

Patienten-orientierte Fragebögen als klinische Endpunkte bei Morbus Dupuytren

Karsten Knobloch, Marie Kühn, Peter M. Vogt

Der Morbus Dupuytren ist eine progressive Fibromatose unklarer Genese, die zu einer zunehmenden Kontraktur der Langfinger bzw. des Daumens führt. Dies führt zu einer progressiven Einschränkung der Gebrauchsfähigkeit der betroffenen Hand und beeinflusst auf diese Weise die Lebensqualität des betroffenen Patienten (Abb. 1).

Eine epidemiologische Studie aus Norddeutschland schätzte ab, dass in Deutschland bis zu 1,9 Millionen Menschen an dieser Fibromatose leiden könnten [1]. Eine Kohortenstudie aus Belgien berichtet aus fünf flämischen Provinzen, dass unter 500 über 50jährigen Patienten, die zufällig ausgewählt wurden, in 32 Prozent ein Morbus Dupuytren angetroffen wurde [2]. Knotenbildung gemäß Stadium I war bei der Mehrzahl der Patienten (24 %), Fingerkontrakturen durch Strangbildung (Stadium II) in acht Prozent vorhanden. Eine französische Kohorte aus der Bretagne mit 2406 Männern zeigte bei 212 Männern (9 %) einen Morbus Dupuytren [3]. In Asien scheint die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens der Erkrankung geringer, sicher ist jedoch, dass die Berichtshäufigkeit eines Morbus Dupuytren in Asien deutlich geringer als in Europa ist [4]. Schwarzafrikaner sind ebenfalls deutlich seltener betroffen, so dass diese ethnische Gruppe einzig in Fallserien publiziert ist [5].

Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie,
Medizinische Hochschule Hannover

Nach einem Vortrag, gehalten auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCh) in München, Mai 2011



Abb. 1 Selektive Fasziektomie als derzeitiger Goldstandard des höhergradigen Morbus Dupuytren.

Die Dupuytrensche Erkrankung scheint bestimmte Familien besonders zu betreffen

Eine genetische Prädisposition [6] wie auch ethnische Hintergründe sind wie Geschlecht und Alter als Risikofaktoren für den Morbus Dupuytren beschrieben [7]. Das typische Erkrankungsalter liegt um das 60. Lebensjahr. Frauen sind seltener als Männer betroffen [8]. In England ist das Risiko, an einem Morbus Dupuytren zu erkranken dreifach erhöht, wenn man einen betroffenen Bruder oder Schwester hat. Die Dupuytrensche Erkrankung scheint bestimmte Familien besonders zu betreffen, wo dann häufig ein sehr frühzeitiger Beginn der Fibromatose angetroffen werden kann [9]. Konkordanz des Morbus Dupuytren wurde für monozygote Zwillinge beschrieben [10].

Tabelle 1 Grad der Beugekontraktur und Korrelation mit dem DASH-Score in einer klinischen Arbeit von Jerosch-Herold et al. [14].

Betroffener Finger	Beugekontraktur [Grad]	Pearson-Korrelation mit DASH-Score
Zeigefinger	36±21	0,26
Mittelfinger	39±23	0,28
Ringfinger	51±37	0,21
Kleinfinger	79±44	0,07
Alle Langfinger		0,264

Die handchirurgische operative Therapie als selektive Fasziektomie ist für die Stadien II bis IV mit Kontraktur der betroffenen Finger sicherlich die konzertierte Goldstandardtherapie – wenngleich derzeit nicht durch randomisiert-kontrollierte Studien im Vergleich zu anderen Therapieoptionen abgesichert.

Nicht- bzw. weniger invasive Techniken zur Behandlung des Morbus Dupuytren sind bereits in der klinischen Anwendung wie beispielsweise die Nadelfasziotomie [11], jedoch ist auch hier nach evidenzbasierten Kriterien häufig nur auf Fallserien bzw. Kohortenniveau publiziert. Die in Deutschland jüngst zugelassene Kollagenaseinjektion (Xiapex, Pfizer) ist in einer randomisiert-kontrollierten Studie, die im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde, gegenüber Placeboinjektion als überlegen hinsichtlich des Rückgangs der Kontraktur

beschrieben [12]. Dennoch darf festgestellt werden, dass für die Behandlung des Morbus Dupuytren nur sehr wenige randomisiert-kontrollierte Studien vorliegen und daher die Forderung nach solchen bereits gestellt wurde [13].

