



IQWiG-Berichte – Nr. 1549

Niedrigdosierter gepulster Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen

Addendum zum Auftrag E21-07

Addendum

Auftrag: E21-10
Version: 1.0
Stand: 17.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Niedrigdosierter gepulster Ultraschall zur Behandlung von Pseudarthrosen – Addendum zum Auftrag E21-07

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.12.2021

Interne Auftragsnummer

E21-10

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

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Lina Rodenhäuser
- Katharina Hirsch
- Annika Orland
- Nadine Reinhardt

Schlagwörter

Ultraschallwellen, Pseudarthrose, Potenzialbewertung

Keywords

Ultrasonic Waves, Pseudarthrosis, Assessment of Potential

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Datenbanken	4
3.2.2 Studienregister.....	4
3.2.3 Systematische Übersichten.....	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	5
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	6
4.1.2 Studienregister.....	6
4.1.3 Systematische Übersichten.....	7
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	7
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	7
4.4 Zusammenfassung	7
5 Fazit	8
6 Literatur	9
Anhang A Studienlisten	10
A.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	10
A.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	10
Anhang B Suchstrategien	14
B.1 Bibliografische Recherche	14
B.2 Suche in Studienregistern	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studie	1
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselktion.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.12.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags E21-07 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e Sozialgesetzbuch [SGB] V) der Methode Niedrigdosierter gepulster Ultraschall (NGU) zur Behandlung von Pseudarthrosen zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den NGU zur Behandlung von Pseudarthrosen festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E21-07 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben der bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studie weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Methoden

Dem Potenzialbescheid entsprechend wurde mittels systematischer Literaturrecherche überprüft, ob es weitere Evidenz zum Vergleich von NGU und (erneuter) chirurgischer Intervention in der Behandlung von Pseudarthrosen gibt.

Es sollten in erster Linie randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden. Falls keine RCTs vorlagen, sollten parallel vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen werden, die die Methode NGU zur Behandlung von Pseudarthrosen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Die Suche fand am 03.01.2022 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt der NGU zur Behandlung von Pseudarthrosen weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigte Studie hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 17.12.2021 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag E21-07 (Bewertung des Potenzials des niedrigdosierten gepulsten Ultraschalls zur Behandlung von Pseudarthrosen) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial des gemäß § 137e SGB V positiv beschiedenen Antragsgegenstands Niedrigdosierter gepulster Ultraschall (NGU) zur Behandlung von Pseudarthrosen zu überprüfen.

Die im Rahmen der zugrunde liegenden Potenzialbewertung herangezogene Studie ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studie

Studie	Referenzen	Studientyp
Übersichtsarbeit der AS	<i>unveröffentlicht</i>	Übersichtsarbeit
AS: Antragstellerin		

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den NGU zur Behandlung von Pseudarthrosen festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E21-07 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben der bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studie weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

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

3 Methoden

In der Potenzialbewertung E21-07 wurde das Potenzial des NGU als erforderliche Behandlungsalternative zu einer (erneuten) chirurgischen Intervention abgeleitet. Der Potenzialbescheid des G-BA umfasst auch Patientinnen und Patienten mit absoluter Kontraindikation für eine (erneute) chirurgische Intervention. Weil der G-BA Patientinnen und Patienten mit absoluter Kontraindikation für eine (erneute) chirurgische Intervention mit Blick auf die Fraktureigenschaften als vergleichbar ansieht mit Patientinnen und Patienten, bei denen eine Operation durchgeführt werden kann, wurde mittels systematischer Literaturrecherche überprüft, ob es weitere Evidenz zum Vergleich von NGU und (erneuter) chirurgischer Intervention in der Behandlung von Pseudarthrosen gibt. Dieses Vorgehen beruht auf der Annahme, dass die (erneute) chirurgische Intervention eine deutlich höhere Frakturheilungsrate erzielt als die Fortführung der konservativen Therapie, sodass aus dem Nachweis vergleichbarer Frakturheilungsraten von NGU und (erneuter) chirurgischer Intervention hinreichend sicher auch ein Vorteil der NGU-Behandlung gegenüber konservativer Behandlung für nicht OP-fähige Patientinnen und Patienten abgeleitet werden könnte.

