



---

GUTACHTEN



---

## LIPUS zur Behandlung von Pseudarthrosen



Stand: 01.09.2015

---

## Autoren

Stephan Rieks, MSc, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Dr. med. Monika Lelgemann, MSc, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen (Mitarbeit bis November 2014)

### Review:

Dr. med. Michaela Eikermann, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

### Recherche:

Corina Preuß, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

### Herausgeber

Medizinischer Dienst  
des Spitzenverbandes Bund  
der Krankenkassen e.V. (MDS)  
Theodor-Althoff-Straße 47  
D-45133 Essen  
Telefon: 0201 8327-0  
Telefax: 0201 8327-100  
E-Mail: [office@mds-ev.de](mailto:office@mds-ev.de)  
Internet: <http://www.mds-ev.de>

## Zusammenfassung

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Thema/<br/>Fragestellung</b> | Darstellung der verfügbaren bestmöglichen wissenschaftlichen Evidenz zum Thema „Behandlung der Pseudarthrose mit dem niedrig-dosierten, gepulsten Ultraschall“  |
| <b>Erstellt durch</b>           | Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.:<br>Bereich Evidenzbasierte Medizin   |
| <b>Auftraggeber</b>             | GKV-Spitzenverband  |
| <b>Indikationen</b>             | Pseudarthrose   |
| <b>Maßnahme</b>                 | Beschallung einer Pseudarthrose mit dem niedrig-dosierten, gepulsten Ultraschall.   |
| <b>Ziel der<br/>Maßnahme</b>    | Ausheilung der Pseudarthrose und Wiederherstellung der Funktionalität und Belastbarkeit der Extremität.   |
| <b>Design</b>                   | Systematische Bewertung der Evidenzlage auf Basis einer Literaturrecherche, bestehend aus folgenden Arbeitsschritten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Planungsphase (Konkretisierung des Vorgehens)</li> <li>▪ Entscheidung über Ein- /Ausschluss der Publikationen anhand der Auswahlkriterien</li> <li>▪ Datenextraktion und kritische Bewertung der eingeschlossenen Publikationen</li> <li>▪ Erstellung des Gutachtens</li> </ul>  |
| <b>Auswahl-kriterien</b>        | (a) <b>Studiendesign:</b> RCT bzw. prospektiv vergleichende Studien; in einem 2. Schritt auch einarmige Studien, die definierte Mindestanforderungen erfüllen, um zumindest die beste derzeit verfügbare Evidenz darzustellen<br>(b) <b>Verfahren:</b> niedrig-dosierter, gepulster Ultraschall<br>(c) <b>Indikation:</b> Pseudarthrose<br>(d) <b>Verfügbare Informationen:</b> klinische Heilung (Schmerzfreiheit, Belastbarkeit der Extremität)<br>(e) <b>Kontrolle:</b> Operativer Eingriff  |
| <b>Datenlage</b>                | Durch die Literaturrecherche konnte keine Studie identifiziert werden, die den Einschlusskriterien genügt.  |
| <b>Ergebnisse</b>               | Da weder relevante RCTs oder prospektiv vergleichende Studien noch einarmige Studien, die gewisse Anforderungskriterien erfüllen, identifiziert werden konnten, konnten keine Aussagen zum Nutzen und Schaden der Methode getroffen werden.   |
| <b>Fazit/ Empfehlung</b>        | Die Durchführung von RCTs in der Indikation der Pseudarthrose ist praktisch möglich und ethisch unproblematisch. Darum sind RCTs zur Bewertung des LIPUS in der Indikation der Pseudarthrose zu fordern. Die bisher durchgeführten Fallserien zeigen gute Heilungsraten, die mit LIPUS erzielt werden konnten. Da die Ergebnisse aber mit erheblichen Unsicherheiten verbunden sind und mit dem chirurgischen Verfahren eine etablierte Therapiealternative zur Verfügung steht, kann nicht von einem dramatischen Effekt gesprochen werden.<br><br>Es kann geschlussfolgert werden, dass sich der Erkenntnisstand seit der Anfertigung des Gutachtens der MDK-Gemeinschaft im Jahr 1997 nicht strukturell verändert hat. |
| <b>Datum des Gutachtens</b>     | September 2015  |

## Gliederung

### Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>AUTOREN</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>GLIEDERUNG</b> .....  | <b>4</b>  |
| INHALTSVERZEICHNIS .....   | 4         |
| ABKÜRZUNGEN UND BEZEICHNUNGEN .....                                    | 5         |
| TABELLENVERZEICHNIS .....  | 5         |
| <b>1 EINLEITUNG (FRAGESTELLUNG / AUFTRAG)</b> .....                    | <b>6</b>  |
| <b>2 BESCHREIBUNG DES MEDIZINISCHEN HINTERGRUNDES</b> .....            | <b>7</b>  |
| 2.1 DEFINITION UND DIAGNOSE DER PSEUDARTHROSE .....                    | 7         |
| 2.2 PRÄVALENZ DER PSEUDARTHROSE .....                                  | 8         |
| 2.3 BEURTEILUNG DES HEILUNGSVERLAUFES .....                            | 8         |
| <b>3 BESCHREIBUNG DER ZU BEGUTACHTENDEN VERFAHREN</b> .....            | <b>9</b>  |
| 3.1 NIEDRIG-DOSIERTER GEPULSTER ULTRASCHALL .....                      | 9         |
| 3.2 KONTROLLINTERVENTION .....   | 10        |
| <b>4 BESCHREIBUNG DES VORGEHENS</b> .....                              | <b>11</b> |
| 4.1 RECHERCHE .....  | 11        |
| 4.2 VORGEHENSWEISE .....   | 12        |
| 4.3 ERLÄUTERUNG DER EINSCHLUSSKRITERIEN .....                          | 13        |
| <b>5 ERGEBNISSE</b> .....  | <b>14</b> |
| 5.1 ERGEBNIS DER RECHERCHE .....                                       | 14        |
| 5.1.1 <i>Abgeschlossene Studien</i> .....                              | 14        |
| 5.1.2 <i>Laufende und geplante Studien</i> .....                       | 14        |
| 5.2 DARSTELLUNG UND BEGRÜNDUNG AUSGESCHLOSSENER STUDIEN .....          | 15        |
| 5.3 EINGESCHLOSSENE STUDIEN .....                                      | 16        |
| <b>6 ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG UND DISKUSSION DER DATENLAGE</b> ..... | <b>17</b> |
| <b>7 FAZIT UND EMPFEHLUNG</b> .....                                    | <b>19</b> |
| <b>8 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....                                    | <b>20</b> |
| <b>9 ANHANG</b> .....  | <b>32</b> |

## Abkürzungen und Bezeichnungen

|              |  |
|--------------|--|
| <b>cm</b>    | Zentimeter   |
| <b>CT</b>    | Computertomographie  |
| <b>ESWT</b>  | Extrakorporale Stoßwellentherapie  |
| <b>GBA</b>   | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| <b>GKV</b>   | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| <b>KHz</b>   | Kilohertz  |
| <b>LIPUS</b> | Niedrig-dosierter gepulster Ultraschall ( <u>l</u> ow- <u>i</u> ntensity <u>p</u> ulsed <u>u</u> ltra <u>s</u> ound) |
| <b>MDK</b>   | Medizinischer Dienst der Krankenversicherung   |
| <b>MDS</b>   | Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.  |
| <b>MHz</b>   | Megahertz  |
| <b>MRT</b>   | Magnetresonanztomographie  |
| <b>mW</b>    | Milliwatt  |
| <b>RCT</b>   | Randomized Controlled Trial  |
| <b>V</b>     | Volt   |
| <b>µsek</b>  | Mikrosekunde   |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1 Laufende Studien .....                        | 14 |
| Tabelle 2 Einarmige Studien .....                       | 15 |
| Tabelle 3 Einarmige Studien mit mind. 10 Patienten..... | 32 |

## 1 Einleitung (Fragestellung / Auftrag)

Mit Datum vom 24.04.1998 wurde vom damaligen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen beschlossen, dass die Behandlung mit einem niedrig-dosierten, gepulsten Ultraschall (LIPUS, Low-intensity pulsed ultrasound) nicht als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Dieser Entschluss wurde u.a. mit den Ergebnissen eines 1997 erstellten Gutachtens der MDK-Gemeinschaft begründet, in dem die Evidenzlage der Therapie von frischen Frakturen, verzögerter Knochenheilung, Pseudarthrosen und dem Morbus Sudeck mit LIPUS untersucht wurde. Die Evidenzlage zur Indikation der Pseudarthrose wurde in diesem Gutachten folgendermaßen bewertet: „Die aktuelle Datenlage zeigt [...], dass [...] in der Behandlung der Pseudarthrose durch niedrig-dosierten speziell gepulsten Ultraschall kein Erkenntnisgewinn in Richtung auf eine nachgewiesene Wirksamkeit vorhanden ist“ [18].

**Am 27.06.2012 wurde der MDS damit beauftragt zu prüfen, ob die derzeitige Evidenzlage zum Thema LIPUS zur Behandlung einer Pseudarthrose ausreichend ist, um eine erneute Beratung im GBA zu beantragen.**

Auslöser für diesen Auftrag war ein Schreiben des LIPUS-Herstellers Melmak, der -sich auf eine 2009 im Unfallchirurgen veröffentlichte Übersichtsarbeit [25] stützend- postulierte, die Therapie von Pseudarthrosen mit LIPUS sei Stand des Wissens unter Ärzten.

Die Darstellung des medizinischen Hintergrundes bezieht sich auf das damals erstellte Gutachten sowie den damals erstellten Abschlussbericht [18];[1].

## 2 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

### 2.1 Definition und Diagnose der Pseudarthrose

Knochenbrüche heilen in der Regel innerhalb weniger Wochen aus. In ca. 5-10% der Fälle kann allerdings eine verzögerte Knochenheilung oder eine Pseudarthrose beobachtet werden.

Dabei ist der Begriff der Pseudarthrose uneinheitlich definiert. Z.B. definieren Runkel und Rommes [21] eine Pseudarthrose als einen Knochenbruch, der nach 6-8 Monaten noch nicht geheilt ist. Im Gegensatz dazu definieren Schmidmaier und Moghaddam [24] die Pseudarthrose als eine Fraktur, die -unabhängig von der bisherigen Behandlungsdauer- ohne weitere Intervention nicht zur Ausheilung kommt.

