



IQWiG-Berichte – Nr. 854

Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen

Potenzialbewertung

Auftrag: E17-08
Version: 1.0
Stand: 29.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pulsierende elektromagnetische Felder bei Knochenheilungsstörungen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.12.2017

Interne Auftragsnummer:

E17-08

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sebastian Grümer
- Lars Beckmann
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Guido Skipka

Schlagwörter: Elektrostimulation, Frakturen – Nichtvereinigte, Frakturheilung, Potenzialbewertung

Keywords: Electric Stimulation Therapy, Fractures – Ununited, Fracture Healing, Assessment of Potential

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	3
2.2 Informationsbeschaffung	5
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	5
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers.....	5
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	5
2.2.2 Suche in Studienregistern	5
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers.....	5
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	5
2.2.3 Studienselektion	6
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers.....	6
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	6
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	6
2.3 Studienliste	6
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	6
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	7
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	13
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	13
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	13
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials	16
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	16
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	16
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	17
2.6.1 Darlegung des Antragstellers	17

2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	17
3	Potenzialbewertung	19
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	20
4.1	Darlegung des Antragstellers.....	20
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	20
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	23
6	Literatur	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien	8
Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt Frakturheilung	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PEMF	pulsierende elektromagnetische Felder
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode pulsierende elektromagnetische Felder (PEMF) bei Knochenheilungsstörungen gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 12.12.2017 übermittelt.

Die Methode PEMF dient laut Antragsteller (AS) der Behandlung von Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen.

Für die Bewertung wurden primär 4 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Zur Bewertung der PEMF wurden primär Ergebnisse aus 4 RCTs zu den Endpunkten Frakturheilung, Schmerz bei Belastung, Druckschmerzhaftigkeit und Refrakturen herangezogen. Die Gesamtschau der Studien deutet auf positive Effekte der Methode PEMF bezüglich des Endpunkts Frakturheilung hin.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Methode PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Frakturheilung beruht.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode pulsierende elektromagnetische Felder (PEMF) bei Knochenheilungsstörungen gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 12.12.2017 übermittelt wurde.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Indikation, Intervention, bisherigen Versorgung und zum erwarteten patientenrelevanten Nutzen sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der Antrag bezieht sich auf die Behandlungsmethode der PEMF bei Patientinnen und Patienten mit einer „verzögerten Knochenheilung“ (Abschnitt II.1, S. 6). Der AS benennt in den einschlägigen Abschnitten des Antrags als Indikation „Knochenheilungsstörungen wie Non-unions oder Pseudarthrosenbildung, insbesondere der langen Röhrenknochen[,] alle Betroffenen, keine Alterseinschränkung“ bzw. „Knochenheilungsstörungen, lange Röhrenknochen“ (Abschnitte II.4 und IV.1.1a, S. 7 und S. 10). In den Abschnitten zur Erprobungsstudie sieht der AS als Zielpopulation Personen mit einer „Knochenheilungsstörung (Pseudarthrose) der langen Röhrenknochen und des Kahnbeins, d. h. 6 Monate nach dem Frakturereignis“ (Abschnitt V.2, S. 46). Laut AS ist die Methode kontraindiziert bei einer synovialen Pseudarthrose und einem Frakturspalt größer als 10 mm (Abschnitt II.4). Die Diagnostik einer verzögerten Knochenheilung erfolgt laut AS mittels Röntgenbild (Abschnitt III.5). Ausgehend von einer Gesamtpatientenzahl von „ca. 160.000“ Pseudarthrosen in Deutschland schätzt der AS „die zu erwartende Verbreitung [der Methode PEMF] auf ca. 30-40.000 Fälle im Jahr“ (Abschnitt II.5, S. 7).

Bei der Methode PEMF werden laut AS die Knochen durch ein pulsierendes Magnetfeld elektrisch stimuliert (Abschnitt II.3a). Dadurch wird gemäß AS „das Verhalten der Knochenzellen [beeinflusst], was zu einer Osteogenesis führt“ (Abschnitt II.1, S. 6). Im Zusammenhang mit der Erprobungsstudie führt der AS aus, dass die Methode „mindestens 3 bis 6 Monate (ggf. auch länger) angewandt werden, bzw. bis die Pseudarthrose geheilt ist“ (Abschnitt V.5, S. 48). Für die Anwendung der PEMF ist gemäß AS „ein Gerät erforderlich, das vom Patienten täglich mehrere Stunden (> 6 bis 24 h) über der Fraktur getragen werden muss“ (Abschnitt III.5, S. 11). Das eingereichte CE-Zertifikat des Geräts bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts zur Stimulation bei Knochenbrüchen („Bone growth stimulators for stimulation of fracture healing“; [2]). Den Ausführungen des AS folgend existieren neben dem antragsrelevanten Medizinprodukt vergleichbare Produkte mit CE-Kennzeichnung von Mitbewerbern zur Methode PEMF (Abschnitt III.1f).

In Abschnitt IV.1.1b nennt der AS als angemessene Vergleichsintervention „Abwarten, ggf. Teilbelastung und Physiotherapie oder eine Spongiosaplastik“ (S. 12). In Abschnitt II.2 differenziert er bei der Beschreibung der derzeitigen Standardtherapie dahin gehend, dass diese aus „Abwarten, Teilbelastung und Physiotherapie“ bestehe und dass „frustrane Verläufe [...] im Krankenhaus mit einer Spongiosaplastik behandelt“ werden (S. 7). Im Zusammenhang mit der Erprobungsstudie schlägt der AS vor, die Methode im Vergleich mit einer Scheinbehandlung zu untersuchen (Abschnitt V.3).

Dem AS folgend ist es der Wunsch der Patientinnen und Patienten „ohne Funktionsverlust schnell wieder gesund zu werden“ (Abschnitt II.2, S. 7). Die Methode kann dem AS entsprechend die „Heilung von Knochenheilungsstörungen“ unterstützen und „eine Spongiosaplastik vermeiden“ (Abschnitte II.2 und IV.1.1; S. 7 und S. 12). Im Vergleich zur „konventionellen, chirurgischen Therapie“ hat dem AS folgend die Methode PEMF eine vergleichbar hohe Erfolgsrate, sei aber mit weniger Risiken behaftet und kostengünstiger (Abschnitt II.1, S. 6): Er weist darauf hin, dass die Methode mit einem „geringen Risiko mit keinerlei Vorkommnissen“ einhergeht (Abschnitt III.4b, S. 10; vgl. auch Abschnitte II.1 und III.3).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Mit Blick auf die Angaben des AS zur Indikation der Methode PEMF verbleiben Unklarheiten bezüglich der Art der Knochenheilungsstörung und Knochentypen:

- Zwar benennt der AS die Methode „Einsatz von pulsierenden elektromagnetischen Feldern (PEMF) bei der verzögerten Knochenheilung“ (Abschnitt II.1, S. 6), an den einschlägigen Stellen des Antrags verwendet er jedoch den Begriff Knochenheilungsstörungen (insbesondere Abschnitte II.4 und IV.1.1a). Hierunter wird in der einschlägigen Literatur (bspw. [3]) wie auch in der vom AS eingereichten Literatur (bspw. [4]) eine verzögerte Knochenheilung wie auch eine Pseudarthrose verstanden. Unter einer verzögerten Knochenheilung (Delayed Union) wird eine Fraktur verstanden, die innerhalb einer als normal angesehen Heilungsdauer noch keine Anzeichen einer Heilung aufweist. Bleibt die Fraktur darüber hinaus noch bestehen und ist eine Spontanheilung nicht mehr zu erwarten, wird die Diagnose Pseudarthrose (Non-Union) gestellt. Die genauen diagnostischen Kriterien in den eingereichten Studien wie auch Grenzen zwischen einer verzögerten und ausgebliebenen Knochenheilung sind jedoch nicht einheitlich (siehe bspw. unterschiedliche Zeiträume bei [5] und [6]).
- Des Weiteren spezifiziert der AS an mehreren Stellen des Antrags als Anwendungsgebiet der PEMF lange Röhrenknochen. Im Rahmen der Angaben zur Erprobungsstudie erfolgt zwar eine Erweiterung der Indikation auf das Kahnbein. Gemäß den Angaben der Gebrauchsanweisung und der klinischen Evaluation des Herstellers jedoch ist „die Sicherheit und Wirksamkeit [des Medizinprodukts zur Methode nur] an Röhrenknochen [...] ermittelt“ [7].

