



IQWiG-Berichte – Nr. 1548

# **Niedrigdosierter gepulster Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen**

## **Potenzialbewertung**

Auftrag: E21-07  
Version: 1.1  
Stand: 10.01.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Niedrigdosierter gepulster Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

21.09.2021

## **Interne Auftragsnummer**

E21-07

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sandra Molnar
- Katharina Hirsch
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland
- Dorothea Sow
- Andrea Steinzen

**Schlagwörter**

Ultraschallwellen, Pseudarthrose, Potenzialbewertung

**Keywords**

Ultrasonic Waves, Pseudarthrosis, Assessment of Potential

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Antragsunterlagen</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Darlegung der Antragstellerin .....	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	4
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>5</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	5
2.2.1.1 Darlegung der Antragstellerin .....	5
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	5
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	5
2.2.2.1 Darlegung der Antragstellerin .....	5
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	5
2.2.3 Studienselektion .....	6
2.2.3.1 Darlegung der Antragstellerin .....	6
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	6
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	6
<b>2.3 Studienliste</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Darlegung der Antragstellerin .....	6
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	8
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien</b> .....	<b>9</b>
2.4.1 Darlegung der Antragstellerin .....	9
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	10
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials</b> .....	<b>11</b>
2.5.1 Darlegung der Antragstellerin .....	11
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	12
<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>12</b>
2.6.1 Darlegung der Antragstellerin .....	12
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	13

<b>3</b>	<b>Potenzialbewertung .....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1</b>	<b>Darlegung der Antragstellerin .....</b>	<b>15</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>22</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AS	Antragstellerin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGU	niedrigdosierter gepulster Ultraschall
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode niedrigdosierter gepulster Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 21.09.2021 übermittelt.

Der niedrigdosierte gepulste Ultraschall (NGU) dient laut Antragstellerin (AS) dazu, durch nicht invasive, tägliche, häusliche Anwendung der Methode die Funktion des zuvor gebrochenen Knochens vollständig wieder herzustellen und somit (Re-)Operationen und damit einhergehende Nebenwirkungen zu vermeiden.

Der Methode NGU liegt im Vergleich zur chirurgischen Intervention ein therapieimmanenter Vorteil aufgrund ihrer Nichtinvasivität zugrunde, der sich darüber hinaus in mehreren patientenrelevanten Endpunkten wie Vermeidung von OP-bedingter Morbidität und Verringerung von unerwünschten Ereignissen niederschlägt. In der vorliegenden Bewertung wurde geprüft, ob Ergebnisse zu anderen relevanten Endpunkten den bestehenden Vorteil aufheben können.

Zur Bewertung der Methode wurden primär die Ergebnisse der Übersichtsarbeit der AS herangezogen. Diese Übersichtsarbeit untersuchte anhand von 1-armigen Studien zur Behandlung mit NGU die Frakturheilung als zentralen Endpunkt. Eine wegen methodischen Einschränkungen vorgenommene konservativere Schätzung der Frakturheilungsrate liegt dennoch in einem Bereich ähnlich der Ergebnisse nach chirurgischer Intervention. Dies lässt die Annahme zu, dass der NGU im Vergleich zur chirurgischen Intervention hinsichtlich der Frakturheilungsrate ungefähr gleichwertig bis geringfügig schlechter ist. Ergebnisse bzw. Ausführungen zu weiteren Endpunkten sowie zu unerwünschten Ereignissen stehen dieser Annahme, soweit berichtet, nicht entgegen.

In der Gesamtschau lässt sich damit auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Zentral für den Erfolg der Studie wird sein, wie oft sowohl Chirurgen und Chirurgen als auch betroffene Patientinnen und Patienten eine mögliche Gleichwertigkeit von NGU und chirurgischer Intervention (Equipose) in der konkreten Behandlungssituation sehen.

## **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 niedrigdosierter gepulster Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 21.09.2021 übermittelt wurde.

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

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

Es wurde eine Version 1.1 erstellt, die die folgenden Änderungen enthält:

- Abschnitt 2.3.2: Austausch zweier Referenzen und Schärfung der Beschreibung der Operationalisierung des in einer referenzierten Studie verwendeten Endpunkts Frakturheilung sowie redaktionelle Änderungen
- Abschnitt 4.2: Streichung der Herleitung der Fallzahlplanung über eine Studie zur Präferenzmessung sowie redaktionelle Änderungen

### **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 der Antragstellerin (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. 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 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 der Antragstellerin**

Die Angaben der AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Die AS benennt in den einschlägigen Abschnitten des Antrags als Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten bei denen traumatisch bedingte, das heißt nach einer Fraktur, Pseudarthrosen vorliegen (ausgenommen sind solche Knochenheilungsstörungen, die an Wirbelkörper und dem Schädel auftreten). Die Pseudarthrose ist dabei zeitlich definiert als gestörte bzw. ausbleibende Frakturheilung nach einem Zeitraum von  $\geq 6$  Monaten seit dem Frakturdatum und zum Frakturdatum muss eine den Standards entsprechende Erstbehandlung erfolgt sein“. Zudem müsse die Fraktur „angemessen stabilisiert und ausgerichtet“ sein und der verbleibende Frakturspalt dürfe „nicht größer als 10 mm“ sein (Abschnitt II.4, S. 16).

Darüber hinaus sieht die AS den Einsatz der Methode auch bei Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten als indiziert, bei denen „eine Vollnarkose und Operation zur chirurgischen Pseudarthrosetherapie ausgeschlossen ist“ (Abschnitt IV.1.7, S. 53) beziehungsweise dann, „wenn dem Patienten eine weitere Operation nicht zugemutet werden kann oder letztere keinen Erfolg verspricht“ (Abschnitt V.3, S. 62).

Laut AS gibt es keine bekannten Gegenanzeigen oder Kontraindikationen. „Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Personen mit unreifem Skelett und bei schwangeren oder stillenden Frauen, bei Patienten mit Herzschrittmacher, bei knochenkrebsbedingten Frakturen oder bei Patienten mit Durchblutungs- oder Blutgerinnungsstörungen“ fehlten jedoch bislang (Abschnitt IV.1.1a, S. 31).

#### **Intervention**

Die AS benennt als Intervention niedrigdosierten gepulsten Ultraschall (NGU). Die Methode sei bestimmt für die eigene häusliche Anwendung bei einer täglichen Behandlungsdauer von 20 Minuten (Abschnitt II.1, S. 6). „Dieses Ultraschallgerät sendet über die [...] mit dem System verbundene Sonde ein niedrigdosiertes, gepulstes Ultraschallsignal über Kontaktgel durch die Haut und das Weichteilgewebe zur Frakturstelle. [...] Das Ultraschallsignal (mechanische Druckwelle) ruft eine biologische Reaktion auf zellulärer Ebene hervor. Es aktiviert Mechanorezeptoren auf der Zelloberfläche [...] und setzt damit eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang. Die Kaskade verstärkt die Hochregulierung von Genen sowie die Expression von Proteinen und Wachstumsfaktoren, die für die Knochenheilung wichtig sind. [...]“ (Abschnitt II.1a, S. 6).

Als „optimale Behandlungsdauer“ für das beantragte Anwendungsgebiet benennt die AS 250 Tage. Nach 120 Behandlungstagen solle eine Röntgenkontrolle als Heilverlaufskontrolle

durchgeführt werden (Abschnitt II.1c, S. 8), welche richtungsweisend für ein Fortsetzen der Behandlung sei. Als weitere wichtige Schlüsselfaktoren für den Behandlungserfolg (neben Frakturstabilität, Größe des Frakturspalts und Behandlungsdauer) zählt die AS die korrekte Platzierung der Sonde über der Frakturstelle auf (Abschnitt II.1c, S. 8). Zusätzlich führt die AS an, dass die „Einhaltung der Compliance [...] essenziell“ sei für den Erfolg der Behandlung. Dazu würde das Ultraschallgerät die Therapieanwendungen dokumentieren und so eine „Nachvollziehbarkeit und Beurteilungsfähigkeit des Behandlungserfolges“ zulassen (Abschnitt II.1c, S. 9).

Das eingereichte CE-Zertifikat des Geräts bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts ohne die Erwähnung eines Anwendungsgebiets [2]. Den Ausführungen der AS folgend existieren neben dem antragsgegenständlichen Medizinprodukt vergleichbare Produkte mit CE-Kennzeichnung von Mitbewerbern zur Methode des NGU (Abschnitt III.1, S. 25).

