

Tratamiento de cuerdas únicas en la enfermedad de Dupuytren con colagenasa de *Clostridium histolyticum*: estudio de una cohorte con seguimiento a 1 año

Treatment of Single Cords in Dupuytren's Disease with Collagenase Clostridium Histolyticum: Study of a Cohort with Follow-up at 1 Year

Ignasi Manent Bistué¹ Sonia Suau Mateu² Ana Maria López Louzao¹ Pier Claudio Caputo¹
 Víctor Antonio Rodríguez Roiz¹ Ignasi De Villasante Jirón¹ Montserrat Del Valle Jou²

¹Residente de Traumatología y Ortopedia, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Universitat de Barcelona, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona, España

²Unidad de Cirugía de la Mano, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Universitat de Barcelona, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona, Spain

Address for correspondence Ignasi Manent Bistué, MD, Residente de Traumatología y Ortopedia, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Universitat de Barcelona, Avenida Mossèn Pons i Rabadà, s/n, 08923, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona, España (e-mail: ignasi.manent@gmail.com).

Rev Iberam Cir Mano 2018;46:34–39.

Resumen

Objetivo Valorar la efectividad de la colagenasa de *Clostridium histolyticum* en los pacientes con enfermedad de Dupuytren con cuerdas únicas y valorar el índice de recidivas a lo largo del primer año.

Método En este estudio de cohortes clásico se estudió un total de 53 pacientes (50 varones), con una edad media de 68 años, con el diagnóstico de enfermedad de Dupuytren localizada en la articulación metacarpofalángica, en cuerdas únicas con más de 40° de pérdida de extensión. Fueron sometidos a la inyección de colagenasa de *Clostridium histolyticum* y posteriormente manipulación bajo anestesia locoregional. La pérdida de extensión fue evaluada a la semana y al primer, tercer, sexto y doceavo meses. La efectividad se analizó en base al test T-student para datos apareados y el tamaño del efecto (ES).

Resultados Se objetivó una importante corrección estadísticamente significativa de la pérdida de extensión para cuerdas en articulación metacarpofalángica [$t = 32.113$; $p < 0.01$; ES = 4.11; SRM = 4.15].

Conclusión La colagenasa es un tratamiento inyectable, poco agresivo en comparación a la cirugía y efectivo durante el primer año para la pérdida de extensión en región metacarpofalángica, secundaria a las cuerdas únicas en enfermedad de Dupuytren.

Palabras-Clave

- ▶ colagenasa de *clostridium histolyticum*
- ▶ inyección
- ▶ extensión
- ▶ enfermedad de dupuytren

received
 September 30, 2017
 accepted
 March 27, 2018
 published online
 May 22, 2018

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1654723>.
 ISSN 1698-8396.

Copyright © 2018 Thieme Revinter
 Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms



Abstract

Objective The purpose of the present work was to assess the effectiveness of collagenase *Clostridium histolyticum* in patients with Dupuytren disease with single cords and assess the recurrence rate in the first year after the treatment.

Material and Methods In this classic cohort study, a total of 53 patients (50 of them male) with a mean age of 68 years were studied who had been diagnosed with Dupuytren disease located in the metacarpophalangeal joint, in single cords, with more than 40° of extension loss. They were given an injection of collagenase *C. histolyticum* and later manipulation under locoregional anesthesia. The loss of extension was evaluated after a week and at the 1st, 3rd, 6th and 12th months. The effectiveness was analyzed with basis on the results of the Student t-test for paired data, as well as those of the effect size (ES) test.

Results An important and statistically significant correlation was found for the loss of cord extension in the metacarpophalangeal joint ($t = 32.113$; $p < 0.01$; $ES = 4.11$; standardized response mean [SRM] = 4.15).

Conclusion Collagenase is an injectable treatment, which is not very aggressive compared with surgery and is effective for the loss of extension in the metacarpophalangeal region secondary to single cord in Dupuytren disease during the first year.