Zur Bewertung der Methode reichte der AS bis auf 1 Ausnahme [8] Studien ein, die Patienten mit verzögerter Knochenheilung (Delayed Union) und ausgebliebener Knochenheilung (Non-Union, Pseudarthrose) bei langen Röhrenknochen einschlossen. Insgesamt lässt sich somit erkennen, dass der AS das Anwendungsgebiet der PEMF bei Patientinnen und Patienten mit verzögerter Knochenheilung (Delayed Union) und ausgebliebener Knochenheilung (Non-Union, Pseudarthrose) bei langen Röhrenknochen sieht. Diese Knochenheilungsstörungen werden im vorliegenden Bericht gemeinsam betrachtet.

Über die im Antrag aufgeführten Kontraindikationen (synoviale Pseudarthrose, Frakturspalt größer als 10 mm) hinaus werden in den weiteren eingereichten Dokumenten des AS zum Medizinprodukt die Kontraindikationen Schwangerschaft sowie das Tragen eines Herzschrittmachers oder anderen lebenserhaltenden Implantaten genannt [7,9]. Außerdem werden Patientinnen und Patienten unter 16 Jahre ausgeschlossen [9] bzw. es wird darauf hingewiesen, dass für diese Altersgruppe die Sicherheit des Geräts nicht nachgewiesen wurde [7]. Es bleibt jedoch unklar, ob die vom AS angeführte Zielpopulation der PEMF von ca. 30 000 bis 40 000 Patienten im Jahr in Deutschland den genannten Kriterien genügt bzw. nach welchen Kriterien diese aus der ebenfalls angeführten Grundgesamtheit von ca. 160 000 Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen in Deutschland ausgewählt werden kann.

Als Kernmerkmal der Methode PEMF wird eine mehrstündig tägliche, über mehrere Wochen fortgeführte nicht invasive Applikation von pulsierenden elektromagnetischen Feldern in dem Bereich der Knochenheilungsstörung gesehen. Allerdings erscheint vor dem Hintergrund der Angaben des AS zur Dosierung der Behandlung (laut Abschnitt III.5 zwischen 6 und 24 Stunden täglich; laut Gebrauchsanleitung zwischen 4 und 8 Stunden täglich; [7]) der genaue Modus der Anwendung nicht eindeutig. In den im Antrag eingereichten Studien wurden verschiedene Medizinprodukte zur Anwendung der PEMF eingesetzt, die jedoch im Rahmen der Potenzialbewertung als zur selben Methode gehörig betrachtet werden. Medizinprodukte mit anderen Applikationsformen zur elektrischen Stimulation von Knochenheilung (wie die kapazitative Ankopplung elektrischer Felder oder die Anwendung statischer Magnetfelder) jedoch entsprechen nicht der antragsgegenständlichen Methode.

Den Ausführungen des AS zur bisherigen Versorgung wird weitgehend gefolgt. Abwarten, Teilbelastung und Physiotherapie sind als konservative Therapien zu bewerten, bei denen die Methode PEMF als Zusatzbehandlung eingesetzt werden kann. Auch die Einschätzung des AS zur Indikation einer Spongiosaplastik zur Knochenheilung ist nachvollziehbar. Diese ist bei frustrierten Verläufen indiziert, das heißt, wenn eine konservative Behandlung mittelfristig ohne Ergebnis bleibt [3]. Infolgedessen wird im Rahmen der Potenzialbewertung zur Methode PEMF die Spongiosaplastik nicht als angemessene Vergleichsintervention betrachtet, sondern die Vermeidung von Operationen insgesamt als patientenrelevanter Endpunkt verstanden.

Als weiterer Endpunkt ist den Angaben des AS folgend die Frakturheilung als bewertungsrelevant zu betrachten. Für die vorliegende Potenzialbewertung werden dabei auch solche Operationalisierungen berücksichtigt, die nur Surrogatcharakter haben. Darüber hinaus werden im Rahmen der Potenzialbewertung die Endpunkte Schmerz bei Belastung, Druckschmerzhaftigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Rückkehr zu gewohnten Aktivitäten, Refrakturen sowie unerwünschte Ereignisse, insbesondere schwerwiegende, betrachtet.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.2, IV.1.3 und IV.1.4) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Recherche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchen in MEDLINE und in der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der AS keine ausreichende Variation von Freitextbegriffen und Schlagwörtern. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind. Beispielsweise wurden die im Antrag unter „Zusätzliche Publikationen“ aufgeführten Publikationen [10,11] nicht über die Recherche des AS gefunden, obwohl dies über eine sensitive Suche möglich gewesen wäre.

Zudem war eine Prüfung der Informationsbeschaffung nicht zuverlässig möglich, da eine datenbankspezifische Darstellung der Suchstrategien fehlte.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Suche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchen in ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal und Controlled-trials.com in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der AS keine ausreichende Variation von Suchbegriffen. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind.

Außerdem war eine Prüfung der Informationsbeschaffung nicht zuverlässig möglich, da eine eindeutige Darstellung der Suchstrategien fehlte.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers

In dem Abschnitt IV.1.2 gibt der AS Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung an und führt im Abschnitt IV.1.7 noch zusätzliche Publikationen auf, die er für die Bewertung einschließt. Der genaue Selektionsprozess wird jedoch nicht beschrieben. Bei den Suchen in Studienregistern wird der Auswahlprozess ebenfalls nicht dargestellt (Abschnitt IV.1.3).

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Das genaue Vorgehen bei der Studienselektion bleibt anhand der Angaben im Antrag unklar. Dies betrifft sowohl die Selektion der Ergebnisse der bibliografischen Recherche als auch der zusätzlich identifizierten Publikationen und der Suche in Studienregistern. So schließt der AS beispielsweise 1 Studie [8] ein, die den in Abschnitt IV.1.2 angegebenen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien nicht entspricht.

Es ist zudem aus den Ausführungen des AS nicht nachvollziehbar, warum er zusätzlich zur Recherche 10 Volltexte sowie 5 Abstracts elektronisch einreicht. Insbesondere ist nicht ersichtlich, in welchen Informationsquellen diese weiteren Publikationen gefunden wurden und auf Basis welcher (inhaltlichen) Kriterien sie aufgeführt wurden.

Es fehlt die Darstellung der Auswahl der Studien gemäß PRISMA-Statement, z. B. durch die Darstellung des Ein- und Ausschlusses anhand eines Flowcharts.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der oben beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Allerdings ergab ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus systematischen Übersichten zur gleichen Fragestellung (z. B. [4,12-14]) keine zusätzlichen potenziell relevanten RCTs, die nicht im Antrag erfasst wären. Hier ist aber zu beachten, dass die letzte Informationsbeschaffung im März 2016 erfolgte, also keine aktuellen Publikationen enthält.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Der AS stellt 33 Referenzen in der Liste der gefundenen Studien dar (Abschnitt IV.1.4). Hiervon benennt der AS 32 Referenzen als abgeschlossene Studien und 1 Referenz als laufende Studie bzw. Studie mit unbekanntem Status.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Von den in der einschlägigen Tabelle in Abschnitt IV.1.4 benannten abgeschlossenen Studien ordnet der AS der VerFO des G-BA [1] folgend 8 Studien der Evidenzstufe Ia, 6 Studien der Evidenzstufe Ib, 1 Studie der Evidenzstufe Iib und 17 Studien der Evidenzstufe III zu. Die Studien wurden dem AS zufolge in England, Frankreich, Spanien, Griechenland, Kolumbien sowie den USA durchgeführt und schlossen zwischen 16 und 181 Patienten ein (Abschnitt IV.1.4). Der AS benennt als Intervention für alle abgeschlossenen Studien die „Applikation eines PEMF Gerätes bei Patienten mit Knochenheilungsstörungen“ und als erhobenen Endpunkt Frakturheilung (Abschnitt IV.1.4). Angaben zur Ergebnissicherheit der angeführten Studien macht der AS nicht (Abschnitt IV.1.7).