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

In einem 1. Schritt wurde nach relevanten RCTs zum NGU zur Behandlung von Pseudarthrosen gesucht (Evidenzstufe Ib gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [VerfO] [1]). Falls auf dieser Evidenzstufe keine relevanten Studien identifiziert werden konnten, sollte in einem 2. Schritt die Überprüfung des Potenzials schrittweise auf der Basis von Studien niedrigerer Evidenzstufen erfolgen: Da die Ableitung des Potenzials im Rahmen der Potenzialbewertung E21-07 auf Basis einer Übersichtsarbeit von Fallserien (Evidenzstufe IV) zur Prüfintervention erfolgt war, sollte anhand von Studien bis zur Evidenzstufe III gemäß der VerfO [1] (retrospektive vergleichende Studien) geprüft werden, ob zusätzliche, höherwertige Studien identifiziert werden, die die in der E21-07 getroffenen Einschätzungen zum Potenzial infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Erwachsene mit Pseudarthrose im Sinne einer gestörten bzw. ausbleibenden Frakturheilung nach traumatischer Fraktur nicht an Schädel oder Wirbelkörper (zeitlich definiert für einen Zeitraum ≥ 6 Monaten seit dem Frakturdatum)
E2	Prüfintervention: Niedrigdosierter gepulster Ultraschall
E3	Vergleichsintervention: chirurgische Intervention (Operation bzw. Re-Osteosynthese)
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frakturheilung ▪ Vermeidung von Operationen bzw. Re-Osteosynthesen und (Re-)Hospitalisierungen ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ unerwünschte Ereignisse
E5a	abgeschlossene Studien: randomisierte kontrollierte Studie, parallel vergleichende Kohortenstudie
E5b	laufende Studien: randomisierte kontrollierte Studie
E5c	Systematische Übersichten: Publikationsdatum ab 2017
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [2] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [3], TREND- [4] oder STROBE-Statements [5] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [6] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt B.1. Die Suche fand am 03.01.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A.