### **Vergleichsintervention**

Als „etablierte Vergleichsintervention“ nennt die AS in den einschlägigen Abschnitten des Antrags die chirurgische Intervention (Operation bzw. Re-Osteosynthese), die der „goldene Standard“ sei (Abschnitt II.1, S. 10; IV.1.1b, S. 31; V.3, S. 62). Weitere Verfahren wie die extrakorporale Stoßwellentherapie würden nicht im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen und seien somit „nicht als Alternative heranziehbar“ (Abschnitt II.1, S. 10).

Auch im Zusammenhang mit der Erprobungsstudie führt die AS zunächst aus, als etablierte Vergleichsintervention existiere zum NGU lediglich die chirurgische Intervention (Abschnitt V.3, S. 62). Weiter jedoch heißt es, eine Behandlung mit NGU solle insbesondere dann angewendet werden, „wenn dem Patienten eine weitere Operation nicht zugemutet werden kann oder letztere keinen Erfolg verspricht“. Daher scheidet ein Vergleich der chirurgischen Intervention mit einer Behandlung mit NGU aus (Abschnitt V.3, S. 62). Im Rahmen der Formulierung der Studienhypothese benennt die AS dann, dass „das Ergebnis [der Studie ...] die Überlegenheit der Heilung der aktiven Gruppe im Vergleich zu den Patienten, die mit dem Placebo-Gerät behandelt wurden,“ aufzeigen solle (Abschnitt V.4, S. 64).

### **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

Die AS benennt als zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen die vollständige Wiederherstellung der Funktion des zuvor gebrochenen Knochens bei nicht invasivem Charakter der Methode. Durch die Behandlung mit NGU ließen sich „Operationen bzw. Re-Osteosynthesen und eine damit einhergehende (Re-)Hospitalisierung“ vermeiden und zudem ließen sich „etwaige[r] Folgeerkrankungen und Nebenwirkungen, wie z. B. Infektionen, Wundheilungsstörungen etc., in Folge von invasiven Interventionen“ vermeiden bzw. reduzieren (Abschnitt II.2, S. 10f). Neben Ergebnissen, die dem Endpunkt Frakturheilung zugeordnet werden können (Abschnitt IV.1.4, S. 33ff, Abschnitt IV.1.5, S. 45ff, Anlage 9),

extrahiert die AS zudem Ergebnisse unerwünschter Ereignisse (Abschnitt IV.1.4, S. 33ff) und knochenhistologischer Messungen (Abschnitt IV.1.5, S. 49ff).

## **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

### **Anwendungsgebiet**

Den Ausführungen der AS zum Anwendungsgebiet kann gefolgt werden. Die Definition der AS für Pseudarthrose als gestörte bzw. ausbleibende Frakturheilung, zeitlich definiert für einen Zeitraum von  $\geq 6$  Monaten seit dem Frakturdatum, spiegelt sich in der Literatur [3,4] wieder. Durch die Festlegung des Zeitraums auf  $\geq 6$  Monate ist der Fokus des NGU auf Pseudarthrosen (englisch: „non unions“) gerichtet und kann so von verzögerter Knochenheilung (englisch: „delayed union“, Frakturalter  $< 6$  Monate) abgegrenzt werden. Zusätzlich führt die AS Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen auf, bei denen eine Vollnarkose und / oder eine chirurgische Intervention ausgeschlossen sind. Diese Patientengruppe ist Bestandteil des Anwendungsgebiets, stellt jedoch nach klinischer Einschätzung nur einen sehr geringen Anteil in der Versorgung von Pseudarthrosen dar und steht daher nicht im Fokus dieser Bewertung. Die antragsgegenständliche Population ist von der Gebrauchsanweisung umfasst.

### **Intervention**

Die Beschreibung der Intervention durch die AS ist nachvollziehbar. Als Kernmerkmal der Methode NGU wird das Aussenden niedrigdosierter gepulster Ultraschallwellen unter Verwendung von Kontaktgel auf die betroffene Frakturstelle gesehen, welches in täglicher Anwendung über mehrere Monate erfolgt und eine Kaskade von für die Knochenreparatur erforderlichen Prozessen initiiert.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Die von der AS genannte chirurgische Intervention stellt den aktuellen Stand der Versorgung für das antragsgegenständliche Gesamtkollektiv dar und ist somit als relevante Vergleichsintervention in der vorliegenden Bewertung zu betrachten. Wie bereits im Kommentar zum Anwendungsgebiet dargelegt, stellen diejenigen Patientinnen und Patienten mit absoluter Kontraindikation für eine (erneute) chirurgische Intervention eine sehr geringe Teilmenge des Gesamtkollektivs dar und stehen somit nicht im Fokus der vorliegenden Bewertung. Daher kann auch dem von der AS im Zusammenhang mit der Erprobungsstudie vorgeschlagenen Vergleich mit einem Placebo-Gerät nicht gefolgt werden.

### **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

Den Angaben der AS folgend sind folgende Endpunkte als bewertungsrelevant zu betrachten: Frakturheilung, Vermeidung von (Re-)Operationen bzw. Re-Osteosynthesen, (Re-)Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse (bspw. Infektionen und Wundheilungsstörungen). Der bewertungsrelevante Endpunkt Frakturheilung wurde in den eingereichten Studien unterschiedlich operationalisiert. Eine Art der Operationalisierung stellte die alleinige röntgenologische Bestätigung der Frakturheilung dar. Eine andere Art der Operationalisierung stellte eine Kombination aus röntgenologischer und klinischer Bestätigung der Frakturheilung

dar. Für die vorliegende Bewertung des Potenzials wurden beide Operationalisierungen herangezogen. Darüber hinaus wurden neben den genannten Endpunkten insbesondere Refrakturen, Schmerzen, die Aktivität des täglichen Lebens und gesundheitsbezogene Lebensqualität als bewertungsrelevant erachtet.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.2 und IV.1.3 bzw. Anlagen 9 und 10) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

### **2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken**

#### **2.2.1.1 Darlegung der Antragstellerin**

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

#### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Es ist fraglich, ob die Suchen in MEDLINE und in der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat die AS in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Human“ eingeschränkt (siehe Table 1 in Anlage 9: Clinical data from literature). Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen konnten beispielsweise dadurch von der AS nicht identifiziert werden [5], wie etwa die im Antrag unter „Liste der gefundenen Studien“ aufgeführte Publikation Bawale 2020 [6]. Weiter wurde in der Suche der AS keine ausreichende Variation von Freitextbegriffen und Schlagwörtern berücksichtigt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden wurden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind.

### **2.2.2 Suche in Studienregistern**

#### **2.2.2.1 Darlegung der Antragstellerin**

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

#### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Es ist fraglich, ob die Suche im ICTRP Search Portal und im ISRCTN Registry in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wurde in der Suche der AS keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention berücksichtigt [7]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden wurden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind.

Zudem fehlt eine eindeutige Darstellung der Suchstrategien. So bleibt unklar, ob die AS in der Basic oder Advanced Search bzw. in welchen Suchfeldern die AS ihre Suchen durchgeführt hat. Darüber hinaus stellt die AS in der Anlage 10: GBA Clinical Trials Search in der „Liste

der gefundenen Studien“ die Studien nur anhand des Titels dar und nicht mithilfe eindeutiger Identifier, wie die NCT Nummer. Dadurch konnte 1 Studie nicht eindeutig identifiziert werden. Eine Prüfung der Informationsbeschaffung war deshalb nicht abschließend möglich.

### **2.2.3 Studienselektion**

#### **2.2.3.1 Darlegung der Antragstellerin**

Die AS verweist in Abschnitt IV.1.2 auf Anlage 9 („Lit Review“, Abschnitt IV.1.2, S. 31), die dem Antrag beigelegt worden ist und legt dort das Vorgehen der Studienselektion für die Treffer der bibliografischen Recherche dar. Für das Vorgehen der Studienselektion für die Treffer in Studienregistern verweist die AS auf Anlage 10 („G-BA Clinical Trials Search“, Abschnitt IV.1.3, S. 32), die ebenfalls dem Antrag beigelegt worden ist.

#### **2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die vorgenommene Studienselektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche ist grundsätzlich nachvollziehbar.

