.(111) Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit milder und moderater Nebenwirkungen (definiert im Kapitel zu Kollagenasen) variieren zwischen > 75 % bis 100 %.(65,79,91,107,115)(135)

Übereinstimmend wird in nahezu allen Publikationen mit einer entsprechenden Fragestellung von sehr hohen Nebenwirkungsraten bei der Anwendung von CCH berichtet. Diese sind in erster Linie mild bis moderat, auf das Injektionsgebiet beschränkt, und zeitlich stark limitiert.

VOLLBACH beschreibt in seiner Publikation eine von der übrigen Datenlage divergierende Erkenntnis. Nach einem Jahr post injectionem bestehen bei 14,3 % der Patienten persistierende Nebenwirkungen (Hyp- und Parästhesien im Injektionsgebiet).(115) Stark relativierend muss hier jedoch die geringe Fallzahl (N=14) beachtet werden.

ARORA et al. konnten bei 96 % der Patienten (N=120) milde und moderate Nebenwirkungen bis zum Follow-up von drei Monaten nachweisen, nach dieser 90-Tage Kontrolle und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (1 Jahr) waren diese Nebenwirkungen vollständig verschwunden.(65) Diese Dynamik deckt sich mit der weiteren Literatur, es ist bis zu drei Monate post injectionem mit einem regelhaften Auftreten von milden und moderaten unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen, woraus sich jedoch nur in seltensten Fällen Langzeitnebenwirkungen entwickeln.(100)

Um die Forderung einiger Autoren, zu Beginn der Zulassung von Xiapex®, nach Daten zur Langzeitkomplikationen aufzugreifen soll hier die bis dato umfangreichste Arbeit zum diesem Thema von PEIMER et al. kurz diskutiert werden. Die Ergebnisse des Fünf-Jahres Follow-up von 644 Patienten zeigen eine einzige sicher therapieassoziierte Langzeitkomplikation.

Bei einem männlichen Patienten kam es zu einer verringerten Circumferenz des Ringfingers, bedingt durch die Schrumpfung des Dupuytren-Gewebes, wobei der genaue Pathomechanismus nicht bekannt ist.(84)

Das bisher zeitlich längste Follow-up wurde von WATT et al. vorgestellt, bei der Veröffentlichung ihrer Acht-Jahres Daten berichten sie von keiner dokumentierten Langzeitnebenwirkung, zudem bemerkenswert ist, dass 88 % der Patienten sich einer weiteren CCH Behandlung unterziehen würden.(136)

In weiterer Folge soll nun der Umstand näher diskutiert werden, dass trotz sehr hoher Raten an milden unerwünschten Nebenwirkungen eine ausgesprochen hohe Patientenzufriedenheit aus der Studienlage hervorgeht. Eine dementsprechende Patientenaufklärung, wie sie von praktisch allen Autoren mit entsprechendem Thema im Publikationsbestand gefordert wird, ist mit Sicherheit einer der zentralen Faktoren für die hohe Patientenzufriedenheit. Je nach Studiendesign und Follow-up finden sich in der Literatur Angaben zwischen 75 und größer 90 % hoher und sehr hoher Patientenzufriedenheit nach einer Xiapex® Behandlung.(82,85,91,94)(100,107,111,115,120,121,126,136)

Ohne dazu Zahlen oder Prozentsätze zu nennen berichtet die überwiegende Mehrheit der Autoren über eine hohe bis sehr hohe Patientenzufriedenheit. Limitierend ist anzumerken, dass selbst bei Studien deren Hauptzielgröße auf die Patientenzufriedenheit gerichtet ist häufig kein Vergleich zu anderen Studien möglich ist, da sich die Fragebögen, beziehungsweise Evaluierungsinstrumente unterscheiden. Im direkten Vergleich zu chirurgischen Therapieoptionen (hier ausschließlich die Fasziektomie und PNF) ist die Patientenzufriedenheit in der CCH-Gruppe im Schnitt vergleichbar oder höher.(77,85,108)(111,115)

Die Gründe für die höhere Patientenzufriedenheit bei CCH gegenüber derer bei der limitierten Fasziektomie sind in erster Linie bei dem für den Patienten weniger invasiven Vorgehen zu suchen. Aus der Literatur geht auch eindeutig hervor, dass die signifikant kürzere Rekonvaleszenzzeit, bei zumindest vergleichbarem mittelfristigen Outcome ein zentraler Aspekt für die sehr hohe Patientenzufriedenheit ist.

VOLLBACH et al. verglichen diesbezüglich die Dauer der mittleren Arbeitsunfähigkeit nach partieller Fasziektomie mit derer von CCH. In ihrer Studie betrug die Arbeitsunfähigkeit nach der Operation im Mittel 6,5 Wochen, versus 2,2 Wochen nach einer Xiapex® Injektion.(115)

Hinsichtlich der Patientenzufriedenheit sind bei der PNF ähnlich hohe Werte zu finden, bei vergleichbarem Outcome und vergleichbarer Invasivität des Verfahrens verglichen mit der CCH Therapie.(77,83,85,91,111,115)

Neben der Sicherheit, Wirksamkeit des Präparates und einer hohen Patientenzufriedenheit sind das Outcome und die Rezidivrate zentrale Aspekte welche es zu diskutieren gilt. Die Ergebnisse zwischen den Studien zu Vergleich fällt insbesondere beim Outcome schwer, da mehrere unterschiedliche Bewertungssysteme und Messmethoden von den Autoren verwendet werden. Ebenso ist zwischen dem funktionellen Outcome (Gebrauch der Hand im Alltag, erfasst häufig mit dem MHQ und DASH) und der statischen Reduktion der Beugekontraktur (gemessen in Winkelgraden, Reduktion in Prozent, Prozentsatz an Patienten welche 50 % und mehr Verbesserung erreichten) zu differenzieren. In weiterer Folge sind im Besonderen das mittel- und langfristige Outcome, beziehungsweise Rezidive, bei einer chronisch progredienten Erkrankung wie dem Mb. Dupuytren von Interesse. In einem ersten Schritt soll ein Überblick über die publizierten Ergebnisse zum Outcome, unabhängig von Follow-up Zeitpunkt gegeben werden. Als Darstellungsform werden die beiden meistverwendeten Formen in der Literatur verwendet: die Angabe in Prozent an Patienten welche eine klinische Vollkorrektur erreichten (in der Regel definiert als $\leq 5^\circ$ Residualstreckdefizit), sowie die seltener verwendete, meist additive Angabe an Prozent der Patienten welche eine relative Verbesserung ihrer Beugekontraktur um ≥ 50 % vom Ausgangswert erreichten.