Der AS gibt darüber hinaus 1 laufende Studie bzw. Studie mit unbekanntem Status der Evidenzstufe Ib in der einschlägigen Tabelle an. Als Intervention benennt der AS eine „pulsed electromagnetic field stimulation“, als Endpunkt Operationen 12 Monate nach der Fraktur (Abschnitt IV.1.4).

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Wie unter 2.3.1 dargestellt, benennt der AS in den einschlägigen Tabelle in Abschnitt IV.1.4 33 Studien. Allerdings erfolgte eine korrekte Zuordnung des AS dieser Studien gemäß VerFO des G-BA nur für Studien der Evidenzstufe Ia und Ib. Die Studien niedrigerer Evidenzstufen wurden fehlerhaft zugeordnet (bspw. wurden 1-armige Verlaufsbeobachtungen der Evidenzstufe IV überwiegend der Evidenzstufe III zugeordnet). Tabelle 1 liefert eine zusammenfassende Darstellung über die Studien und eine Bewertung deren Relevanz für die antragsgegenständliche Methode und Indikation.

Neben den im Antrag dargestellten Studien wurden vom AS weitere Publikationen elektronisch übermittelt. Diese umfassen Abstracts zu bereits eingereichten wie auch nicht eingereichten Studien und (systematische) Übersichtsarbeiten. Eine cursorische Prüfung dieser Publikationen ergab keine weiteren relevanten Informationen über die im Antrag dargestellten Studien hinaus.

Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien

Studie bzw. Publikation (Evidenzlevel)	Komparator	Ergebnisse herangezogen für Bewertung	Kommentar
Abgeschlossene Studien			
6 RCT (Ib)			
Barker 1984 [15]	Schein- behandlung	ja	
Martinez-Rondanelli 2014 [8]	Schein- behandlung	nein	keine Übereinstimmung der Studienpopulation mit antragsgegenständlicher Indikation: PEMF wurde an frischen Frakturen angewendet
Scott 1994 [10]	Schein- behandlung	nein	keine Übereinstimmung der Prüfintervention mit antragsgegenständlicher Methode: Knochen wurden über kapazitative Ankopplung elektrischer Felder stimuliert
Sharrard 1990 [5]	Schein- behandlung	ja	
Shi 2013 [6]	Schein- behandlung	ja	
Simonis 2003 [11]	Schein- behandlung	ja	
2 retrospektive Kohortenstudien (III)			
Cebrian 2010 [16]	keine Zusatz- behandlung	ergänzend	
De Haas 1980 [17]	keine Zusatz- behandlung	ergänzend	

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien (Fortsetzung)

16 einarmige Verlaufsbeobachtungen (IV)			
Assiotis 2012 [18]	–	ergänzend	
Bassett 1982 [19]	–	nein	keine Übereinstimmung der Prüfintervention und Studienpopulation mit Antrag: Pseudarthrosen wurden mit PEMF und gleichzeitiger Spongiosaplastik therapiert, Patienten u. a. mit Frakturspalt > 1cm und synovialen Pseudarthrosen
Boyette 2012 [20]	–	nein	keine Übereinstimmung der Studienpopulation mit Antrag: PEMF wurde an Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet
Colson 1988 [21]	–	ergänzend	
Delima 1989 [22]	–	ergänzend	
Dunn 1984 [23]	–	ergänzend	
Fontanesi 1983 [24]	–	ergänzend	
Garland 1991 [25]	–	ergänzend	
Gupta 2009 [26]	–	ergänzend	
Heckman 1981 [27]	–	ergänzend	
Ito 2001 [28]	–	ergänzend	
Meskens 1990 [29]	–	ergänzend	
O'Connor 1985 [30]	–	ergänzend	
Punt 2008 [31]	–	ergänzend	
Satter 1999 [32]	–	ergänzend	
Sedel 1982 [33]	–	ergänzend	
8 systematische Übersichtsarbeiten (Ia)			
Akai 2002 [12]		nein	Sichtung der Literaturliste
Aleem 2016 [13]		nein	Sichtung der Literaturliste
Griffin 2011a [34]		nein	Sichtung der Literaturliste
Griffin 2011b [4]		nein	Sichtung der Literaturliste
Griffin 2008 [35]		nein	Sichtung der Literaturliste
Mollon 2008 [36]		nein	Sichtung der Literaturliste
Schmidt-Rohlfing 2011 [14]		nein	Sichtung der Literaturliste
Walker 2007 [37]		nein	Sichtung der Literaturliste
Laufende Studien bzw. Studien mit unbekanntem Status			
1 RCT (Ib)			
NCT00127725 [38]	Schein-behandlung	nein	keine Vollpublikation mit Ergebnissen; keine Übereinstimmung der Studienpopulation mit Fragestellung des Antrags: PEMF wurde an frischen Frakturen angewendet
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Von 32 eingereichten abgeschlossenen Studien basieren die Publikationen Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 auf einem randomisierten kontrollierten Studiendesign und vergleichen die Methode PEMF bei Patientinnen und Patienten mit verzögerter oder ausgebliebener Knochenheilung mit einer Scheinbehandlung. Primär wurden diese 4 Studien für die Bewertung des Potenzials der Methode herangezogen und im Folgenden ausgewertet. Die RCTs Martinez-Rondanelli 2014 und Scott 1994 liefern aufgrund der nicht passenden Population bzw. Intervention keine Erkenntnisse für die Bewertung des Potenzials. In den Literaturlisten der systematischen Übersichtsarbeiten wurden keine weiteren potenziell relevanten RCTs zur antragsgegenständlichen Fragestellung identifiziert.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Die Publikation **Barker 1984** [15] berichtet die Ergebnisse einer RCT zum Vergleich der PEMF mit einer Scheinbehandlung bei 17 Patientinnen und Patienten (PEMF: n = 9; Scheinbehandlung: n = 8), die zwischen Januar 1981 und November 1982 am Studienzentrum in Sheffield (Großbritannien) behandelt wurden. Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten stellt die Publikation Ergebnisse einer Interimsauswertung dar. Eingeschlossen in die Studie wurden volljährige Personen mit einer Non-Union des Schienbeins. Die Fraktur bestand seit mindestens 1 Jahr und wurde in einem Zeitraum von 6 Monaten vor Studieneinschluss nicht operativ behandelt und zeigte im Zeitraum von 3 Monaten vor Studieneinschluss keinen radiologischen Fortschritt. Ausschlusskriterien waren u. a. die Behandlung mit einem Fixateur externe, ein Frakturspalt > 0,5 cm, das Vorhandensein metallischer Implantate im Bereich des Frakturspalts sowie Knochenerkrankungen oder eine Steroidbehandlung. 1 Person schied vor dem Studienende aus der Studie aus. Die Methode PEMF sollte täglich zwischen 12 und 16 Stunden angewendet werden. Die Dauer der Anwendung betrug regelhaft 24 Wochen. Bei nicht erfolgter Heilung wurden Patientinnen und Patienten beider Gruppen für weitere 24 Wochen mit einem aktiven Gerät behandelt. Für die Bewertung relevante Endpunkte sind Frakturheilung (festgestellt anhand radiologischer Kriterien und Einschätzung der Bewegung der Fraktarenden unter Belastung), Schmerz bei tangentialer Belastung und Druckschmerzhaftigkeit über dem Frakturspalt (jeweils festgestellt über eine visuelle Analogskala) sowie Refrakturen. Zentraler Auswertungszeitpunkt war den Studienangaben zu Folge der Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn, weitere Datenerhebungen werden für die Zeitpunkte 12, 36 und 48 Wochen nach Beginn der Behandlung berichtet.