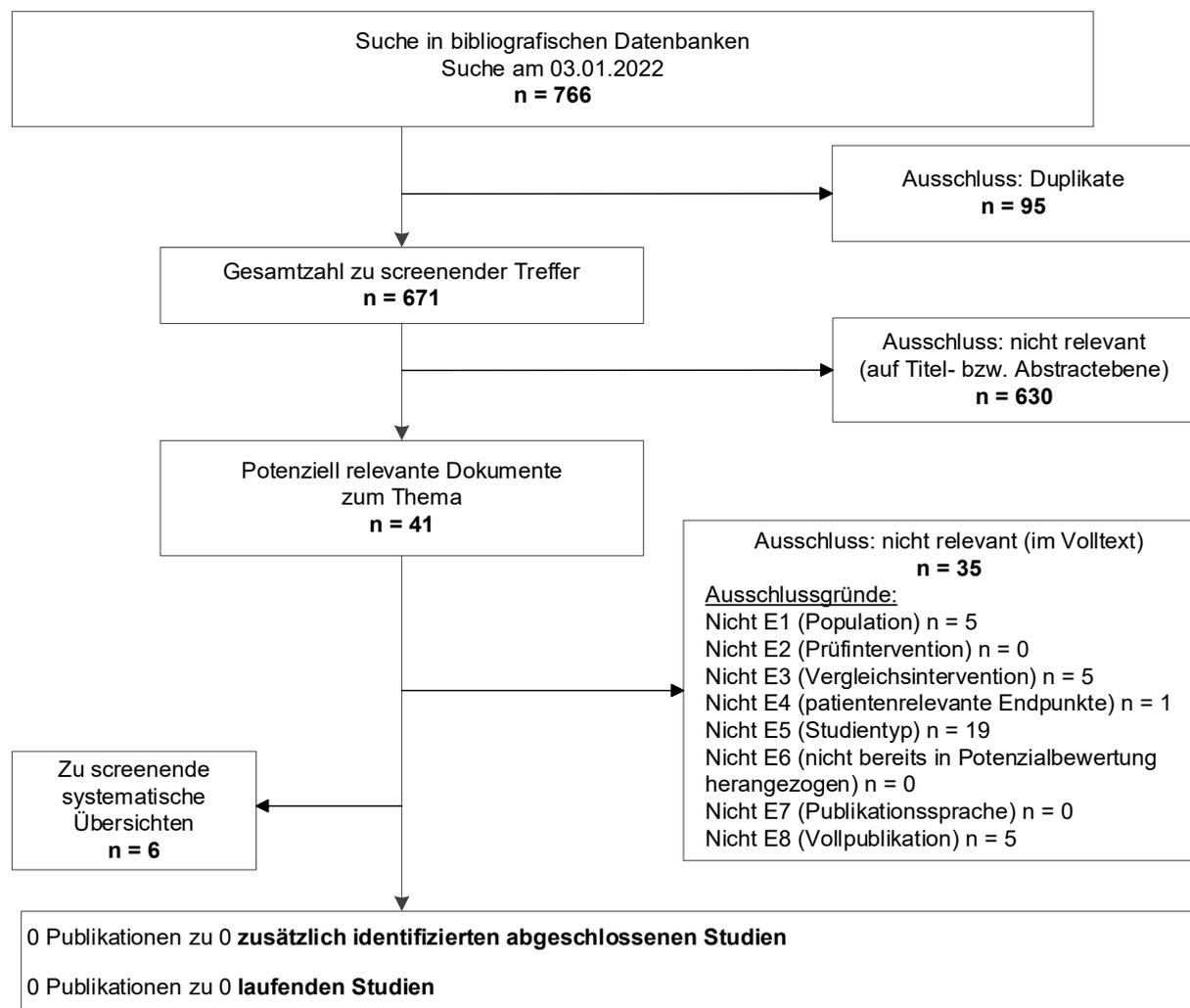


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. Die Suche in Studienregistern fand am 30.12.2021 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Grundsätzlich war die systematische Literaturrecherche auch geeignet, Studien zum Vergleich NGU versus konservative Therapie / Placebo zu identifizieren. Solche Studien wurden ebenfalls nicht identifiziert.

4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt der NGU zur Behandlung von Pseudarthrosen weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigte Studie hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
3. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
4. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
5. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 26.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Studienlisten

A.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Fagerlund BC, Lund UH, Harboe I et al. EXOGEN in the treatment of non-union fractures. A single technology assessment [online]. 2018 [Zugriff: 28.01.2022]. URL: <https://www.fhi.no/globalassets/bilder/rapporter-og-trykksaker/2018/exogen-in-the-treatment-of-nonunion-fractures-rapport-2018.pdf>.
2. Leighton R, Phillips M, Bhandari M et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) use for the management of instrumented, infected, and fragility non-unions: a systematic review and meta-analysis of healing proportions. BMC Musculoskeletal Disorders 2021; 22(1): 532. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04322-5>.
3. 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>.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Low-intensity pulsed ultrasound to promote healing of delayed-union and non-union fractures [online]. 2010 [Zugriff: 26.01.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg623/resources/lowintensity-pulsed-ultrasound-to-promote-healing-of-delayedunion-and-nonunion-fractures-pdf-1899873980963269>.
5. Puts R, Vico R, Beilfus N et al. Pulsed ultrasound for bone regeneration - outcomes and hurdles in the clinical application: a systematic review. European Cells & Materials 2021; 41: 281-311. <https://dx.doi.org/10.22203/eCM.v042a20>.
6. Seger EW, Jauregui JJ, Horton SA et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Nonoperative Treatment of Scaphoid Nonunions: A Meta-Analysis. Hand 2018; 13(3): 275-280. <https://dx.doi.org/10.1177/1558944717702470>.

A.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV et al. The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis. CMAJ 2002; 166(4): 437-441.
2. Doll J, Moghaddam A, Daniel V et al. LIPUS vs. reaming in non-union treatment: Cytokine expression course as a tool for evaluation and differentiation of non-union therapy. Journal of Orthopaedics 2020; 17: 208-214. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jor.2019.08.018>.
3. Heckman JD, Sarasohn-Kahn J. The economics of treating tibia fractures. The cost of delayed unions. Bulletin of the Hospital for Joint Diseases 1997; 56(1): 63-72.
4. Jauregui JJ, Ventimiglia AV, Grieco PW et al. Regenerate bone stimulation following limb lengthening: a meta-analysis. BMC Musculoskeletal Disorders 2016; 17(1): 407. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1259-5>.

5. Mack CD, Pavesio A, Kelly K et al. Breaking Barriers: Studying Fracture Healing in the BONES Program. *J Orthop Trauma* 2021; 35(Suppl 1): S22-S27.
<https://dx.doi.org/10.1097/bot.0000000000002035>.