Keywords

- ▶ collagenase
- ▶ *clostridium histolyticum*
- ▶ injection
- ▶ extension
- ▶ dupuytren disease

Introducción

Hasta el año 2010, el tratamiento para la enfermedad de Dupuytren era eminentemente quirúrgico, existiendo tratamiento médico por lo general no efectivo (vitaminas A y E,¹ colchicina, inyecciones de esteroides,² radioterapia,³ verapamilo, nifedipino,⁴ etcétera). La *Food and Drug Administration* (FDA) en 2010 y posteriormente la *European Medicine Agency* (EMA) en 2011, aprobaron el uso de la colagenasa de *Clostridium histolyticum* (CCH), para pacientes con cuerdas únicas palpables, al demostrarse su efectividad en ensayos clínicos de fase 2 y 3 al compararla con placebo,^{5,6} fragilizando las cuerdas obtenidas por aponeurectomía.⁷ Se demostraron los beneficios de la CCH en la enfermedad de Dupuytren en ensayos clínicos, por lo que a lo largo de los últimos años, se ha ido generalizando su uso en Estados Unidos y en algunos países de la Unión Europea,⁸⁻¹⁰ administrándose en cuerdas únicas palpables.

A través de pruebas de imagen como resonancia magnética se traducen en imagen los cambios de la fascia causados por la CCH, que incluyen su discontinuidad, una disminución del grosor y disminución de la intensidad de la señal.¹¹ Muchos de los resultados actuales sobre la efectividad de la CCH en articulación metacarpofalángica son aún a corto y medio plazo tras la inyección, y se describen recurrencias de la pérdida de extensión que rondan el 7% a los 12 meses de seguimiento,¹² y de hasta el 39% en el seguimiento a 5 años.¹³ A pesar de ello, las recidivas pueden ser efectivamente tratadas con múltiples inyecciones de CCH separadas en el tiempo.¹⁴ Asimismo, el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren con CCH podría ser una alternativa a aquellas pérdidas de extensión tratadas

quirúrgicamente habiéndose realizado una fasciectomía y habiendo ella fracasado.^{15,16}

El objetivo del presente estudio, es evaluar la efectividad de la CCH para tratar cuerdas únicas palpables con afectación de la articulación metacarpofalángica en pacientes con enfermedad de Dupuytren a lo largo del primer año tras la aplicación de la inyección y el desarrollo de posibles complicaciones secundarias a ella. Asimismo, se describe el protocolo usado en nuestro centro.

Material y Método**Población de Estudio**

Se incluyeron en el estudio, todos los pacientes que acudieron a nuestra consulta entre 2012 y 2016. El reclutamiento fue realizado exclusivamente a cargo de M. d.V. y se realizó en base a pacientes derivados a la unidad de cirugía de la mano de nuestro centro desde el servicio de atención primaria de Santa Coloma de Gramanet.

Se asumieron un máximo de 21 pacientes por año, debido a una restricción requerida por parte del comité científico de nuestro centro, y cumpliendo los siguientes criterios:

- a) presencia de enfermedad de Dupuytren unilateral o bilateral con afectación de un único radio,
- b) pérdida de extensión superior a 40° en la articulación afectada,
- c) sin presencia de rigidez articular asociada y
- d) mayores de 18 años.

Se consideraron como criterios de exclusión la lactancia, el embarazo, desórdenes de la coagulación sanguínea, infarto de miocardio reciente, tratamiento previo de la articulación 90 días antes de comenzar el estudio, uso de anticoagulantes

7 días antes de comenzar el estudio, uso de derivados de tetraciclinas 14 días antes de comenzar el estudio y alergia a la CCH o hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección.

Ninguno de los pacientes que se incluyeron en la muestra recibió tratamiento para la enfermedad de Dupuytren con anterioridad.

Los individuos entraron a formar parte de la cohorte de forma consecutiva.

Diseño Clínico

Se trata de un estudio de cohorte clásico con medias antes y un año después del tratamiento.

Intervención

Los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado normal para la intervención y uno específico para autorizar el tratamiento con CCH.

A todos los pacientes se les evaluó el grado de pérdida de extensión del radio afecto confirmando que ésta se debía a una cuerda correspondiente a la entidad de Dupuytren, y posteriormente se les infiltró CCH en la cuerda, sobre la zona metacarpofalángica. En cada cuerda se inyectaron 0,25 mL obtenidos de la disolución de 0,58 mg de enzima con 0,39 mL de disolvente (agua, cloruro de calcio dihidrato y cloruro de sodio). Se citaron todos los pacientes al cabo de 24 horas en el mismo centro para manipulación digital, tras la aplicación de anestesia regional de nervio mediano y cubital en la muñeca con 10 mL de lidocaína al 2%. Se mantuvieron a todos los pacientes con férula en extensión digital pasiva nocturna durante 1 mes y optativa 2 meses más como soporte.