Wegen der leichten Vergleichbarkeit soll in dieser Arbeit ausschließlich das statische Outcome einfach, vergleichend diskutiert werden. Die teilweise notwendigen statistischen Verfahren um *lege artis* Studienergebnisse zu vergleichen (im Sinne einer Metaanalyse) können im Rahmen dieser Arbeit nicht erbracht werden.

Das Outcome für das MCP-Gelenk wird in der Literatur zwischen 60 und 94 % angegeben. Der Mittelwert aus dem Publikationsbestand beträgt rund 76 %. Für das PIP-Gelenk reicht die Spanne zwischen 29 und 88 %. Der Mittelwert aus dem Publikationsbestand beträgt hier rund 48 %.

Die relative Reduktion um ≥ 50 % vom Ausgangswert wird für das MCP-Gelenk zwischen 89 und 90,1 %, und PIP-Gelenk von einer Studie mit 58 % beziffert.(73)(65)(76,77)(82,84)(86)(90)(92)(94)(100)(107)(111)(112)(116)(119)(120)(122)(133)(136)

Den längsten Beobachtungszeitraum mit acht Jahren können WATT et al. vorweisen. Das Outcome über den zeitlichen Verlauf für das MCP-Gelenk beträgt in ihrer Studie (N=8 Patienten) 57° Beugekontraktur vor Beginn der Therapie, eine initiale Korrektur auf 9° als Kurzzeitoutcome, sowie schlussendlich nach acht Jahren eine Kontraktur von 23°. In dieser Studie entspricht das einer Rezidivrate von 67 %. Signifikant davon abweichend sind ihre Ergebnisse zum PIP-Gelenk. Hier betrug die prätherapeutische Beugekontraktur im Mittel 45°, initial konnte diese im Mittel auf 8° korrigiert werden, wobei die Beugekontraktur nach acht Jahren im Mittel 60° betrug. Die Rezidivrate beträgt hier 100 % nach acht Jahren.(136)

GASTON et al. konnte in einer Multicenter-Studie mit 714 Patienten das Kurzzeitoutcome (60 Tage) für eine klinische Vollkorrektur mit 65 % für das MCP-Gelenk und 29 % für das PIP-Gelenk beziffern.(82)

Vergleichend dazu konnten PEIMER et al. in einer rezenten Arbeit Daten zum Langzeitoutcome von 644 Patienten vorlegen. Beim Fünf Jahres Follow-up betrug die Rate an klinischen Vollkorrekturen für das MCP-Gelenk 70 %, und für das PIP-Gelenk 40 %. Im zeitlichen Verlauf betrug die Rezidivrate nach drei Jahren 27 % für das MCP-Gelenk und 56 % für das PIP-Gelenk. Nach fünf Jahren Beobachtungszeitraum stieg diese auf 39 %, respektive 66 % an.(84)

Die Rezidivhäufigkeit ist aufgrund des ebenfalls langen Follow-ups in erster Linie mit den zuvor vorgestellten Ergebnissen von WATT et al. zu diskutieren. Limitierend ist die geringe Fallzahl (N=8) bei der Studie von WATT et al., kombiniert mit dem geringen Evidenzlevel (IV) verglichen mit der CORDLESS- Studie (N=644; Evidenzlevel II) von PEIMER et al. Eine Arbeit mit ebenso hohem Evidenzlevel (II) von McGROUTHER et al. beziffert die Rezidivrate mit 3,8 % nach 12 Monaten.(104)

Die Begriffsdefinition des „Rezidivs“ wird teils uneinheitlich zwischen den Autoren verwendet und war in den vergangenen Jahren in mehreren Arbeiten und Kommentaren ein Diskussionspunkt. In der neueren Literatur wird das Rezidiv häufig einheitlich als Verschlechterung einer primär klinisch erfolgreich therapierten Kontraktur um $\geq 20^\circ$ definiert.

Zum Langzeitoutcome, beziehungsweise Langzeitdaten zur Rezidivhäufigkeit sind Punkte zu denen Arbeiten mit höherer Evidenz notwendig sind. Diese Forderung deckt sich mit den Forderungen der Autoren im Publikationsbestand. Hohe Evidenzen (Evidenzlevel I und II) zum Langzeitoutcome (hier definiert als ≥ 5 Jahre) sind in dieser Auswertung nur von der CORDLESS-Studie (PEIMER et al.) repräsentiert.(84) Vor dem Hintergrund des noch relativ jungen Präparates (Zulassung 2010/2011) ist diese Forderung zu relativieren, da Langzeitergebnisse deutlich über fünf Jahre aus Studien mit hoher Evidenz naturgemäß nicht zu erwarten sind.

Ein interessanter weiterer Diskussionspunkt ist der hochsignifikante Unterschied im Outcome zwischen dem MCP-Gelenk und dem PIP-Gelenk. Von 19 Arbeiten im Bestand wird dieses Ergebnis bestätigt. Davon abweichende Ergebnisse wurden nicht publiziert. Die Daten dazu sind durch eine gute Studienlage mit hohen Evidenzen gesichert. In dieser Arbeit beträgt der Mittelwert an klinischen Vollkorrekturen aus allen Arbeiten, unabhängig vom Follow-up Termin 76 % für das MCP-Gelenk und 48 % für das PIP-Gelenk. Diese Zahlen sind für sich genommen nicht als aussagekräftig zu bewerten, es soll hier lediglich der Trend, des stringent über alle Publikationen hinweg, schlechteren Outcomes des PIP-Gelenks aufgezeigt werden. Der relative Unterschied zwischen den beiden für Xiapex® zugelassenen Gelenken (aus den Mittelwerten hier rund 37 %) entspricht in etwa Ergebnissen aus der ausgewerteten Literatur, ebenso ist dieser relative Unterschied über den bis dato längsten Beobachtungszeitraum nach CCH Injektion nachweisbar.