Die Studienselektion der Treffer aus Studienregistern erscheint dagegen inkonsistent. Für alle 11 identifizierten Einträge wird durch die AS eine nicht für die vorliegende Fragestellung relevante Population kommentiert (bspw. „fresh fractures not nonunion“ bzw. „fracture less than 6 months“, Anlage 10), was als Angabe von Ausschlussgründen interpretiert wird. Möglicherweise erfolgten deshalb in der einschlägigen Tabelle im Antragsformular keine Einträge (Abschnitt IV, S. 43f). Dennoch werden in der Anlage 10 fünf Einträge in die „Liste der gefundenen Studien“ aufgenommen (1 Eintrag bei „abgeschlossene Studien“, 2 Einträge bei „laufende Studien“ und 2 Einträge bei „abgebrochene Studien“). Nach welchen Kriterien und aus welchen Gründen diese Einträge erfolgten, ist nicht nachvollziehbar. Für die vorliegende Bewertung wird davon ausgegangen, dass für die AS keine der in Anlage 10 berichteten Studien für die vorliegende Fragestellung tatsächlich relevant ist.

### **2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der oben beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sind nicht sensitiv genug.
- In Studienregistern fehlt eine eindeutige Darstellung der Suchstrategien sowie Studienbenennung.
- Die Studienselektion der Ergebnisse aus Studienregistern ist nicht nachvollziehbar.

## **2.3 Studienliste**

### **2.3.1 Darlegung der Antragstellerin**

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

## **Studienpool**

Die AS verweist in Abschnitt II.2 mit Hinweis auf Anlage 9 auf eine selbst erstellte „beigefügte systematische Übersichtsarbeit“, die „den aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand zur Therapie mittels [NGU] bei Frakturen mit Pseudarthrosen“ zusammenfasse. „Die Übersichtsarbeit identifizierte [...] 19 Studien, die die Behandlung von 5033 Pseudarthrosen mit [...] NGU umfassten“. Insgesamt beinhalte diese Übersichtsarbeit Ergebnisse der Behandlung von Pseudarthrosen mit NGU bei 5026 Frakturen, „die anhand der klinischen oder radiologischen Heilung als Ergebnismessung bewertet wurden“ (Abschnitt II.2, S. 12).

Die Studienliste enthält alle in der Übersichtsarbeit enthaltenen 19 Publikationen zu abgeschlossenen Studien [6,8-25]. Hiervon wurden 18 Publikationen bzw. Studien als nicht randomisiert klassifiziert (Ausnahme: Rutten 2008 [23]). Die Übersichtsarbeit selbst wird nicht genannt.

Die AS gibt keine relevanten geplanten, laufenden oder abgebrochenen Studien an (Abschnitt IV.1.4, S. 33f).

## **Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit**

Die AS gibt für ihre eigene Übersichtsarbeit keine Evidenzstufe oder Ergebnissicherheit an.

Laut AS sind in allen in dieser Übersichtsarbeit verwendeten Studien Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen eingeschlossen worden (Abschnitt IV.1.4, S. 33-43). Die Studien sind der AS zufolge in England, den USA, Japan, Frankreich, den Niederlanden, Österreich, Israel, Italien und Deutschland zwischen 1994 und 2019 durchgeführt worden. Dabei liege die Anzahl eingeschlossener Frakturen zwischen N = 14 und N = 4999. Die AS benennt als Intervention für alle Studien die Anwendung des NGU und als erhobene Endpunkte die Frakturheilung und unerwünschte Ereignisse (Abschnitt IV.1.4) mit Ausnahme von Rutten 2008, in der die „Knochenbildung“ erhoben worden sei.

Bei der Studie Rutten 2008 [23] handelt es sich laut Angaben der AS um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT), die dem Evidenzlevel 1b zugeordnet werden könne. In dieser Studie sei die Zunahme des Knochenvolumens nach Osteotomie der Fibula untersucht, jedoch keine Frakturheilungsrate erhoben worden. Gemäß AS wurde der Effekt des NGU im Vergleich zu Placebo untersucht. Des Weiteren klassifiziert die AS die Studien Chaudhry 2019, Majeed 2019, Rutten 2007, Gebauer 2005, Mayr 2000 und Mayr 2002 als „prospektive vergleichende Kohortenstudien“ und ordnete ihnen jeweils das Evidenzlevel 2b zu. Bawale 2020, Watanabe 2013, Roussignol 2012, Hemery 2011, Nolte 2001 und Frankel-Mizuno 2002 klassifiziert die AS als „retrospektive Vergleichsstudien“ mit dem Evidenzlevel 3, während die übrigen Studien als Fallserien dem Evidenzlevel 4 einzuordnen seien (Abschnitt IV.1.4, S. 33ff).

Hinsichtlich der Ergebnissicherheit äußert sich die AS in Abschnitt IV.1.7, S. 53: „Die Ergebnissicherheit der Studien ist gegeben“.

## 2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

### Studienpool

Als Hauptbewertungsgrundlage wird die durch die AS erstellte Übersichtsarbeit herangezogen (Anlage 9), welche 1 RCT sowie 18 Publikationen zu 1-armigen Studien enthält und damit alle 19 Publikationen umfasst, die mit der zuvor beschriebenen Such- und Selektionsstrategie der AS identifiziert und von der AS auch in der Studienliste des Antrags aufgeführt wurden.

Für die Studie Rutten 2008 wurde kein Volltext der Studie eingereicht. Aufgrund der Angaben der AS und auch aufgrund der Angaben im frei verfügbaren Abstract zur Publikation der RCT Rutten 2008 [23] kann davon ausgegangen werden, dass diese Studie aus mehreren Gründen für die vorliegende Bewertung keine Relevanz hat: Die untersuchte Indikation ist die verzögerte Knochenheilung („delayed unions“), nicht die Pseudarthrose (Frakturalter  $\geq 6$  Monate). Der Ursprung der Knochenheilungsstörung ist eine Fibula-Osteotomie im Rahmen einer Tibiakopf-Umstellungsosteotomie, keine traumatische Fraktur. Die untersuchten Endpunkte beziehen sich auf histologische Parameter der Kallusbildung, deren Surrogatvalidität fraglich ist. Um die Wirksamkeit des NGU bezüglich der Frakturheilungsrate nachzuweisen, scheint die Studie mit einer Fallzahl von  $N = 14$  erkennbar zu klein.

### Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Im Folgenden werden die in der Übersichtsarbeit definierten Einschlusskriterien dargestellt sowie cursorisch deren Einhaltung bei Einschluss der Primärstudien. Damit werden gleichzeitig Studiencharakteristika sowie Evidenzstufe und Ergebnissicherheit der in der Übersichtsarbeit enthaltenen Primärstudien adressiert.

Alle in der Übersichtsarbeit der AS enthaltenen und für die vorliegende Bewertung herangezogenen Studien können entgegen der Einschätzung der AS als 1-armige Studien der Evidenzstufe 4 [1] zugeordnet werden und haben dadurch minimale Ergebnissicherheit.

Als wesentliches Einschlusskriterium der Übersichtsarbeit hatte die AS ein Frakturalter von mindestens 6 Monaten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten („skeletally mature“, Ausnahmen: Frakturen mit Pseudarthrosen des Schädels und der Wirbel) festgelegt. Dieses Kriterium war für die meisten der eingeschlossenen Studien auch nachvollziehbar erfüllt. Eine Ausnahme bildeten die Daten aus einem japanischen Register (Frankel-Mizuno 2002 [10]). Pseudarthrosen wurden hier definiert als Frakturen, die weitere Behandlung benötigen, um zu heilen. Aus der Publikation wurde nicht deutlich, ob und wenn ja wie viele der Frakturen tatsächlich Pseudarthrosen gemäß der geforderten Operationalisierung waren.

Ein Mindestzeitraum zwischen einer chirurgischen Intervention und dem Beginn einer Behandlung mit NGU legte die AS nicht fest. Bei einigen der Studien war nicht nachvollziehbar, welcher Zeitraum zwischen letzter chirurgischer Intervention und dem Behandlungsbeginn mit NGU jeweils eingehalten worden war (beispielsweise Pigozzi 2004, Frankel-Mizuno 2002 [10,19]).

Ein weiteres wesentliches Einschlusskriterium, die geforderte Behandlung mit NGU, war in allen eingeschlossenen Studien erfüllt.