Eine einheitliche Definition der Pseudarthrose nur über das Kriterium Zeit erscheint problematisch, weil schon die ungestörte Frakturheilungszeit je nach Lokalisation erheblich differiert. So kann die Zeitspanne für Mindestabheilzeiten unter konservativer Behandlung von 2 Wochen (Finger) bis zu 36 Wochen (Schenkelhals) variieren [2]. Es muss deshalb von unterschiedlichen Mindestabheilzeiten ausgegangen werden. Die Definition eines einheitlichen Zeitraums, nach dem die Frakturheilung als gestört anzusehen ist, existiert nicht.

Auch kann nicht von einem homogenen, einheitlichen Krankheitsbild ausgegangen werden, weil die Nicht-Heilung von zahlreichen Faktoren wie z.B. der Lokalisation des Bruches, der Spontanheilungszeit, dem Infektionsstatus, der Frakturstellung und der Aktivität des Knochenwachstums beeinflusst wird.

Bei den Pseudarthrosen lassen sich angeborene und erworbene Pseudarthrosen unterscheiden, wobei sich im Folgenden ausschließlich auf die erworbenen Pseudarthrosen konzentriert wird. Bei diesen erworbenen Pseudarthrosen kann zwischen den Hauptformen der hypertrophen und der atrophen Pseudarthrose unterschieden werden, die auch als Mischformen auftreten können.

Die hypertrophe Pseudarthrose ist durch eine gute Vaskularisation und hohe osteogene Kompetenz gekennzeichnet. Eine mangelnde Stabilität verhindert das Zusammenwachsen der Frakturrenden [21].

Bei einer atrophen Pseudarthrose ist die Durchblutung stark eingeschränkt. Die atrophe Pseudarthrose zeichnet sich dadurch aus, dass alle Reparationsvorgänge zum Stillstand gekommen sind [21].

Besonders oft von einer Pseudarthrose sind solche Knochen betroffen, die lediglich von einzelnen Gefäßen versorgt werden. Bei einer Fraktur können diese Gefäße reißen und so zu einer kritischen Durchblutung führen. Zu diesen Knochen gehören das Kahnbein, der Oberschenkelhals und der Talus. Auch höhergradig offene Frakturen, speziell an der Tibia, weisen ein erhöhtes Pseudarthrosenerisiko auf, da das für die Heilung wichtige Periost oft schwer geschädigt ist. Bei inadäquater Ruhigstellung oder instabiler Osteosynthese treten Pseudarthrosen am Unterarm und hier speziell an der Ulna relativ oft auf [21].

Schmerzen im Bereich der Fraktur, Schwellungen und fehlende Belastbarkeit sowie ggf. Funktions- bzw. Bewegungsbeeinträchtigung können auf eine verzögerte Frakturheilung hinweisen. Apparativ wird die Diagnose „Pseudarthrose“ in erster Linie radiologisch gestellt, d.h. per Röntgenuntersuchung, ggf. auch mit Hilfe zusätzlicher Verfahren wie CT, Knochenszintigraphie oder MRT.

## 2.2 Prävalenz der Pseudarthrose

Es liegen keine verlässlichen Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Pseudarthrose vor. Die Häufigkeit der Pseudarthrose kann deshalb nur näherungsweise bestimmt werden.

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes gibt an, dass im Jahr 2012 insgesamt 14.520 Patienten wegen einer Pseudarthrose stationär behandelt wurden<sup>1</sup>. Dies entspricht einer Häufigkeit von etwa 1,8 Fällen je 10.000 Einwohner<sup>2</sup>. Dabei ist es möglich, dass Pseudarthrosen einzelner Patienten, die wiederholt im Krankenhaus behandelte wurden, mehrfach aufgeführt werden. Dafür bleiben bei dieser Schätzung Pseudarthrosen, die nicht im Krankenhaus behandelt wurden, unberücksichtigt. Darüber hinaus ist es erst 6 Monate nach Erleiden der Fraktur möglich, eine Knochenheilungsstörung als Pseudarthrose zu kodieren.

Unklar bleibt wie die Pseudarthrose durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes definiert wurde. Diese Definition hat einen Einfluss auf die Häufigkeit der Pseudarthrose.

## 2.3 Beurteilung des Heilungsverlaufes

Auch wenn im Röntgenbild der Frakturspalt nicht mehr abgrenzbar ist und eine knöcherne Durchbauung zu sehen ist, kann dies bei weiter bestehender Beeinträchtigung der Funktionalität aus Sicht des Patienten als nicht zufriedenstellendes Ergebnis angesehen werden. Im Gegensatz dazu kann eine Symptomfreiheit und Belastbarkeit erreicht werden, obwohl röntgenologisch noch ein Frakturspalt sichtbar ist. Daher sollte die Beurteilung des Heilungserfolgs einer Frakturbehandlung bzw. Pseudarthrosebehandlung nicht alleine auf Grundlage einer Röntgenaufnahme erfolgen, sondern sollten auch die Wiederherstellung der Funktionalität der betroffenen Extremität bzw. Körperregion sowie die Symptomatik als wichtige Zielgrößen berücksichtigt werden. Bildgebung und vor allem Symptomatik und Funktionalität sollten also für die Beurteilung des Heilungsverlaufes zusammen betrachtet werden.

---

<sup>1</sup> <https://www.gbe-bund.de/>, letzter Aufruf 26.01.2015

<sup>2</sup> <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Aktuell.html>, letzter Aufruf 26.1.2015



### 3 Beschreibung der zu begutachtenden Verfahren

#### 3.1 Niedrig-dosierter gepulster Ultraschall

Es konnten zwei Firmen identifiziert werden, die ein Gerät zur Durchführung der LIPUS-Behandlung vertreiben. Dabei weisen die Geräte beider Hersteller bzgl. der Ultraschalleistung exakt die gleichen Konfigurationen bzw. Charakteristika auf<sup>34</sup>.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LIPUS für den Einsatz an einem noch nicht voll entwickelten Skelett sowie bei Frakturen an Wirbelsäule und Schädel sind gemäß Herstellerangaben noch nicht etabliert<sup>5</sup>.

Das Gerät selbst besteht aus zwei mittels eines Glasfaserkabels miteinander verbundenen Teilgeräten: einer mit Wechselstrom (220 V) betriebenen Zentraleinheit und einem batteriebetriebenen Behandlungskopf. Der Behandlungskopf muss direkt über dem Frakturspalt befestigt werden, um eine Wirkung zu erzielen. Dafür stehen zwei Befestigungsmethoden zur Auswahl. Die erste Möglichkeit besteht darin, eine Schallkopf-Führung direkt über der Fraktur in den Gips einzulassen. Dadurch entsteht ein Fenster, durch das der Schallkopf eingelassen werden kann. Außerdem ist es möglich die Schallkopf-Führung an einem Fixierband zu befestigen, welches um die Frakturstelle gelegt wird. Auch hierbei muss die Schallkopf-Führung exakt über der Fraktur fixiert werden, sodass dass der Schallkopf genau über der Fraktur eingelassen werden kann<sup>67</sup>.

Das LIPUS-Gerät wird über die Hautoberfläche direkt über dem Frakturspalt bzw. dem Pseudarthrosespalt mittels eines 96% Wasser enthaltenden Kontaktgels eingekoppelt. Bei der Behandlung beträgt die Ultraschallfrequenz 1,5 MHz bei einer Signalimpulsdauer von 200 µsek und einer Repetitionsrate von 1,0 KHz. Die Schallintensität liegt dabei bei 30 mW/cm<sup>2</sup><sup>3</sup>.

Die Vertreiber empfehlen eine tägliche Behandlungszeit von 20 Minuten, wobei sich die Gesamttherapiedauer nach den röntgenologischen Befunden und dem Grad der knöchernen Durchbauung zu richten habe. Meist werde zunächst eine 90-tägige Behandlung verordnet, die bei Bedarf verlängert werde<sup>8</sup>.

Die LIPUS-Behandlung soll nach Angaben der Hersteller die Wirkung ausschließlich über einen biomechanischen Wirkmechanismus entwickeln. So sollen die Zellwände in sehr kleine, nicht spürbare und schmerzfreie Bewegungen versetzt werden, wodurch Stoffwechsel und Durchblutung angeregt würden. Auch soll die Behandlung mit LIPUS zu einer starken Vermehrung der Zellen an der Frakturstelle führen, wodurch die Kallusbildung beschleunigt werden soll. Außerdem führe die Behandlung zu einer schnelleren Mineralisierung des Kallus und somit zu einer schnelleren Umwandlung in Knochen.

---

<sup>3</sup> <http://www.melmak.com/service--info/technische-daten/index.php>, letzter Aufruf: 26.01.2015

<sup>4</sup> [http://de.exogen-intl.com/locations/elements/media/international/Sonic\\_IFU\\_OUS-Rev0\\_DE.pdf](http://de.exogen-intl.com/locations/elements/media/international/Sonic_IFU_OUS-Rev0_DE.pdf), letzter Aufruf: 26.01.2015

<sup>5</sup> <http://www.orthosports.com.au/SiteMedia/w3svc994/Uploads/Documents/Melmak%20Patient%20User%20Manual.pdf>, letzter Aufruf: 29.08.2015

<sup>6</sup> <http://www.melmak.com/therapie/behandlung-ohne-gips-cast/index.php>, letzter Aufruf: 26.01.2015

<sup>7</sup> <http://www.melmak.com/therapie/behandlung-mit-gips-cast/index.php>, letzter Aufruf: 26.01.2015

<sup>8</sup> <http://www.melmak.com/therapie/behandlungsdauer/index.php>, letzter Aufruf: 26.01.2015

### 3.2 Kontrollintervention

Generell gilt der operative Eingriff als Standardmethode für die Behandlung einer Pseudarthrose. Der operative Eingriff gilt deswegen als Referenzverfahren („Goldstandard“), im Rahmen dieses Gutachtens wird daher die operative Versorgung als angemessene Vergleichstherapie festgelegt. Dabei ist zu beachten, dass der Eingriff auf die jeweilige Situation und die Art der Pseudarthrose abgestimmt ist, so dass sich Unterschiede in der Durchführung ergeben.

Da die hypertrophe Pseudarthrose in der Regel durch eine Instabilität entsteht, muss eine ausreichende Stabilität hergestellt werden [21].

Da die atrophe Pseudarthrose in den meisten Fällen das Ergebnis einer schwer gestörten Durchblutung ist, hat der operative Eingriff zum Ziel, die Knochenneubildung erneut zu stimulieren. Dies kann durch die Entfernung von Narbengewebe im Pseudarthrosespalt und eine Anfrischung der noch durchbluteten Frakturzone erreicht werden [21]. Der entstandene Defekt macht dann in der Regel eine autologe Spongiosaplastik erforderlich. Sollte zudem keine ausreichende Stabilität durch eine zuvor durchgeführte Osteosynthese vorliegen, muss die Pseudarthrose erneut durch eine Osteosynthese stabilisiert werden [21].