Der Grund dafür liegt in der unterschiedlichen Lage und dem Verlauf der Bindegewebsstränge die beim Mb. Dupuytren pathologisch verändert sein können. Am MCP-Gelenk verlaufen die Stränge oberflächlich und sehr weit palmar der Gelenksachse, wodurch sie chirurgisch relativ leicht entfernt, beziehungsweise durchtrennt werden können. Anders verhält sich die Situation am PIP-Gelenk. Dort reichen die pathologisch veränderten Dupuytrenstränge sehr weit in die Tiefe, bis direkt an der Gelenk heran, oder liegen sogar teilweise dorsal des Gelenks. Die Therapie dieser Läsionen ist wesentlich schwieriger, zusätzlich können postinterventionelle Vernarbungen zu einer Beugekontraktur des PIP-Gelenks führen.(137)

Eine interessante Arbeit zur Verbesserung des Outcomes am PIP-Gelenk stellten SKRIVEN et al. vor. Sie berichten über ein optimiertes Therapieprotokoll in der Nachbehandlung für schwere PIP-Kontrakturen. Die Nachbehandlung erfolgte mittels einer Orthese für vier bis sechs Wochen, welche das PIP-Gelenk in maximaler Extensionsstellung hält, definierten Bewegungsübungen für den Patienten mehrmals täglich, sowie einer physiotherapeutischen Nachbehandlung. Durch dieses Therapieregime ließ sich das Kurzzeitoutcome (vier Wochen) um 88 % des Ausgangswertes verbessern.(116)

Abschließend soll die Fragestellung der Operabilität nach primär mit CCH behandelten Läsionen diskutiert werden. Zu diesem Thema finden sich drei Arbeiten im Publikationsbestand deren Ergebnisse voneinander divergieren. Die Evidenzen dazu sind insgesamt relativ gering und beschränken sich zumeist auf Arbeiten mit einem Evidenzlevel von IV bis V. Die darin publizierten teils konträren Positionen verbunden mit dem geringen Evidenzlevel der Arbeiten lassen hier ein Themenfeld erkennen, welches zukünftig verstärkt beforscht werden sollte. Insbesondere durch den chronisch, progredienten Charakter des Mb. Dupuytren ist diese Fragestellung von Bedeutung, da eine Vielzahl an Patienten im Laufe ihrer Erkrankung entweder initial, oder aber immer häufiger erst sekundär chirurgisch therapiert werden. Als initiale Therapie in frühen Stadien setzt sich zunehmend die Kollagenasen Injektion durch, Rezidive sind jedoch relativ häufig, sodass entweder erneut mit CCH behandelt werden kann oder chirurgische Verfahren in Betracht gezogen werden. Es erscheint also lohnend mögliche Schwierigkeiten bei der Operation durch die vorangegangene CCH Injektion stärker mit validen Daten zu untermauern.

SANJUAN-CERVERO et al. kommen in ihrer Fallserie (N=4) zum Ergebnis, dass eine limitierte Fasziektomie und CCH anatomisch, pathophysiologisch und chirurgisch ein ähnliches Ausmaß haben. Die Schwierigkeit einer Folgeoperation nach CCH entspricht der einer Rezidiv-OP nach einer initialen Fasziektomie.(79)

EBERLIN et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Elf Patienten unterzogen sich im Mittel 12 Monate nach der letzten CCH Injektion einer Fasziektomie. Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass CCH ein tiefes Narbenbett mit ausgeprägten Verwachsungen des umliegenden Gewebes produziert. Die Fasziektomie ist technisch anspruchsvoller, da teils die Anatomie aufgehoben ist. Die Daten zum Outcome sind vergleichbar mit primären Fasziektomien.(89)

HAY et al. kommen in ihrer retrospektiven Studie mit 15 Patienten und dem Evidenzlevel III zum Ergebnis, dass sieben von neun behandelnden Chirurgen keine signifikanten Veränderungen der Anatomie feststellen konnten. Sekundäre Eingriffe nach CCH sind technisch gleich schwierig wie Primäreingriffe.(99)

Die umgekehrte Fragestellung griffen BAINBRIDGE et al. auf. Sie untersuchten die Wirksamkeit von CCH an Händen mit vorrangegangener chirurgischer Intervention zur Therapie einer Dupuytren'schen Kontraktur. In ihrer Metaanalyse waren 1082 Patienten eingeschlossen, wovon 39 % (N=422) voroperiert waren. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Gruppen. CCH ist eine Option für Patienten mit Rezidiven nach einer initialen Operation.(122)

5.2 Methodische Schwächen

Methodische Schwächen bestehen in der Arbeit zum einen in bei der Suche nach der Literatur und zum anderen beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den Autoren. Zwar wurde die Literatursuche möglichst umfassend betrieben, dennoch ist anzunehmen, dass bei gewähltem Suchstring einige thematisch passende Publikationen nicht erfasst wurden. Die Suche über MeSH terms (Medical Subject Headings) war diesbezüglich ein Versuch objektiv und reproduzierbar den Literaturbestand möglichst schon ab der primären Suche hinsichtlich thematisch passender Arbeiten einzuschränken. Die Grenzen dieser Methode wurden in einem zweiten Schritt (Prüfung der thematischen Eignung durch lesen des Abstracts) offensichtlich. Ein geringer Anteil an Arbeiten musste ausgeschieden werden aufgrund falscher Indexierung von MeSH terms. Diese Arbeiten untersuchten CCH im Rahmen des Mb. Ledderhosen oder Mb. Peyronie, fälschlicherweise wurden diese jedoch mit dem MeSH term „dupuytren's contracture“ beschlagwortet und dementsprechend bei der Suche ausgeworfen. Es ist davon auszugehen, dass ebenso eine gewisse Anzahl an Arbeiten aufgrund einer falschen Indexierung nicht erfasst wurden.

Ein weiteres methodisches Problem stellt die Suche bis zu einem Stichtag dar. Da zwischen dem Abschluss der Literatursuche und der vollständigen Fertigstellung der Arbeit rund zwei Monate liegen ist davon auszugehen, dass rezente Arbeiten nicht mehr berücksichtigt wurden.

Eine methodische Schwäche liegt in der Diskussion der Ergebnisse. Um diese exakt zwischen den Autoren zu vergleichen, im Sinne einer Metaanalyse, wäre es zu bestimmten Fragestellungen nötig weiterführende statistische Verfahren anzuwenden, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht zu leisten waren, beziehungsweise einen andere Schwerpunkt der Arbeit vorausgesetzt hätten.