Gemäß AS sollten in den Studien außerdem klinische Endpunkte („clinical findings“) berichtet worden sein. Es wurden Angaben zu wenigen Studien gemacht, dass keine unerwünschten Ereignisse gemeldet worden seien, und unsystematisch weitere Endpunkte berichtet. Der einzig systematisch berichtete Endpunkt in der Übersichtsarbeit ist der Endpunkt Frakturheilung. Dieser wurde in den eingeschlossenen Studien in den überwiegenden Fällen mit einer Kombination aus klinischer und röntgenologischer Untersuchung erhoben. Daneben wurden auch Studien eingeschlossen, in denen für die Bewertung der Frakturheilung ausschließlich röntgenologische Befunde herangezogen wurden (beispielsweise Elvey 2019 [9]). In einer weiteren Studie wurde keinerlei Operationalisierung der Frakturheilung berichtet (Romano 1999). Die Auswahl der dargestellten Ergebnisse zur Frakturheilung ist nicht vollständig nachvollziehbar. So werden beispielsweise Ergebnisse zur Frakturheilungsrate aus einem japanischen Register extrahiert, obwohl in der zugehörigen Publikation (Frankel-Mizuno 2002) Angaben zum Frakturalter fehlen. Unklar ist weiterhin, warum die Ergebnisse eines großen US-amerikanischen Herstellerregisters [10], welches die benannten Einschlusskriterien vollständig erfüllt, nicht in die Übersichtsarbeit eingeschlossen wurde. Stattdessen fand jedoch eine Teilpopulation [25] dieses Registers Verwendung, welche einen deutlich kürzeren Erhebungszeitraum umfasst sowie weitaus strengere Einschlusskriterien des Frakturalters aufweist.

Die Übersichtsarbeit weist die dargelegten methodischen Einschränkungen auf. Insgesamt erscheint sie dennoch geeignet, um die Frakturheilungsrate bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen nach traumatischer Fraktur abschätzen zu können.

## **2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien**

### **2.4.1 Darlegung der Antragstellerin**

Im Folgenden werden primär die in der Übersichtsarbeit der AS berichteten Ergebnisse dargelegt (Anlage 9):

#### **Frakturheilung**

Die AS berichtet in ihrer Übersichtsarbeit Ergebnisse zum Endpunkt Frakturheilung. Die gepoolte Frakturheilungsrate aller eingeschlossenen 1-armigen Studien für die Behandlung mit NGU betrage 87,7 % (Anlage 9, S. 12, Tabelle 4). Laut AS variierten die Frakturheilungsraten der Einzelstudien zwischen 53,8 % und 100 %. Dabei sei die gepoolte Frakturheilungsrate „unter Verwendung einer nicht-invasiven Behandlung [...] vergleichbar mit der Heilungsrate von 86 % bei Patienten mit operativ behandelten Pseudarthrosen, bei denen 1766 von 2041 behandelten Frakturen in einer ungefähren Heilungszeit von 200 Tagen ausheilten (Gebauer et al., 2005)“ (Abschnitt II.2, S. 12). Verfügbare Daten zur Zeit bis zur Frakturheilung bei Behandlung mit NGU lagen laut AS aus 15 eingeschlossene Studien vor. „Die Heilungszeiten lagen zwischen 98 und 219 Tagen, mit einem ungefähren gepoolten Durchschnitt von 158

Tagen“ (Abschnitt II.2, Anlage 9, S. 12). Insgesamt seien in die Auswertung 5026 Pseudarthrosen eingeflossen.

### **Weitere patientenrelevante Endpunkte**

Die Übersichtsarbeit der AS enthält in Tabelle 3 für 2 Studien narrative Ausführungen zu weiteren Endpunkten, operationalisiert durch „MOX-FQ, EQ-5D und VAS“ (Anlage 9, Tabelle 3; S. 5, Majeed 2019) sowie „pain or symptoms“ (Anlage 9, Tabelle 3; S. 4, Chaudry 2019). Diese Ausführungen werden auch in Abschnitt II.1, S. 12ff des Antragsformulars berichtet.

### **Unerwünschte Ereignisse**

In der Übersichtsarbeit der AS wird in Tabelle 3 unsystematisch für 3 Studien berichtet, dass keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten seien (Anlage 9). Dagegen berichtet die AS in Abschnitt IV.1.4 des Antragsformulars für alle eingeschlossenen Studien, dass „keine unerwünschten Ereignisse gemeldet“ worden seien (S. 33ff).

## **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

### **Frakturheilung**

Das in der Übersichtsarbeit der AS berichtete gepoolte Ergebnis scheint grundsätzlich geeignet, um die Frakturheilungsrate nach einer Behandlung mit NGU bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrose abschätzen zu können.

Die in die Übersichtsarbeit eingegangenen Ergebnisse der 1-armigen Studien sind jedoch nur bedingt aussagekräftig. Neben den in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Einschränkungen, die sich insbesondere auf die niedrige Evidenzstufe und den Umgang mit Einschlusskriterien bzw. der Selektion von Studienergebnissen beziehen, kommt noch der Aspekt der potenziellen Verletzung des ITT-Prinzips hinzu. Denn Patientinnen und Patienten, welche sich entweder nicht oder nur unvollständig an das Behandlungsprotokoll hielten (Non-Adhärenz) oder die Therapie abbrachen, wurden in der Auswertung häufig nicht berücksichtigt: Am Beispiel eines großen US-amerikanischen Herstellerregisters, berichtet in der Publikation Frankel-Mizuno 2002 [10], kann beobachtet werden, dass Patientinnen und Patienten, die eine Non-Adhärenz aufwiesen oder die Therapie abbrachen, nicht in die Auswertung der Frakturheilung eingingen. Eine Operationalisierung, ab wann bei einer Patientin oder einem Patienten eine Non-Adhärenz vorlag, wurde nicht berichtet. Diese Verletzung des ITT-Prinzips wurde auch in anderen Publikationen beschrieben (bspw. Nolte 2001, Bawale 2020). Aus der Publikation Frankel-Mizuno 2002 lässt sich entnehmen, dass somit Daten von Patientinnen und Patienten in einer Größenordnung von ungefähr 10 % der Gesamtstichprobe aufgrund von Non-Adhärenz oder Therapieabbruch nicht in die Auswertung eingingen.

Die in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen spezifischen Einschränkungen der Übersichtsarbeit und der darin eingeschlossenen Studien, gemeinsam mit einer grundsätzlichen Anfälligkeit von 1-armigen Studien für Verzerrungen aller Art sowie der dargelegten potenziellen Verletzung des ITT-Prinzips führen zu der Annahme, dass die tatsächliche Frakturheilungsrate nach

Behandlung mit NGU insgesamt niedriger liegen dürfte als die von der AS angegebene Rate von 87,7 %. In Summe der dargestellten Einschränkungen wird angenommen, dass die tatsächliche Frakturheilungsrate nach Behandlung mit NGU bei rund 75 % liegen könnte.

Die von der AS berichtete Frakturheilungsrate von 86 % nach chirurgischer Intervention ist nachvollziehbar.

### **Weitere patientenrelevanten Endpunkte**

Ergebnisse zu weiteren Endpunkten sind von der AS nur sporadisch und unsystematisch berichtet. Die eingereichten Volltexte zu den in der Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien wurden ergänzend kursorisch daraufhin überprüft, ob Ergebnisse zu relevanten Endpunkten darin enthalten waren, die die Schlussfolgerung der Potenzialbewertung relevant beeinflussen könnten. Dies war nicht der Fall.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Die Angaben der AS zu unerwünschten Ereignissen weisen Diskrepanzen auf zwischen der Darstellung in Abschnitt IV.1.4. des Antragsformulars und der Anlage 9. Nur auf 4 1-armige Studien (Gebauer 2005, Hemery 2011, Lerner 2004 und Romano 1999) trifft die Angabe nachvollziehbar zu, dass keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Intervention aufgetreten seien, da dies in den zugehörigen Publikationen jeweils explizit berichtet wird. In 1 weiteren 1-armigen Studien (Rutten 2007) wird berichtet, dass keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind. In allen anderen 1-armigen Studien werden unerwünschte Ereignisse nicht adressiert. Für diese bleibt somit unklar, ob es keine unerwünschten Ereignisse gab oder möglicherweise doch, diese aber nicht berichtet wurden. Für die vorliegende Bewertung erscheint die Annahme plausibel, dass Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse nicht in einem Umfang aufgetreten sein dürften, die die Schlussfolgerungen der Potenzialbewertung relevant beeinflussen.