Generell sind die knöchernen Konsolidierungsquoten der Pseudarthrose hoch. Die Erfolgsrate des operativen Eingriffes kann mit 95-97% angegeben werden, und liegt selbst bei der infizierten Defekt-Pseudarthrose in der Größenordnung von 81% [18].

## 4 Beschreibung des Vorgehens

Ziel dieses Gutachtens war es eine Nutzenbewertung von LIPUS im Vergleich zur Standardtherapie des operativen Eingriffes in der Indikation der Pseudarthrose bei erwachsenen Patienten zu erstellen. LIPUS sollte also als Alternative zu einem operativen Eingriff und nicht als Add-on danach eingesetzt werden. Studien, in denen die Pseudarthrose den Schädel oder die Wirbelsäule betraf, wurden ebenso ausgeschlossen wie Studien an Kindern.

Da keine Studien mit einem adäquaten Design (RCT, prospektiv vergleichende Studien) identifiziert werden konnten, konnte eine solche Nutzenbewertung nicht durchgeführt werden. Um trotzdem Aussagen zur besten verfügbaren Evidenz treffen zu können, wurde ein adaptives 2-stufiges Vorgehen gewählt. So wurden nach der erfolglosen Recherche nach RCTs und prospektiv vergleichenden Studien in einem zweiten Schritt auch sorgfältig geplante und durchgeführte prospektive einarmige Studien eingeschlossen.

Insgesamt wurden für die Erstellung des Gutachtens folgende Schritte durchgeführt:

- Auftragsclearing (*Konkretisierung der Fragestellung, Festlegung der Auswahlkriterien, orientierende Recherche*)
- Durchführung einer systematischen Recherche
- Überprüfung der identifizierten Studien hinsichtlich aller Einschlusskriterien
  - Stufe 1: RCTs oder prospektiv vergleichende Studien
  - Stufe 2: prospektive einarmige Studien
- Sichtung und kritische Bewertung der eingeschlossenen Studien
- Zusammenfassende Bewertung der Studienergebnisse und Erstellung des Gutachtens

### 4.1 Recherche

Im Juli bzw. September 2012 wurde in Medline via PubMed, in den NHS CRD Datenbanken sowie in Embase, Cochrane (CCTR93, CDSR93) und INAHTA via DIMDI eine systematische Recherche nach publizierten Studien durchgeführt. Weiterhin wurde das Literaturverzeichnis der Übersichtsarbeit, mit der der Antrag auf eine neue Verhandlung begründet wurde, auf relevante Publikationen untersucht. Die Literaturverzeichnisse von Übersichtsarbeiten und relevanten Primärstudien wurden kursorisch auf weitere relevante Studien hin gescreent. Außerdem wurde eine Handsuche durchgeführt.

Eine Update-Recherche wurde im Juli 2015 durchgeführt. Dabei wurde die Suchstrategie um einige Suchbegriffe erweitert. Wie die Resultate zeigten, wurde die Sensitivität durch die Aufweitung der Suchstrategie allerdings nicht erhöht, weshalb auf eine Anpassung der ursprünglichen Recherche verzichtet wurde.

In den Datenbanken clinicaltrials.gov und WHO ICTRP wurde im Juli 2015 nach laufenden Studien recherchiert.

Die genauen jeweiligen Suchstrategien sind im Anhang abgebildet.

## 4.2 Vorgehensweise

Die Treffer wurden dahingehend untersucht, ob sie die für dieses Gutachten definierten Einschlusskriterien (PICO-Schema) erfüllten. Diese waren im Einzelnen:

**Patient:** erwachsener Patient mit Pseudarthrose (hypertrophe und atrophe Pseudarthrosen sowie deren Mischformen)

**Intervention:** Einsatz von LIPUS als einziges Therapieverfahren (kein Add-on)

**Comparison:** Standardtherapie (diese kann sich von Patient zu Patient unterscheiden und etwa eine Osteosynthese bei hypertropher Pseudarthrose oder das Anfrischen der Frakturenenden bei atropher Pseudarthrose beinhalten)

**Outcome:** Heilung der Pseudarthrose (zudem Angaben dazu wie Heilung definiert wurde)

Eingeschlossen wurden zudem nur Primär-/Therapiestudien. Alle Studien mussten im Volltext publiziert sein.

Ausgeschlossen wurden Studien, in denen LIPUS zur Behandlung von kongenitalen Pseudarthrosen, von Pseudarthrosen bei Kindern oder von Pseudarthrosen an Schädel oder Wirbelsäule eingesetzt wurde.

Im ersten Schritt des 2-stufigen Verfahrens wurden nur die Studien eingeschlossen, die diese Einschlusskriterien erfüllten und als RCT bzw. prospektiv vergleichende Studie konzipiert waren. Keine der potenziell relevanten Studien erfüllte diese Kriterien.

Da im 1. Schritt keine relevante Studie identifiziert werden konnte, die den Einschlusskriterien entsprach, wurden im zweiten Schritt des 2-stufigen Verfahrens auch die einarmige Studien eingeschlossen, falls diese die definierten Einschlusskriterien –mit Ausnahme der Kontrollintervention- erfüllten. Es ist zu beachten, dass aus einarmigen Studien ohne Kontrollgruppe keine validen Aussagen zur Kausalität getroffen werden können. Aus einarmigen Studien können somit keine Nutzensaussagen abgeleitet werden (vgl. Abschnitt 4.3). Um aber ein vollständigeres Bild der derzeit vorliegenden Evidenz darzustellen, werden in diesem Gutachten auch einarmige Studien aufgeführt.

Da bei einarmigen Studien das Verzerrungsrisiko besonders hoch ist, wurden weitere Kriterien formuliert, die sicherstellen sollten, dass nur Ergebnisse von sorgfältig geplanten und durchgeführten einarmigen Studien berichtet werden. Nur die Ergebnisse der Studien, die diese Voraussetzungen erfüllten, wurden bei der Erstellung des Gutachtens berücksichtigt. Die Kriterien waren:

- Einschluss von mindestens 10 Patienten
- Prospektive Durchführung
- Konsekutiver Patienteneinschluss
- Eindeutige Definition des Endpunktes „Heilung“
- Eindeutige Definition der Indikation eines Regimewechsels (Beginn der LIPUS-Behandlung) und Angabe der Zeit seit der letzten Intervention
- Eindeutige Darstellung der Ergebnisse (Heilungsrate bei verschiedenen Arten der Pseudarthrose (hypertroph, oligotroph, atroph), Heilungsrate von Pseudarthrosen an verschiedenen Lokalisationen, Heilungsrate bei verschiedenen Vorbehandlungen)
- Angabe zu möglichen Interessenskonflikten

### 4.3 Erläuterung der Einschlusskriterien

In der speziellen Situation der Pseudarthrosebehandlung bedürfen einige Festlegungen der PICO-Fragestellung resp. der ein- und Ausschlusskriterien einer kurzen Erläuterung. Dies hängt mit dem inhomogenen Krankheitsbild und dem postulierten Einsatzgebiet der zu bewertenden Methode zusammen. Da die LIPUS-Behandlung bei verschiedenen Formen der Pseudarthrose zum Einsatz kommen soll, lässt sich die Form der Pseudarthrose im Patientenkollektiv nicht näher beschreiben (allerdings werden Infektpseudarthrosen ausgeschlossen). Da sich die Behandlungsmaßnahmen in der Kontrollgruppe nach der Ätiologie der Pseudarthrose richten, können verschiedene Behandlungsmethoden zum Einsatz kommen. Bei hypertrophen Pseudarthrosen kann z.B. eine Osteosynthese zur Herstellung einer ausreichenden Stabilität indiziert sein, während bei atrophischen Pseudarthrosen eine Anfrischung der Frakturenden und die autologe Spongiosaplastik häufig den präferierten operativen Eingriff darstellen. Aufgrund dieses heterogenen Krankheitsbildes ist es wichtig, für jede einzelne eingeschlossene Studie zu prüfen, welche spezifische Form der Pseudarthrose mit welcher Form der Kontrollintervention behandelt wurde. Da es schwierig ist dies in systematischen Übersichtsarbeiten nachzuhalten, wurden in das vorliegende Gutachten, nur Primärstudien eingeschlossen. Übersichtsarbeiten wurden lediglich zur Identifikation weiterer relevanter Primärstudien genutzt.

Dabei wurde die Entscheidung getroffen, in einem ersten Schritt nur RCTs und prospektiv vergleichende Studien in die Analyse aufzunehmen und in dem Fall, dass eine solche Studie nicht identifiziert werden kann, auch nicht-randomisierte, prospektive, vergleichende Studien aufzunehmen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da es in der Regel anhand von Studien mit einem Studiendesign, das der randomisierten, kontrollierten Studie hierarchisch unterlegen ist, nicht möglich ist, den Beleg für den Nutzen einer Methode zu erbringen. Insbesondere mit einer Fallserie ist es nicht möglich, Kausalität festzustellen. Dies liegt an der fehlenden Vergleichsgruppe von mit der Standardtherapie behandelten Patienten. Ohne eine solche Vergleichsgruppe ist nicht auszuschließen, dass Veränderungen im Krankheitsstatus auf einen natürlichen Verlauf, persönliche oder andere Gründe der ausgewählten Patienten zurückzuführen sind. Darum gehören Fallserien zu den deskriptiven Untersuchungen, mit deren Ergebnis in der Regel lediglich Hypothesen über den Nutzen neuer Methoden erstellt werden können. Um diese Hypothesen zu bestätigen oder zu widerlegen, sind randomisierte, kontrollierte Studien erforderlich. In begründeten Fällen können auch nicht-randomisierte, prospektive, vergleichende Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe für einen solchen Nutznachweis ausreichend sein.

Eine Ausnahme bilden Situationen, in denen ein dramatischer Effekt der Intervention vorliegt. Ein dramatischer Effekt liegt z.B. dann vor, wenn eine Krankheit, für die es keine Behandlungsmöglichkeiten gibt und deren Verlauf sicher vorhergesagt werden kann, mit einer neuen Behandlungsmethode geheilt oder die Lebensqualität der meisten Patienten erheblich erhöht wird. Ein solcher dramatischer Effekt kann auch durch gut dokumentierte Fallserien nachgewiesen werden. Da aber mit den operativen Verfahren etablierte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, sind in der Indikation der Pseudarthrose dramatische Effekte nicht zu erwarten.