Abschließend ist die Übersetzung aus dem Englischen bis zu einem gewissen Grad als Limitation zu sehen. Selbst bei exakter Übersetzung ist mit einem gewissen Fehler zu rechnen, wenngleich dieser Effekt in der internationalen wissenschaftlichen Fachsprache Englisch nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen wird.

6 Conclusio

Ziel der Arbeit war es möglichst umfassend den Publikationsbestand seit den Zulassungen von Xiapex®/Xiaflex® in den Jahren 2011, beziehungsweise 2010 hinsichtlich der Evidenzlevel der Publikationen auszuwerten. Nach einer Hinführung zum Thema mit der Präsentation von grundlegenden, gesicherten Erkenntnissen, sowie neuer Daten zum Mb. Dupuytren wurden im zweite Teil der Arbeit die 65 eingeschlossenen Originalarbeiten (Primärliteratur) strukturiert ausgewertet. Das Hauptaugenmerk wurde dabei auf den Evidenzlevel der Publikation und die Bildung einer Conclusio nach lesen des Volltextes gelegt.

Die Studienlage zum Wirksamkeit und Sicherheit von Xiapex® ist durch zahlreiche Arbeiten mit hohen und sehr hohen Evidenzleveln belegt. Ebenso ist die hohe Patientenzufriedenheit, sowohl in Kurzzeit- als auch Langzeitbetrachtung, durch hohe Evidenzen belegt.

Das Outcome und die Rezidivrate sind bis zu einem Follow-up von fünf Jahren gut durch die Studienlage abgesichert, wobei jeweils die Arbeiten mit der höchsten Evidenz dieses Thema als Hauptzielgröße haben. Die unterschiedlichen Messmethoden zur Quantifizierung des Outcomes führen teilweise zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der Daten.

Langzeitdaten zur Rezidivhäufigkeit werden von mehreren Autoren gefordert, wobei das längste Follow-up acht Jahre beträgt, die Studie jedoch aufgrund einer geringen Fallzahl und dem Studiendesign nur einen niedrigen Evidenzlevel besitzt. Die Ergebnisse zum zweitlängsten Beobachtungszeitraum über fünf Jahre sind stammen aus einer Arbeit mit hoher Evidenz, weitere Studien hochevidente Studien zum Langzeitoutcome fehlen bis dato.

Einheitlich berichten die Autoren über die signifikant besseren Ergebnisse am MCP-Gelenk im Vergleich zum PIP-Gelenk. Sowohl hinsichtlich des initialen Outcomes, als auch der Rezidivrate bis zu einem Follow-up von fünf Jahren sind die Ergebnisse zum PIP-Gelenk signifikant schlechter. Dieses Ergebnis ist über alle Evidenzklassen konstant verfolgbar und auch durch jene Arbeiten mit der höchsten Evidenz im Publikationsbestand belegt.

Die Studienlage zu operativen Folgeeingriffen nach primär mit CCH vortherafierten Kontrakturen ist dünn gesät. Die Evidenzen dazu sind insgesamt relativ gering und beschränken sich zumeist auf Arbeiten mit einem Evidenzlevel von IV bis V. Die darin publizierten teils konträren Positionen verbunden mit dem geringen Evidenzlevel der Arbeiten lassen hier ein Themenfeld erkennen, welches zukünftig durch höher evidente Studien abgedeckt werden sollte. Die praktisch, klinische Bedeutung dieser Fragestellung ist insbesondere durch den chronisch, progredienten Charakter des Mb. Dupuytren, mit relativ hohen Rezidivraten und dadurch notwendigen Folgeeingriffen gegeben.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Österreichische Ärztekammer. ÖÄK Beschluss - Spezialisierung Handchirurgie. 2010 24.02.
- (2) Bräutigam KG, Valina S. Kurze Geschichte der Handchirurgie. 2017; Available at: <http://www.dr-braeutigam.de/index.php?n=3&m=11>. Accessed 04/12, 2017.
- (3) Buck-Gramcko D. Ein Leben für die Handchirurgie, 100 Lebensbilder. Hamburg: Steinkopff Verlag; 2007.
- (4) Österreichische Gesellschaft für Handchirurgie. Historisches. 2016; Available at: <http://www.handchirurgen.at/die-oegh.html>. Accessed 04/12, 2017.
- (5) Mandalia VI, Lowdon IM. Dupuytren's disease in a child: a case report J Pediatr Orthop B 2003 May;12(3):198-199.
- (6) Kraus R, Alzen G, Dreyer T, Szalay G, Schnettler R. Dupuytren's disease in children - case report and literature review Handchir Mikrochir Plast Chir 2012 Jun;44(3):175-177.
- (7) Deutsche Dupuytren-Gesellschaft e.V. Die Dupuytren'sche Kontraktur - Alter und Geschlecht beeinflussen die Krankheit. 2015:http://www.dupuytren-online.de/dupuytren_alter.html.
- (8) Degreeef I, De Smet L. A high prevalence of Dupuytren's disease in Flanders Acta Orthop Belg 2010 Jun;76(3):316-320.
- (9) Lanting R, van den Heuvel ER, Westerink B, Werker PM. Prevalence of Dupuytren disease in The Netherlands Plast Reconstr Surg 2013 Aug;132(2):394-403.
- (10) Ross D. Epidemiology of Dupuytren's Disease. Hand Clinics 1999(15).

- (11) Mikkelsen OA. The prevalence of Dupuytren's disease in Norway. A study in a representative population sample of the municipality of Haugesund *Acta Chir Scand* 1972;138(7):695-700.
- (12) Pagnotta A, Specchia N, Greco F. Androgen receptors in Dupuytren's contracture *J Orthop Res* 2002 Jan;20(1):163-168.
- (13) Hu FZ, Nystrom A, Ahmed A, Palmquist M, Dopico R, Mossberg I, et al. Mapping of an autosomal dominant gene for Dupuytren's contracture to chromosome 16q in a Swedish family *Clin Genet* 2005 Nov;68(5):424-429.
- (14) Dolmans GH, Werker PM, Hennies HC, Furniss D, Festen EA, Franke L, et al. Wnt signaling and Dupuytren's disease *N Engl J Med* 2011 Jul 28;365(4):307-317.
- (15) Zerajic D, Finsen V. Dupuytren's disease in bosnia and herzegovina. An epidemiological study 2004; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC415555/?tool=pubmed>. Accessed 3/10/2015, 2015.
- (16) Mathew S, Diamond H, Battafarano D. Dupuytren Contracture - Stages of Dupuytren disease. 2014; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/329414-overview#showall>. Accessed 3/16/2015, 2015.
- (17) Fitzgerald AM, Kirkpatrick JJ, Naylor IL. Dupuytren's disease. The way forward? *J Hand Surg Br* 1999 Aug;24(4):395-399.
- (18) Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2010 9.11.2010(6):715-726.
- (19) Tubiana R, Thomine JM, Mackin E. Examination of the hand and wrist. . 2nd ed. London: Dunitz, M.; 1998. p. 176-181.
- (20) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R editors. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 18th ed. Berlin; New York: De Gruyter; 2002.