## **2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials**

### **2.5.1 Darlegung der Antragstellerin**

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

Die AS bezieht sich auf „31 Referenzschreiben deutscher Ärzte“ (Anlage 13 und Anlage 14), die sich laut AS auf Aussagen aus den Publikationen bzw. Studien Nolte 2001, Zura 2015 und Schofer 2010 beziehen. Insgesamt sei der NGU eine „etablierte“ und „maximal komplikationsarme Methode“, für die aufgrund des „objektiv bestehenden Potentials“ eine Übernahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung [...] sowie privaten Krankenversicherung [...] erstrebenswert“ sei (Abschnitt IV.1.6, S. 52).

Darüber hinaus verweist die AS auf ein Empfehlungsschreiben des medizinischen Beirates der Berufsgenossenschaft Kliniken – Klinikverbundes (Anlage 15). Darin empfehle der

medizinische Beirat „bei einer Störung der Knochenbruchheilung eine [...] ergänzende Behandlung mit Ultraschall jeweils im Einzelfall dann einzusetzen, wenn ein andersartiges und insbesondere operatives Vorgehen nicht zwingend erforderlich ist“ (Abschnitt IV.1.6, S. 52).

## **2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Im Empfehlungsschreiben des medizinischen Beirates der Berufsgenossenschaft Kliniken – Klinikverbundes werden keine Studien genannt, sodass sich hieraus keine Konsequenz für die vorliegende Potenzialbewertung ergibt. Von 3 im Referenzschreiben deutscher Ärzte angeführten Studien werden die Daten aus Nolte 2011 und Zura 2015 bereits für die Bewertung des Potenzials im Rahmen der Übersichtsarbeit der AS herangezogen.

Die Studie Schofer 2010 [26] ist nicht in der Studienliste enthalten. In der multizentrischen, zwischen 2002 und 2005 in Deutschland durchgeführten RCT Schofer 2010 wurden 101 Patientinnen und Patienten mit verzögerter oder ausbleibender Knochenheilung einer traumatischen Tibiaschaftfraktur (Frakturalter  $\geq 4$  Monate) eingeschlossen. Damit handelt es sich zum einen um ein im Vergleich zur Potenzialbewertung weiter gefasstes Kollektiv. Zum anderen stellte der Vergleich mit einer Placebo-Behandlung nicht den für die vorliegende Potenzialbewertung angemessenen Komparator dar. Aus diesen Gründen wurde die Studie Schofer 2010 nicht für die vorliegende Potenzialbewertung herangezogen.

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

### **2.6.1 Darlegung der Antragstellerin**

Laut AS sei der NGU „eine wirksame Methode zur konservativen Behandlung von Frakturen mit Pseudarthrose (Frakturalter  $\geq 6$  Monate)“. Er sei eine „maximal komplikationsarme Methode“ mit „objektiv bestehende[m] Potential“ und es bestünden „keine bekannten Gegenanzeigen oder Kontraindikationen“ (Abschnitt IV.1.7, S. 53). Insgesamt könne „als Ergebnis der klinischen Bewertung [...] von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis [...] ausgegangen werden“ (Abschnitt III.4, S. 27). Die AS berichtet 1 Fall mit Hautirritationen / Infektionen (Abschnitt III.3, S. 27).

Die von der AS erstellte Übersichtsarbeit berücksichtige „den aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand zur Therapie mittels NGU“. Die gepoolte Frakturheilungsrate von 87,7 % unterstreiche die „Wirksamkeit [des NGU] auf Basis einer großen und vielfältigen Patientenkohorte“. Die Ergebnissicherheit der Studien sei gegeben (Abschnitt IV.1.7, S. 53).

Die Hauptvorteile des NGU gegenüber einem chirurgischen Ansatz seien, „dass das Verfahren nicht invasiv ist und es weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Operation gibt“ (Abschnitt IV.1.7, S. 53). Es bestehe keine Hospitalisierungsnotwendigkeit. Die AS verweist auf die Arbeit von Gebauer 2005, in der bei 2041 Patientinnen und Patienten eine

„Gesamtheilungsrate von 86 %“ nach einem chirurgischen Verfahren festgestellt worden sei (Abschnitt IV.1.7, S. 53).

## **2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Der Methode NGU bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen nach traumatischen Frakturen (Frakturalter  $\geq 6$  Monate) liegt aufgrund ihrer Nichtinvasivität ein therapieimmanenter Vorteil gegenüber der chirurgischen Intervention zugrunde, der sich darüber hinaus in mehreren patientenrelevanten Endpunkten wie Vermeidung von OP-assoziiertes Morbidität (z. B. Hospitalisierung) und Verringerung von unerwünschten Ereignissen (z. B. interventionsbedingten Infektionen und Wundheilungsstörungen) niederschlägt. Dieser Vorteil wird durch Ergebnisse insbesondere zum Endpunkt Frakturheilung, die den eingereichten Unterlagen entnommen werden konnten, nicht aufgehoben.

Zur Bewertung der Methode wurden primär die Ergebnisse der Übersichtsarbeit der AS herangezogen. Diese Übersichtsarbeit untersuchte anhand von 1-armigen Studien zur Behandlung mit NGU die Frakturheilung als zentralen Endpunkt.

In dieser Übersichtsarbeit zeigte sich bei Auswertung von 5026 Pseudarthrosen eine gepoolte Frakturheilungsrate nach Behandlung mit NGU von 87,7 % bei einer durchschnittlichen Zeit bis zur Heilung von 158 Tagen (Spanne: 95 bis 219 Tage, Datengrundlage: 1244 Pseudarthrosen). Diese Rate wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung nach unten (auf rund 75 %) korrigiert: Methodische Einschränkungen der Übersichtsarbeit einerseits sowie die minimale Ergebnissicherheit der darin eingeschlossenen Studien und die darin häufig anzufindende Verletzung des ITT-Prinzips wegen Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Non-Adhärenz bzw. Therapieabbruch andererseits, geben Anlass zu der Annahme, dass die tatsächliche Frakturheilungsrate nach Behandlung mit NGU niedriger liegen dürfte. Dennoch liegt diese konservativere Schätzung in einem Bereich ähnlich der Frakturheilungsrate nach chirurgischer Intervention. Diese Ergebnisse rechtfertigen die Annahme, dass der NGU im Hinblick auf die Frakturheilungsrate ungefähr gleichwertig bis geringfügig schlechter ist – bei gleichzeitigem therapieimmanentem Vorteil aufgrund von Nichtinvasivität. Ergebnisse bzw. Ausführungen zu weiteren Endpunkten sowie zu unerwünschten Ereignissen stehen dieser Annahme, soweit berichtet, nicht entgegen.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für den NGU bei Pseudarthrose ableiten.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden, weil die Ergebnisse aus Studien mit minimaler Ergebnissicherheit stammen. Für einen Nutznachweis sind Studien mit einer ausreichend hohen Ergebnissicherheit notwendig.

### 3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode NGU bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen nach traumatisch bedingter Fraktur und einem Frakturalter  $\geq 6$  Monaten.

Der Methode NGU liegt im Vergleich zur chirurgischen Intervention ein therapieimmanenter Vorteil aufgrund ihrer Nichtinvasivität zugrunde, der sich darüber hinaus in mehreren patientenrelevanten Endpunkten wie Vermeidung von OP-bedingter Morbidität und Verringerung von unerwünschten Ereignissen niederschlägt. In der vorliegenden Bewertung wurde geprüft, ob Ergebnisse zu anderen relevanten Endpunkten den bestehenden Vorteil aufheben können.

Zur Bewertung der Methode wurden primär die Ergebnisse der Übersichtsarbeit der AS herangezogen. Diese Übersichtsarbeit untersuchte anhand von 1-armigen Studien zur Behandlung mit NGU die Frakturheilung als zentralen Endpunkt. Eine wegen methodischen Einschränkungen vorgenommene konservativere Schätzung der Frakturheilungsrate liegt dennoch in einem Bereich ähnlich der Ergebnisse nach chirurgischer Intervention. Dies lässt die Annahme zu, dass der NGU im Vergleich zur chirurgischen Intervention hinsichtlich der Frakturheilungsrate ungefähr gleichwertig bis geringfügig schlechter ist. Ergebnisse bzw. Ausführungen zu weiteren Endpunkten sowie zu unerwünschten Ereignissen stehen dieser Annahme, soweit berichtet, nicht entgegen.