Um nach der erfolglosen Recherche nach RCTs und anderen prospektiv vergleichenden Studien zumindest den Stand der derzeit besten verfügbaren Evidenz darzustellen, wurden auch prospektive einarmige Studien eingeschlossen. Da das Verzerrungspotential bei Studien dieses Designs besonders hoch ist, mussten diese Studien allerdings bestimmten Qualitätskriterien entsprechen, damit die Ergebnisse in dieses Gutachten aufgenommen werden konnten.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnis der Recherche

#### 5.1.1 Abgeschlossene Studien

Insgesamt ergaben die Recherchen 101 potentiell relevante Treffer. Das Abstract-Screening und ggf. die genaue Durchsicht der Volltexte ergaben, dass keine Studie sämtliche Einschlusskriterien erfüllte und als RCT oder prospektiv vergleichende Studie konzipiert war.

In einem zweiten Schritt wurden diese Treffer deshalb nach einarmigen Studien gescreent, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. So konnten 21 einarmige Studien oder Fallbeschreibungen identifiziert werden. Von diesen 21 einarmigen Studien oder Fallbeschreibungen erfüllte allerdings keine die Kriterien, die zur Identifikation von sorgfältig geplanten und durchgeführten Studien angewendet wurden (s. Absatz 4.2.).

In dem Literaturverzeichnis der dem Antrag beigefügten Übersichtsarbeit konnte keine als Volltext publizierte Studie identifiziert werden, in der eine Pseudarthrose mit LIPUS behandelt wurde und die nicht bereits durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurde.

#### 5.1.2 Laufende und geplante Studien

Mit der Recherche konnten 46 Eintragungen in den Studienregistern identifiziert werden. Dabei sind lediglich 2 randomisierte kontrollierte Studien so konzipiert, dass die LIPUS-Behandlung bei Pseudarthrose evaluiert wird.

Für eine der Studien läuft derzeit die Rekrutierungsphase, in der 154 Patienten mit einer Pseudarthrose des Kahnbeins eingeschlossen und randomisiert auf 2 Studienarme aufgeteilt werden sollen. Im Interventionsarm wird die Pseudarthrose zunächst operativ stabilisiert und anschließend mit LIPUS behandelt, während im Kontrollarm eine operative Stabilisierung und eine Schein-LIPUS-Behandlung durchgeführt wird. Da LIPUS also als Add-on nach operativen Eingriff eingesetzt und nicht der Vergleich LIPUS-Behandlung vs. Operativer Eingriff untersucht wird, ist die Studie für dieses Gutachten nicht relevant (White; s. Tabelle 1).

Eine 2. Studie mit einer Studienpopulation von 86 Patienten wird als abgeschlossen aufgeführt. Eine Publikation zu dieser Studie wurde in der Recherche allerdings nicht identifiziert. In der Studie wurden Patienten mit einer verzögerten Knochenheilung oder Pseudarthrose am Kahnbein entweder mit einem operativen Eingriff und einer LIPUS-Behandlung oder ausschließlich mit einem operativen Eingriff behandelt. Wie in der 1. Studie wird hier die Effektivität einer LIPUS-Behandlung als Add-on nach operativem Eingriff evaluiert und ist somit für dieses Gutachten nicht relevant (Matsui; s. **Tabelle 1**).

**Tabelle 1 Laufende Studien**

| Studie   | Bemerkung  |
|--|--|
| <b>White</b> A Randomized Controlled Trial Comparing Low-Intensity, Pulsed Ultrasound to Placebo in the Treatment of Operatively Managed Scaphoid Non-Unions | In der Studie wird die Effektivität einer LIPUS Behandlung als Add-on nach einem operativen Eingriff evaluiert. Daher ist sie für dieses Gutachten nicht relevant. |

|  |  |
|--|--|
| <b>Matsui</b> Effects of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) treatment in post-operative scaphoid delayed unions or nonunions: multi-institutional prospective randomized controlled trial | In der Studie wird die Effektivität einer LIPUS Behandlung als Add-on nach einem operativen Eingriff evaluiert. Daher ist sie für dieses Gutachten nicht relevant. |
|--|--|

## 5.2 Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach und als RCT oder vergleichende Studie konzipiert war.

Bei 21 identifizierten Publikationen handelte es sich um einarmige Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und im 2. Schritt näher betrachtet wurden. Es wurde geprüft, ob sie die in Absatz 4.2 definierten Mindestanforderungen für sorgfältig geplante und durchgeführte Studien erfüllten. Dabei wurden die Mindestkriterien entsprechend der Auflistung in Abschnitt 4.2 hierarchisiert. Sobald ein übergeordnetes Kriterium nicht erfüllt war, wurde die Überprüfung weiterer Kriterien gestoppt. In Tabelle 2 werden alle einarmigen Studien aufgeführt, die nicht allen Kriterien entsprachen und der am höchsten priorisierte Ausschlussgrund gekennzeichnet. Einarmige Studien, die mindestens 10 Patienten einschlossen, werden darüber hinaus im Anhang (tabellarisch) detaillierter beschrieben.

**Tabelle 2 Einarmige Studien**

|                      | N ≥ 10 | Prospektiv | Konsequenter<br>Einschluss | Def. „Heilung“ | Def. Indikation | Eindeutige<br>Ergebnisdar-<br>stellung | Angabe Inte-<br>ressenskonflikt |
|----------------------|--------|------------|----------------------------|----------------|-----------------|--|---------------------------------|
| Joshy 2007 [12]      | x      |            |                            |                |                 |  |                                 |
| Huber 2012 [10]      | x      |            |                            |                |                 |  |                                 |
| Roussignol 2012 [20] | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                 |
| Hemery 2011 [9]      | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                 |
| Waseem 2010 [29]     | x      |            |                            |                |                 |  |                                 |
| Gill 2009 [8]        | x      |            |                            |                |                 |  |                                 |
| Rutten 2007 [22]     | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                 |
| Jinguishi 2007 [11]  | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                 |
| Uchiyama 2007 [27]   | x      |            |                            |                |                 |  |                                 |
| Lüthje 2006 [13]     | x      |            |                            |                |                 |  |                                 |

|                    | N ≥ 10 | Prospektiv | Konsekutiver<br>Einschluss | Def. „Heilung“ | Def. Indikation | Eindeutige<br>Ergebnisdar-<br>stellung | Angabe Inte-<br>ressenkonflikt |
|--------------------|--------|------------|----------------------------|----------------|-----------------|--|--------------------------------|
| Gebauer 2005 [7]   | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                |
| Pigozzi 2004[17]   | ✓      | ✓          | ✓                          | ✓              | x               |  |                                |
| Fujioka 2000 [6]   | x      |            |                            |                |                 |  |                                |
| Fujioka 2004 [5]   | x      |            |                            |                |                 |  |                                |
| Nolte 2001 [16]    | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                |
| Mayr 2000 [14]     | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                |
| Mayr 1999 [15]     | x      |            |                            |                |                 |  |                                |
| Tomaru 2014 [26]   | x      |            |                            |                |                 |  |                                |
| Watanabe 2013 [30] | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                |
| Zura 2015 [31]     | ✓      | x          |                            |                |                 |  |                                |
| Sakuma 2015 [23]   | x      |            |                            |                |                 |  |                                |

### 5.3 Eingeschlossene Studien

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die allen Einschlusskriterien entsprach. Mehrere einarmige Studien erfüllten zwar die generellen Einschlusskriterien, aber nicht die speziell für einarmige Studien definierten Bedingungen.

Obwohl die Ergebnisse der identifizierten einarmigen Studien, keine valide Aussagen zum Nutzen- oder Schadenpotential der LIPUS-Behandlung zulassen, werden die Ergebnisse der einarmigen Studien, die zumindest 10 Patienten einschlossen, kurz dargestellt (eine tabellarische Zusammenfassung findet sich im Anhang in Tabelle 3). Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann es vielleicht möglich sein, eine Hypothese über den Nutzen und Schaden der Methode zu entwickeln, die dann in randomisiert kontrollierten Studien bestätigt oder widerlegt werden muss. Für eine Beantwortung der in diesem Gutachten relevanten Fragestellung können die Ergebnisse hingegen nicht genutzt werden.

In den Fallserien wurden Pseudarthrose, die an unterschiedlichen Lokalisationen auftraten und sich in der Vorbehandlung und der Zeit seit dem letzten Eingriff bzw. seit der Fraktur stark unterschieden, mit LIPUS behandelt. Es handelt sich also, auch selbst innerhalb der meisten Studien, um ein sehr heterogenes Patientengut. Allgemeingültige Aussagen zu einem möglichen Selbstheilungsvermögen oder zu den Erfolgchancen eines operativen Eingriffes, können nicht getroffen werden.



## 6 Zusammenfassende Bewertung und Diskussion der Datenlage

Dieses Gutachten wurde mit dem Ziel erstellt, die Evidenz zum Nutzen einer LIPUS-Behandlung in der Indikation der Pseudarthrose zu bewerten, um auf dieser Basis zu entscheiden, ob eine erneute Beratung im GBA angemessen erscheint. Bisher ist LIPUS aufgrund eines Beschlusses aus dem Jahr 1998 aus der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen, in dem auch die Ergebnisse eines Gutachtens der MDK-Gemeinschaft aus dem Jahr 1997 zu dieser Thematik berücksichtigt wurden.

Für die Erstellung dieses Gutachtens konnten weder relevante RCTs identifiziert noch einarmige Studien, die definierten Einschlusskriterien entsprachen, identifiziert werden.

Dabei scheint es in der Indikation der Pseudarthrose allerdings weder unmöglich noch unangemessen zu sein, randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen. Beispielhaft werden im Folgenden Studien aufgeführt, in denen eine Randomisierung vorgenommen wurde.

In der Studie von Caccio et. al [3] wurde die Wirksamkeit von 2 ESWT (Extrakorporale Stoßwellentherapie)-Geräten mit der des chirurgischen Verfahrens bei der Indikation einer hypertrophen Pseudarthrose an Röhrenknochen untersucht. Wie bei LIPUS handelt es sich bei ESWT um ein Verfahren, das von der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen ist und für das prospektive Fallserien Heilungsraten zwischen 41 und 100% berichten [28]. Zu Studienbeginn wurde das Positivvotum der Ethikkommissionen aller beteiligten Zentren eingeholt. In die als 3-armiges RCT (2 ESWT-Arme, 1 Kontrollarm (Chirurgie)) konzipierte Studie wurden insgesamt 126 Patienten eingeschlossen. Die Studie von Cacchio [3] wurde also unter denselben Voraussetzungen durchgeführt, wie sie z.Z. auch für die LIPUS-Behandlung einer Pseudarthrose bestehen. Auch wenn es ethisch problematisch sein kann, den Effekt einer LIPUS-Behandlung bei einer bestehenden Pseudarthrose gegen eine Scheinintervention zu testen, verdeutlichen die Positivvoten der betroffenen Ethikkommissionen, dass ein Vergleich zwischen einer LIPUS-Behandlung und dem operativen Verfahren sehr wohl möglich ist.