- (21) Hueston J. The Dupuytren Diathesis. In: Hueston J, editor. Dupuytren's contracture Edinburgh: E&S Livingstone; 1963. p. 51-120.
- (22) Hindocha S, Stanley JK, Watson JS, Bayat A. Revised Tubiana's staging system for assessment of disease severity in Dupuytren's disease-preliminary clinical findings Hand (N Y) 2008 Jun;3(2):80-86.
- (23) Hindocha S, Stanley JK, Watson S, Bayat A. Dupuytren's diathesis revisited: Evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence J Hand Surg Am 2006 Dec;31(10):1626-1634.
- (24) Kotsis S, Chung K. Responsiveness of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire and the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire in carpal tunnel surgery J Hand Surg Am 2005 Jan;30(1):81-86.
- (25) Umraw N, Chan Y, Gomez M, Cartotto RC, Fish JS. Effective hand function assessment after burn injuries J Burn Care Rehabil 2004 Jan-Feb;25(1):134-9; discussion 128.
- (26) Massy-Westropp N, Krishnan J, Ahern M. Comparing the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index, Michigan Hand Outcomes Questionnaire, and Sequential Occupational Dexterity Assessment for patients with rheumatoid arthritis J Rheumatol 2004 Oct;31(10):1996-2001.
- (27) Hafferl A, Thiel W. Hand. Manus. In: Walter Thiel, editor. Lehrbuch der topographischen Anatomie. 3rd ed.: Springer - Verlag Berlin Heidelberg; 1969. p. 783-814.
- (28) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Arm, obere Gliedmaße, Membrum superius. In: Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, editors. Waldeyer Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin; New York: De Gruyter; 2002. p. 656-690.
- (29) Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Knochen, Bänder und Gelenke. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, editors. Prometheus Lernatlas der Anatomie. 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 238-295.

- (30) Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Knochen, Bänder und Gelenke. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, editors. Prometheus Lernatlas der Anatomie. 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 238-295.
- (31) Platzer W. Obere Extremität - Knochen, Bänder und Gelenke. In: Platzer W, editor. Taschenatlas Anatomie - Bewegungsapparat. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 124-135.
- (32) Hafferl A, Thiel W. Hand. Manus. In: Thiel W, editor. Lehrbuch der topographischen Anatomie. 3rd ed.: Springer - Verlag Berlin Heidelberg; 1969. p. 783-814.
- (33) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R editors. Waldeyer Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin; New York: De Gruyter; 2002.
- (34) Platzer W. Obere Extremität - Muskulatur, Faszien, besondere Einrichtungen. In: Platzer W, editor. Taschenatlas Anatomie - Bewegungsapparat. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 158-184.
- (35) Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Systematik der Leitungsbahnen: 4.8 Plexus brachialis - Pars infraclavicularis. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, editors. Prometheus Lernatlas der Anatomie. 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 368-373.
- (36) Gonzalez NJ. Neuere Untersuchungen der Fasertexturen am palmodigitalen Übergang. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2006.
- (37) Deutsche Dupuytren-Gesellschaft e.V. Die Wahl der richtigen Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur. 2015; Available at: http://www.dupuytren-online.de/dupuytren_therapien.html, 2015.
- (38) van Rijssen A, ter Linden H, Werker P. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy.. Plast Reconstr Surg 2012(129):469-477.

- (39) Meinel A, Staub F, Assmann H. Die perkutane Nadelfasziotomie in der Behandlung der Dupuytren'schen Fingerkontraktur. Sonderdruck ambulantes operieren 3/2008 2008(3):105-108.
- (40) Pess G, Pess R, Pess R. Results of needle aponeurotomy for Dupuytren contracture in over 1,000 fingers.. J Hand Surg Am 2012;4(37):651-656.
- (41) Henry M. Dupuytren's disease: current state of the art. Hand (N Y) 2014;1(9):1-8.
- (42) Deutsche Dupuytren-Gesellschaft e.V.. Überblick über handchirurgische Verfahren - Chirurgische Fasziotomie. 2017; Available at: http://www.dupuytren-online.de/dupuytren_chirurgie_techniken.html. Accessed 06/19, 2017.
- (43) Brenner P, Rayan G. Chirurgische Methodenwahl. In: Brenner P, Rayan G, editors. Morbus Dupuytren: Ein chirurgisches Therapiekonzept. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2003. p. 118-139.
- (44) Deutsche Dupuytren-Gesellschaft e.V.. Überblick über handchirurgische Verfahren-totale Fasziektomie und partielle Fasziektomie 2017;Availableat:http://www.dupuytrenonline.de/dupuytren_chirurgie_techniken.html. Accessed 06/19, 2017.
- (45) Brenner P, Rayan G. Chirurgische Methodenwahl - Minimalinvasive Zugänge (Abb. 39a). In: Brenner P, Rayan G, editors. Morbus Dupuytren: Ein chirurgisches Therapiekonzept. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2003. p. 119-119.
- (46) Brenner P, Rayan G. Chirurgische Methodenwahl - Mercedessternartige Inzision nach Millesi (Abb. 39e). In: Brenner P, Rayan G, editors. Morbus Dupuytren: Ein chirurgisches Therapiekonzept. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2003. p. 123-123.
- (47) Brenner P, Rayan G. Chirurgische Methodenwahl - Entfernung des erkrankten Dupuytrogewebes (Abb.44f). In: Brenner P, Rayan G, editors. Morbus Dupuytren: Ein chirurgisches Therapiekonzept. 1st ed. Wien: Springer-Verlag; 2003. p. 139-139.