Los pacientes fueron controlados al cabo de una semana de la manipulación digital, a las 4 semanas, a los 3, 6 y 12 meses.

Instrumentos y Mediciones

La variable principal de nuestro estudio fue la pérdida de la extensión conseguida en las articulaciones afectadas por la retracción palmar al cabo del primer año tras el tratamiento, medida en grados. Como variable secundaria se estudió la aparición de efectos adversos en el desarrollo de la técnica.

Para medir la pérdida de extensión, se utilizó un goniómetro manual estándar. Tanto antes del tratamiento como en todas las visitas de seguimiento, la pérdida de extensión se valoró siempre por el mismo observador en todos los individuos de la muestra, colocando el goniómetro manual en la región dorsal de la articulación estudiada en posición de extensión máxima tolerada por ésta y adaptándolo sobre la región distal metacarpiana y proximal de la primera falange.

En cuanto a las complicaciones, se consideraron como tal las heridas cutáneas, las adenopatías regionales y las rupturas tendinosas.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva para representar las características demográficas de la muestra, los resultados de la variable principal y

secundaria. Mediante el *test* de Shapiro Wilk, se estudió la normalidad de la muestra. Para valorar la significación estadística de las diferencias observadas en la variable principal antes y después de la inyección, se usó el *test* T de student para datos apareados con un nivel de significancia de 0,05. Definimos la hipótesis nula H_0 como que no existen diferencias en el déficit de extensión antes y al cabo de un año de la inyección de CCH y la hipótesis alternativa H_1 como que sí existen diferencias en el déficit de extensión articular antes y al cabo de un año de la inyección.

Se calculó el tamaño del efecto (*Effect Size*, -ES-) para la pérdida de extensión en la revisión al primer año respecto antes del tratamiento con la siguiente fórmula:

$ES = X_{\text{cambio}}/DS_{\text{pre}}$, donde X es la media del cambio tras el primer año del tratamiento respecto antes de éste y DS es la desviación estándar antes del tratamiento. Se considera un tamaño de efecto bajo si el resultado es inferior a 0,5, medio si se encuentra entre 0,5 y 0,8, y alto si es superior a 0,8.¹⁷ Asimismo, se calculó la media estandarizada de la respuesta (*Standardized Response Mean* -SRM-) con la fórmula $SRM = X_{\text{cambio}}/DS_{\text{cambio}}$, donde X_{cambio} es la media del cambio tras el primer año del tratamiento respecto antes de éste y DS_{cambio} es la desviación estándar de las diferencias tras el primer año de tratamiento respecto antes de éste.

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v20.

Resultados

La muestra se compuso inicialmente de un total de 57 individuos, de los cuales se perdieron 4 en el seguimiento, completando el seguimiento un total de 53, de los cuales 50 fueron varones (94,34%) y 3 mujeres (5,66%), en los que se trataron un total de 60 articulaciones. La media de edad (desviación estándar) es de 67,97 (7,58) años. En 7 pacientes se trataron cuerdas únicas en ambas manos. ► **Tabla 1** resume las características demográficas de la muestra estudiada

La media (desviación estándar) de los grados de pérdida de extensión metacarpofalángica antes de la inyección de CCH fue de 51.92° (12.35). El tratamiento causó una mejoría significativa en la pérdida de extensión de las articulaciones. En el control a los 12 meses de la inyección de la CCH la media (desviación estándar) de grados de pérdida de extensión en la articulación metacarpofalángica fue de 1.16° (3.10). Las diferencias resultaron en una mejoría estadísticamente significativa ($t = 32.11$, $p < 0.01$). La magnitud de efecto (ES) obtenido en la evolución de la muestra en el primer año estudiado es alta (> 0.8). Asimismo también es alta la media estandarizada de la respuesta. El estudio estadístico se resume en la ► **Tabla 2**.

Todos los pacientes experimentaron una disminución del defecto de extensión respecto al que tenían antes de la manipulación, y 59 de las articulaciones tratadas (98,34%) no recidivaron al control anual. En nuestra cohorte, se experimentó una recidiva con 20° de pérdida de extensión al control anual.