Nicht E3 – Vergleichsintervention

1. Ebrahim S, Mollon B, Bance S et al. Low-intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Surg* 2014; 57(3): E105-118. <https://dx.doi.org/10.1503/cjs.010113>.
2. Ricardo M. The effect of ultrasound on the healing of muscle-pediculated bone graft in scaphoid non-union. *Int Orthop* 2006; 30(2): 123-127. <https://dx.doi.org/10.1007/s00264-005-0034-2>.
3. Rutten S, Nolte PA, Korstjens CM et al. Low-intensity pulsed ultrasound affects RUNX2 immunopositive osteogenic cells in delayed clinical fracture healing. *Bone* 2009; 45(5): 862-869.
4. Schandelmaier S, Kaushal A, Lytvyn L et al. Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2017; 356: j656.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j656>.
5. 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.

Nicht E4 – Patientenrelevante Endpunkte

1. Mehta S, Long K, DeKoven M et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) can decrease the economic burden of fracture non-union. *Journal of Medical Economics* 2015; 18(7): 542-549. <https://dx.doi.org/10.3111/13696998.2015.1019887>.

Nicht E5 – Studientyp

1. Corrigendum to: Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) can decrease the economic burden of fracture non-union. *Journal of Medical Economics* 2015; 18(12): 1102.
<https://dx.doi.org/10.3111/13696998.2015.1083361>.
2. Arand M. [Physical treatment options with impact on bone healing]. *Unfallchirurg* 2019; 122(7): 526-533. <https://dx.doi.org/10.1007/s00113-019-0681-1>.
3. Busse JW, Kaur J, Mollon B et al. Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b351.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b351>.
4. Button ML, Sprague S, Gharsaa O et al. Economic evaluation of bone stimulation modalities: A systematic review of the literature. *Indian J Orthop* 2009; 43(2): 168-174.
<https://dx.doi.org/10.4103/0019-5413.50852>.
5. Dijkman BG, Sprague S, Bhandari M. Low-intensity pulsed ultrasound: Nonunions. *Indian J Orthop* 2009; 43(2): 141-148. <https://dx.doi.org/10.4103/0019-5413.50848>.

6. 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>.
7. Higgins A, Glover M, Yang Y et al. EXOGEN ultrasound bone healing system for long bone fractures with non-union or delayed healing: a NICE medical technology guidance. *Applied Health Economics & Health Policy* 2014; 12(5): 477-484.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40258-014-0117-6>.
8. Hippe H. [Treatment of badly healing fractures with ultrasonics]. *Dtsch Gesundheitsw* 1953; 8(39): 1183-1184.
9. Hippe H, Uhlmann J. [The use of ultrasonics in poorly healing fractures]. *Zentralbl Chir* 1959; 84: 1105-1110.
10. Longo UG, Trovato U, Loppini M et al. Tissue engineered strategies for pseudoarthrosis. *Theopen orthopaedics journal* 2012; 6: 564-570.
<https://dx.doi.org/10.2174/1874325001206010564>.
11. Mayr E, Frankel V, Ruter A. Ultrasound--an alternative healing method for nonunions? *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery* 2000; 120(1-2): 1-8.
<https://dx.doi.org/10.1007/pl00021234>.
12. Mayr E, Mockl 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>.
13. Medical Services Advisory Committee. Low intensity ultrasound treatment for acceleration of bone fracture healing - Exogen (TM) bone growth stimulator. Australia: MSAC; 2001.
14. Mohtadi N. Low-intensity pulsed ultrasound therapy for fracture healing: a meta-analysis. *Clin J Sport Med* 2003; 13(2): 127. <https://dx.doi.org/10.1097/00042752-200303000-00013>.
15. Riboh JC, Leversedge FJ. The use of low-intensity pulsed ultrasound bone stimulators for fractures of the hand and upper extremity. *Journal of Hand Surgery - American Volume* 2012; 37(7): 1456-1461. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2011.08.037>.
16. Rutten S, van den Bekerom MPJ, Sierevelt IN et al. Enhancement of Bone-Healing by Low-Intensity Pulsed Ultrasound: A Systematic Review. *JBJS Reviews* 2016; 4(3).
<https://dx.doi.org/10.2106/jbjs.Rvw.O.00027>.
17. Smolenski U, Callies R, Dietze C. [Local symptoms and the aim of therapy as starting points of physical therapy in traumatology]. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung (Jena)* 1981; 75(15): 701-704.
18. Spaar A. [Uncertain effectiveness of low energy pulsed ultrasound therapy for more accelerated healing of fractures]. *Praxis* 2009; 98(24): 1468-1469.
<https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157.98.24.1468>.