Als RCT ist die Studie Barker 1984 der Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA zuzuordnen [1]. Eine Verblindung erfolgte den Angaben der Publikation zu Folge während der ersten 24 Wochen für Patientinnen und Patienten, behandelnde Personen wie auch für die Endpunkterhebung. Allerdings gibt es in der Publikation keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Insgesamt wird die Ergebnissicherheit der Studie als höchstens mäßig eingeschätzt.

Die Publikation **Sharrard 1990** [5] berichtet die Ergebnisse einer multizentrischen RCT zum Vergleich von PEMF und Scheinbehandlung. Der Rekrutierungszeitraum war von 1981 bis 1987. Insgesamt sollten 100 Personen rekrutiert werden, innerhalb des Rekrutierungszeitraums wurden

aber nur 51 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die Publikation berichtet Ergebnisse von 45 Personen (PEMF: n = 20; Scheinbehandlung: n = 25). Eingeschlossen wurden volljährige Personen mit einer Fraktur des Schienbeins, die zwischen 16 und 32 Wochen nach initialer Ruhigstellung im Gipsverband noch nicht verheilt war. Ausschlussgründe waren u. a. dislozierte Frakturen, ein Frakturspalt > 0,5 cm sowie Knochenerkrankungen oder eine Steroidbehandlung. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern wurde eine tägliche Dauer einer PEMF-Behandlung von 12 Stunden empfohlen. Die Dauer der Anwendung betrug 12 Wochen. In der Publikation werden die für die Bewertung relevanten Endpunkte Frakturheilung (Feststellung anhand radiologischer Kriterien sowohl durch einen Radiologen wie auch einen Orthopäden), Schmerz unter tangentialer Belastung sowie Druckschmerzhaftigkeit für den Zeitpunkt 12 Wochen nach Behandlungsbeginn berichtet.

Als RCT ist die Studie Sharrard 1990 der Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA zuzuordnen [1]. Eine Verblindung erfolgte den Angaben der Publikation zu Folge für Patientinnen und Patienten, behandelnde Personen wie auch für die Endpunkterhebung. Allerdings fehlen in der Publikation Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Auch Angaben zum Patientenfluss sind unklar. Zu dem Endpunkt Frakturheilung ist anzumerken, dass für die Bewertung des Potenzials die Einschätzung des Orthopäden als primär relevant betrachtet wurde, da dieser über die weitere Behandlung entscheidet. Insgesamt wird die Ergebnissicherheit der Studie als höchstens mäßig eingeschätzt.

In der Studie **Shi 2013** [6] wurden 64 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und auf die Studienarme PEMF und Scheinbehandlung randomisiert (PEMF: n = 34; Scheinbehandlung: n = 30). In der Publikation berichtet werden die Ergebnisse von 58 Personen. Rekrutierungszeitraum war von April 2007 bis September 2010. Einschlusskriterium war eine verzögerte Knochenheilung langer Röhrenknochen (d. h. nicht verheilte Frakturen 4 bis 6 Monate nach operativer Frakturposition und -fixation). Ausgeschlossen waren u. a. Patientinnen und Patienten mit einer Pseudarthrose (definiert als ein nach 9 Monaten nicht verheilter Bruch ohne sichtbare Anzeichen eines Heilungsfortschritts in den letzten 3 Monaten), einem Frakturspalt > 0,5 cm, Osteosynthesematerial im Bereich des Frakturspalts sowie solche mit einer Stoffwechselerkrankung. Die PEMF-Behandlung betrug täglich 8 Stunden. Die Behandlung wurde bis zur Frakturheilung fortgeführt oder abgebrochen, wenn nach 3 Monaten kein Heilungsfortschritt erkennbar war. Für die Bewertung relevante Endpunkte der Studie sind die Frakturheilung zum Zeitpunkt 3 Monate nach Studieneinschluss und zum Therapieende sowie unerwünschte Ereignisse. Frakturheilung wurde anhand radiologischer und symptomatischer Kriterien (Abwesenheit von Schmerz bei passiver Belastung) definiert.

Als RCT ist die Studie Shi 2013 der Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA zuzuordnen [1]. Eine Verblindung erfolgte den Angaben der Publikation zu Folge für Patientinnen und Patienten und für die Endpunkterhebung. Allerdings sind in der Publikation die Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung unzureichend. Daher wird die Ergebnissicherheit der Studie als höchstens mäßig eingeschätzt.

Die Studie **Simonis 2003** [11] untersuchte den Effekt einer PEMF-Behandlung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung an 34 Patienten (PEMF: n = 18; Scheinbehandlung; n = 16). Angaben zum Studienbeginn werden in der Publikation nicht gemacht, die Studiendauer war 5 Jahre. Einschlusskriterium war eine Pseudarthrose des Schienbeins, wobei die initiale Fraktur mindestens 1 Jahr zurücklag, aber keine radiologischen Anzeichen einer Heilung in den 3 Monaten vor Studieneinschluss zeigte. Ferner durfte kein metallisches Implantat den Frakturspalt überbrücken. Alle Patientinnen und Patienten erhielten vor der Randomisierung eine Fibulaosteotomie, um die tibialen Frakturrenden einander annähern zu können, und einen Fixateur externe. Die Methode PEMF wurde täglich mindestens 14 Stunden über einen Zeitraum von 6 Monaten angewendet. Die Datenerhebung erfolgte in monatlichen Abständen, in der Publikation berichtet wird der Endpunkt Frakturheilung nach 6 Monaten. Zwar wird diese in der Publikation als „klinisch-radiologisch“ bezeichnet; die angegebene Definition bezieht sich jedoch allein auf radiologische Kriterien. Vor dem Hintergrund einer verzögerten Frakturheilung und erhöhtem Risiko einer Pseudarthrose bei Rauchern [39], ist auf den Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Raucherstatus hinzuweisen (PEMF: 44%; Scheinbehandlung: 81%).

Als RCT ist die Studie Simonis 2003 der Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA zuzuordnen [1]. Eine Verblindung erfolgte den Angaben der Publikation zu Folge für Patientinnen und Patienten, behandelnde Personen wie auch für die Endpunkterhebung. Die Ergebnissicherheit der Studie wird als hoch eingeschätzt.

2 Publikation [16,17] berichten die Ergebnisse retrospektiver Kohortenstudien, **16 Publikationen** [18-33] die Ergebnisse von 1-armigen Verlaufsbeobachtungen. Es handelt sich hierbei um Studien der Evidenzstufe III bzw. IV, sodass Aussagen auf deren Basis eine sehr geringe bzw. minimale Ergebnissicherheit aufweisen. Diese Studien werden zur Bewertung der Methode nur herangezogen, sofern auf Basis der höherwertigen Studien keine hinreichende Bewertung der Methode PEMF möglich ist.

Bei **8 Publikationen** [4,12-14,34-37] handelt es sich um systematische Übersichtsarbeiten. Jedoch wurde in fast allen Übersichtsarbeiten die Studie Shi 2013 noch nicht berücksichtigt. In der einzigen Übersichtsarbeit, die diese Studie bereits berücksichtigt [13], erfolgte die metaanalytische Auswertung der Studien zur PEMF gemeinsam mit der Studie Scott 1994, die für die antragsgegenständliche Methode nicht relevant ist (vgl. Tabelle 1). Die systematischen Übersichten wurden in der vorliegenden Potenzialbewertung dahin gehend berücksichtigt, dass deren Literaturlisten auf potenziell relevante Primärstudien gesichtet wurden: Über die bereits vom AS eingereichten und zur Bewertung der PEMF herangezogenen Studien Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 fanden sich in den Literaturlisten der systematischen Übersichtsarbeiten keine weiteren relevanten RCTs.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, werden primär die 4 RCTs Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 für die Bewertung des Potenzials herangezogen (siehe auch Tabelle 1). Im Folgenden werden deshalb die vom AS in der einschlägigen Tabelle IV.1.5 dargestellten Ergebnisse dieser RCTs berücksichtigt; diese bezogen sich allesamt auf den Endpunkt Frakturheilung. Ergänzend werden dazu Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus Studien niedrigerer Evidenzstufe dargestellt, welche der AS in Tabelle IV.1.4 darlegt.