Tabla 1 Características basales de la cohorte estudiada

Sexo	N* (%)
→ Hombre	50 (94.34)
→ Mujer	3 (5.66)
Edad	Media (SD)**
	67.97 (7.58)
Mano dominante	N (%)
→ Derecha	52 (98.11)
→ Izquierda	1 (1.89)
Mano intervenida	N (%)
→ Derecha	33 (55.00)
→ Izquierda	27 (45.00)
Radio intervenido	N (%)
→ 4° radio	33 (55.00)
→ 5° radio	24 (40.00)
→ 3° radio	3 (5.00)
Factores de riesgo de Dupuytren	N (%)
→ Consumo de tabaco	24 (45.28)
→ Consumo de alcohol	11 (20.75)
→ Diabetes mellitus	19 (35.84)
→ Neoplasia concomitante	16 (30.19%)
→ Ledderhose	2 (3.77%)
→ Peyronie	1 (1.89%)
→ Epilepsia bajo tratamiento	1 (1.89%)

Abreviaturas: SD, Desviación estándar.

*N: Tamaño muestral para cada una de las características de la muestra.

Cuatro de las articulaciones tratadas (6,66%) con la inyección experimentaron estiramiento espontáneo antes de realizar manipulación bajo anestesia en quirófano.

En la ►Fig. 1 se muestra cómo fue la evolución durante el primer año de las medias de pérdida de extensión para articulación metacarpofalángica.

De las 60 articulaciones tratadas, 34 (56,66%) sufrieron complicaciones. En el control al primer mes ya se habían

resuelto de forma espontánea el 100% de dichas complicaciones.

En nuestra serie no se ha presentado ninguna reacción alérgica ni hemos hallado rupturas tendinosas de flexores. Las reacciones adversas registradas en nuestra serie se resumen en la ►Tabla 3.

Discusión

Todos los individuos que forman parte de la cohorte en la que se basa nuestro estudio experimentaron una disminución de la pérdida de extensión que se mantuvo durante el primer año, y sólo una cuerda tratada con CCH recidivó al año, presentando una pérdida de extensión de 20°. Todas las complicaciones que experimentamos fueron de carácter leve y se resolvieron de forma conservadora y sin secuelas en el transcurso del primer mes tras la inyección. Esos resultados son congruentes con los de Syed y col.,¹⁸ con una cohorte para cuerdas con afectación exclusivamente metacarpofalángica, obteniendo una recuperación en el déficit de extensión de más de 40° de media. Todos los efectos adversos descritos en el estudio de Syed y col.¹⁸ se solucionaron en una media de 10 días, de forma completa y espontáneamente.

En nuestro estudio, el 98,34% de los pacientes, experimentaron una remisión completa de la enfermedad en el momento de la tracción que permaneció sin recidiva evidente hasta la visita de seguimiento al año, lo que es congruente con el estudio CORD I de Hurst y col.,⁵ en el que se siguieron 306 pacientes durante 3 meses y en el que se describe un 0% de recidivas, o con el estudio de Gilpin y col.⁶ en el que se siguen 66 pacientes a lo largo de 12 meses y se describe igualmente un 0% de recidivas. Quizá las recidivas aumenten con el tiempo ya que estudios de seguimiento más largos como el de Peimer y col.¹³ muestran tasas de recidiva del 35% en un seguimiento de 623 pacientes a los 3 años y un 47% a los 5 años. Watt y col.,¹⁹ siguieron a 8 pacientes durante 8 años tras la inyección de CCH y evidenciaron recidiva en el 75% de los casos.

En nuestra serie, no observamos ninguna complicación grave, pero la frecuencia de complicaciones leves fue elevada. A pesar de ello, la evolución con curas locales fue excelente en

Tabla 2 Resultados de la pérdida de extensión antes del tratamiento y al final del seguimiento

	Media	DS	IC95%	
Pérdida de extensión (Pre-tto)	51.92	12.35	48.52	55.32
Pérdida de extensión (1año)	1.16	3.10	0.31	2.01
Diferencia del cambio (Pre-1año)	50.75	12.24	47.38	54.12
ES	4.11			
SRM	4.15			

Abreviaturas: 1° año, medición al año del tratamiento; ES, Tamaño del efecto (*Effect Size*) = media del cambio/DS pre-Tto; IC 95%, intervalo de confianza al 95% alrededor de la media; Pre-1 año, cambio en la pérdida de extensión desde el pre tratamiento hasta 1 año después; Pre-tto, medición antes del tratamiento; SD, Desviación estándar; SRM, Media Estandarizada de la Respuesta (*Standardized Response Mean*) = media del cambio/DS del cambio.