- (48) Armstrong J, Hurren J, Logan A. Dermofasciectomy in the management of Dupuytren's disease.. J Bone Joint Surg Br 2000;1(82):90-94.
- (49) Mc Cash C. THE OPEN PALM TECHNIQUE IN DUPUYTREN'S CONTRACTURE.. Br J Plast Surg 1964(17):271-280.
- (50) Lesiak A, Jarett N, Imbriglia J. Modified McCash Technique for Management of Dupuytren Contracture.. J Hand Surg Am 2017;5(42):395-395.
- (51) Skoff H. The surgical treatment of Dupuytren's contracture: a synthesis of techniques.. Plast Reconstr Surg 2004;2(113):540-544.
- (52) Mc Cash C. THE OPENPALMTECHNIQUE IN DUPUYTREN'S CONTRACTURE- FIG.I, A: Incisions . Br J Plast Surg 1964(17):273-273.
- (53) Denkler K. Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature. Eplasty 2010:116-133.
- (54) Mafi R, Hindocha S, Khan W. Recent Surgical and Medical Advances in the Treatment of Dupuytren's Disease - A Systematic Review of the Literature. Open Orthop J 2012(6):77-82.
- (55) Mafi R, Hindocha S, Khan W. Recent Surgical and Medical Advances in the Treatment of Dupuytren's Disease - A Systematic Review of the Literature- Table 1. Summarizes the Major Surgical Procedures for Treating DD. Open Orthop J 2012(6):80-80.
- (56) Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert C, Fehlaue F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study. In: Eaton C, Seegenschmiedt MH, Bayat A, Gabbiani G, Werker P, Wach W, editors. Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders. 1st ed.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p. 349-371.
- (57) Adamietz B, Keilholz L, Grünert J. Die Radiotherapie des Morbus Dupuytren im Frühstadium Langzeitresultate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren. Strahlenther Onkol 2001;177(11):604-610.

(58) Mookhtiar K, Van Wart H. Clostridium histolyticum collagenases: a new look at some old enzymes.. Matrix Suppl 1992(1):116-126.

(59) Watanabe K. Collagenolytic proteases from bacteria. Appl Microbiol Biotechnol 2004;5(63):520-526.

(60) Thomas A, Bayat A. The emerging role of *Clostridium histolyticum* collagenase in the treatment of Dupuytren disease. Ther Clin Risk Manag 2010(6):557-572.

(61) Harrington J. Bacterial Collagenases and Collagen-Degrading Enzymes and Their Potential Role in Human Disease. Infect Immun 1996;64(6):1885-1891.

(62) Klement A. Dupuytren'sche Kontraktur erstmals medikamentös behandelbar: Xiapex(R). Österreichische Apothekerzeitung 2011(10):8-8.

(63) European Medicines Agency (EMA). Xiapex: EPAR- Public assessment report Procedure No. EMEA/H/C/2048. 2011 14.03.2011:7-71.

(64) FDA (US Food and Drug Administration), Auxilium Pharmaceuticals Inc. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY BLA 125338 XIAFLEX® (collagenase clostridium histolyticum) Reference ID: 3645685. 2014:1-24.

(65) Arora R, Kaiser P, Kastenberger TJ, Schmiedle G, Erhart S, Gabl M. Injectable collagenase Clostridium histolyticum as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. Oper Orthop Traumatol 2016 Feb;28(1):30-37.

(66) FDA (US Food and Drug Administration), Auxilium Pharmaceuticals Inc. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY BLA 125338 XIAFLEX® (collagenase clostridium histolyticum) Reference ID: 3645685 - XIAFLEX® Injection Procedure for Dupuytren's Contracture. 2014:14-15.

- (67) Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau T. Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Dupuytren Contracture: Short-Term Results From 2 Open-Label Studies- TABLE 3. Treatment-Related Adverse Events Occurring in 5% or More of Patients. *J Hand Surg Am* 2013;38(1):2-11.
- (68) Hansen K, Werlinrud J, Larsen S, Ipsen T, Lauritsen J. Difference in Success Treating Proximal Interphalangeal and Metacarpophalangeal Joints with Collagenase: Results of 208 Treatments. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017(5):1275.
- (69) Peimer C, Blazar P, Coleman S, Kaplan F, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data.. *J Hand Surg Am* 2015;40(8):1597-1605.
- (70) Peimer C, Blazar P, Coleman S, Kaplan F, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data - Figure 3. Kaplan-Meier curve for time to recurrence in joints that had been successfully treated *J Hand Surg Am* 2015;40(8):1597-1605.
- (71) Sullivan D, Chung KC, Eaves FF,3rd, Rohrich RJ. The level of evidence pyramid: indicating levels of evidence in Plastic and Reconstructive Surgery articles. - Table 1. American Society of Plastic Surgeons Rating Levels of Evidence and Grading Recommendations: Evidence Rating Scale for Therapeutic Studies. *Plast Reconstr Surg* 2011 Jul;128(1):311.
- (72) Sullivan D, Chung KC, Eaves FF,3rd, Rohrich RJ. The level of evidence pyramid: indicating levels of evidence in Plastic and Reconstructive Surgery articles. *Plast Reconstr Surg* 2011 Jul;128(1):311-314.