In der Gesamtschau lässt sich damit auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

## **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **4.1 Darlegung der Antragstellerin**

Die AS „hält grundsätzlich die gegebene Studienlage für ausreichend, um den Nachweis des Nutzens des NGU zu belegen“ (Abschnitt V.1, S. 59). Dennoch macht sie Vorschläge zu möglichen Erprobungsstudien, welche im Folgenden zusammenfassend dargestellt sind.

#### **Studientyp**

In erster Linie wird vorgeschlagen, „ein nationales Register für die Anwendung von NGU im Rahmen der angegebenen Indikation zur Bestätigung der Wirksamkeit der Methode bei der Behandlung der indizierten Erkrankung zu etablieren“. Es sollte gemäß Ausführungen der AS nicht „als Voraussetzung für die Anerkennung des NGU bei der Behandlung von Pseudarthrosen, sondern nachgelagert zur Bestätigung angewendet werden“ (Abschnitt V.1, S. 60).

Im Weiteren fährt die AS fort, dass im Falle der Notwendigkeit einer RCT, „um eine positive Bewertung der Methode durch den G-BA zu erhalten, [...] eine klinische Studie der Stufe 1 durchzuführen [wäre], die multizentrisch, randomisiert und placebokontrolliert ist“ (Abschnitt V.1, S. 60) und einer Überlegenheitsfragestellung nachgeht. Zudem sollte sie „mit angemessener Verblindung konzipiert und durchgeführt werden“ (Abschnitt V.4, S. 64).

#### **Zielpopulation**

Eingeschlossen werden sollen erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen nach Frakturen Pseudarthrosen vorliegen (ausgenommen sind solche Knochenheilungsstörungen, die an Wirbelkörper und Schädel auftreten). „Die Pseudarthrose ist dabei zeitlich definiert als gestörte bzw. ausbleibende Frakturheilung nach einem Zeitraum von  $\geq 6$  Monaten seit Frakturdatum und einer zum Frakturdatum den Standards entsprechenden Erstbehandlung“. Als Ausschlusskriterien nennt die AS unter anderem Herzschrittmacher, knochenkrebsbedingte und instabile Frakturen, Frakturspalt  $> 10$  mm, umfangreicher Knochenverlust oder Infektion an der Frakturstelle sowie eine Operation an der Fraktur innerhalb der letzten 4 Monate. Zudem müssen gemäß AS „röntgenologische Beurteilungen vor und zu Beginn der NGU Behandlung [...] zeigen, dass der Heilungsprozess der Fraktur nicht fortschreitet oder seit mindestens 3 Monaten vor der NGU Behandlung stoppte“. Ebenso muss gemäß Ausführungen der AS die Frakturlinie auf den Röntgenbildern deutlich sichtbar sein (Abschnitt V.2, S. 61).

#### **Intervention und Vergleichsintervention**

Den Angaben der AS in Abschnitt V ist zu entnehmen, dass die Prüfindervention eine Behandlung mit NGU darstellt. Die Intervention umfasst dabei eine tägliche 20-minütige Selbstanwendung durch die Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 250 Tagen oder weniger, wobei nach 120 Behandlungstagen eine Röntgenuntersuchung zur Heilverlaufkontrolle durchgeführt wird, die ggf. nach 250 Tagen wiederholt wird. Hierbei wird eine patientenindividuelle „Therapietreue-Rate (Compliance Rate) von 80 % oder mehr“ angesetzt (Abschnitt V.4, S. 64). Aus dem Abschnitt zur Studienhypothese ist zudem zu

entnehmen, dass die Behandlung mit NGU „zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung“ durchzuführen sei (Abschnitt V.4, S. 63).

Zur Vergleichsintervention führt die AS in Abschnitt V.3 aus, dass „als etablierte Vergleichsintervention [...] zum NGU lediglich die chirurgische Intervention“ existiere. Da der AS zufolge eine Behandlung mit NGU aber „in der Mehrzahl der Fälle erst nach einem Scheitern der chirurgischen Intervention eingesetzt werden“ solle, „nämlich insbesondere dann, wenn dem Patienten eine weitere Operation nicht zugemutet werden kann oder letztere keinen Erfolg verspricht“, scheidet ein Vergleich der chirurgischen Intervention mit einer Behandlung mit NGU aus (Abschnitt V.3, S. 62). Ferner führt die AS aus, dass Studien dazu übergegangen seien, „die Methode mit sich selbst zu vergleichen“ und als Studiendesign entsprechend „Self-Pairing“ anwenden würden (Abschnitt V.3, S. 63). Eine erkennbare Benennung der Vergleichsintervention durch die AS folgt in Abschnitt V.4 im Rahmen der Formulierung der Studienhypothese, in dem sie als Vergleichsintervention „eine alleinige konservative Standardbehandlung“ benennt. Ferner ergänzt die AS, dass „das Ergebnis [der Studie] ... die Überlegenheit der Heilung der aktiven Gruppe im Vergleich zu den Patienten, die mit dem Placebo-Gerät behandelt wurden,“ aufzeigen solle (Abschnitt V.4, S. 64).

### **Studienziel und Endpunkte**

Als Studienziel wird von der AS die Beantwortung der Frage benannt, ob eine Behandlung mit NGU zusätzlich zur konservativen Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrose „besser geeignet ist, die Funktionalität der betroffenen Extremität wieder herzustellen als eine alleinige konservative Standardbehandlung (Überlegenheitsfragestellung)“ (Abschnitt V.4, S. 63f). Dies wird ergänzt durch die Information, dass die Behandlung mit NGU eine Frakturheilung erzielen solle, „ohne dass es weiterer chirurgischer Interventionen bedarf“, wodurch für die Patientinnen und Patienten die Risiken einer Operation entfallen würden (Abschnitt V.4, S. 63).

Als Endpunkt wird die Frakturheilung nach Ablauf von 250 Behandlungseinheiten, sprich 250 Tagen, genannt. Die Definition der AS zur Frakturheilung umfasst sowohl eine klinische („keine Rötung, keine Schmerzen und keine Bewegung der Fragmente bei Belastung“) als auch eine röntgenologische Bewertung (Abschnitt V.4, S. 64).

### **Fallzahl- und Studienplanung**

Geplant ist gemäß den Angaben in Abschnitt V.4 eine multizentrische RCT. Angaben zur Fallzahl sowie zu einzubindenden Studienzentren werden von der AS nicht gemacht. Es wird lediglich darauf verwiesen, dass „die Studienteilnehmer [...] aus den ausgewiesenen auf Pseudarthrosen spezialisierten Kliniken rekrutiert werden [können], z. B. aus den BG Kliniken, in denen die Methode bei Patienten nach den oben angegebenen Kriterien bereits jetzt vielfach eingesetzt wird“ (Abschnitt V.2, S. 62).

## 4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden werden die von der AS vorgeschlagenen Studien in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

### Studientyp

Der in erster Linie von der AS vorgeschlagene Studientyp eines nationalen Registers „zur Bestätigung der Wirksamkeit der Methode“ (Abschnitt V.1, S. 60), wird verworfen, da die vorliegende Bewertung ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, aber nicht den Nachweis eines Nutzens zeigt.

Das im Weiteren von der AS gewählte Studiendesign einer RCT, „um eine positive Bewertung der Methode durch den G-BA zu erhalten“ (Abschnitt V.1, S. 60), ist nachvollziehbar und sinnvoll. Eine Verblindung scheint entgegen dem Vorschlag der AS weder für die Behandelnden noch für die Patientinnen und Patienten und Endpunkterhebenden zu gelingen, da entgegen dem von der AS vorgeschlagenen Komparator eine chirurgische Intervention empfohlen wird (siehe unten).