Frakturheilung

Der AS berichtet für 3 der 4 RCTs, dass sich im Interventionsarm statistisch signifikant mehr Knochenheilungen zeigten als im Kontrollarm (Sharrard 1990: $p = 0,002$; Shi 2013: $p = 0,029$; Simonis 2003: $p = 0,02$). Bezüglich der Studie Barker 1984 berichtet der AS über eine zahlenmäßig niedrigere Heilungsrate im Interventionsarm.

Unerwünschte Ereignisse

Der AS berichtet, dass in der Mehrzahl der Studien unerwünschte Ereignisse „nicht erwähnt“ werden. 6 Studien berichten dem AS zufolge über Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Boyette 2012, Heckman 1981, Ito 2001, Meskens 1990, Satter 1999 und Schmidt-Rohlfing 2011). Die Studien entsprechen nach Einschätzung des AS in den erstgenannten Fällen der Evidenzstufe III, im letztgenannten Fall der Evidenzstufe Ia.

In den Studien Boyette 2012, Ito 2001 und Meskens 1990 mit insgesamt 85 Personen zeigten sich dem AS zufolge keine unerwünschten Ereignisse. In der Studie Heckman 1999 mit 149 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigte sich nach Angaben des AS in jeweils 2 Fällen „milde Schmerzen“ und „Wiederauftreten einer Knocheninfektion“ sowie in jeweils 1 Fall „geschwollene Extremität“ und „Kopfschmerzen“. Die Studie Satter 1999 berichtet dem AS zufolge über positive Nebenwirkungen („beneficial side effects“), wie zum Beispiel einem Rückgang in Schmerzen und Unwohlsein („decrease in pain and discomfort“). Gemäß dem AS beschreibt die Studie Schmidt-Rohlfing 2011, die PEMF sei ein nicht invasives Verfahren, „bei dem – unter Beachtung der Kontraindikationen – keine negativen Nebenwirkungen beschrieben sind“.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Frakturheilung

Die Angaben des AS zu Ergebnissen des Endpunkts Frakturheilung der RCTs Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 sind nachvollziehbar. Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse der 4 RCTs zum Endpunkt Frakturheilung in den unterschiedlichen Operationalisierungen in Tabelle 2 zusammengefasst. Im Unterschied zur Darstellung des AS sind an dieser Stelle die Studienergebnisse um eigene Berechnungen ergänzt worden. Aus der Studie Sharrard 1990 wurden die vom Orthopäden ermittelten Frakturheilungsraten herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt Frakturheilung

Studie	Operationalisierung	Vergleich	Zeitpunkt	PEMF-Studienarm		Kontrollstudienarm		Gruppenunterschied OR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
				N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Barker 1984	radiologische Kriterien und keine Bewegung der Frakturrenden unter Belastung	PEMF vs. Scheinbehandlung	24 Wochen	9	5 (55,6)	7	5 (71,4)	0,50 [0,06; 4,09]; 0,592
Sharrard 1990	radiologische Kriterien (Einschätzung des Orthopäden)	PEMF vs. Scheinbehandlung	12 Wochen	20	9 (45,0)	25	3 (12,0)	6,00 [1,35; 26,72]; 0,013
Shi 2013	radiologische Kriterien und kein Schmerz bei passiver Belastung	PEMF vs. Scheinbehandlung	3 Monate	31	12 (38,7)	27	6 (22,2)	2,21 [0,69; 7,05]; 0,184
			Therapieende (ca. 4,5 Monate)	31	24 (77,4)	27	13 (48,1)	3,69 [1,19; 11,44]; 0,024
Simonis 2003	radiologische Kriterien	PEMF vs. Scheinbehandlung	6 Monate	18	16 (88,9)	16	8 (50,0)	8,0 [1,37; 46,81]; 0,015

a: eigene Berechnungen
b: eigene Berechnungen, asymptotisch
c: eigene Berechnungen, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [40])
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PEMF: pulsierende elektromagnetische Felder; vs.: versus

3 der 4 Studien mit Daten zur Frakturheilung (Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003) berichten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der PEMF nach 12 Wochen (Sharrard 1990), nach ca. 4,5 Monaten (Shi 2013) bzw. nach 6 Monaten (Simonis 2003). Bei diesen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass das Ergebnis der Studie Simonis 2003 auf einem unadjustierten Vergleich der Studienarme hinsichtlich des Raucherstatus der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer beruht. Wird die ungleiche Verteilung von Raucherinnen und Rauchern in den Analysen mitberücksichtigt, so zeigt sich in einem adjustierten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Endpunkt Frakturheilung (OR: 5,4; 95 %-KI: [0,85; 34]; $p = 0,07$).

Schmerz bei Belastung und Druckschmerzhaftigkeit

Über die Angaben des AS zu Studienergebnissen hinaus berichten die RCTs Barker 1984 und Sharrard 1990 auch Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerz bei tangentialer Belastung und Druckschmerzhaftigkeit. Bezüglich des Endpunkts Schmerz bei Belastung zeigten sich in beiden Studien zwischen den Studienarmen keine Unterschiede (Barker 1984: keine Angabe eines p-Wertes; Sharrard 1990: $p = 0,29$). Auch bezüglich des Endpunkts Druckschmerzhaftigkeit zeigten sich in den Studien keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (Barker 1984: keine Angabe eines p-Wertes; Sharrard 1990: $p = 0,18$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten aus den RCTs Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 vor.

Rückkehr zu gewohnten Aktivitäten

Zum Endpunkt Rückkehr zu gewohnten Aktivitäten liegen keine Daten aus den RCTs Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 vor.

Vermeidung von Operationen

Zum Endpunkt Vermeidung von Operationen liegen keine Daten aus den RCTs Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 vor.

Refrakturen

Aus der Studie Barker 1984 liegen Daten zu Refrakturen zum Zeitpunkt 36 und 48 Wochen nach Studieneinschluss vor. In der Publikation wird ohne Angabe eines p-Wertes berichtet, dass bis zu 24 Wochen nach Ende der Behandlung in beiden Studienarmen keine Refrakturen auftraten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Angaben des AS zu unerwünschten Ereignissen sind insoweit nachvollziehbar, dass Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der Mehrheit der RCTs und Studien niedrigerer Evidenzstufen nicht berichtet werden. Tatsächlich verwertbare Aussagen hierzu liegen aus der RCT Shi 2013 sowie 8 Studien niedrigerer Evidenzstufen vor: Shi 2013 berichtet lediglich, dass in keinem Studienarm Beschwerden auftraten. 1 Studie mit 139 Patientinnen und Patienten

berichtet explizit über keine Komplikationen und unerwünschte Ereignisse bei einer PEMF-Behandlung (Garland 1991). 6 Studien berichten Komplikationen wie Wundinfektionen oder Gelenksteifen, welche als Folge einer weiteren therapeutischen Behandlung (bspw. einer Marknagelung oder Ruhigstellung durch einen Gipsverband) und nicht als Folge einer PEMF-Behandlung zu deuten sind (Colson 1988, Cebrian 2010, Dunn 1984, Fontanesi 1983, Gupta 2009, Sedel 1982). Fontanesi 1983 berichtet auch über das sehr seltene Empfinden eines tiefliegenden Brennens, welches aber durch eine Frequenzadjustierung der PEMF behoben wurde. 1 weitere Studie berichtet bei jeweils 2 Personen über leichte Schmerzen bei der Applikation der PEMF bzw. Infektionen aufgrund eines Knochensequesters sowie bei jeweils 1 Person über Kopfschmerzen nach 3 Monaten, welche einen Abbruch der PEMF-Behandlung erforderten, und die Bildung einer Schwellung (Heckman 1981).

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.1.6 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS verweist in Abschnitt IV.1.6 auf 2 Dokumente US-amerikanischer Krankenversicherungen [41,42], einen HTA-Bericht der Firma Hayes, Inc. im Auftrag der Washington State Health Care Authority [43] sowie auf Ergebnisse aus dem eigenen Patientenregister [44].