- (73) Verstreken F, Degreef I, Decramer A, Libberecht K, Vanhove W, Datco A, et al. Effectiveness and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* in Dupuytren's disease : an observational study in Belgium. *Acta Orthop Belg* 2016 Aug;82(2):397-404.
- (74) Cheung G, Gajic T, Brown DJ. Collagenase induced syndactyly: a case report. *J Hand Surg Eur Vol* 2016 Jul;41(6):665-666.
- (75) McFarlane J, Syed AM, Sibly TF. A single injection of collagenase *clostridium histolyticum* for the treatment of moderate Dupuytren's contracture: a 2 year follow-up of 47 patients. *J Hand Surg Eur Vol* 2016 Jul;41(6):664-665.
- (76) Warwick DJ, Graham D, Worsley P. New insights into the immediate outcome of collagenase injections for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol* 2016 Jul;41(6):583-588.
- (77) Scherman P, Jenmalm P, Dahlin LB. One-year results of needle fasciotomy and collagenase injection in treatment of Dupuytren's contracture: A two-centre prospective randomized clinical trial. *J Hand Surg Eur Vol* 2016 Jul;41(6):577-582.
- (78) Crivello KM, Potter HG, Moon ES, Rancy SK, Wolfe SW. Does collagenase injection disrupt or digest the Dupuytren's cord: a magnetic resonance imaging study. *J Hand Surg Eur Vol* 2016 Jul;41(6):614-620.
- (79) Sanjuan-Cervero R, Vaquero M, Carrera-Hueso FJ. Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with Collagenase *Clostridium Histolyticum*. *Plast Reconstr Surg* 2016 Apr;137(4):760e-761e.
- (80) Dreise MM, Stenekes MW, Werker PM. Collagenase Treatment for Dupuytren Disease of the Thumb and First Web. *J Hand Surg Am* 2016 Mar;41(3):348-53.e1.
- (81) Waters MJ, Belsky MR, Blazar PE, Leibman MI, Ruchelsman DE. Collagenase enzymatic fasciotomy for Dupuytren contracture in patients on chronic immunosuppression. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2015 Nov;44(11):518-521.

- (82) Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, Coleman S, Dean B, Cohen BM, et al. The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for 2 Dupuytren Contractures in the Same Hand: A Prospective, Multicenter Study. *J Hand Surg Am* 2015 Oct;40(10):1963-1971.
- (83) Tay TK, Tien H, Lim EY. Comparison between Collagenase Injection and Partial Fasciectomy in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *Hand Surg* 2015 Oct;20(3):386-390.
- (84) Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg Am* 2015 Aug;40(8):1597-1605.
- (85) Zhou C, Hovius SE, Slijper HP, Feitz R, Van Nieuwenhoven CA, Pieters AJ, et al. Collagenase Clostridium Histolyticum versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. *Plast Reconstr Surg* 2015 Jul;136(1):87-97.
- (86) Considine S, Heaney R, Hirpara KM. Early results of the use of collagenase in the treatment of Dupuytren's contracture. *Ir J Med Sci* 2015 Jun;184(2):323-327.
- (87) Atroshi I, Nordenskjold J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Walden M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method: a prospective cohort study of skin tears in 164 hands, including short-term outcome. *Acta Orthop* 2015 Jun;86(3):310-315.
- (88) McInerney NM, Clover AJ. Minimally Invasive Options in Dupuytren's Contracture: Aponeurotomy, Enzymes, Stretching, and Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg* 2015 Jun;135(6):1066e-1067e.
- (89) Eberlin KR, Kobraei EM, Nyame TT, Bloom JM, Upton J, 3rd. Salvage palmar fasciectomy after initial treatment with collagenase clostridium histolyticum. *Plast Reconstr Surg* 2015 Jun;135(6):1000e-1006e.

- (90) Badalamente MA, Hurst LC, Benhaim P, Cohen BM. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of proximal interphalangeal joints in dupuytren contracture: combined analysis of 4 phase 3 clinical trials. *J Hand Surg Am* 2015 May;40(5):975-983.
- (91) Warwick D, Arner M, Pajardi G, Reichert B, Szabo Z, Masmajeau EH, et al. Collagenase clostridium histolyticum in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. *J Hand Surg Eur Vol* 2015 Feb;40(2):124-132.
- (92) Verheyden JR. Early outcomes of a sequential series of 144 patients with Dupuytren's contracture treated by collagenase injection using an increased dose, multi-cord technique. *J Hand Surg Eur Vol* 2015 Feb;40(2):133-140.
- (93) Dickson D, Hayton M. Collagenase injections in patients on warfarin. *J Hand Surg Am* 2015 Feb;40(2):415-416.
- (94) Binter A, Neuwirth M, Rab M. Treatment of Dupuytren's disease with collagenase - a 1-year follow-up of 37 patients. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2014 Dec;46(6):355-360.
- (95) Mickelson DT, Noland SS, Watt AJ, Kollitz KM, Vedder NB, Huang JI. Prospective randomized controlled trial comparing 1- versus 7-day manipulation following collagenase injection for dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2014 Oct;39(10):1933-1941.e1.
- (96) Denkler K. More tips for collagenase injections. *J Hand Surg Am* 2014 Oct;39(10):2120-2121.
- (97) Raven RB,3rd, Kushner H, Nguyen D, Naam N, Curtin C. Analysis of efficacy and safety of treatment with collagenase *Clostridium histolyticum* among subgroups of patients with Dupuytren contracture. *Ann Plast Surg* 2014 Sep;73(3):286-290.
- (98) Gajendran VK, Hentz V, Kenney D, Curtin CM. Multiple collagenase injections are safe for treatment of Dupuytren's contractures. *Orthopedics* 2014 Jul;37(7):e657-60.

- (99) Hay DC, Louie DL, Earp BE, Kaplan FT, Akelman E, Blazar PE. Surgical findings in the treatment of Dupuytren's disease after initial treatment with clostridial collagenase (Xiaflex). *J Hand Surg Eur Vol* 2014 Jun;39(5):463-465.
- (100) Manning CJ, Delaney R, Hayton MJ. Efficacy and tolerability of Day 2 manipulation and local anaesthesia after collagenase injection in patients with Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol* 2014 Jun;39(5):466-471.
- (101) Spiers JD, Ullah A, Dias JJ. Vascular complication after collagenase injection and manipulation for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol* 2014 Jun;39(5):554-556.
- (102) Meals RA, Hentz VR. Technical tips for collagenase injection treatment for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2014 Jun;39(6):1195-200.e2.
- (103) Povlsen B, Singh S. Acute double flexor tendon ruptures following injection of collagenase clostridium histolyticum (Xiapex) for Dupuytren's contracture. *BMJ Case Rep* 2014 Apr 12;2014:10.1136/bcr-2013-203338.
- (104) McGrouther DA, Jenkins A, Brown S, Gerber RA, Szczypa P, Cohen B. The efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of patients with moderate Dupuytren's contracture. *Curr Med Res Opin* 2014 Apr;30(4):733-739.
- (105) Mehta S, Belcher HJ. A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014 Mar;67(3):368-372.
- (106) Atroshi I, Strandberg E, Lauritzson A, Ahlgren E, Walden M. Costs for collagenase injections compared with fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014 Jan 15;4(1):e004166-2013-004166.
- (107) Coleman S, Gilpin D, Kaplan FT, Houston A, Kaufman GJ, Cohen BM, et al. Efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for multiple Dupuytren contractures. *J Hand Surg Am* 2014 Jan;39(1):57-64.