Der Grad der Kontraktur korreliert nicht zwingend mit der subjektiven Einschränkung der Hand

Die Wahl eines klinischen, im Idealfall für den Patienten relevanten Endpunktes in klinischen Studien ist keineswegs trivial. Betrachtet man die Situation beim Morbus Dupuytren, so haben die Autoren der CORD-I-Kollagenasestudie mit Xiapex den Grad der Kontraktur in Grad bestimmt. Es ist jedoch bekannt, dass der Grad der Kontraktur nicht zwingend mit der subjektiven Einschränkung der Hand des Betroffenen korreliert. So zeigte eine Untersuchung bei 145 Patienten mit Morbus Dupuytren, die sich einer Operation unterzogen haben, eine Affektion des Kleinfingers in 69 Prozent mit einer Beugekontraktur von im Mittel 78 ± 44 Grad, gefolgt vom Ringfinger (37 % betroffen, Beugekontraktur 51 ± 37 Grad) [14]. Der subjektiv validierte Patienten-Outcome-Score DASH lag im Mittel bei 16 Punkten. Interessanterweise korrelierte der Grad der Beugekontraktur nicht bzw. nur sehr schwach mit der Einschränkung der Handfunktion, wie sie der DASH-Score erfassen kann.

Tabelle 2 Verwendung des DASH-Scores als Endpunkt klinischer Studien beim Morbus Dupuytren.

Autoren	N	Intervention	DASH-Score	Spanne
Degreef et al. 2009 [2]	80	Baseline	15	0-69
Atroshi et al. 2006 [18]			24	
Skoff 2004 [19]			37	
Zyluk, Jagielski 2007 [20]	54	Selektive Fasziektomie	54 vs. 32 (12 Monate)	
Ganeval et al. 2010 [21]	20	Fasziotomie	Postop. Quick-DASH 20	0-73
Johnston et al. 2008 [22]	19	Selektive Fasziektomie	24±20 vs. 15±12 (3 Monate) vs. 8±8 (14 Monate)	
Herweijer et al. 2007 [23]	46	Selektive Fasziektomie	12±13 vs. 7±9 (10 Monate)	
Högemann et al. 2009 [24]	61	Totale Fasziektomie	7	0-33
Jerosch-Herold et al. 2011 [14]	145	präoperativ	16	0-62
Knobloch et al. 2011 [25]	113	Selektive Fasziektomie	DASH: 17±20 (27 Monate) DASH Work: 16±23 DASH Sport: 22±26	

Patienten-orientierte Fragebögen erfahren in prospektiven klinischen Studien nicht nur in der Handchirurgie eine zunehmende Beachtung als klinische Endpunkte. Gerade auch in der plastischen Chirurgie spielen Fragebögen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit eine zunehmend wichtige Rolle wie beispielsweise der BREAST-Q von Andrea Pusic in den USA. Kevin Chung aus Michigan analysierte 2936 plastisch-chirurgische Publikationen mit schlussendlich 178 eingeschlossenen Arbeiten, die die Patientenzufriedenheit bestimmten [15].

Der DASH-Score [16] zeigt eine gute Validität mit Subskalen des SF-36 Quality of Life Fragenkatalogs [17]. Die longitudinale Konstruktvalidität wurde gezeigt mit einer moderaten Veränderung des DASH-Scores auf Therapie (Effektgröße 0,5). Die Test-Retest-Reliabilität ist mit 0,96 sehr hoch beschrieben [16]. Derzeit wurde

der DASH-Score in neun klinischen Studien angewendet (Tabelle 2).

Michigan Hand Outcome Questionnaire: Potentiell einseitige Beschwerden werden besser erfasst

Diese klinischen Ergebnisse des DASH-Scores zeigen bereits, dass die Mehrzahl der Kohorten im Mittel DASH-Werte unter 20 Punkten bereits vor der chirurgischen Therapie erzielen, der Grad der Alltagseinschränkung als moderat gewertet wird und damit auch die erzielbare Veränderung nach der operativen Therapie nur um wenige Punkte verbessert werden kann.