### Zielpopulation

In die Studie sollten, den Angaben der AS folgend, erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen nach Frakturen Pseudarthrosen vorliegen (zeitlich definiert für einen Zeitraum von  $\geq 6$  Monaten seit dem Frakturdatum). Auszuschließen sind Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrosen, die an Wirbelkörper und Schädel auftreten. Des Weiteren sind Patientinnen und Patienten mit instabilen Frakturen, Frakturspalt  $> 10$  mm, Infektion an der Frakturstelle sowie einer Operation an der Fraktur innerhalb der letzten 4 Monate auszuschließen. Auch die weiteren von der AS benannten Ausschlusskriterien erscheinen plausibel. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

### Prüfintervention

In der Prüfgruppe erfolgt, den Angaben der AS folgend, eine tägliche 20-minütige Behandlung mit NGU – angewendet durch die Patientinnen und Patienten – über einen Zeitraum von bis zu 250 Tagen. Eine Adhärenz-Rate von  $\geq 80$  %, wie von der AS benannt, ist anzustreben. Von einem Ausschluss von Patientinnen und Patienten aufgrund niedrigerer Adhärenz ist aber abzusehen, denn die Auswertung sollte nach dem ITT-Prinzip erfolgen. Der Einfluss der Adhärenz auf die Studienergebnisse sollte lediglich zusätzlich geprüft werden.

### Angemessene Vergleichsintervention(en)

Zu der von der AS aufgeführten Vergleichsintervention ist Folgendes zu kommentieren:

Der Hauptgrund, der von der AS gegen die Verwendung der chirurgischen Intervention als „etablierte Vergleichsintervention“ (Abschnitt V.3, S. 62) angeführt wird, ist nicht nachvollziehbar. Denn bei dem diesbezüglich von der AS beschriebenen Kollektiv, dem „eine

weitere Operation nicht zugemutet werden kann oder [...] keinen Erfolg verspricht“ (Abschnitt V.3, S. 62), handelt es sich nach klinischer Erfahrung um einen sehr kleinen Teil der Patientinnen und Patienten. Für die Behandlung mit NGU wird aber ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für das Gesamtkollektiv der antragsgegenständlichen Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrose abgeleitet. Auch beschreibt die AS als zentrale Zielpopulation der Erprobungsstudie das antragsgegenständliche Gesamtkollektiv. Aus diesem Grund sollte auch der Komparator für das Gesamtkollektiv gewählt werden.

Der chirurgischen Intervention werden je nach Lokalisation der Fraktur und Operationsverfahren Frakturheilungsraten zwischen 68 % und 96 % zugesprochen, wobei die Frakturheilungsrate im Durchschnitt bei 86 % liegt [11]. Die Spontanheilungsraten hingegen betragen laut AS bis zu 5 % (Abschnitt V.1, S. 59). Entsprechend wäre eine Behandlung mit einem Placebo-Gerät bzw. eine alleinige konservative Behandlung, wie von der AS vorgeschlagen, als Komparator in einer RCT unangemessen (und wurde auch schon von einer deutschen Ethikkommission abgelehnt [17]). Entgegen dem von der AS vorgeschlagenen Vergleich mit einer alleinigen konservativen Standardversorgung bzw. dem Vergleich mit einem Placebo-Gerät ist daher als Vergleichsintervention die chirurgische Intervention einzusetzen. Das jeweils anzuwendende Operationsverfahren (z. B. Anfrischung der Frakturrenden, Plattenosteosynthese, Marknagelosteosynthese, Fixateur externe, ggf. mit autologer Spongiosatransplantation) richtet sich nach der individuellen Situation.

### **Studienplanung**

In Konsequenz der Empfehlung, eine andere als die von der AS vorgeschlagene Vergleichsintervention zu wählen, wird für die Erprobungsstudie auch ein anderes Studienziel empfohlen, als die von der AS vorgeschlagene Überlegenheitsfragestellung hinsichtlich des Vergleichs einer Behandlung mit NGU mit einer konservativen (bzw. Placebo-)Behandlung. Die im Weiteren vorgeschlagenen Eckpunkte der Erprobungsstudie weichen aus diesem Grund von den Angaben der AS ab.

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrose eine Behandlung mit NGU im Vergleich zur chirurgischen Intervention eine unter Berücksichtigung der Nichtinvasivität des NGU nicht relevant geringere Frakturheilungsrate bietet (Nichtunterlegenheitsfragestellung).

Ein Vorteil des NGU ergibt sich bereits aufgrund der Nichtinvasivität, der sich darüber hinaus in mehreren patientenrelevanten Endpunkten wie Vermeidung von behandlungsassoziiertes Morbidität und Verringerung von unerwünschten Ereignissen niederschlägt.

Als primärer Endpunkt wird die Frakturheilung vorgeschlagen; diese sollte so definiert sein, dass das betroffene Körperteil funktionell wieder eingesetzt werden kann. Dazu sollte im Anschluss an eine röntgenologische Befundung das Funktionsniveau des Körperteils mittels eines validen Instruments erfasst werden. Die genaue Operationalisierung des Endpunkts ist im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

Die (Nach-)Beobachtung sollte mindestens einen Zeitraum von 1 Jahr ab Beginn der Therapie umfassen.

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- 1) Endpunkte zur Morbidität, einschließlich:
  - Vermeidung von Operationen bzw. Re-Osteosynthesen und (Re-)Hospitalisierungen
  - Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels eines validierten Instruments zu messen)
  - Refrakturen
  - Schmerzen
- 2) die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen), einschließlich:
  - Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben (mittels eines validierten Instruments zu messen)
- 3) unerwünschte Ereignisse (UEs), insbesondere:
  - Infektionen und Wundheilungsstörungen

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung (bspw. Physiotherapie) oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen.

- Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden.
- Eine stratifizierte Randomisierung (z. B. nach der Lokalisation der Fraktur) ist in Erwägung zu ziehen.
- Zur Beantwortung der Fragestellung wird ein Rekrutierungszeitraum von 2 Jahren und eine Mindest(nach)beobachtungszeit von 1 Jahr ab Beginn der Therapie vorgeschlagen.

Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Hinsichtlich der Nichtunterlegenheitsfragestellung ist es schwierig, begründete Annahmen dazu zu machen, um wie viel geringer die Frakturheilungsrate unter NGU aus Sicht der Patientinnen und Patienten akzeptabel erscheint, um durch die potenzielle Vermeidung von (Re-)Operationen und die damit weiteren verbundenen mutmaßlichen Vorteile aufgewogen zu werden.

Für die Fallzahlplanung wird im Folgenden angenommen, dass nach NGU die Frakturheilungsrate im Vergleich zur Operation maximal um 25 Prozentpunkte geringer sein

darf. Diese Annahme ist gerechtfertigt, da die Frakturheilungsrate für die chirurgische Intervention im Mittel ca. 86% beträgt (Spanne zwischen 68 % und 96 %) (siehe Abschnitt 4.1). Unter Berücksichtigung der 25 Prozentpunkte ergibt sich eine Frakturheilungsrate unter NGU von 60 %. Dieser Wert liegt in der von der AS berichteten Spanne zwischen 53,8 % und 100 % für den NGU und ist als untere Grenze der Frakturheilungsrate des NGU zu verstehen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine Spontanheilung nahezu ausgeschlossen ist und laut AS bei höchstens 5 % liegt (Abschnitt V.1, S. 59). Die beschriebene Annahme dient der Skizzierung der benötigten Fallzahl. In der Planung einer Erprobungsstudie ist eine gewählte Schwelle näher zu begründen.

Basierend auf Daten zur Frakturheilungsrate von 86 % nach Operation [11] und von rund 75 % nach NGU (siehe Abschnitt 4.1) ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 % einseitig, Power 90 %) rechnerisch eine Fallzahl von ca. 350 Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind. Damit liegt die Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie.

Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie nach etwa 4 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Für die Studie sind Genehmigungen durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) / des Bundesamts für Strahlenschutz zu prüfen.

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

### **Studienkosten**

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 350 Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von etwa 1,9 Millionen € 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 mit folgenden Herausforderungen möglich.