Pérdida en extensión en grados.

Efectos del Tratamiento ES o SRM >0.8 se consideran una mejoría importante clínicamente. Obsérvese que el IC 95% de la media del cambio, no incluye el "cero" que constituía la hipótesis nula (Ho= 0) por lo que se concluye que la media del cambio fue significativa (t = 32.11, p < 0.01).

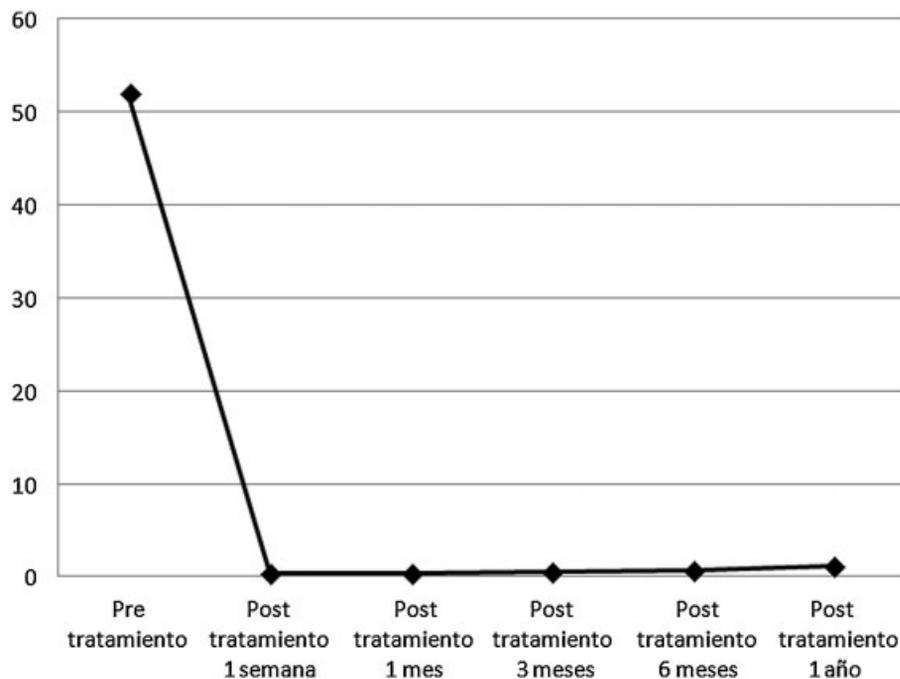


Fig. 1 Evolución de la media de grado de contractura articular para la articulación metacarpofalángica en el primer año de seguimiento. Pie de figura: en las ordenadas, los números representan la media en grados de pérdida de extensión sobre la articulación metacarpofalángica en la cohorte estudiada. En las abscisas, se especifican los diferentes momentos en los que se han ido realizando las mediciones (desde el momento del diagnóstico hasta la evolución al concluir el año de seguimiento). \bar{x} de grados de pérdida de extensión pre tratamiento: 51.92°. \bar{x} de grados de pérdida de extensión a la primera semana: 0.42°. \bar{x} de grados de pérdida de extensión al primer mes: 0.42°. \bar{x} de grados de pérdida de extensión a los tres meses: 0.5°. \bar{x} de grados de pérdida de extensión a los seis meses: 0.67°. \bar{x} de grados de pérdida de extensión al año: 1.17°.

Tabla 3 Complicaciones observadas tras la inyección de la CCH

Complicación	N (%)
→Heridas cutáneas	31 (51.66%)
→Adenopatía regional	3 (5.00%)
→Ruptura tendinosa	0 (0.00%)

*Se expone la incidencia con la que la cohorte estudiada sufrió las complicaciones citadas.

todos los pacientes. Los pacientes con cuerdas palpables de la fascia adheridas a la piel podrían presentar un mayor riesgo de lesiones cutáneas como resultado del efecto farmacológico de la CCH y del procedimiento de extensión del dedo sobre la piel que cubre la cuerda objeto del tratamiento.