Die Anleitung des deutschsprachigen DASH liest sich wie folgt: „Bitte schätzen Sie Ihre Fähigkeit ein, wie Sie fol-

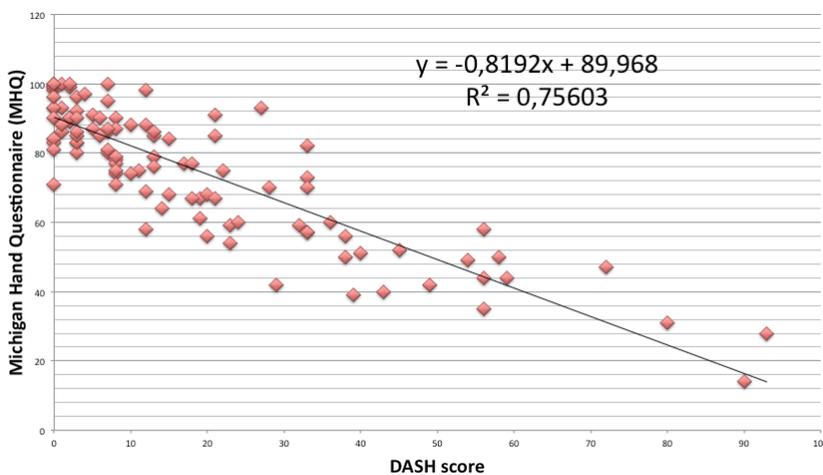


Abb. 2 Korrelation DASH-Score und MHQ-Score

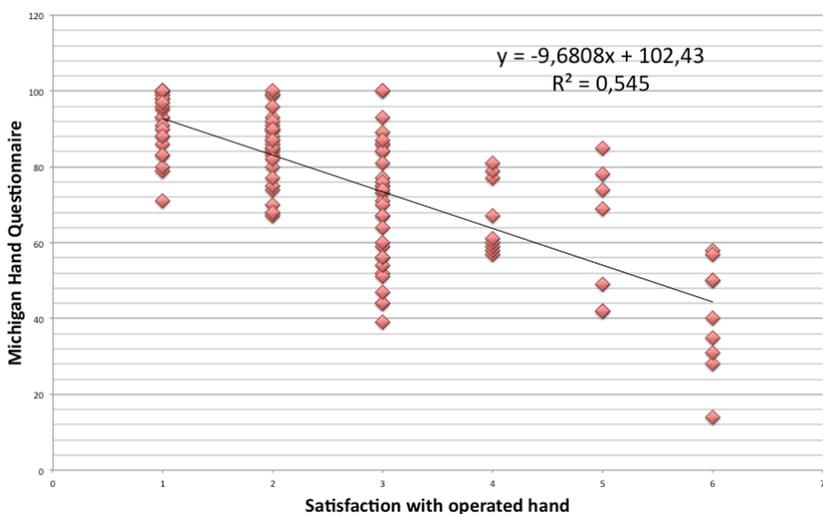


Abb. 3 Korrelation Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) und Patientenzufriedenheit im Schulnotensystem (1=sehr gut, 6=ungenügend)

gende Tätigkeiten in der vergangenen Woche durchgeführt haben, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.“ Insofern ist erklärbar, dass bei einseitigem Morbus Dupuytren (ggf. auch bei nicht-dominanter Beteiligung) viele der im DASH-Score abgefragten Tätigkeiten wie „einen Schlüssel umdrehen“ oder „Schreiben“ sehr wohl ohne Einschränkung durch den kontrakten Morbus Dupuytren möglich sind. Dies mag in Teilen die relativ guten DASH-Ergebnisse bereits präoperativ erklären. Da das Ausmaß der erzielbaren Veränderung eines klinischen Endpunkts jedoch unmittelbar die Anzahl der in einer Studie einzuschließenden Patienten bestimmt (pre-hoc sample size analysis), ist ein gut responsiver Endpunkt sehr attraktiv.

Wir wählten daher den Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) als weiteren patienten-orientierten Fragebogen aus. Dieser Patienten-orientierte Fragebogen fragt dezidiert nach „Ihrer rechten Hand“ und „Ihrer linken Hand“, so dass insbesondere potentiell einseitige Beschwerden wie auch der Morbus Dupuytren von der Fragekonfiguration genauer als mit dem DASH-Score abgebildet werden könnten. Die derzeit mit dem Michigan Hand Outcome Questionnaire publizierten klinischen Kohortenstudien sind in der folgenden Tabelle notiert (Tabelle 3).