In der Studie von Ricardo [19] wurden 21 Patienten mit einer Pseudarthrose am Skaphoid zufällig der Interventions-Gruppe bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet. In der Interventions-Gruppe schloss sich der operativen Behandlung der Pseudarthrose eine LIPUS-Behandlung an. In der Kontroll-Gruppe wurde die Pseudarthrose ausschließlich operativ behandelt. Obwohl in dieser Studie nicht der eigentlich interessierende alleinige Effekt einer LIPUS-Behandlung untersucht wurde, kann sie dazu dienen, zu illustrieren, dass es möglich ist RCTs durchzuführen, die sich auf den Einschluss von Pseudarthrosen an speziellen Lokalisationen beschränken. Umso mehr gilt dies natürlich für Studien, die sich nicht allein auf die Behandlung von Pseudarthrosen an speziellen Lokalisationen beschränken. Die oben dargestellte Studie von Cacchio, in der nur hypertrophe Pseudarthrosen behandelt wurden, kann hier als weiteres Beispiel dienen.

Diese Beispiele zeigen, dass es weder unmöglich noch unangemessen ist, zur Untersuchung der Wirksamkeit des LIPUS bei einer Pseudarthrose RCTs durchzuführen. Auch aus ethischen Gesichtspunkten scheint es unbedenklich, wenn die LIPUS-Behandlung mit dem operativen Verfahren verglichen wird. Deshalb sind zur Bewertung RCTs zu fordern, die die einzige Möglichkeit darstellen, die Wirksamkeit der LIPUS-Behandlung mit der des chirurgischen Verfahrens zu vergleichen. Eine valide Beurteilung von Nutzen und Schaden ist ohne RCTs und nur auf Grund der vorliegenden Fallserien nicht möglich. Insbesondere eine vergleichende Nutzen-Schaden-Bewertung kann nicht vorgenommen werden. Diese Meinung vertreten auch Dijkman und Kollegen, die für diese Bewertung einen direkten Vergleich zur operativen Behandlung fordern. Dieser sei auch aus ethischen Gesichtspunkten zu vertreten [4].

Wegen der großen Unsicherheit bzgl. der Ergebnissicherheit der vorhandenen Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass die tatsächliche Heilungsrate deutlich niedriger liegt, als in den Fallserien dargestellt. Einem nicht näher zu bestimmenden Anteil an Patienten würde also bei einer erfolglosen LIPUS-Behandlung die etablierte Standardtherapie monatelang vorenthalten. Zudem könnten auch Pseudarthrosen derjenigen Patienten, die von einer LIPUS-Behandlung profitieren, mit der Standardtherapie zur Ausheilung gebracht werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die derzeitige Datenlage schlecht ist. In der Literaturrecherche konnten weder RCTs oder prospektiv vergleichenden Studien noch einarmige Studien, die gewissen Mindestkriterien entsprechen, identifiziert werden. Auch die Übersichtsarbeit, die der Hersteller seiner Anfrage beigefügt hat, konnte nicht für die Bewertung des Nutzens des LIPUS bei einer Pseudarthrose genutzt werden, da keine Daten aus relevanten Studien aufgeführt werden, die nicht auch in der systematischen Recherche identifiziert wurden. Das Fehlen von prospektiv vergleichenden Daten zeigt, dass sich der Erkenntnisstand seit dem Gutachten aus dem Jahr 1997 nicht strukturell verändert hat. Da auch keine laufenden Studien identifiziert wurden, die den Einschlusskriterien genügen, ist nicht davon auszugehen, dass in absehbarer Zeit belastbare Evidenz zur Verfügung steht.

Das Fehlen belastbarer Evidenz ist bedauerlich, da die Ergebnisse der Fallserien insgesamt hohe Heilungsraten und keine Prozess-assoziierten unerwünschten Ereignisse berichten. Das Schadenpotential liegt wohl in dem Risiko, dass Patienten, die erfolglos mit LIPUS behandelt werden, oft monatelang die etablierte Standardbehandlung vorenthalten wird. Insgesamt ist die Aussagesicherheit dieser Fallserien allerdings nicht hoch genug, um hieraus Empfehlungen ableiten zu können. Aus den vorliegenden Fallserien kann lediglich die Hypothese abgeleitet werden, dass LIPUS eine effektive Behandlungsalternative in der Indikation der Pseudarthrose darstellen könnte. Es ist die Aufgabe von Studien mit einem adäquaten Design, also von RCTs, diese Hypothese zu bestätigen oder zu widerlegen. Dass die Durchführung solcher RCTs in der Indikation der Pseudarthrose grundsätzlich möglich ist, wurde in diesem Gutachten dargestellt.

## **7 Fazit und Empfehlung**

In der Indikation der Pseudarthrose ist die Durchführung von RCTs praktisch möglich und ethisch unproblematisch. Darum sind RCTs zur Bewertung des LIPUS in dieser Indikation zu fordern.

Die bisher durchgeführten Fallserien zeigen gute Heilungsraten, die mit LIPUS erzielt werden konnten. Diese Ergebnisse sind aber mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Darüber hinaus stehen mit den chirurgischen Verfahren etablierte Therapiealternativen zur Verfügung und kann es zu Ausheilungen im Spontanverlauf kommen. Daher kann nicht von einem dramatischen Effekt gesprochen werden.

Es kann geschlussfolgert werden, dass sich der Erkenntnisstand seit der Anfertigung des Gutachtens der MDK-Gemeinschaft im Jahr 1997 nicht strukturell verändert hat.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall (NGU).1999
- [2] Böhler, L. Die Technik der Knochenbruchbehandlung. 12.-13. Auflage. Böhler, L. (Hrsg.), Wien, München, Bern: Verlag Wilhelm Maudrich. 1953
- [3] Cacchio, A., Giordano, L., Colafarina, O., Rompe, J.D., Tavernese, E.et al. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions. *J Bone Joint Surg Am*, 2009; 91 (11): 2589-2597
- [4] Dijkman, B.G., Sprague, S., Bhandari, M. Low-intensity pulsed ultrasound: Nonunions. *Indian J Orthop*, 2009; 43 (2): 141-148
- [5] Fujioka, H., Tanaka, J., Yoshiya, S., Tsunoda, M., Fujita, K.et al. Ultrasound treatment of nonunion of the hook of the hamate in sports activities. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2004; 12 (2): 162-164
- [6] Fujioka, H., Tsunoda, M., Noda, M., Matsui, N., Mizuno, K. Treatment of ununited fracture of the hook of hamate by low-intensity pulsed ultrasound: a case report. *J Hand Surg Am*, 2000; 25 (1): 77-79
- [7] Gebauer, D., Mayr, E., Orthner, E., Ryaby, J.P. Low-intensity pulsed ultrasound: effects on nonunions. *Ultrasound Med Biol*, 2005; 31 (10): 1391-1402
- [8] Gill, I.P., Montgomery, R.J., Wallis, J. Successful treatment of sternal non-union by ultrasound. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009; 9 (3): 389-390
- [9] Hemery, X., Ohl, X., Saddiki, R., Barresi, L., Dehoux, E. Low-intensity pulsed ultrasound for non-union treatment: a 14-case series evaluation. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2011; 97 (1): 51-57
- [10] Huber, M., Prantl, L., Gehmert, S. Successful treatment of nonunion in severe finger injury with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): a case report. *J Med Case Rep*, 2012; 6: 209
- [11] Jingushi, S., Mizuno, K., Matsushita, T., Itoman, M. Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures. *J Orthop Sci*, 2007; 12 (1): 35-41
- [12] Joshy, S., Gopalan, S. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of tibial non-union. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2007; 17 (4): 363-366
- [13] Lüthje, P., Nurmi-Lüthje, I. Non-union of the clavicle and delayed union of the proximal fifth metatarsal treated with low-intensity pulsed ultrasound in two soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*, 2006; 46 (3): 476-480
- [14] Mayr, E., Frankel, V., Ruter, A. Ultrasound--an alternative healing method for nonunions? *Arch Orthop Trauma Surg*, 2000; 120 (1-2): 1-8
- [15] Mayr, E., Wagner, S., Ecker, M., Ruter, A. [Ultrasound therapy for nonunions. Three case reports]. *Unfallchirurg*, 1999; 102 (3): 191-196
- [16] Nolte, P.A., van der Krans, A., Patka, P., Janssen, I.M., Ryaby, J.P.et al. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. *J Trauma*, 2001; 51 (4): 693-702
- [17] Pigozzi, F., Moneta, M.R., Giombini, A., Giannini, S., Di, C.A.et al. Low-intensity pulsed ultrasound in the conservative treatment of pseudoarthrosis. *J Sports Med Phys Fitness*, 2004; 44 (2): 173-178
- [18] Projektgruppe Ultraschall der MDK-Gemeinschaft. Niedrig dosierter speziell gepulster Ultraschall zur Therapie der verzögerten Knochenbruchheilung und Pseudarthrose.1997
- [19] 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

- [20] Roussignol, X., Currey, C., Duparc, F., Dujardin, F. 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
- [21] Runkel, M., Rommens, P.M. Pseudarthrosen. *Unfallchirurg*, 2000; 103 (1): 51-63
- [22] Rutten, S., Nolte, P.A., Guit, G.L., Bouman, D.E., Albers, G.H. 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
- [23] Sakuma, Y., Iwamoto, T., Momohara, S. Ununited fracture of the hook of hamate treated with low-intensity pulsed ultrasound in an older middle-aged patient. *Clin J Sport Med*, 2014; 24 (4): 358-359
- [24] Schmidmaier, G., Moghaddam, A. Was gibt es Neues in der Pseudarthrosen-Therapie? In: Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jähne, J., Königsrainer, A., Schröder, W., Südkamp, N.P. (Hrsg.), Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH. 2014; 5.4: 217-226
- [25] Siska, P., Gruen, G.S., Menzel, C., Pape, H.C. Externe Supportiva zur Förderung der Frakturheilung. Welche Rolle spielt Ultraschall? *Unfallchirurg*, 2009; 112 6-14
- [26] Tomaru, M., Osada, D., Fujita, S., Tamai, K. Treatment of hook of the hamate fractures in adults using low-intensity pulsed ultrasound. *Hand Surg*, 2014; 19 (3): 433-436
- [27] Uchiyama, Y., Nakamura, Y., Mochida, J., Tamaki, T. Effect of low-intensity pulsed ultrasound treatment for delayed and non-union stress fractures of the anterior mid-tibia in five athletes. *Tokai J Exp Clin Med*, 2007; 32 (4): 121-125
- [28] Warmuth, M., Schumacher, I. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung. 2012; Ludwig Boltzmann Institut, Decision Support Document Nr. 62
- [29] Waseem, Z., Ford, M., Syed, K., Flannery, J. Chronic nonunion in a patient with bilateral supracondylar distal femur fractures treated successfully with twice daily low-intensity pulsed ultrasound. *PM R*, 2010; 2 (2): 159-161
- [30] Watanabe, Y., Arai, Y., Takenaka, N., Kobayashi, M., Matsushita, T. 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
- [31] Zura, R., Della Rocca, G.J., Mehta, S., Harrison, A., Brodie, C. 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; doi: 10.1016/j.injury.2015.05.042

**Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 17.07.12   |
| Datenbank(en)                        | DARE, NHS EED, HTA ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 3  |

## Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt   | Trefferzahl |
|--------------------|---|-------------|
| 1                  | nonunion OR non-union OR non union                    | 64          |
| 2                  | MeSH DESCRIPTOR pseudarthrosis EXPLODE ALL TREES      | 2           |
| 3                  | pseudarthrosis OR pseudarthroses                      | 5           |
| 4                  | MeSH DESCRIPTOR fractures, ununited EXPLODE ALL TREES | 18          |
| 5                  | #1 OR #2 OR #3 OR #4                                  | 73          |
| 6                  | pulsed ultrasound                                     | 10          |
| 7                  | low-intensity ultrasound                              | 4           |
| 8                  | low-intensity pulsed ultrasound                       | 5           |
| 9                  | pulsed low-intensity ultrasound                       | 0           |
| 10                 | melmak  | 0           |
| 11                 | exogen  | 3           |
| 12                 | #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11                    | 13          |
| 13                 | #5 AND #12  | 5           |

**Recherche in PubMed**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 16.07.12   |
| Datenbank(en)                        | NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 41   |

**Suchstrategie**

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | nonunion OR non-union OR "non union"                   | 7335        |
| 2                  | pseudarthrosis[mesh]                                   | 4754        |
| 3                  | pseudarthrosis[tiab] OR pseudarthroses[tiab]           | 3766        |
| 4                  | fractures, ununited[mesh]                              | 8750        |
| 5                  | ((#1) OR #2) OR #3) OR #4                              | 14768       |
| 6                  | pulsed ultrasound                                      | 8724        |
| 7                  | low-intensity ultrasound                               | 859         |
| 8                  | low-intensity pulsed ultrasound                        | 356         |
| 9                  | pulsed low-intensity ultrasound                        | 356         |
| 10                 | melmak   | 0           |
| 11                 | exogen   | 103         |
| 12                 | (((((#6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11           | 9323        |
| 13                 | (#5) AND #12   | 56          |
| 14                 | animals[mesh] NOT humans[mesh]                         | 3689024     |
| 15                 | (#13) NOT #14  | 45          |
| 16                 | (#15 ) AND ("english"[Language] OR "german"[Language]) | 42          |

**Recherche in Dimdi (Cochrane, INAHTA)**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 17.07.12   |
| Datenbank(en)                        | INAHTA, Cochrane (CCTR93, CDSR93)<br>( <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html">http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 0  |

## Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt                                   | Trefferzahl |
|--------------------|---|-------------|
| 1                  | CCTR93 CDSR93 INAHTA                          | 690482      |
| 2                  | FT=(nonunion ; non-union ; non union )        | 194         |
| 3                  | CT D pseudarthrosis                           | 26          |
| 4                  | pseudarthrosis/(TI;AB);pseudarthroses/(TI;AB) | 59          |
| 5                  | CT D fractures, ununited                      | 103         |
| 6                  | 2 OR 3 OR 4 OR 5                              | 287         |
| 7                  | FT=pulsed ultrasound                          | 70          |
| 8                  | FT=low-intensity ultrasound                   | 28          |
| 9                  | FT=low-intensity pulsed ultrasound            | 24          |
| 10                 | FT=pulsed low-intensity ultrasound            | 5           |
| 11                 | FT=melmak                                     | 0           |
| 12                 | FT=exogen                                     | 9           |
| 13                 | 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12                 | 97          |
| 14                 | 6 AND 13                                      | 6           |
| 15                 | CT D animals                                  | 399299      |
| 16                 | CT D humans                                   | 398922      |



|    |                             |     |
|----|-----------------------------|-----|
| 17 | 15 NOT 16                   | 377 |
| 18 | 14 NOT 17                   | 6   |
| 19 | 18 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) | 5   |

**Recherche in DIMDI (Embase)**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Datum                                | 10.09.12  |
| Datenbank(en)                        | Embase (EM74), Embase Alert (EM08)<br>( <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html">http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 23  |

## Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt                                  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | EM74   | 21209871    |
| 2                  | FT=(nonunion ; non-union ; "non union" )     | 11534       |
| 3                  | CT D pseudarthrosis                          | 12758       |
| 4                  | pseudarthrosis/(TI;AB);pseudarthroses/(TIAB) | 2956        |
| 5                  | CT D fractures, ununited                     | 6269        |
| 6                  | 2 OR 3 OR 4 OR 5                             | 17369       |
| 7                  | FT=pulsed ultrasound                         | 819         |
| 8                  | FT=low-intensity ultrasound                  | 286         |
| 9                  | FT=low-intensity pulsed ultrasound           | 307         |
| 10                 | FT=pulsed low-intensity ultrasound           | 31          |
| 11                 | FT=melmak                                    | 2           |
| 12                 | FT=exogen                                    | 428         |

|    |                               |          |
|----|-------------------------------|----------|
| 13 | 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 | 1456     |
| 14 | 6 AND 13                      | 75       |
| 15 | CT D animals                  | 1238235  |
| 16 | CT D humans                   | 12130810 |
| 17 | 15 NOT 16                     | 905975   |
| 18 | 14 NOT 17                     | 75       |
| 19 | 18 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)   | 71       |

### Recherche Studienregister

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 27.07.15   |
| Datenbank(en)                        | Clinical Trials ( <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> )<br>WHO ICTRP ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 46   |

### Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | low-intensity ultrasound OR low-intensity pulsed ultrasound OR Exogen OR Lipus | 57          |

### Update-Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 27.07.15   |
| Datenbank(en)                        | DARE, NHS EED, HTA ( <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 0  |

## Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | MeSH DESCRIPTOR Pseudarthrosis EXPLODE ALL TREES                         | 4           |
| 2                  | (pseudoarthrosis OR pseudoarthroses OR pseudarthrosis OR pseudarthroses) | 9           |
| 3                  | MeSH DESCRIPTOR Fractures, Ununited EXPLODE ALL TREES                    | 32          |
| 4                  | (nonunion OR non-union OR non union)                                     | 82          |
| 5                  | (early dislocation)  | 1           |
| 6                  | (early displacement)   | 1           |
| 7                  | (re-displacement)  | 0           |
| 8                  | (fracture displacement)  | 1           |
| 9                  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8                             | 103         |
| 10                 | (pulsed ultrasound)  | 15          |
| 11                 | (low-intensity ultrasound)   | 5           |
| 12                 | (low-intensity pulsed ultrasound)  | 8           |
| 13                 | (pulsed low-intensity ultrasound)  | 0           |
| 14                 | (melmak)   | 0           |
| 15                 | (exogen)   | 3           |
| 16                 | (Lipus)  | 2           |
| 17                 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16                            | 20          |
| 18                 | #9 AND #17   | 5           |
| 19                 | (#18) IN NHSEED, HTA FROM 2012 TO 2015                                   | 0           |

**Update-Recherche in PubMed**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Datum                                | 24.07.15   |
| Datenbank(en)                        | NLM PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 23   |

## Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | pseudarthrosis[mesh]   | 4916        |
| 2                  | pseudoarthrosis[tiab] OR pseudoarthroses[tiab] OR pseudarthrosis[tiab] OR pseudarthroses[tiab] | 5663        |
| 3                  | fractures, ununited[mesh]  | 9358        |
| 4                  | nonunion OR non-union OR "non union"   | 9356        |
| 5                  | early dislocation  | 5064        |
| 6                  | early displacement   | 4350        |
| 7                  | re-displacement  | 52          |
| 8                  | fracture displacement  | 5983        |
| 9                  | (((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8                                       | 31623       |
| 10                 | pulsed ultrasound  | 9817        |
| 11                 | low-intensity ultrasound   | 1163        |
| 12                 | low-intensity pulsed ultrasound  | 501         |
| 13                 | pulsed low-intensity ultrasound  | 501         |
| 14                 | melmak   | 0           |
| 15                 | exogen   | 125         |
| 16                 | Lipus  | 269         |

|    |  |         |
|----|--|---------|
| 17 | (((((#10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16   | 10602   |
| 18 | (#9) AND #17   | 114     |
| 19 | animals[mesh] NOT humans[mesh]   | 4024856 |
| 20 | (#18) NOT #19  | 97      |
| 21 | ((#20) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("2012/07"[Date - Publication] : "2015"[Date - Publication]) | 24      |

### Update-Recherche in Dimdi (Cochrane)

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Datum                                | 24.07.15  |
| Datenbank(en)                        | Cochrane (CCTR93, CDSR93) ( <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html">http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 0   |

### Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt   | Trefferzahl |
|--------------------|---|-------------|
| 1                  | Datenbankauswahl: CCTR93 CDSR93   | 869598      |
| 2                  | CT D pseudarthrosis   | 74          |
| 3                  | pseudarthrosis/(TI;AB);pseudarthroses/(TI;AB);pseudoarthrosis/(TI;AB);pseudoarthroses/(TI;AB) | 99          |
| 4                  | CT D fractures, ununited  | 149         |
| 5                  | FT=(nonunion ; non-union ; "non union" )  | 327         |
| 6                  | FT=early dislocation  | 4           |
| 7                  | FT=early displacement   | 1           |
| 8                  | FT=re-displacement  | 4           |
| 9                  | FT=fracture displacement  | 16          |
| 10                 | 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9  | 488         |

|    |   |      |
|----|---|------|
| 11 | FT=pulsed ultrasound                            | 104  |
| 12 | FT=low-intensity ultrasound                     | 33   |
| 13 | FT=low-intensity pulsed ultrasound              | 40   |
| 14 | FT=pulsed low-intensity ultrasound              | 5    |
| 15 | FT=melmak                                       | 0    |
| 16 | FT=exogen                                       | 7    |
| 17 | FT=Lipus  | 17   |
| 18 | 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17          | 137  |
| 19 | 10 AND 18                                       | 5    |
| 20 | CT D animals NOT CT D humans                    | 1439 |
| 21 | 19 NOT 20                                       | 5    |
| 22 | 21 AND PY=2012 to 2015 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) | 1    |