El principal punto fuerte de nuestro estudio es el seguimiento muy próximo que se realizó en la muestra, evidenciando que al año tras la inyección de la CCH las recidivas son raras y prácticamente inexistentes. También destaca el gran tamaño muestral sobre el que se ha realizado el seguimiento y la escasez de pérdidas, que es de un 6,6%. Otros estudios sobre la CCH como el estudio CORDLESS de Peimer y col.,¹³ tienen pérdidas de seguimiento de un 32,22%, o el estudio de Scherman y col.,²⁰ en el que experimentaron una pérdida de seguimiento al primer año tras la inyección de CCH del 7,5%.

Otro punto fuerte inherente a los criterios de inclusión del estudio está en la admisión únicamente de las cuerdas que se

consideraron de mayor gravedad, incluyendo sólo aquellas de más de 40° de pérdida de extensión.

El principal punto débil de nuestro estudio fue el tiempo de seguimiento: 12 meses parecen pocos al compararlos con otros estudios que actualmente están en marcha, máxime cuando ya se ha demostrado que existen recidivas. Otro punto débil es intrínseco a los propios criterios de exclusión de los pacientes: sólo se han incluido en el estudio pacientes con cuerdas únicas, imposibilitando así estudiar la eficacia de la CCH en cuerdas que afectan múltiples radios.

En nuestro trabajo no se realizó ningún estudio sobre la fiabilidad de las mediciones con goniómetro manual de las contracturas estudiadas, más allá de que todas las mediciones las realizó el mismo facultativo (eliminando así el error inter-observador). Sin embargo, aunque las diferencias suelen ser menores, también pueden darse errores de medición en un mismo observador.²¹

Otro punto débil de nuestro trabajo es el no haber utilizado un instrumento *patient reported outcome* para comparar la salud percibida por el propio paciente en torno a la contractura antes y después de su tratamiento.

Conclusión

La CCH es un producto efectivo durante el primer año para el tratamiento de las pérdidas en extensión de la articulación metacarpofalángica secundarias a las cuerdas fibrosas únicas en pacientes con enfermedad de Dupuytren.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Aprobación Ética

El estudio recibió la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro.

Bibliografía

- 1 Rayan GM. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2008;33(07):1208–1210
- 2 Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg Am* 2000;25(06):1157–1162
- 3 Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. *Strahlenther Onkol* 2010;186(02):82–90
- 4 Rayan GM, Parizi M, Tomasek JJ. Pharmacologic regulation of Dupuytren's fibroblast contraction in vitro. *J Hand Surg Am* 1996;21(06):1065–1070
- 5 Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al; CORD I Study Group. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009;361(10):968–979
- 6 Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N. Injectable collagenase Clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2010;35(12):2027–38.e1
- 7 Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC, et al. Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *J Hand Surg Am* 1996;21(03):490–495
- 8 Arandes JM. Aponeurotomía enzimática. *RICMA* 2014;42(01):3–8
- 9 Muppavarapu RC, Waters MJ, Leibman MI, Belsky MR, Ruchelsman DE. Clinical outcomes following collagenase injections compared to fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture. *Hand (NY)* 2015;10(02):260–265
- 10 Pérez-Giner R, Aguilera L. Resultado precoz del tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante inyección de colagenasa. *RICMA* 2015;43(01):13–19
- 11 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;41(06):614–620
- 12 Hurst LC, Badalamente M, Smith T. Author's reply: Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009;361:2578–2580
- 13 Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren's 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(08):1597–1605
- 14 Bear BJ, Peimer CA, Kaplan FTD, Kaufman GJ, Tursi JP, Smith T. Treatment of recurrent Dupuytren contracture in joints previously effectively treated with Collagenase Clostridium histolyticum. *J Hand Surg Am* 2017;42(05):391.e1–391.e8
- 15 Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP, 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;46(3-4):177–183
- 16 Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, 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;40(10):1963–1971
- 17 Pallant J. *SPSS Survival Manual: A Step by Step Guide to Data Analysis using SPSS for Windows*. 3a ed. England: McGraw Hill; 2007
- 18 Syed AM, Mcfarlane J, Chester T, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of Clostridium histolyticum collagenase injections in a subpopulation of Dupuytren's contracture patients. *Eur Orthop Traumatol* 2014;5(03):311–316
- 19 Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up. *J Hand Surg Am* 2010;35(04):534–539, 539.e1
- 20 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;41(06):577–582
- 21 Kim SG, Kim EK. Test-retest reliability of an active range of motion test for the shoulder and hip joints by unskilled examiners using a manual goniometer. *J Phys Ther Sci* 2016;28(03):722–724