Zunächst übertrugen wir den englischsprachigen Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) validiert vom Englischen ins Deutsche und retour gemäß folgendem Ablauf [25]:

- Übersetzung Englisch-Deutsch durch zwei unabhängige Kollegen
- Konsensuskonferenz deutsche MHQ-Übersetzung
- Rückübersetzung Deutsch-Englisch durch zwei weitere unabhängige Kollegen
- Erneute Konsensuskonferenz der englischen MHQ-Rückübersetzung und Abgleich mit der Original-MHQ-Version

Praxistest der Patienten-orientierten Fragebögen: Studie zur fokussierten hochenergetischen Stoßwellentherapie bei Morbus Dupuytren

Dieser deutsche Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) wurde dann postoperativ als Querschnittsuntersuchung bei Patienten mit einem Morbus Dupuytren Stadium II bis IV angewendet, die im Sinne einer selektiven Fasziektomie operiert wurden. 113 Patienten wurden mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten mit ausgefüllten MHQ- und DASH-Scores eingeschlossen. Chirurgische Komplikationen traten bei 14 Prozent der Patienten in Form einer verzögerten Wundheilung auf. Eine antifibrotische Therapie mit dem TGF- β -Inhibitor N-Acetyl-Cystein (ACC) erfolgte bei 13 Prozent der Patienten [26]. Der postoperative Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) Score lag bei 76 ± 19 Punkten (95-%-Konfidenzintervall [CI] 72,5–79,5). Der mittlere DASH-Score war 17 ± 20 (95-%-CI 13,3–20,7), der DASH-Arbeit lag bei 16 ± 23 (95-%-CI 11,7–20,3) und der DASH Sport bei 22 ± 26 (95-%-CI 17,2–26,8). Die Korrelation des MHQ mit dem DASH bei den eingeschlossenen 113 Patienten mit Morbus Dupuytren war gut mit einem $r^2 = 0,756$ ($y = -0,8192 \times + 89,968$) (Abb. 2). Stellt man das MHQ-Ergebnis der Patientenzufriedenheit im Schulnotensystem gegenüber, so fanden wir eine noch gute Korrelation der beiden Parameter ($r^2 = 0,545$, $-9,6808 \times + 102,43$) (Abb. 3).

In Ergänzung zu den vorhandenen klinischen Endpunkten wie dem Stadium nach Iselin oder dem Grad der Kontraktur in Grad (Tubiana) können Patienten-orientierte Fragebögen wie der DASH-Score und der Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) in seiner deutschen validierten Übersetzung interessante und für den Patienten relevante klinische Endpunkte sein. Wir haben uns für eine randomisiert-kontrollierte Studie zum Einsatz der fokussierten hochenergetischen Stoßwellen-

Tabelle 3 Verwendung des Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) als Endpunkt klinischer Studien beim Morbus Dupuytren.

Autoren	N	Intervention	Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ)
Johnston et al., 2008 [22]	19	Selektive Fasziektomie	58 ± 16 vs. 75 ± 16 (3 Monate) vs. 87 ± 12 (14 Monate)
Herweijer et al. 2007 [23]	46	Selektive Fasziektomie	75 ± 13 vs. 84 ± 15
Knobloch K et al., 2011 [25]	113	Selektive Fasziektomie	76 ± 19 (27 Monate postoperativ)

therapie bei Morbus Dupuytren deswegen auch für den DASH-Score und den Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) als klinischen Endpunkt entschieden (DupuyShock-2010, ClinicalTrials.gov NCT01184586).