#### Update-Recherche in DIMDI (Embase)

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Datum                                | 24.07.15  |
| Datenbank(en)                        | Embase (EM10), Embase Alert (EM08)<br>( <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html">http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html</a> ) |
| Anzahl potentiell relevanter Treffer | 11  |

#### Suchstrategie

| Suchschritt Nummer | Suchschritt  | Trefferzahl |
|--------------------|--|-------------|
| 1                  | Datenbankauswahl: EA08 EM10  | 7497485     |
| 2                  | CT D pseudarthrosis  | 6204        |
| 3                  | pseudarthrosis/(TI;AB);pseudarthroses/(TI;AB);pseudoarthrosis/(TI;AB);pseud oarthroses/(TI;AB) | 1314        |

|    |   |        |
|----|---|--------|
| 4  | CT D fractures, ununited                        | 3437   |
| 5  | FT=(nonunion ; non-union ; "non union" )        | 5867   |
| 6  | FT=early dislocation                            | 35     |
| 7  | FT=early displacement                           | 6      |
| 8  | FT=re-displacement                              | 37     |
| 9  | FT=fracture displacement                        | 244    |
| 10 | 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9            | 8187   |
| 11 | FT=pulsed ultrasound                            | 477    |
| 12 | FT=low-intensity ultrasound                     | 173    |
| 13 | FT=low-intensity pulsed ultrasound              | 293    |
| 14 | FT=pulsed low-intensity ultrasound              | 10     |
| 15 | FT=melmak                                       | 1      |
| 16 | FT=exogen                                       | 92     |
| 17 | FT=Lipus  | 222    |
| 18 | 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17          | 722    |
| 19 | 10 AND 18                                       | 60     |
| 20 | CT D animals NOT CT D humans                    | 888007 |
| 21 | 19 NOT 20                                       | 52     |
| 22 | 21 AND PY=2012 to 2015 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) | 33     |

## 9 Anhang

Tabelle 3 Einarmige Studien mit mind. 10 Patienten

| Studie          | Design                  | Anzahl behandelte Pseudarthrosen  | Ein- & Ausschlusskriterien   | Erstbehandlung / Vorbehandlung   | Art Pseudarthrose  | Heilungsrate und Heilungszeit   |
|-----------------|-------------------------|---|--|--|--|---|
| Mayr 2000 [14]  | Retrospektive Fallserie | 366 Pseudarthrosen (17.10.1994 - 14.7.1997)<br><br>16 Patienten mit Pseudarthrose wurden von den Studienautoren behandelt.                          | Nur für die Subgruppe der vom Studienautor behandelten Patienten definiert (N=16). Für die übrigen Patienten wurden keine Kriterien formuliert. Es lässt sich somit nichts über die Zeit seit dem letzten chirurgischen Eingriff oder andere Einflussfaktoren sagen.                                   | -  | hypertroph<br>oligotroph<br>atroph<br><br>Frakturalter: $\varnothing > 2$ Jahre<br>Median: 434 Tage<br><br>Schienbein 120x<br>Oberschenkel 66x<br>Mittelfuß 18x<br>Elle und Speiche 22x<br>Oberarm 48x<br>Kahnbein 24x<br>Schlüsselbein 10x<br>Fuß 20x<br>Andere 38x | Gesamt 86% $\varnothing$ 152 Tage<br>Schienbein 88% $\varnothing$ 166 Tage<br>Oberschenkel 86% $\varnothing$ 157 Tage<br>Mittelfuß 78% $\varnothing$ 117 Tage<br>Elle und Speiche 95% $\varnothing$ 117 Tage<br>Oberarm 69% $\varnothing$ 174 Tage<br>Kahnbein 100% $\varnothing$ 123 Tage<br>Schlüsselbein 80% $\varnothing$ 181 Tage<br>Fuß 90% $\varnothing$ 138 Tage<br>Andere 89% $\varnothing$ 131 Tage   |
| Nolte 2001 [16] | Retrospektive Fallserie | 41 Pseudarthrosen in 39 Patienten (11.1995 - 5.1997)<br><br>12 der 41 Pseudarthrosen wurden ausgeschlossen und nicht in die Auswertung aufgenommen. | Einschluss:<br>- Frakturalter von min. 6 Monaten<br>- Heilungsprozess zu Beginn der Therapie seit 3 Monaten gestoppt (radiographisch bestimmt)<br>- letzte Operation mehr als 3 Monate vor der Rekrutierung<br><br>Ausschluss:<br>- Zusätzliche Behandlung zu Beginn oder während der LIPUS-Behandlung | sowohl operative als auch nicht operative Methoden<br><br>z.T. mehrfach voroperierte Patienten | Frakturalter: $\varnothing$ 61 Wochen (Range, 25-137 Wochen)<br><br>hypertroph 12x<br>oligotroph 12x<br>atroph 5x<br><br>Schien- & Wadenbein 10x<br>Oberschenkel 5x<br>Schlüsselb & Knöchel 2x<br>Elle und Speiche 5x<br>Kahnbein 5x<br>Oberarm und Mittelfuß 2x     | Die Heilung wurde sowohl radiologisch als auch klinisch festgestellt. Eine klinische Heilung wurde festgestellt, wenn die Fraktur schmerzfrei war und schmerzfrei belastet werden konnte oder die normale Funktion der Extremität wieder hergestellt war.<br><br>hypertroph 83% $\varnothing$ 163 Tage<br>oligotroph 92% $\varnothing$ 140 Tage<br>atroph 80% $\varnothing$ 155 Tage<br>Gesamt 86% $\varnothing$ 152 Tage<br>Schien- & Wadenbein 100% $\varnothing$ 144 Tage<br>Oberschenkel 80% $\varnothing$ 185 Tage<br>Schlüsselb & Knöchel 50% $\varnothing$ 182 Tage<br>Elle und Speiche 80% $\varnothing$ 139 Tage<br>Kahnbein 80% $\varnothing$ 143 Tage<br>Oberarm & Mittelfuß 100% $\varnothing$ 153 Tage |



| Studie             | Design  | Anzahl behandelte Pseudarthrosen   | Ein- & Ausschlusskriterien   | Erstbehandlung / Vorbehandlung   | Art Pseudarthrose   | Heilungsrate und Heilungszeit  |
|--------------------|---|--|--|--|---|--|
| Pigozzi 2004 [17]  | Prospektive Fallserie, Prospektiver Patienteneinschluss | 15 Pseudarthrosen (9.2000 - 4.2002)  | Einschluss:<br>-Pseudarthrosepatienten (keine Definition einer Pseudarthrose)<br>-Keine andere Behandlung während der LIPUS-Therapie, (Sonderfälle: "LIPUS were administered in combination with a standard scaphoid cast in all patients with scaphoid nonunions. Except for the clavicle and talus fracture, patients were kept in a cast if the fracture was in the lower limb and was producing symptoms")                               | sowohl operative als auch nicht operative Methoden   | Frakturalter: Ø336 Tage<br>Handgelenk 1x<br>Kahnbein 8x<br>Schlüsselbein 1x<br>Oberschenkel 1x<br>Schienbein 1x<br>Talar Dome Fracture 2x<br>Knöchelbruch 1x  | Die Heilung wurde sowohl radiologisch als auch klinisch festgestellt. Eine klinische Heilung wurde als stabile Fraktur ohne Schmerzen bei manuellem Druck definiert.<br><br>Gesamt 100% Ø95 Tage   |
| Gebauer 2005 [7]   | Retrospektive Fallserie                                 | 85 Pseudarthrosen (7.1995 - 4.1997, behandelt von Gebauer, Mayr, Orthner oder anderen)<br><br>18 der 85 Pseudarthrosen wurden ausgeschlossen und nicht in die Auswertung aufgenommen | Einschluss:<br>-Frakturalter von mindestens 8 Monaten<br>-Heilungsprozess zu Beginn der Therapie seit 3 Monaten gestoppt<br>-letzte Operation mehr als 4 Monate vor der Rekrutierung<br><br>Ausschluss:<br>Keine<br><br>72% (48/67) haben den Einschlusskriterien entsprochen --> Subset A<br>28% (19/67) haben nicht sicher den Einschlusskriterien entsprochen (die Röntgenbilder konnten nicht eindeutig ausgewertet werden) --> Subset B | sowohl operative als auch nicht operative Methoden<br><br>z.T. mehrfach voroperierte Patienten | Frakturalter: Ø39 Monate<br><br>hypertroph 11x<br>oligotroph 35x<br>(keine Angaben zu den weiteren 21 Pseudarthrosen)<br><br>Schien- & Wadenbein 25x<br>Oberschenkel 12x<br>Mittelfuß 5x<br>Elle und Speiche 6x<br>Oberarm 3x<br>Kahnbein 6x<br>Knöchel 2x<br>Andere 8x | Die Heilung wurde sowohl radiologisch als auch klinisch festgestellt. Eine klinische Heilung wurde als Fraktur ohne Empfindlichkeit oder Schmerz auf leichten Druck oder leichte Belastung definiert.<br><br>hypertroph 100% Ø144 Tage<br>oligotroph 86% Ø185 Tage<br>(diese Angaben beziehen sich nur auf 46 der 67 Pseudarthrosen)<br><br>Gesamt 85%<br>Schien- & Wadenbein 92% Ø185 Tage<br>Oberschenkel 92% Ø180 Tage<br>Mittelfuß 100% Ø119 Tage<br>Elle und Speiche 83% Ø227 Tage<br>Oberarm 67% Ø109 Tage<br>Kahnbein 33% Ø169 Tage<br>Knöchel 50% Ø133 Tage<br>Andere 100% Ø111 Tage<br><br>Subset A: 85%<br>Subset B: 84% |
| Jingushi 2006 [11] | Retrospektive Fallserie                                 | 32 Pseudarthrosen  | -Pseudarthrose an langen Röhrenknochen in einer oberen oder unteren Extremität (Def. Pseudarthrose: mehr als 3 Monate seit dem letzten chirurgischen Eingriff und weiterer chirurgischer Eingriff indiziert)<br>-operative Vorbehandlung der Fraktur   | (mehrfach) voroperierte Patienten  | Obere Extremität 12x<br>Untere Extremität 15x   | Die Heilung wurde sowohl radiologisch als auch klinisch festgestellt. Eine Pseudarthrose wurde klinisch als geheilt betrachtet, wenn keine abnorme Instabilität oder lokale Druckempfindlichkeit sowie kein Schmerz unter Belastung vorlag.<br><br>Gesamt 66%<br>Obere Extremität 50%<br>Untere Extremität 75%   |