Gemäß den Ausführungen des AS zu den Berichten der US-amerikanischen Krankenversicherungen Aetna Inc. und Cigna ist „die Evidenz des Verfahrens (Einsatz der PEMF) für die Behandlung von Knochenheilungsstörungen (Nonunions) [...] gegeben“ und „die Kosten für den Einsatz werden übernommen“ (Abschnitt IV.1.6, S. 41). Zum HTA-Report der Firma Hayes, Inc. im Auftrag der Washington State Health Care Authority bemerkt der AS, dass „eine Evidenz [...] für eine umschriebene Anwendung bei Nonunions der langen Röhrenknochen gegeben“ ist (Abschnitt IV.1.6, S. 41). Mit Blick auf Ergebnisse des eigenen Patientenregisters berichtet er über eine „Erfolgsrate“ von 80 % (Abschnitt IV.1.6, S. 41).

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die vom AS beigelegten Dokumente US-amerikanischer Krankenversicherungen beschreiben jeweils die Erstattungsfähigkeit von u. a. der antragsgegenständlichen Methode PEMF und bieten auch eine Zusammenfassung von Studienergebnissen. Die Dokumente enthalten keine Darstellung einer systematischen Literaturrecherche, sodass die Berichte als narrative Reviews einzuschätzen sind. Eine kursorische Durchsicht der dargestellten Studien und Ergebnisse ergab keine zusätzlichen, über die eingereichten Studien des AS hinausgehenden Informationen, die zu einer Beurteilung des Potenzials der Methode PEMF beitragen können.

Der vorgelegte HTA-Bericht der Firma Hayes, Inc. ist ein systematischer Review zu Knochenwachstumsstimulatoren. Eine Sichtung der dargestellten Studien und Ergebnisse ergab keine zusätzlichen, über die eingereichten Studien des AS hinausgehenden Informationen, die zu einer Beurteilung des Potenzials der Methode PEMF beitragen können.

Die Präsentation des AS stellt Ergebnisse zu Auswertungen auf Basis des eigenen Patientenregisters dar. Die Präsentation enthält keine zusätzlichen, über die eingereichten Studien des AS hinausgehenden Informationen, die zu einer Beurteilung des Potenzials der Methode PEMF beitragen können.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Nach Einschätzung des AS besitzt die Methode PEMF „Potenzial für die Patientenversorgung in Deutschland“ (Abschnitt IV.1.7, S. 41). Die Methode wird „bei den verschiedensten Indikationen erforscht und in vielen Ländern bei der Behandlung von Knochenheilungsstörungen (Pseudarthrosen, Nonunions) eingesetzt.“ (Abschnitt IV.1.7, S. 41). Den Ausführungen des AS folgend gibt es eine „Vielzahl von experimentellen Studien, die ein solides Gerüst für eine pathophysiologische Erklärung der Wirkung der Methode bilden und randomisierte, doppelblinde Studien, die die Wirkung der Methode bei Nonunions belegen“ (Abschnitt IV.1.7, S. 42). Die Methode hat, so der AS, „für den Patienten einen klaren Nutzen – es kann ihm eine Spongiosaplastik ersparen – und hat ein sehr gutes Nutzen/Risiko-Verhältnis“ (Abschnitt IV.1.7, S. 42). Der AS gibt an, dass ihm keine „Vorkommnisse bei der Anwendung der Methode“ bekannt sind (Abschnitt III.3, S. 9).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Wie in Abschnitt 2.4.2 dargelegt, wurden zur Bewertung der Methode primär Ergebnisse aus 4 RCTs herangezogen (Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 [jeweils höchstens mäßige Ergebnissicherheit], Simonis 2003 [hohe Ergebnissicherheit]). Dabei sind die Ergebnisse der Studien Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 zum Endpunkt Frakturheilung geeignet, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die PEMF bei Knochenheilungsstörungen aufzuzeigen (siehe dazu unter a). Die weiteren vom AS benannten Studien waren nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannte Studien hinaus zu treffen (siehe dazu unter b).

a) Bewertung der Studien Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003

In den Studien Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 zeigt sich über eine Therapiezeit von 12 Wochen bis 6 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Methode PEMF ($p = 0,013$; $p = 0,024$; $p = 0,015$). Bei Personen in den jeweiligen Interventionsgruppen erfolgten mehr Frakturheilungen als bei Personen in den Kontrollgruppen. In der Studie Barker 1984 mit einer Therapiezeit von 24 Wochen zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter numerischer Unterschied zwischen der PEMF- und der Vergleichsgruppe zuungunsten der Methode PEMF ($p = 0,592$). Die Studie ist aber insbesondere aufgrund ihrer geringen Größe nicht geeignet, das Potenzial infrage zu stellen, welches sich aus den genannten 3 RCTs ableiten lässt.

Mit Blick auf die Endpunkte Schmerz bei Belastung und Druckschmerzhaftigkeit zeigten sich in den Studien Barker 1984 und Sharrard 1990 keine statisch signifikanten Unterschiede. Barker 1984 berichtet darüber hinaus, dass bis zu 24 Wochen nach Behandlungsende in keinem Studienarm Refrakturen auftraten.

Mit Blick auf die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Rückkehr zu gewohnten Aktivitäten und Vermeidung von Operationen lagen aus den 4 Studien keine Daten vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in keiner RCT berichtet. Shi 2013 berichtet, dass in keinem Studienarm Beschwerden auftraten.

b) Weitere vom AS genannte Studien

Die RCTs Martinez-Rondanelli 2014 und Scott 1994 wie auch die Studien Bassett 1982 und Boyette 2012 waren nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter (a) genannte Studie hinaus zu treffen, da sie nicht die Fragestellung des Antrags adressierten. Die Studien Cebrian 2010, De Haas 1980, Assiotis 2012, Boyette 2012, Colson 1988, Delima 1989, Dunn 1984, Fontanesi 1983, Garland 1991, Gupta 2009, Heckman 1981, Ito 2001, Meskens 1990, O'Connor 1985, Punt 2008, Satter 1999 und Sedel 1982 waren nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter (a) genannte Studie hinaus zu treffen, da sie eine geringere Ergebnissicherheit aufwiesen. Die systematischen Übersichtsarbeiten Akai 2002, Aleem 2016, Griffin 2011a, Griffin 2011b, Griffin 2008, Mollon 2008, Schmidt-Rohlfing 2011 und Walker 2007 ergaben keine zusätzlichen, über die eingereichten Primärstudien hinausgehenden Informationen, die zu einer Beurteilung des Potenzials der Methode beitragen konnten.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative der Methode PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen ableiten.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten aus verschiedenen Gründen nicht abgeleitet werden. So wird der Endpunkt Frakturheilung in mindestens 2 der 3 RCTs mit statistisch signifikanten Ergebnissen nur als Surrogatendpunkt operationalisiert: Für eine Patientenrelevanz dieses Endpunkts wird das alleinige Erfassen radiologischer Parameter wie in den Studien Sharrard 1990 und Simonis 2003 als nicht ausreichend gesehen, da diese nicht in jedem Fall mit einer deutlichen funktionellen und symptomatischen Verbesserung einhergehen [45]. Aus Patientenperspektive ist entscheidend für eine erfolgreiche Heilung, dass das betroffene Körperteil auch wieder funktionell eingesetzt werden kann und dass dies ohne (relevante) Schmerzen gelingt [45,46]. Zwar werden bei Shi 2013 auch symptomatische Aspekte (Abwesenheit von Schmerz bei passiver Belastung) zum Ende der Behandlung erfasst, es fehlt jedoch eine Einschätzung der patientenrelevanten Funktion zu einem geeigneten späteren Nachbeobachtungszeitpunkt. Des Weiteren wären für eine Gesamtabwägung zum Nutzen und Schaden der PEMF Daten mit ausreichend hoher Ergebnissicherheit zu unerwünschten Ereignissen erforderlich.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode der pulsierenden elektromagnetischen Felder (PEMF) bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen.