19. Stengel D, Froese E, Mutschler W et al. [Effectiveness of pulsed ultrasound on bone fracture healing speed-up]. Unfallchirurg 2017; 120(3): 269-272.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00113-017-0318-1>.

Nicht E8 – Vollpublikation verfügbar oder laufende Studie

1. Ultrasound bone growth stimulation. Lansdale, PA: Hayes; 2009.
2. Cook SD, Ryaby JP, McCabe J et al. Low intensity pulsed ultrasound accelerates tibia and distal radius fracture healing in smokers. Orthopaedic transactions 1996; 20(1): 56.
3. Cook St D, Ryaby JP, Heckmann HD et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates tibia and distal radius fracture healing in smokers. 1996; 262: 336.
4. Mayr E, Ruter A. Low intensivity ultrasound to stimulate fracture healing - charlatanery, sensible adjuvant or alternative? Hefte zur Zeitschrift "Der Unfallchirurg" 2000; 275: 78.
5. Noffe PA. The effect of low-intensity ultrasound on bone healing in nonunions, and osteotomies. The journal of bone and joint surgery (proceedings) 2004; 86-B(Supp III): 208.

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Recherche

Suche nach systematischen Übersichten und Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 30, 2021>

#	Searches
1	exp Fractures, Bone/
2	Wound Healing/
3	Fracture Healing/
4	(nonunited* or ununited* or nonunion* or union*).ti,ab.
5	(fracture* adj1 healing*).ti,ab.
6	(bone* adj1 (healing* or formation* or graft*)).ti,ab.
7	pseud?arthros*.ti,ab.
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9	Ultrasonic Therapy/
10	(((low* intensity* or pulsed* or therap*) adj2 ultrasound) or LIPUS or EXOGEN or Melmak).ti,ab.
11	9 or 10
12	8 and 11
13	12 not (exp animals/ not humans.sh.)
14	13 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
15	14 not (comment or editorial).pt.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2021

#	Searches
#1	mh ^"Fractures, Bone"
#2	mh "Wound Healing"
#3	mh "Fracture Healing"
#4	(nonunited* or ununited* or nonunion* or union*):ti,ab
#5	(fracture* near/1 healing*):ti,ab
#6	(bone* near/1 (healing* or formation* or graft*)):ti,ab
#7	pseud?arthros*:ti,ab
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	mh ^"Ultrasonic Therapy"
#10	(((low* intensity* or pulsed* or therap*) near/2 ultrasound) or LIPUS or EXOGEN or Melmak):ti,ab

#	Searches
#11	#9 or #10
#12	#8 and #11
#13	#12 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#14	#13 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#15	#14 in trials
#16	#14 in Cochrane Reviews

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Fractures, Bone"[mhe]
2	"Wound Healing"[mh]
3	"Fracture Healing"[mh]
4	(nonunited* or ununited* or nonunion* or union*)[Title] OR (nonunited* or ununited* or nonunion* or union*)[abs]
5	(fracture* OR healing*)[Title] OR (fracture* OR healing*)[abs]
6	(bone* OR healing* or formation* or graft*)[Title] OR (bone* OR healing* or formation* or graft*)[abs]
7	(pseudoarthros*)[Title] OR (pseudoarthros*)[abs]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	"Ultrasonic Therapy"[mh]
10	("low intensity*" OR "pulsed ultrasound" OR LIPUS OR EXOGEN OR Melmak)[Title] OR ("low intensity*" OR "pulsed ultrasound" OR LIPUS OR EXOGEN OR Melmak)[abs]
11	#9 OR #10
12	8 AND 11

B.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(nonunion OR union OR fracture OR bone OR pseudarthrosis OR pseudoarthrosis) AND (EXPAND[Concept] "low intensity pulsed ultrasound" OR EXPAND[Concept] "pulsed ultrasound" OR EXPAND[Concept] "low-intensity ultrasound" OR LIPUS OR EXOGEN OR Melmak)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(nonunion* OR non-union* OR union* OR fracture* OR bone* OR pseudarthrosis OR pseudoarthrosis) AND (low intensity pulsed ultrasound OR pulsed ultrasound OR low-intensity ultrasound OR LIPUS OR EXOGEN OR Melmak)