| Studie               | Design                  | Anzahl behandelte Pseudarthrosen   | Ein- & Ausschlusskriterien  | Erstbehandlung / Vorbehandlung   | Art Pseudarthrose   | Heilungsrate und Heilungszeit  |
|----------------------|-------------------------|--|---|--|---|--|
| Rutten 2007 [22]     | Retrospektive Fallserie | 123 Pseudarthrosen (Lokalisation auf Schienbein begrenzt) (Januar 2000 – Februar 2003)<br><br>52 der 123 Pseudarthrosen wurden ausgeschlossen und nicht in die Auswertung aufgenommen. | Einschluss:<br>-Frakturalter von mindestens 6 Monaten<br>-Heilungsprozess zu Beginn der Therapie seit 3 Monaten gestoppt<br>-letzte Operation mehr als 3 Monate vor der Rekrutierung<br>-keine neue zusätzliche Behandlung während LIPUS-Therapie<br><br>Ausschluss:<br>-LIPUS-Therapie weniger als 3 Monate, bzw. eine neue Behandlung innerhalb von 3 Monaten | sowohl operative als auch nicht operative Methoden<br><br>z.T. mehrfach voroperierte Patienten | Frakturalter: Ø257 Tage<br>Median: 215 Tage<br>Range: 180-781 Tage<br><br>Alle Pseudarthrosen am Schienbein<br><br>hypertroph 17x<br>oligotroph 30x<br>atroph 24x   | Die Heilung wurde sowohl radiologisch als auch klinisch festgestellt. Eine klinische Heilung wurde festgestellt, wenn volle Belastbarkeit und normales Funktionieren sowie Schmerzfreiheit bei manuellem Druck erreicht erzielt wurde.<br><br>Gesamt 73% Ø184 Tage<br>hypertroph 76% Ø128 Tage<br>oligotroph 73% Ø218 Tage<br>atroph 71% Ø183 Tage                                     |
| Hemery 2010 [9]      | Retrospektive Fallserie | 14 Patienten (September 2006 – Januar 2008)  | Einschluss:<br>-Operative Erstbehandlung<br>-6 Monate seit der letzten Operation<br>-Pseudarthrose an den langen Röhrenknochen in den Beinen<br><br>Ausschluss:<br>-LIPUS als Adjuvans zu einer Operation<br>-Ultraschall-Behandlung einer anderen Lokalisation   | operativ<br><br>z.T. mehrfach voroperierte Patienten   | Oberschenkel 3x<br>Schienbein 11x<br><br>hypertroph 11x<br>atroph 3x  | Die Heilung wurde sowohl radiologisch als auch klinisch festgestellt. Eine klinische Heilung wurde festgestellt, wenn Schmerzfreiheit, Belastbarkeit und Mobilität der Frakturstelle.<br><br>Gesamt: 79%<br>Hypertroph 82%<br>atroph 67%   |
| Roussignol 2011 [20] | Retrospektive Fallserie | 60 Pseudarthrosen (2004 – 2009)<br><br>1 der 60 Pseudarthrosen wurde ausgeschlossen und nicht in die Auswertung aufgenommen.   | Einschluss:<br>-Frakturalter von mindestens 6 Monaten<br>-Operative Erstbehandlung<br>-Knochenspalt kleiner als 1 cm<br><br>Ausschluss:<br>-Schwangerschaft<br>-Kongenitale Pseudarthrose<br>-Brüche der Wirbelsäule oder des Schädels  | Operativ<br><br>z.T. mehrfach voroperierte Patienten   | Frakturalter bzw. Zeit seit Osteosynthese: Ø271 Tage (Range: 166-1394 Tage)<br><br>hypertroph 1x<br>atroph 58x<br><br>Schien- & Wadenbein 27x<br>Oberschenkel 12x<br>Elle und Speiche 5x<br>Oberarm 6x<br>Fuß 8x<br>Hand 1x | Die Heilung wurde sowohl radiologisch als auch klinisch festgestellt. Eine klinische Heilung wurde festgestellt, wenn Schmerzfreiheit unter Axialspannung sowie bei Rotation hergestellt werden konnte.<br><br>Behandlungsdauer: Ø151 Tage (Range: 90-240)<br>Gesamt 88%<br>Schien- & Wadenbein 93%<br>Oberschenkel 92%<br>Elle und Speiche 60%<br>Oberarm 83%<br>Fuß 88%<br>Hand 100% |

| Studie                 | Design                  | Anzahl behandelte Pseudarthrosen  | Ein- & Ausschlusskriterien   | Erstbehandlung / Vorbehandlung                     | Art Pseudarthrose  | Heilungsrate und Heilungszeit |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
|------------------------|-------------------------|---|--|--|--|-------------------------------|------|--|--------|-----|------------------------|------|----------------------|-----|---------------------|------------|---------------------|------------|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|-----|---------|------------------|---------|------------------|-----|------------------|---------|------------------|---------|-----|--|-----------------------|-----|-----------------------|-----|--|----------|-----|----------|-----|--|---------|-----|---------|-----|--|-----------|-----|-----------|-----|--|-----|-----|-----|-----|--|
| Watanabe 2013 [30]     | Retrospektive Fallserie | -50 Pseudarthrosen (Mai 1998 – April 2007)  | Einschluss:<br>-Pseudarthrose an den langen Röhrenknochen<br>-Frakturalter von mindestens 6 Monaten oder 6 Monate seit der letzten Operation | sowohl operative als auch nicht operative Methoden | <table border="0"> <tr> <td>hypertroph</td> <td>23x</td> <td rowspan="2">Die Heilung wurde radiologisch festgestellt.</td> <td rowspan="2">Gesamt</td> <td rowspan="2">68%</td> </tr> <tr> <td>oligotroph oder atroph</td> <td>27x</td> <td>hypertroph</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>Schien- &amp; Wadenbein</td> <td>22x</td> <td>Schien- &amp; Wadenbein</td> <td>95%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oberschenkel</td> <td>16x</td> <td>Oberschenkel</td> <td>38%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oberarm</td> <td>7x</td> <td>Oberarm</td> <td>43%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Elle und Speiche</td> <td>5x</td> <td>Elle und Speiche</td> <td>80%</td> <td></td> </tr> </table>  | hypertroph                    | 23x  | Die Heilung wurde radiologisch festgestellt. | Gesamt | 68% | oligotroph oder atroph | 27x  | hypertroph           | 83% | Schien- & Wadenbein | 22x        | Schien- & Wadenbein | 95%        |     | Oberschenkel | 16x          | Oberschenkel | 38%          |     | Oberarm | 7x               | Oberarm | 43%              |     | Elle und Speiche | 5x      | Elle und Speiche | 80%     |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| hypertroph             | 23x                     | Die Heilung wurde radiologisch festgestellt.  | Gesamt   | 68%  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| oligotroph oder atroph | 27x                     |   |  |  | hypertroph   | 83%                           |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Schien- & Wadenbein    | 22x                     | Schien- & Wadenbein   | 95%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Oberschenkel           | 16x                     | Oberschenkel  | 38%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Oberarm                | 7x                      | Oberarm   | 43%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Elle und Speiche       | 5x                      | Elle und Speiche  | 80%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Zura 2015 [31]         | Retrospektive Fallserie | -1286 Pseudarthrosen (Oktober 1994 – Oktober 1998)<br><br>519 Pseudarthrosen ausgeschlossen | Einschluss:<br>-Frakturalter von mindestens 1 Jahr   | z.T. mehrfach voroperierte Patienten               | <table border="0"> <tr> <td>Offene Fraktur</td> <td>111x</td> <td>Offene Fraktur</td> <td>90%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Geschlossene Fraktur</td> <td>588x</td> <td>Geschlossene Fraktur</td> <td>86%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schienbein</td> <td>189x</td> <td>Schienbein</td> <td>89%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oberschenkel</td> <td>153x</td> <td>Oberschenkel</td> <td>84%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Elle und Speiche</td> <td>70x</td> <td>Elle und Speiche</td> <td>86%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oberarm</td> <td>65x</td> <td>Oberarm</td> <td>80%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schien- und Wadenbein</td> <td>56x</td> <td>Schien- und Wadenbein</td> <td>89%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kahnbein</td> <td>55x</td> <td>Kahnbein</td> <td>87%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Knöchel</td> <td>41x</td> <td>Knöchel</td> <td>85%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelfuß</td> <td>36x</td> <td>Mittelfuß</td> <td>86%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fuß</td> <td>23x</td> <td>Fuß</td> <td>87%</td> <td></td> </tr> </table> | Offene Fraktur                | 111x | Offene Fraktur                               | 90%    |     | Geschlossene Fraktur   | 588x | Geschlossene Fraktur | 86% |                     | Schienbein | 189x                | Schienbein | 89% |              | Oberschenkel | 153x         | Oberschenkel | 84% |         | Elle und Speiche | 70x     | Elle und Speiche | 86% |                  | Oberarm | 65x              | Oberarm | 80% |  | Schien- und Wadenbein | 56x | Schien- und Wadenbein | 89% |  | Kahnbein | 55x | Kahnbein | 87% |  | Knöchel | 41x | Knöchel | 85% |  | Mittelfuß | 36x | Mittelfuß | 86% |  | Fuß | 23x | Fuß | 87% |  |
| Offene Fraktur         | 111x                    | Offene Fraktur  | 90%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Geschlossene Fraktur   | 588x                    | Geschlossene Fraktur  | 86%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Schienbein             | 189x                    | Schienbein  | 89%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Oberschenkel           | 153x                    | Oberschenkel  | 84%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Elle und Speiche       | 70x                     | Elle und Speiche  | 86%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Oberarm                | 65x                     | Oberarm   | 80%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Schien- und Wadenbein  | 56x                     | Schien- und Wadenbein   | 89%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Kahnbein               | 55x                     | Kahnbein  | 87%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Knöchel                | 41x                     | Knöchel   | 85%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Mittelfuß              | 36x                     | Mittelfuß   | 86%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |
| Fuß                    | 23x                     | Fuß   | 87%  |  |  |                               |      |  |        |     |                        |      |                      |     |                     |            |                     |            |     |              |              |              |              |     |         |                  |         |                  |     |                  |         |                  |         |     |  |                       |     |                       |     |  |          |     |          |     |  |         |     |         |     |  |           |     |           |     |  |     |     |     |     |  |