Literatur

- Brenner P, Krause-Bergmann A, Ha Van V (2001) Die Dupuytren-Kontraktur in Norddeutschland. Epidemiologische Erfassungsstudie anhand 500 Fällen. *Unfallchirurg* 104: 303–311
- Degreef I, De Smet L (2010) A high prevalence of Dupuytren's disease in Flanders. *Acta Orthop Belg* 76: 316–320
- Lucas G, Bricchet A, Roquelaure Y, et al (2008) Dupuytren's disease: personal factors and occupational exposure. *Am J Ind Med* 51: 9–15
- Slattery D (2010) Review: Dupuytren's disease in Asia and the migration theory of Dupuytren's disease. *ANZ J Surg* 80: 495–499
- Richard-Kadio M, Yeo S, Kossoko H, et al (2008) Dupuytren's contracture: a report of three cases in Black Africans. *Chir Main* 27: 40–42
- Shih BB, Tassabehji M, Watson JS, et al (2010) Genome-wide high-resolution screening in Dupuytren's disease reveals common regions of DNA copy number alterations. *J Hand Surg [Am]* 35: 1172–1183
- Shih B, Bayat A (2010) Scientific understanding and clinical management of Dupuytren's disease. *Nat Rev Rheumatol* 6: 715–726
- Stahl S, Calif E (2008) Dupuytren's palmar contracture in women. *Isr Med Assoc J* 10: 445–447
- Hindocha S, John S, Stanley JK, et al (2006) The heritability of Dupuytren's disease: familial aggregation and its clinical significance. *J Hand Surg [Am]* 31: 204–210
- Burge P (1999) Genetics of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 15: 63–71
- Srinivasan RC, Shah AS, Jebson PJJ (2010) New treatment options for Dupuytren's surgery: collagenase and percutaneous aponeurotomy. *J Hand Surg [Am]* 35: 1362–1364
- Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al, for the CORD I study group (2009) Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 361: 968–979
- Becker GW, Davis TR (2010) The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease – a systematic review. *J Hand Surg Eur* 35: 623–626
- Jerosch-Herold C, Shepstone L, Chojnowski A, Larson D (2011) Severity of contracture and self-reported disability in patients with Dupuytren's contracture referred for surgery. *J Hand Ther* 24: 6–10
- Clapham PJ, Pushman AG, Chung KC (2010) A systematic review of applying patient satisfaction outcomes in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 125: 1826–1833
- Beaton DE, Davis AM, Hudak P, McConnell S (2001) The DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) outcome measure: what do we know about it now? *Br J Hand Ther* 6: 109–118
- Soo-Hoo NF, McDonald AP, Seiler JG, McGillivray GR (2002) Evaluation of construct validity of the DASH questionnaire by correlation to SF-36. *J Hand Surg [Am]* 27: 537–541
- Atroshi J, Gummesson C, Anderson B, et al (2000) The Disability of Arm, Shoulder and Hand (DASH) outcome questionnaire: reliability and validity of the Swedish version evaluated in 176 patients. *Acta Orthop Scand* 71: 413–418
- Skoff HD (2004) The surgical treatment of Dupuytren's contracture: a synthesis of techniques. *Plast Reconstr Surg* 113: 540–544
- Zyluk A, Jagielski W (2007) The effect of the severity of the Dupuytren's contracture on the function of the hand before and after surgery. *J Hand Surg Eur* 32: 326–329
- Ganeval A, Blancher MC, Gouzou S, Liverneaux P (2010) Does digital percutaneous fasciotomy in Dupuytren's contracture provokes collateral nerve injuries? 25 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 55: 35–41
- Johnston P, Larson D, Clark IM, Chojnowski AJ (2008) Metalloproteinase gene expression correlates with clinical outcome in Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]* 33: 1160–1167
- Herweijer H, Dijkstra PU, Nicolai JP, Van der Sluis CK (2007) Postoperative hand therapy in Dupuytren's disease. *Disabil Rehabil* 29: 1736–1741
- Högemann A, Wolfhard U, Kendoff D, et al (2009) Results of total aponeurotomy for Dupuytren's contracture in 61 patients: a retrospective clinical study. *Arch Orthop Trauma Surg* 129: 195–201
- Knobloch K, Kühn M, Papst S, et al (2011) German standardized translation of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ) for patient-related outcome measurement in Dupuytren's disease. *Plast Reconstr Surg [im Druck]*
- Knobloch K, Redeker J, Vogt PM (2009) Antifibrotic medication using a combination of N-acetyl-L-cysteine (NAC) and ACE inhibitors can prevent the recurrence of Dupuytren's disease. *Med Hypotheses* 73: 659–661

Prof. Dr. med. Karsten Knobloch, FACS
 Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover
 knobloch.karsten@mh-hannover.de