Zentral für den Erfolg der Studie wird sein, wie oft sowohl Chirurginnen und Chirurgen als auch betroffene Patientinnen und Patienten eine mögliche Gleichwertigkeit von NGU und chirurgischer Intervention (Equipoise) in der konkreten Behandlungssituation sehen. Wie bereits dargestellt, kann die nicht operative Behandlung aus Patientensicht eine sinnvolle Therapiealternative zur Operation darstellen, selbst wenn das Risiko für ein Ausbleiben der Frakturheilung höher liegt. Demnach wäre zumindest ein geringer, aber dennoch nicht vernachlässigbarer Anteil der Patientinnen und Patienten mit Pseudarthrose bereit, eine NGU-Behandlung zu versuchen, wenn die Chance auf einen Therapieerfolg bei über 60 % (= gerundete Differenz: 86 % abzüglich 25 %) liegt. Erwartbar hängt diese Bereitschaft davon ab, welche Art von Operation und osteosynthetischer Versorgung (Marknagelung, Plattenosteosynthese, Fixateur externe) geplant ist, wie hoch das allgemeine Operationsrisiko eingeschätzt wird, und wie klar die Notwendigkeit einer weiteren Operation (zur späteren Entfernung des eingebrachten Osteosynthesematerials) ist.

In der ärztlichen Einschätzung beider Therapieverfahren sollten dieselben Überlegungen und Abwägungen ebenfalls dazu führen, dass eine Equipoise im Einzelfall vorhanden ist, sodass eine Randomisierung angemessen erscheint. Zwar ist bekannt, dass Chirurginnen und Chirurgen bislang eine operative Behandlung von Pseudarthrosen mehrheitlich bevorzugen [27], die Studien von Mayr et al. [16,17] zeigen aber, dass zunehmend auch deutsche Kliniken den NGU in größerer Breite anwenden wollen. In der Erprobung wird es wichtig sein, Fehlanreize, die eine operative Behandlung begünstigen, zu vermeiden. Auch sollte die Aufklärung potenzieller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer möglichst zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem noch keine Vorentscheidung hinsichtlich der Behandlung getroffen wurde.

Da jährlich in Deutschland etwa 15 000 Fälle von Pseudarthrose behandelt werden, von denen ca. ein Drittel für eine Behandlung mit NGU geeignet ist [28], sollte grundsätzlich eine ausreichend große Zahl von Patientinnen und Patienten für eine Erprobungsstudie rekrutiert werden können, selbst wenn ein erheblicher Anteil dieser Personen eine Standardbehandlung mittels Operation klar präferiert und sich daher nicht randomisieren lassen möchte.

Aufgrund der Selbstanwendung des NGU durch die Patientinnen und Patienten im häuslichen Kontext wird die Anwenderschulung zum korrekten Umgang mit dem Medizinprodukt wichtig für den Erfolg der Erprobungsstudie sein.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bioventus. EXOGEN Ultrasound Bone Healing System; declaration of conformity [unveröffentlicht]. 2020.
3. Everding J, Stolberg-Stolberg J, Roßlenbroich S et al. Möglichkeiten der nicht operativen Behandlung von Pseudarthrosen. *OP-Journal* 2019; 35(3): 252-261. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0899-0068>.
4. Thormann U, Hentsch S. Pseudarthrose [online]. 2017 [Zugriff: 21.10.2021]. URL: <https://www.pschyrembel.de/Pseudarthrose/K0HWL>.
5. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. *Intern Med J* 2010; 40(1): 88-89. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02126.x>.
6. Bawale R, Segmeister M, Sinha S et al. Experience of an isolated use of low-intensity pulsed ultrasound therapy on fracture healing in established non-unions: a prospective case series. *J Ultrasound* 2021; 24(3): 249-252. <https://dx.doi.org/10.1007/s40477-020-00464-9>.
7. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
8. Chaudhry S, Rajan R, Rubin S et al. Low intensity pulsed ultrasound (Lipus) as a non-surgical cost effective method of managing atrophic non-union. *J Orthop Surg Rehabil* 2019; 3(1): 1-5.
9. Elvey MH, Miller R, Khor KS et al. The use of low-intensity pulsed ultrasound in hand and wrist nonunions. *J Plast Surg Hand Surg* 2020; 54(2): 101-106. <https://dx.doi.org/10.1080/2000656x.2019.1693393>.
10. Frankel VH, Mizuno K. Management of non-union with pulsed low-intensity ultrasound therapy--international results. *Surg Technol Int* 2002; 10: 195-200.
11. Gebauer D, Mayr E, Orthner E et al. Low-intensity pulsed ultrasound: effects on nonunions. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31(10): 1391-1402. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2005.06.002>.
12. Hemery X, Ohl X, Saddiki R et al. Low-intensity pulsed ultrasound for non-union treatment: a 14-case series evaluation. *Orthop Traumatol Surg Res* 2011; 97(1): 51-57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2010.09.016>.
13. Jingushi S, Mizuno K, Matsushita T et al. Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures. *J Orthop Sci* 2007; 12(1): 35-41. <https://dx.doi.org/10.1007/s00776-006-1080-3>.

14. Lerner A, Stein H, Soudry M. Compound high-energy limb fractures with delayed union: our experience with adjuvant ultrasound stimulation (exogen). *Ultrasonics* 2004; 42(1-9): 915-917. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ultras.2003.11.014>.
15. Majeed H, Karim T, Davenport J et al. Clinical and patient-reported outcomes following Low Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS, Exogen) for established post-traumatic and post-surgical nonunion in the foot and ankle. *Foot Ankle Surg* 2020; 26(4): 405-411. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fas.2019.05.009>.
16. Mayr E, Frankel V, Rüter A. Ultrasound--an alternative healing method for nonunions? *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120(1-2): 1-8. <https://dx.doi.org/10.1007/pl00021234>.
17. Mayr E, Möckl C, Lenich A et al. [Is low intensity ultrasound effective in treatment of disorders of fracture healing?]. *Unfallchirurg* 2002; 105(2): 108-115. <https://dx.doi.org/10.1007/s001130100301>.
18. Nolte PA, van der Krans A, Patka P et al. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. *J Trauma* 2001; 51(4): 693-702; discussion 702-693. <https://dx.doi.org/10.1097/00005373-200110000-00012>.
19. Pigozzi F, Moneta MR, Giombini A et al. Low-intensity pulsed ultrasound in the conservative treatment of pseudoarthrosis. *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44(2): 173-178.
20. Romano C, Messina JC, E. M. Low-intensity, pulsed ultrasound for the treatment of septic pseudoarthrosis. Translated from the Italian original in *Quaderni di Infezioni Osteoarticolari, Proceedings of the 18th Congress of EBJIS combined with Congress of GISTIO*. [unveröffentlicht]. 1999. 18th Annual meeting of the European Bone & Joint Infection Society; 24.-27.03.1999, Cortina d'Ampezzo, Italien.
21. Roussignol X, Currey C, Duparc F et al. Indications and results for the Exogen™ ultrasound system in the management of non-union: a 59-case pilot study. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012; 98(2): 206-213. <https://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2011.10.011>.
22. Rutten S, Nolte PA, Guit GL et al. Use of low-intensity pulsed ultrasound for posttraumatic nonunions of the tibia: a review of patients treated in the Netherlands. *J Trauma* 2007; 62(4): 902-908. <https://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000238663.33796.fb>.
23. Rutten S, Nolte PA, Korstjens CM et al. Low-intensity pulsed ultrasound increases bone volume, osteoid thickness and mineral apposition rate in the area of fracture healing in patients with a delayed union of the osteotomized fibula. *Bone* 2008; 43(2): 348-354. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.04.010>.
24. Watanabe Y, Arai Y, Takenaka N et al. Three key factors affecting treatment results of low-intensity pulsed ultrasound for delayed unions and nonunions: instability, gap size, and atrophic nonunion. *J Orthop Sci* 2013; 18(5): 803-810. <https://dx.doi.org/10.1007/s00776-013-0415-0>.

25. Zura R, Della Rocca GJ, Mehta S et al. Treatment of chronic (>1 year) fracture nonunion: heal rate in a cohort of 767 patients treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS). *Injury* 2015; 46(10): 2036-2041. <https://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2015.05.042>.
26. Schofer MD, Block JE, Aigner J et al. Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: results of a randomized sham-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 229. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-11-229>.
27. Leighton R, Watson JT, Giannoudis P et al. Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2017; 48(7): 1339-1347. <https://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.05.016>.
28. National Institute for Health and Care Excellence. EXOGEN ultrasound bone healing system for long bone fractures with non-union or delayed healing. Medical technologies guidance [online]. 2013 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg12/resources/exogen-ultrasound-bone-healing-system-for-long-bone-fractures-with-nonunion-or-delayed-healing-pdf-64371871020229>.