Zur Bewertung der PEMF wurden primär Ergebnisse aus 4 RCTs zu den Endpunkten Frakturheilung, Schmerz bei Belastung, Druckschmerzhaftigkeit und Refrakturen herangezogen. Die Gesamtschau der Studien deutet auf positive Effekte der Methode PEMF bezüglich des Endpunkts Frakturheilung hin.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Methode PEMF bei Patientinnen und Patienten mit Knochenheilungsstörungen der langen Röhrenknochen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt Frakturheilung beruht.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Vorschläge des AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Vorgeschlagen wird eine multizentrische und doppelverblindete RCT. Für die Studie kommen laut AS Personen ohne Alterseinschränkung mit einer „Knochenheilungsstörung (Pseudarthrose) der langen Röhrenknochen und des Kahnbeins, d. h. 6 Monate nach dem Frakturereignis“ und ohne zu erkennende „Kallusbildung auf dem Röntgenbild“ infrage (Abschnitt V.2, S. 46). Als Ausschlusskriterien nennt der AS synoviale Pseudarthrosen und einen Frakturspalt > 1 cm.

Aus den Angaben des Abschnitts V lässt sich erkennen, dass der AS die PEMF als Prüfintervention sieht, deren Anwendung „mindestens 3 bis 6 Monate (ggf. auch länger) [dauern sollte], bzw. bis die Pseudarthrose geheilt ist“ (Abschnitt V.5, S. 48). Als Vergleichsintervention wird eine Scheinbehandlung vorgeschlagen.

Die vom AS vorgeschlagene Studie soll die Hypothese prüfen, dass „der Einsatz der Methode zu mehr Knochenheilungen als der Nicht-Einsatz“ führt (Abschnitt V.4, S. 48). Als Endpunkte der Studie nennt der AS die „Heilung der Pseudarthrose“, den „Zeitpunkt der Diagnose der Heilung und damit [die] Dauer des Einsatzes des Therapiegeräts“ (Abschnitt V.4, S. 48). Der Therapieverlauf sollte „durch regelmäßige Kontrolle alle 6 Wochen mittels eines Röntgenbildes“ überprüft werden (Abschnitt V.5, S. 48).

Nach den Ausführungen des AS „[muss] die gesamte Studie [...] im ambulanten Bereich erfolgen“ (Abschnitt V.2, S. 47). Die Rekrutierung soll bei niedergelassenen Fachärzten erfolgen. Der AS macht keine Angaben zur Fallzahlplanung und zu den Gesamtkosten der Erprobungsstudie. Er führt jedoch eine Schätzung von „ca. 1.500 – 2.000 €/Patient“ an, „davon jeweils 50 % für die Durchführung (Monitoring) und 50 % für die Erstellung des Studienprotokolls, Rekrutierung und Auswertung“ (Abschnitt V.6, S. 48). Außerdem gibt er an, dass „weitere Angaben wie Fallzahlschätzung“ im Falle einer positiven Entscheidung des G-BA nachgeliefert würden (Abschnitt V.4, S. 48).

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die beantragte Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Das vom AS gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten Studie ist nachvollziehbar und sinnvoll. Die vorgeschlagene Studie erreicht aufgrund ihres randomisierten Designs das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung

anzustreben ist. Ebenfalls nachvollziehbar und sinnvoll ist die vorgeschlagene Verblindung der Studienteilnehmer, behandelnde Personen sowie der Endpunkterheber.

Zielpopulation

Vergleichbar zum Abschnitt 2.1.2 zum Anwendungsgebiet der PEMF wird als Zielpopulation der Erprobungsstudie Personen mit verzögerter Knochenheilung (Delayed Union) und ausgebliebener Knochenheilung (Non-Union, Pseudarthrose) von langen Röhrenknochen gesehen. Personen mit Knochenheilungsstörungen des Kahnbeins werden nicht als Zielpopulation betrachtet, da gemäß der Gebrauchsanweisung die Sicherheit des Geräts nur für Frakturen der Röhrenknochen nachgewiesen wurde [7]. Auch aus den eingereichten Studien des AS ist zu erkennen, dass er das Anwendungsgebiet der PEMF bei Personen mit Knochenheilungsstörungen bei langen Röhrenknochen sieht.

Die Diagnosestellung wie auch das Patientenmanagement kann apparativ über eine Röntgenuntersuchung oder alternative Verfahren wie Computertomografie erfolgen. Eine untere Altersgrenze aufgrund skelettaler Reifung erscheint sinnvoll. In dem eingereichten Dokument des AS zur klinischen Evaluation des Medizinprodukts wird die Grenze mit 16 Jahren angegeben [9]. Auch erscheint es sinnvoll, keine Einschränkungen hinsichtlich der Notwendigkeit einer operativen Vorbehandlung oder des Tragens eines Fixateur externe zu machen. Relevant erscheint vielmehr eine ausreichende Ausrichtung der Frakturenden. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

Prüfintervention und angemessene Vergleichsintervention(en)

Gefolgt werden kann den Vorschlägen des AS, in der Erprobungsstudie den Nutzen der Prüfintervention PEMF gegenüber einer Scheinbehandlung zu bewerten.

Studienplanung

Die Angaben des AS zur Studienhypothese sind nachvollziehbar. Als Studienziel wird der Nachweis gesehen, dass sich bei Personen mit einer Knochenheilungsstörung ein Vorteil der Methode PEMF hinsichtlich der Frakturheilung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung ergibt.

Als primärer Endpunkt wird eine funktionelle Frakturheilung vorgeschlagen; diese sollte so definiert sein, dass das betroffene Körperteil in der Zeit nach Therapieende funktionell wieder eingesetzt werden kann. Dazu sollte das Funktionsniveau des Körperteils mittels eines validen Instruments zu einem festen Zeitpunkt nach Randomisierung erfasst werden, der eine ausreichend lange Nachbeobachtung erlaubt. Die genaue Operationalisierung des Endpunkts ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen. Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere Refrakturen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Rückkehr zu gewohnten Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse zu erfassen. Die Art und Anzahl sämtlicher therapeutischer (Begleit-)Interventionen (wie Physiotherapie) sollte dokumentiert und gegebenenfalls in der Auswertung berücksichtigt werden.

Entgegen den Angaben des AS wird es nicht als erforderlich angesehen, die Studie auf Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor einzuschränken, die Rekrutierung kann stationär und ambulant erfolgen. Die Angaben zur Behandlungsdauer des AS widersprechen in Teilen den Angaben der Gebrauchsanweisung, nach der die Behandlungsdauer nur über 3 Monate verlängert werden sollte, wenn Zeichen einer Besserung beobachtet werden [7].

Eine Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Eine Fallzahl in der Größenordnung von etwa 200 Patientinnen und Patienten scheint realistisch.

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung (bspw. 3 Monate nach Therapieende) und Auswertung ist eine Studiendauer von 3 Jahren anzustreben.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer veranschlagen. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1 100 000 € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Die Erfolgsaussichten der Erprobung werden dabei von den folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie zur untersuchten Fragestellung wird durch die Studien Barker 1984, Sharrard 1990, Shi 2013 und Simonis 2003 gezeigt.

Aufgrund der Möglichkeit für Patientinnen und Patienten die PEMF in einer Heimselbstbehandlung durchzuführen, werden Anwenderschulungen zum korrekten Umgang mit dem Medizinprodukt wichtig für den Erfolg der Erprobungsstudie sein.

Unsicherheit besteht im Hinblick auf die Patientenrekrutierung: Zwar schätzt der AS eine jährliche Zahl von 30 000 bis 40 000 Fällen, die für die Methode PEMF infrage kommen. Aus dieser als plausibel angesehenen Grundgesamtheit sollte grundsätzlich eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten für eine Erprobungsstudie rekrutiert werden können. Diese Zahlen stehen aber im Widerspruch zu der Tatsache, dass 3 der 4 zur Bewertung des Potenzials herangezogenen Studien über eine schwierige Rekrutierung berichten und die Studien trotz Laufzeiten von bis zu 6 Jahren nicht die angestrebten Teilnehmerzahlen erreichten (Barker 1984, Sharrard 1990, Simonis 2003). Dies ist besonders kritisch vor dem Hintergrund zu sehen, dass in den 4 RCTs (davon 1 multizentrisch an 16 Kliniken durchgeführt) lediglich 17 bis 64 Personen eingeschlossen wurden und keine der Studien somit eine vergleichbare Größe wie die vorgeschlagene Erprobungsstudie hat.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Dekra. EC certificate: Ossatec Benelux for the product category(ies) bone growth stimulators for stimulation of fracture healing; number 2142145CE01. Arnheim: Dekra; 2012.
3. Biberthaler P, Van Griensven M (Ed). Knochendefekte und Pseudarthrose. Berlin: Springer; 2016.
4. Griffin XL, Costa ML, Parsons N, Smith N. Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4): CD008471.
5. Sharrard WJ. A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72(3): 347-355.
6. Shi HF, Xiong J, Chen YX, Wang JF, Qiu XS, Wang YH et al. Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: a prospective randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 35.
7. Ossatec. PEMF Knochenwachstums-Stimulator: Gebrauchsanweisung. Uden: Ossatec; 2017.
8. Martinez-Rondanelli A, Martinez JP, Moncada ME, Manzi E, Pinedo CR, Cadavid H. Electromagnetic stimulation as coadjuvant in the healing of diaphyseal femoral fractures: a randomized controlled trial. *Colomb Med* 2014; 45(2): 67-71.
9. Ossatec. External bone growth stimulator: clinical evaluation. 2015.
10. Scott G, King JB. A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76(6): 820-826.
11. Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS, Peacock JL. Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. *Injury* 2003; 34(5): 357-362.
12. Akai M, Hayashi K. Effect of electrical stimulation on musculoskeletal systems: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics* 2002; 23(2): 132-143.
13. Aleem IS, Aleem I, Evaniew N, Busse JW, Yaszemski M, Agarwal A et al. Efficacy of electrical stimulators for bone healing: a meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Sci Rep* 2016; 6: 31724.
14. Schmidt-Rohlfing B, Silny J, Gavenis K, Heussen N. Elektromagnetische Felder, elektrischer Strom und Knochenheilung: was ist gesichert? *Z Orthop Unfall* 2011; 149(3): 265-270.
15. Barker AT, Dixon RA, Sharrard WJ, Sutcliffe ML. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union: interim results of a double-blind trial. *Lancet* 1984; 1(8384): 994-996.

16. Cebrian JL, Gallego P, Frances A, Sanchez P, Manrique E, Marco F et al. Comparative study of the use of electromagnetic fields in patients with pseudoarthrosis of tibia treated by intramedullary nailing. *Int Orthop* 2010; 34(3): 437-440.
17. De Haas WG, Watson J, Morrison DM. Non-invasive treatment of ununited fractures of the tibia using electrical stimulation. *J Bone Joint Surg Br* 1980; 62-B(4): 465-470.
18. Assiotis A, Sachinis NP, Chalidis BE. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions: a prospective clinical study and review of the literature. *J Orthop Surg Res* 2012; 7: 24.
19. Bassett CA, Mitchell SN, Schink MM. Treatment of therapeutically resistant non-unions with bone grafts and pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64(8): 1214-1220.
20. Boyette MY, Herrera-Soto JA. Treatment of delayed and nonunited fractures and osteotomies with pulsed electromagnetic field in children and adolescents. *Orthopedics* 2012; 35(7): e1051-e1055.
21. Colson DJ, Browett JP, Fiddian NJ, Watson B. Treatment of delayed- and non-union of fractures using pulsed electromagnetic fields. *J Biomed Eng* 1988; 10(4): 301-304.
22. Delima DF, Tanna DD. Role of pulsed electromagnetic fields in recalcitrant non-unions. *J Postgrad Med* 1989; 35(1): 43-48.
23. Dunn AW, Rush GA 3rd. Electrical stimulation in treatment of delayed union and nonunion of fractures and osteotomies. *South Med J* 1984; 77(12): 1530-1534.
24. Fontanesi G, Giancetti F, Rotini R, Cadossi R. Treatment of delayed union and pseudoarthrosis by low frequency pulsing electromagnetic stimulation: study of 35 cases. *Ital J Orthop Traumatol* 1983; 9(3): 305-318.
25. Garland DE, Moses B, Salyer W. Long-term follow-up of fracture nonunions treated with PEMFs. *Contemp Orthop* 1991; 22(3): 295-302.
26. Gupta AK, Srivastava KP, Avasthi S. Pulsed electromagnetic stimulation in nonunion of tibial diaphyseal fractures. *Indian J Orthop* 2009; 43(2): 156-160.
27. Heckman JD, Ingram AJ, Loyd RD, Luck JV Jr, Mayer PW. Nonunion treatment with pulsed electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1981; (161): 58-66.
28. Ito H, Shirai Y. The efficacy of ununited tibial fracture treatment using pulsing electromagnetic fields: relation to biological activity on nonunion bone ends. *J Nippon Med Sch* 2001; 68(2): 149-153.
29. Meskens MW, Stuyck JA, Feys H, Mulier JC. Treatment of nonunion using pulsed electromagnetic fields: a retrospective follow-up study. *Acta Orthop Belg* 1990; 56(2): 483-488.
30. O'Connor BT. Treatment of surgically resistant non-unions with pulsed electromagnetic fields. *Reconstr Surg Traumatol* 1985; 19: 123-132.

31. Punt BJ, Den Hoed PT, Fontijne WPJ. Pulsed electromagnetic fields in the treatment of nonunion. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2008; 18(2): 127-133.
32. Satter Syed A, Islam MS, Rabbani KS, Talukder MS. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of bone fractures. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1999; 25(1): 6-10.
33. Sedel L, Christel P, Duriez J, Duriez R, Evrard J, Ficat C et al. Results of non unions treatment by pulsed electromagnetic field stimulation. *Acta Orthop Scand Suppl* 1982; 196: 81-91.
34. Griffin M, Bayat A. Electrical stimulation in bone healing: critical analysis by evaluating levels of evidence. *Eplasty* 2011; 11: e34.
35. Griffin XL, Warner F, Costa M. The role of electromagnetic stimulation in the management of established non-union of long bone fractures: what is the evidence? *Injury* 2008; 39(4): 419-429.
36. Mollon B, Da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M. Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(11): 2322-2330.
37. Walker NA, Denegar CR, Preische J. Low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of tibial fractures: a systematic review. *J Athl Train* 2007; 42(4): 530-535.
38. Sydney South West Area Health Service. Pulsed electromagnetic field (PEMF) stimulation for tibia fractures: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.11.2005 [Zugriff: 10.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00127725>.
39. Scolaro JA, Schenker ML, Yannascoli S, Baldwin K, Mehta S, Ahn J. Cigarette smoking increases complications following fracture: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96(8): 674-681.
40. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
41. Aetna. Bone growth stimulators [online]. 07.06.2016 [Zugriff: 23.06.2016]. (Clinical Policy Bulletins; Band 343). URL: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0343.html.
42. Cigna. Bone growth stimulators: electrical (invasive, noninvasive), ultrasound; Cigna medical coverage policy number 0084.
43. Hayes. Bone growth stimulators: HTA final report [online]. 31.07.2009 [Zugriff: 17.01.2018]. URL: [https://www.hca.wa.gov/assets/program/bgs_final_report_073109_updated\[1\].pdf](https://www.hca.wa.gov/assets/program/bgs_final_report_073109_updated[1].pdf).
44. FAQ Consulting. Auswertung des Patientenregisters des Unternehmen Ossatec in den Niederlanden [Präsentationsfolien].16.08.2016.

45. Cook GE, Bates BD, Tornetta P, McKee MD, Morshed S, Slobogean GP et al. Assessment of fracture repair. J Orthop Trauma 2015; 29(Suppl 12): S57-S61.
46. Dijkman BG, Sprague S, Schemitsch EH, Bhandari M. When is a fracture healed? Radiographic and clinical criteria revisited. J Orthop Trauma 2010; 24(Suppl 1): S76-S80.