- (108) Povlsen B, Shields AM, Bhabra GS. Resource utilisation associated with single digit Dupuytren's contracture treated with either surgery or injection of collagenase *Clostridium histolyticum*. *Hand Surg* 2014;19(2):205-209.
- (109) Iqbal SA, Hayton MJ, Watson JS, Szczypa P, Bayat A. First identification of resident and circulating fibrocytes in Dupuytren's disease shown to be inhibited by serum amyloid P and Xiapex. *PLoS One* 2014 Jun 16;9(6):e99967.
- (110) Povlsen B, Povlsen SD. What is the better treatment for single digit dupuytren's contracture: surgical release or collagenase clostridium histolyticum (Xiapex) injection? *Hand Surg* 2014;19(3):389-392.
- (111) Nydick JA, Olliff BW, Garcia MJ, Hess AV, Stone JD. A comparison of percutaneous needle fasciotomy and collagenase injection for dupuytren disease. *J Hand Surg Am* 2013 Dec;38(12):2377-2380.
- (112) Hayton MJ, Bayat A, Chapman DS, Gerber RA, Szczypa PP. Isolated and spontaneous correction of proximal interphalangeal joint contractures in Dupuytren's disease: an exploratory analysis of the efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum*. *Clin Drug Investig* 2013 Dec;33(12):905-912.
- (113) Peimer CA, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase clostridium histolyticum for dupuytren contracture: patterns of use and effectiveness in clinical practice. *J Hand Surg Am* 2013 Dec;38(12):2370-2376.
- (114) Sanjuan Cervero R, Franco Ferrando N, Poquet Jornet J. Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium hystolyticum versus subtotal fasciectomy. *BMC Musculoskelet Disord* 2013 Oct 14;14:293-2474-14-293.
- (115) Vollbach FH, Walle L, Fansa H. Dupuytren's disease - patient satisfaction and functional results one year after partial fasciectomy and injection of collagenase. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2013 Oct;45(5):258-264.

- (116) Skirven TM, Bachoura A, Jacoby SM, Culp RW, Osterman AL. The effect of a therapy protocol for increasing correction of severely contracted proximal interphalangeal joints caused by dupuytren disease and treated with collagenase injection. *J Hand Surg Am* 2013 Apr;38(4):684-689.
- (117) De Salas-Cansado M, Cuadros M, Del Cerro M, Arandes JM. Budget impact analysis in Spanish patients with Dupuytren's contracture: fasciectomy vs. collagenase *Clostridium histolyticum*. *Chir Main* 2013 Apr;32(2):68-73.
- (118) Swanson JW, Watt AJ, Vedder NB. Skin graft loss resulting from collagenase *clostridium histolyticum* treatment of Dupuytren contracture: case report and review of the literature. *J Hand Surg Am* 2013 Mar;38(3):548-551.
- (119) Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Tursi JP, et al. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase *clostridium histolyticum* (CORDLESS study): 3-year data. *J Hand Surg Am* 2013 Jan;38(1):12-22.
- (120) 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 Jan;38(1):2-11.
- (121) Bendon CL, Giele HP. Collagenase for Dupuytren's disease of the thumb. *J Bone Joint Surg Br* 2012 Oct;94(10):1390-1392.
- (122) Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP, Smith T, Kushner H, Cohen B, et al. Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. *J Plast Surg Hand Surg* 2012 Sep;46(3-4):177-183.
- (123) Knobloch K, Vogt PM. Beware of the small finger and/or the proximal interphalangeal joint? Skin lacerations following collagenase injection in dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg* 2012 Jul;130(1):202e-204e; author reply 204e-205e.

- (124) Wilkinson JM, Davidson RK, Swinger TE, Jones ER, Corps AN, Johnston P, et al. MMP-14 and MMP-2 are key metalloproteases in Dupuytren's disease fibroblast-mediated contraction. *Biochim Biophys Acta* 2012 Jun;1822(6):897-905.
- (125) Knobloch K, Kraemer R, Papst S, Sorg H, Vogt PM. German version of the brief Michigan Hand Outcomes Questionnaire: implications for early quality of life following collagenase injection in dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg* 2012 May;129(5):886e-7e.
- (126) Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Kaufman G, Jones N, Cohen B. Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to Dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012 Apr 27;13:61-2474-13-61.
- (127) Edkins TJ, Koller-Eichhorn R, Alhadeff JA, Mayer U, Faust H, Del Tito BJ. Assessment of potential cross-reactivity of human endogenous matrix metalloproteinases with collagenase *Clostridium histolyticum* antibodies in human sera obtained from patients with Dupuytren's contracture. *Clin Vaccine Immunol* 2012 Apr;19(4):562-569.
- (128) Wiwanitkit V. Cost of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection for dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2012 Feb;37(2):394; author reply 394-5.
- (129) Hallock GG. Skin laceration as a serious adverse sequela of injectable collagenase for Dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg* 2012 Jan;129(1):205e-206e.
- (130) Syed F, Thomas AN, Singh S, Kolluru V, Emeigh Hart SG, Bayat A. In vitro study of novel collagenase (XIAFLEX(R)) on Dupuytren's disease fibroblasts displays unique drug related properties. *PLoS One* 2012;7(2):e31430.
- (131) Witthaut J, Bushmakin 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 Investig* 2011 Nov 1;31(11):791-798.

- (132) 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 Nov;36(11):1826-1834.e32.
- (133) Spanholtz TA, Holzbach T, Wallmichrath J, Pototschnig A, Deglmann C, Frick A, et al. Treatment of Dupuytren's contracture by means of injectable collagenase: first clinical experiences. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2011 Oct;43(5):275-280.
- (134) Zhang AY, Curtin CM, Hentz VR. Flexor tendon rupture after collagenase injection for Dupuytren contracture: case report. *J Hand Surg Am* 2011 Aug;36(8):1323-1325.
- (135) Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2010 Dec;35(12):2027-38.e1.
- (136) Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up. *J Hand Surg Am* 2010 Apr;35(4):534-9, 539.e1.
- (137) Langer FM. Persönliche Mitteilung. Universitätsklinikum Münster; Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie.