

# Niederenergetischer gepulster Ultraschall zur Frakturheilung

Ein Kurzassessment

Für den Inhalt verantwortlich:

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger  
Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA  
1031 Wien, Kundmangasse 21  
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0  
[ewg@hvb.sozvers.at](mailto:ewg@hvb.sozvers.at)

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Kurzbericht.....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Grundlagen .....</b>	<b>5</b>
4.1	Wirkprinzip.....	5
4.2	Klinischer Einsatz.....	6
4.3	Exogen® -Rückzahlungsgarantie.....	6
<b>5</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>8</b>
5.1	Strukturierte Frage (PICO) .....	8
5.2	Literaturauswahl .....	8
5.2.1	Einschlusskriterien .....	8
5.2.2	Ausschlusskriterien .....	8
5.3	Literatursuche.....	8
<b>6</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>10</b>
6.1	Studienpool.....	10
6.2	Studien.....	11
6.2.1	Systematic Reviews & Metaanalysen.....	11
6.2.2	RCT.....	15
<b>7</b>	<b>Evidenz .....</b>	<b>18</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>19</b>
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>21</b>
	<b>Literatur.....</b>	<b>22</b>

## **2 Fragestellung**

Ziel dieser Untersuchung war die Frage hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall zur externen Stimulierung und dadurch Verbesserung oder Beschleunigung der Knochenheilung.

### **3 Kurzbericht**

#### **Methodik**

Es wurde Mitte Oktober 2010 eine systematische Literaturrecherche nach Übersichtsarbeiten und RCTs (als Update daran) in den Datenbanken Medline/Pubmed, Cochrane Library und CRD durchgeführt und eine manuelle Suche in den Quellenverzeichnissen relevanter Literatur vorgenommen. Nach Auswahl der Publikationen nach den dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine formale und inhaltliche Synopsis erstellt.

#### **Ergebnisse**

Es wurden 8 systematische Übersichtsarbeiten und 1 RCT (Update) als relevant identifiziert. Die derzeitige Evidenz sowohl zur Beschleunigung der normalen Knochenheilung als auch zur Therapie der verzögerten Frakturheilung und Pseudoarthrose stellt sich als inkonsistent dar. Generell erkennen die AutorInnen der Übersichtsarbeiten entweder keine oder einen möglichen Hinweis auf schnellere Heilung der Frakturen mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall, wobei es derzeit keine Kenntnis zur optimalen Behandlungsdauer oder den Einfluss von Frakturtypus, Alter der Fraktur oder Begleitmaßnahmen auf den Effekt gibt.

#### **Schlussfolgerung**

Niederenergetischer gepulster Ultraschall stellt eine einfache und nicht-invasive Form der Heimbehandlung dar, die Evidenz zur Wirksamkeit bei Frakturheilung ist jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt für frische Frakturen, verzögerte Frakturheilung und auch Pseudoarthrosen unzureichend. Aus diesem Grund kann keine Empfehlung für eine Verbreitung dieses Verfahrens im ambulanten Bereich abgeleitet werden.

**Verfasserin:** Mag. Bettina Maringer

**Peer-Review:** Mag. Ingrid Wilbacher, PhD

## **4 Grundlagen<sup>1</sup>**

Bereits in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Wirkungen des (hochdosierten, ungepulsten=kontinuierlichen) Ultraschalls auf den wachsenden Knochen beobachtet. In den 80er Jahren präsentierte der brasilianische Wissenschaftler Duarte neue Studien mit gepulstem Ultraschallsignal, die zu neuen technologischen Entwicklungen in Form eines entsprechenden Gerätes führten, wodurch die verschiedenen Ultraschallqualitäten in ihrer stimulierenden Wirkung optimiert wurden:

Frequenz: 1,5 MHz

Form: gepulst

Impulslänge: 200 µsec

Impulswiederholungsfrequenz: 1 KHz

Intensität: 30 mW/cm<sup>2</sup>

Die optimale Behandlungsdauer von 20 Minuten wurde an Kaninchen beobachtet und auf den Menschen übertragen. In den letzten Jahrzehnten wird die Wirkung dieser Ultraschalltherapie bei frischen Frakturen, verzögerten Frakturheilungen (Delayed-Unions), Pseudoarthrosen (Non-Unions) und Kallusdistractionen untersucht.

### **4.1 Wirkprinzip**

Die Wirkmechanismen werden durch nanomechanische Stimulation ausgelöst: ein akustisches Signal wird durch Mechanorezeptoren (Integrine) aufgefangen. Longitudinale Druckwellen und Scherwellen (sowohl durch den Knochen hindurch als auch um den Knochen herum) generieren mechanischen Druck, der einen biochemischen Prozess innerhalb der Zelle auslöst und die Proteinsynthese beeinflusst, was zur Frakturheilung führen soll. In klinischen und experimentellen Studien konnte laut Unterlagen der Firma smith&nephew eine Beeinflussung der Osteogenese und Stimulation der enchodralen Ossifikation, Angiogenese, Wundheilung und dadurch eine erfolgreiche Stimulation von nicht voranschreitendem Heilungsprozess durch Ultraschall erzielt werden<sup>2</sup>.

Mit dem vorliegenden Assessment soll nun die Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit dieser Ultraschalltherapie zur Frakturheilung systematisch überprüft werden.

## 4.2 Klinischer Einsatz

Als mögliche Indikationen werden in der Literatur geschlossene und offene (Grad I) Frakturen oder Kallusdistraktion genannt. Niederenergetischer gepulster Ultraschall soll hier die Heilungszeit reduzieren oder Knochenreifung beschleunigen (Regeneratsreifung verkürzen). Voraussetzung für die Behandlung bei Frakturen ist eine stabile und ausreichend durchblutete Frakturstelle, eine intakte Haut über der Frakturstelle und eine mit Antibiotika unter Kontrolle gebrachte Infektion.

Für die 20-minütige Anwendung pro Tag wird der Schallkopf direkt auf die Haut über der Frakturstelle fixiert, ein Ultraschallgel als Kontaktmittel aufgetragen. Bei erforderlicher Gipsruhigstellung kann eine Halterung für den Schallkopf in den Gipsverband eingearbeitet werden. Niederenergetischer gepulster Ultraschall ist als additives Verfahren zu verstehen, um die Frakturheilung bzw. Knochenbildung über die reguläre Frakturbehandlung hinaus (Marknagel, Schrauben- oder Plattenosteosynthese, Fixation) zu stimulieren. Da dieses Gerät als Mietmodell für die Heimanwendung nach ärztlicher Verordnung zur Verfügung gestellt wird, sei laut NICE-Report 2010<sup>3</sup> eine 30 minütige Einschulung der Patienten durch einen Mitarbeiter der Firma erforderlich.

Obwohl der Firma smith&nephew keine Kontraindikationen bekannt sind, wird 2001 im Bericht des australischen MSAC (medical services advisory committee; Beratungskomitee des Gesundheitsministeriums) Herzschrittmacherimplantation als Gegenanzeige angeführt und die Anwendung an Schwangeren, Stillenden und Kindern nicht empfohlen<sup>4</sup>.

Als negative Einflussfaktoren auf das Ergebnis werden in der Literatur Nikotinabusus, Diabetes, Alter, Größe des Bruchspaltes genannt.

## 4.3 Exogen<sup>®</sup>-Rückzahlungsgarantie

Das Gerät Exogen<sup>®</sup> wird der Person als Mietgerät zur Verfügung gestellt. Es entstehen nur bei Erfolg Kosten. Sollte nicht innerhalb von 120 Tagen ab Behandlungsbeginn eine nicht-konsolidierte Fraktur geheilt werden, zahlt smith & nephew dem/ der Patienten/Patientin oder der Krankenversicherung den bezahlten Mietpreis zurück (Bedingungen und Ausschlussgründe siehe Rückzahlungsgarantie<sup>5</sup>). Die von der österreichischen Niederlassung übermittelten Unterlagen enthalten keine Mietpreisinformation. Die Kosten für die Therapie bei Miete des Gerätes belaufen sich in Deutschland laut Homepage auf (zzgl. MwSt.)<sup>6</sup>:

- Pro Behandlungstag € 20,-- (Mindestbehandlung 60 Tage)
- 60 Tage = € 1.200,--
- 90 Tage = € 1.800,--
- 210 Tage = € 2.400,-- (Pauschale)
- 50 Tage = € 800,-- (nur für frische Frakturen)

Bedingung für die Rückzahlungsgarantie ist die Anwendung über mind. 110 Tage (2200 Euro, eigene Berechnung nach deutschem Preismodell. Auswertung des geräteseitig installierten Chip). Genehmigungen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland erfolgten bisher im Rahmen von Einzelfallentscheidungen<sup>6</sup>.

## 5 Methodik

### 5.1 Strukturierte Frage (PICO)

Es soll die Evidenz für niederenergetischen, gepulsten Ultraschall zur Frakturheilung, vor allem Pseudoarthrosen geprüft werden:

*Population:* alle Menschen mit Frakturen aller Art

*Intervention:* niederenergetischer gepulster Ultraschall (LIPUS)

*Kontrollgruppe:* Placebo mit/ohne Standardbehandlung (wie Interventionsgruppe)

*Outcome:* patientenrelevante Outcomeparameter wie prozentualer Anteil der durchbauten Frakturfläche (sagittale CT), Heilungs- bzw. Konsolidierungszeit

### 5.2 Literatursuche

#### 5.2.1 Einschlusskriterien

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, zeitlich daran anschließend kontrollierte Studien (mit oder ohne Randomisierung) als Update bis 2011 (Überschneidung 1 Jahr).

#### 5.2.2. Ausschlusskriterien

- anderes Studiendesign
- Tierstudie
- Zellstudie
- andere Erkrankung (inkl. Kallusdistraktion)

### 5.3 Literatursuche

Es wurde Oktober 2011 gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in den Datenbanken PubMed, CRD und Cochrane nach relevanter Literatur gesucht. Zusätzlich wurde eine Handsuche in den Literaturverzeichnissen relevanter Studien und Sekundärpublikationen durchgeführt. In der Datenbank



CRD wurden folgende Suchbegriffe verknüpft: (low intensity pulsed ultrasound) AND (fracture).

Search	Suchstrategie PubMed Most Recent Queries	Result
#8	Search (#3) AND #4 Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, German	27
#7	Search (#3) AND #4 Limits: Humans, Meta-Analysis, Review, English, German	20
#5	Search (#3) AND #4	136
#4	Search #1 OR #2	405
#3	Search bone healing	31506
#2	Search low intensity pulsed ultrasound	399
#1	Search LIPUS	135

ID	Suchstrategie Cochrane Search	Hits
#1	low-intensity pulsed ultrasound	42
#2	fracture*	7584
#3	bone*	22726
#4	LIPUS	12
#5	(#1 OR #4)	43
#6	(#2 OR #3)	26249
#7	(#5 AND #6)	35

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Studienpool

Die systematische Literaturrecherche in PubMed ergab 27 Treffer, von denen auf Abstractebene 4 Arbeiten<sup>7, 8, 9, 10</sup> inkludiert wurden, 23 exkludiert wurden (21x anderes Studiendesign, 1x Zellstudie, 1x RCT bereits in Übersichtsarbeit enthalten).

Die Suche bei Cochrane ergab 35 Treffer, von denen 3 inkludiert<sup>11, 12, 3</sup>, 33 exkludiert wurden (1x nur Protokoll, 8x andere Erkrankung, 3x Doppelnennung zu PubMed, 1x Zellstudie, 19 klinische Studien vor 2009).

CRD (Center for Reviews and Dissemination) lieferte 5 Treffer, wobei diese Arbeiten bereits in der PubMed- oder Cochranesuche enthalten waren und somit ausgeschlossen wurden.

Die Handsuche brachte 2 Treffer<sup>4,13</sup>.

Insgesamt ergab die Suche somit 9 Treffer, 8 systematische Übersichtsarbeiten (die aktuellste mit Erscheinungsdatum 2010) und einen RCT (Studien-Update ab 2009).

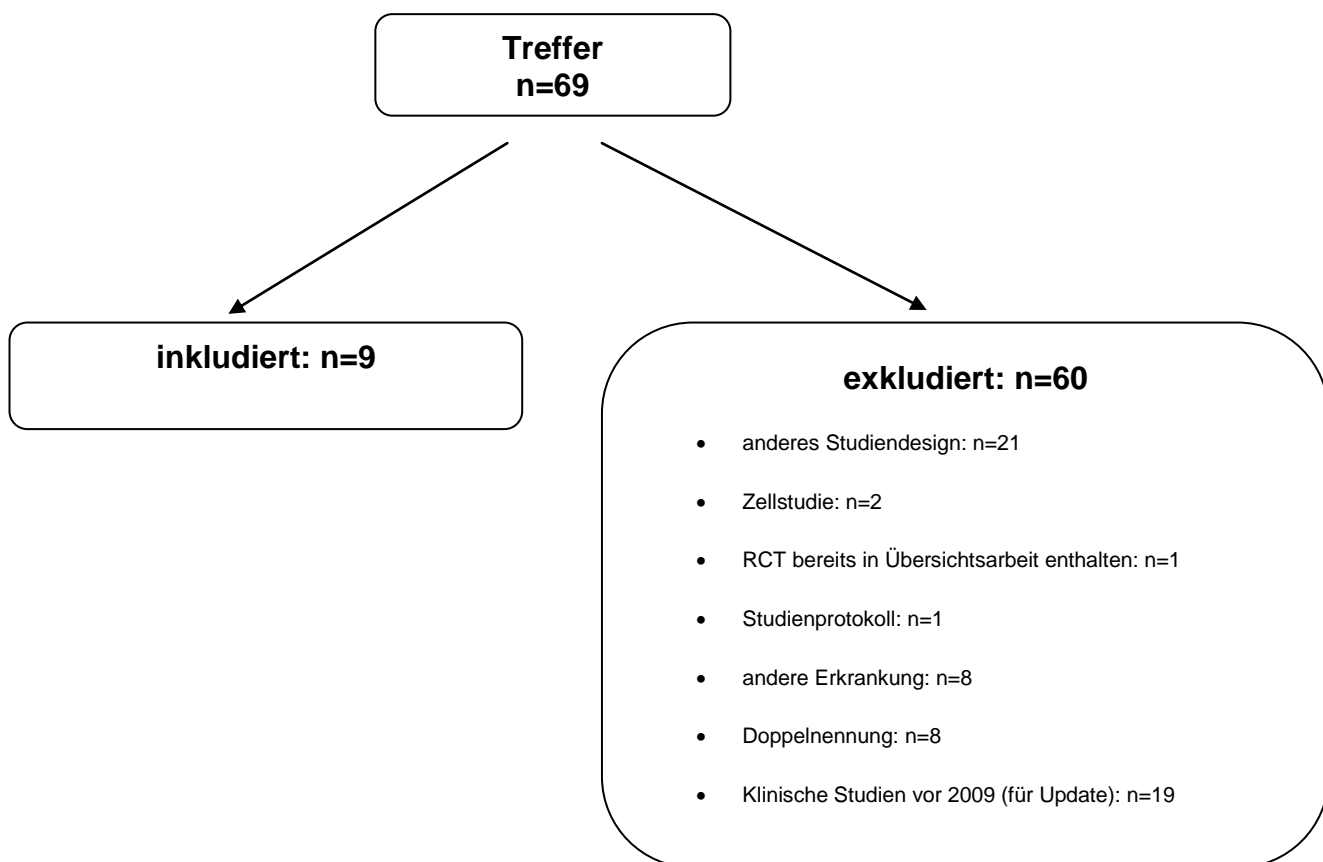


Abbildung 1: Studienselektionsprozess

## **6.2 Studien**

Die eingeschlossenen Publikationen (8 Übersichtsarbeiten von 2001-2010 sowie 1 RCT aus 2010) werden in Folge beschrieben, eine Übersicht findet sich in Tabelle 1. Die Studien waren äußerst heterogen hinsichtlich Frakturtypus (Clavicula, Tibia, Skaphoid, Radius), Zeitpunkt der Fraktur (frische Fraktur, verzögerte Heilung, Pseudoarthrosen), Frakturmanagement (ausschließlich Ultraschall oder zusätzlich Gips, intramedulläre Nagelung, interne/ externe Fixation), Behandlungsbeginn und –dauer (25 -250 Tage), Alter der PatientInnen (18-74 Jahre) sowie dem Outcome (Heilungszeit, Heilungsrate, Schmerz und Schmerzmittelverbrauch, Zeit bis zur Wiederaufnahme best. Aktivitäten, Vollbelastung, Funktionsmessungen, Knochendichte, Knochenspaltfläche). In den vorliegenden Übersichtsarbeiten (bzw. den darin enthaltenen kontrollierten Studien) wurde ausschließlich gegen Placebo oder keine Behandlung verglichen, es lagen keine Vergleichsstudien von Ultraschall versus herkömmliche Behandlungsmaßnahmen (z.B. Stabilisation) vor.

### **6.2.1 Systematic Reviews & Metaanalysen**

#### **Cochrane 2010**

Der Cochrane-Bericht enthält einen RCT (Lubbert 2008, multicenter), der die Effektivität von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall (LIPUS) zur Behandlung von frischer Klavikulafraktur (Schlüsselbeinbruch) im Vergleich zu Placebo untersuchte. Die Intervention dauerte 25 Tage, nach 1 Woche wurden die PatientInnen (52 in der Interventionsgruppe, 49 in der Placebogruppe) ambulant betreut. Begleitende Therapien waren Schanzkrawatte und Manschette in beiden Gruppen. Die Follow up-Untersuchungen erfolgten nach 12-43 Monaten. Es wurde keine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt. Hinsichtlich Schmerz (VAS), Schmerzmittelverbrauch, Heilungszeit, Zeit bis zur Wiederaufnahme von Haushaltstätigkeiten oder Arbeit gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Placebogruppe. Nach LIPUS war die Zeit bis zur Aufnahme sportlicher Aktivitäten marginal kürzer. Hautrötungen wurden bei einer Person in jeder Gruppe beobachtet, bei 3 PatientInnen der Placebogruppe wurde die Therapie wegen technischem Gebrechen oder zu großen Schmerzen abgesetzt. 5 Personen in jeder Gruppe benötigten nachträglich eine Operation wegen mangelnder Frakturheilung, einer Person in der LIPUS-Gruppe musste ein Knochensplitter operativ entfernt werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass es keine Evidenz für eine schnellere Heilung nach Klavikulafraktur durch zusätzliche Anwendung von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall gibt und empfehlen die Anwendung etablierter Techniken.

**NICE 2010**

Diese systematische Übersichtsarbeit inkludierte 1 Metaanalyse (Busse 2009; 13 RCTs), 4 RCTs (Heckman 1994, Emami 1999, Leung 2004, Ricardo 2006 => bereits enthalten in Busse 2009), 1 nicht-randomisierte kontrollierter Studie (Coughlin 2008) und 1317 Fallstudien (Mayr 2000). Allgemein wird auf die niedrige Qualität der Studien (Limitationen, hohe Anzahl an Loss to Follow up, Mängel bei Verblindung und Randomisierung) und große Unterschiede hinsichtlich Frakturtypen und Behandlungsdauer hingewiesen.

Die Metaanalyse von Busse 2009 (s. unten) berichtete von einer durchschnittlich um 34% kürzeren Heilungszeit (95% Konfidenzintervall: 21-44%; gepooltes Ergebnis aus 6 RCTs; radiologische Heilung häufigster Endpunkt) bei Anwendung von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall im Vergleich zur Placebobehandlung. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte hinsichtlich Rückkehr zu Funktion (1 RCT), Aktivität (1 RCT) und Vollbelastung (2 RCTs) festgestellt werden.

Heckmann et al. beobachteten eine statistisch signifikant kürzere Heilungszeit mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall (96 Tage vs. 154 Tage mit Placebo;  $p < 0,0001$ ) bei geschlossenen oder Grad 1 offenen Tibiafrakturen (67 PatientInnen), Emami et al. hingegen konnten bei 32 Patientinnen keinen signifikanten Unterschied in der Heilungszeit feststellen (Ultraschall: 155 Tage, Placebo: 125 Tage;  $p = 0,76$ ). Leung et al. beobachteten an 30 PatientInnen mit offener oder hochenergetisch komplexer Tibiafraktur früher eine Vollbelastung in der Gruppe mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall als in der Placebogruppe (9,3 Wochen vs. 15,5 Wochen;  $p < 0,05$ ).

Ricardo et al. untersuchten 21 PatientInnen mit Pseudoarthrosen des Skaphoids mit gestieltem Knochentransplantat, und berichteten von einer statistisch signifikant kürzeren Heilungszeit nach Anwendung von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall im Vergleich zu Placebo (56 Tage vs. 94 Tage;  $p < 0,001$ ).

Coughlin et al. konnten in einer nicht-randomisierten Kontrollstudie an 30 PatientInnen mit subtalarer Arthrodesenach 9 Wochen in der Gruppe mit Ultraschallbehandlung eine höhere Heilungsrate als in der Kontrollgruppe ohne Ultraschall beobachten (63% vs. 46%;  $p = 0,034$ ).

Emami et al. beschreiben das Auftreten eines akuten Kompartmentsyndroms in beiden Gruppen ( $n = 1$  mit Ultraschall,  $n = 2$  mit Placebo. Population: Frakturen mit intramedullärer Nagelung).

NICE kommt -trotz niedriger Qualität der Studien und trotz hoher Heterogenität von Frakturtyp, Behandlungsdauer und Outcome- zu dem Schluss, dass die vorliegende Evidenz auf eine Reduktion der Frakturheilungszeit mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall hinweist und vor allem bei verzögerter Heilung und Pseudoarthrosen von Vorteil ist. Die Therapie wird als sicher eingestuft.

### **Busse 2009**

Der systematische Review inkludierte 13 RCT mit Frakturen aller Art (frische Frakturen + Stressfrakturen, operatives und non-operatives Management, Distraktionsosteogenese + Knochentransplantationen, unterschiedliche Lokalisation): Kristiansen 1997, Mayr 2000, Heckman 1994, Lubbert 2008, Rue 2004, Schortinghuis 2005, El-Mowahi and Mohsen 2005, Trumaki 2004, Ricardo 2006, Handolin 2005 (2 RCTs), Emami 1999, Leung 2004.

Die Behandlungsdauer lag zwischen 13 Stunden bis 140 Tagen. Mit Ultraschallbehandlung war die Heilungszeit (Röntgenuntersuchung) um 35% kürzer (gepoolte Ergebnisse von 6 RCTs), die Studien wiesen jedoch eine hohe Heterogenität auf ( $I^2 = 77\%$ ; Heterogenität  $p < 0,01$ ).

Die Ergebnisse sind widersprüchlich, die Studienqualität ist mäßig bis sehr gering, die beiden Studien mit der höchsten Qualität wiesen zeigten keine Unterschiede in den funktionalen Endpunkten (Zeit bis zur Rückkehr zu den aktiven Pflichten, Olerud-Molander-Skala, Zeit bis Vollbelastung, Zeit bis zur Wiederaufnahme von Haushaltsaktivitäten/ Arbeit/ Sport). Die Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall wird als limitiert und inkonsistent beschrieben, größere Effekte werden eher mittels Surrogaten (Röntgenuntersuchungen) als bei Funktionsmessungen beobachtet.

### **Mundi 2009**

7 RCT mit Behandlung von verschiedenen Frakturen (lateral malleolar, radial und tibial) wurden in dieser Übersichtsarbeit analysiert (2x Handolin 2005, Kristiansen 1997, Heckman 1994, Leung 2005; Emami 1999, Rue 2004). Die Ergebnisse waren widersprüchlich: in 3 RCTs wurde eine signifikante Reduktion der Heilungszeit gefunden, in 4 RCT waren die Resultate nicht signifikant. In den Studien mit signifikanten Ergebnissen wurde jedoch bald mit Ultraschall- oder Placebobehandlung begonnen

(entweder innerhalb von 7 Tagen nach der Verletzung oder nach Stabilisierung des Patienten). Die Studien mit Beginn der Ultraschall- oder Placebothherapie in der 3. post-operativen Woche oder nach 90 Tagen wiesen keine signifikanten Ergebnisse auf. Die AutorInnen kommen zu dem Schluss, dass widersprüchliche Ergebnisse von RCTs eher auf eine mögliche Verkürzung der Heilungsrate hinweisen, aber keine Aussage hinsichtlich des generellen Einsatzes von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall bei allen Frakturtypen und Behandlungsmethoden getroffen werden kann.

### **Griffin 2008**

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden die Ergebnisse der Behandlung von frischen Frakturen der langen Knochen mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall auf Basis von 7 RCTs (Emami 1999, 2x Handolin 2005, Heckman 1994, Kristiansen 1997, Leung 2005, Rue 2004) und 2 Metaanalysen (Bhandari 2000, Busse 2002) bewertet. Die AutorInnen erklären die inkonsistenten Ergebnisse durch kleine Untersuchungsgruppen und unterschiedliche Frakturtypen. Manche statistisch signifikanten Ergebnisse seien oftmals für orthopädische Chirurgen nicht klinisch relevant. Die verfügbare Evidenz unterstützt ihrer Meinung nach den Einsatz von Ultraschall in der Behandlung frischer Tibia- und Radiusfrakturen in Kombination mit Gipsruhigstellung, keine Vorteile ergeben sich hingegen mit Behandlung von Ultraschall bei intramedullärer Fixation (Tibia). Außerdem schlussfolgern sie, dass LIPUS möglicherweise eher hilfreich bei verzögerter Frakturheilung sei (komplexe Frakturen, Raucher, Komorbiditäten) und bezweifeln den Nutzen einer Ultraschalltherapie bei Frakturen, die ohnehin selbst heilen.

### **Walker 2007**

In diese systematische Übersichtsarbeit wurden 5 RCTs inkludiert, die die Behandlung mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall nach frischen Tibiafrakturen untersuchten (Cook 1997, 2x Emami 1999, Heckman 1994, Leung 2004). Die Behandlungsdauer lag zwischen 75- 140 Tagen. Es ist unklar, ob Unterschiede im Frakturmanagement (Gips, intramedulläre Nagelung oder interne/ externe Fixation) Rückschlüsse auf den Nettoeffekt durch Ultraschall zulassen. Emami et al können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LIPUS- und Placebogruppe erkennen, die anderen 3 RCTs beobachten schnellere Heilung mit Ultraschall (sowohl in Röntgenuntersuchungen als auch klinisch).

**Busse 2002** (RCTs ebenfalls enthalten in Busse 2009)

Eine Metaanalyse von 3 RCTs (Heckman 1994, Kristiansen 1997, Mayr 2000) weist auf eine signifikante Reduktion der Heilungszeit nach der Behandlung von nichtoperierten Frakturen (tibial, radial, scaphoidal) in den Gruppen mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall im Vergleich zur Kontrollgruppe hin. Die gewichtete Effektgröße war 6,41 (95% KI: 1,01 – 11,81), die Heilungszeit war durchschnittlich 64 Tage kürzer.

**MSAC 2001 (Medical Services Advisory Committee, Australia)**

Zur Untersuchung der Ultraschalltherapien an PatientInnen mit frischer Fraktur wurden 4 RCTs gefunden (Evidenzlevel II), zum Thema non-Unions nur 3 Publikationen mit Fallberichten (Evidenzlevel IV). Die beiden in den MSAC-Bericht eingeschlossenen Publikationen höchster Qualität (Kristiansen 1997, Emami 1999) sind bereits im NICE-Bericht enthalten. Die AutorInnen beschreiben die Ergebnisse als widersprüchlich, können aus der vorliegenden Evidenz keine Vorteil für frische Frakturen erkennen und geben keine Empfehlung für die Kostenerstattung von Ultraschalltherapie ab. Zur Anwendung bei Non-Unions lag keine Evidenz vor, dass Ultraschall wirksamer ist im Vergleich zu den bestehenden Behandlungsmethoden.

**6.2.2. RCT****Schofer 2010**

Schofer et al untersuchten bei PatientInnen mit verzögerter Tibiafraktur-Heilung den Einfluss von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall gegen Placebo-Ultraschall (multicenter). Das Alter der Frakturen war  $\geq 4$  Monate. Die Behandlung dauerte 16 Wochen. Als Surrogatmarker für den Heilungsprozess wurden Veränderungen bei Knochendichte und Knochenspaltfläche definiert, gemessen mittels CT. Die durchschnittliche Verbesserung der Knochendichte war in der Ultraschallgruppe 1,34mal größer (90% KI: 1,14 – 1,57;  $p=0,002$ ), die Reduktion der Knochenspaltfläche ebenfalls signifikant besser ( $p=0,014$ ). Nach 16 Wochen waren 65% der Frakturen in der Ultraschallgruppe und 46% der Frakturen in der Placebogruppe geheilt ( $p=0,07$ ).

Tabelle 1: eingeschlossenen Publikationen

AutorInnen, Jahr	Studiendesign	Erkrankung	Population	Intervention	Behandlungsdauer	Ergebnisse	Schlussfolgerung der AutorInnen
<b>Cochrane 2010</b>	systematic Review	frische (mittlere) Klavikulafraktur	Erwachsene	Konservative Behandlungsoptionen (1 RCT zu LIPUS)	25 Tage (Durchschnitt)	Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtl. Schmerz, Schmerzmittelverbrauch, Heilungszeit, Zeit bis zur Wiederaufnahme von Haushaltstätigkeiten oder Arbeit.	Keine Evidenz für schnellere Heilung mit LIPUS (1 RCT)
<b>NICE 2010</b>	systematic Review	Frakturen aller Art	k.A.	LIPUS	75- 250 (284) Tage in Ultraschallgruppe (Placebogruppe)	1 Metaanalyse: kürzere Heilungszeit mit LIPUS. Kein sign. Unterschied hinsichtl. Funktion, Aktivität, Vollbelastung. 2 RCTs mit kürzerer Heilungszeit in der LIPUS-Gruppe, 1 RCT ohne sign. Unterschied. 1 CT mit höherer Heilungsrate in der LIPUS-Gruppe, 1 RCT mit früherer Vollbelastung.	Hinweis auf eine Reduktion der Heilungszeit mit LIPUS, v.a. bei verzögerter Heilung und Pseudoarthrosen von Vorteil.
<b>Busse 2009</b>	systematic Review	Frakturen aller Art	Erwachsene	LIPUS	90- 140 Tage	Heilungszeit um 35% kürzer mit Ultraschallbehandlung vs. Placebo, Studien jedoch sehr heterogen.	Evidenz wird als limitiert und inkonsistent beschrieben, größere Effekte eher mittels Surrogaten als bei Funktionsmessungen.
<b>Mundi 2009</b>	systematic Review	Frische Frakturen	Erwachsene	LIPUS	42- 90 Tage (Beginn der Behandlung ab Stabilisation des Patienten oder < 7. Tag nach der Verletzung oder ab der 3. postoperativen Woche)	3 RCTs mit sign. Reduktion der Heilungszeit, in 3 RCTs nicht sign.	Möglicherweise Verkürzung der Heilungszeit, derzeit kann jedoch keine eindeutige Aussage getroffen werden.
<b>Griffin 2008</b>	systematic Review	Frische Frakturen der langen Knochen	Erwachsene	LIPUS	Unterschiedliche und inkonsistente Angaben hinsichtlich Behandlungsbeginn und -dauer	Inkonsistente Ergebnisse aus 7 RCTs und 2 Metaanalysen	Evidenz weist auf eine Unterstützung von Ultraschalltherapie bei verzögerter Wundheilung von Tibia- oder Radiusfrakturen in Kombination mit Gipsruhigstellung, keine Vorteile bei intramedullärer Fixation.



<b>Walker 2007</b>	systematic Review	Tibiafraktur	Erwachsene	LIPUS (5 RCTs) oder Magnetfeld	75- 140 Tage	3 RCTs weisen auf eine schnellere Heilung mit Ultraschall hin, 2 RCTs können keine sign. Unterschiede erkennen.	Widersprüchliche Ergebnisse, Einfluss von begleitendem Frakturmanagement unklar.
<b>Busse 2002</b>	Metaanalyse	Frakturen aller Art	Erwachsene	LIPUS	keine Daten	Heilungszeit bei nicht-operierten Frakturen war durchschnittlich 64 Tage kürzer (Metaanalyse aus 3 RCTs).	Die vorliegende Evidenz weist auf eine verkürzte Heilungszeit mit Ultraschall bei nichtoperierten Frakturen hin, vermutlich kein zusätzlicher Vorteil nach intramedullärer Nagelung.
<b>MSAC 2001</b>	systematic Review	Frische Frakturen von Tibia, Radius, Skaphoid Non-Unions	Erwachsene	LIPUS	Keine Daten	Ergebnisse der beiden RCTs höchster Qualität widersprüchlich (in NICE 2010 enthalten).	Aus vorliegender Evidenz lässt sich kein Vorteil von Ultraschalltherapie für frische Frakturen erkennen. Keine Evidenz zum Einsatz von Non-Unions.
<b>Schofer 2010</b>	RCT (multicenter)	Verzögerte Tibiafrakturheilung	Erwachsene	LIPUS	112 Tage	In der Ultraschallgruppe sign. bessere Ergebnisse hinsichtlich Veränderungen von Knochendichte und Knochenspaltfläche. 65% vs. 46% Heilungsrate in Ultraschall bzw. Placebogruppe (n.s.).	Sign. Verbesserung der Knochenheilung bei verzögerter Tibiafraktur (Knochendichte, Knochenspaltfläche)

## **7 Evidenz**

Die derzeitige Evidenz auf Basis von 8 systematischen Übersichtsarbeiten und einem RCT (Update) sowohl zur Beschleunigung der normalen Knochenheilung als auch zur Therapie der verzögerten Frakturheilung und Pseudoarthrose stellt sich als inkonsistent dar. Die aktuellsten Publikationen von NICE und Cochrane aus dem Jahr 2010 sind widersprüchlich, wobei NICE Studien mit Frakturen aller Art und einer sehr heterogenen Behandlungsdauer zwischen 75-250 Tagen analysierte, Cochrane ausschließlich Studien mit frischer (mittlerer Klavikulafraktur) einschloss und deren Analyse auf Basis von 1 RCT gemacht wurde.

Generell erkennen die AutorInnen der Übersichtsarbeiten entweder keine oder einen möglichen Hinweis auf schnellere Heilung der Frakturen mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall, wobei es derzeit keine Kenntnis zur optimalen Behandlungsdauer oder den Einfluss von Frakturtypus, Alter der Fraktur oder Begleitmaßnahmen auf den Effekt gibt.

Die aktuelle Analyse und Bewertung der systematisch ausgewählten Publikationen konnte keinen hinreichenden Beleg für die Wirksamkeit und medizinische Notwendigkeit zur Beschleunigung der Knochenheilung liefern, die derzeitige Evidenz zur Wirksamkeit von niederenergetischem, gepulsten Ultraschall zur Beschleunigung der Frakturheilung ist schwach.

## 8 Diskussion

Heilungsaussichten und –verläufe sind stark von Art und Lokalisation der jeweiligen Fraktur abhängig. Böhler definierte Mindestabheilzeiten verschieden lokalisierter Knochenbrüche unter konservativer Behandlung<sup>14</sup>:

Tabelle 2: Mindestabheilzeiten (in Wochen) verschiedener Frakturen unter konservativer Behandlung (nach Böhler)

Frakturlokalisierung	Zeit in Wochen
Elle/Speiche	8-10
Femur	8-12
Fibula	5
Finger	2(-4)
Humerus	6
Klavikula	4
Knöchelbrüche	6-10-12
Radiusfraktur (loco typico)	3-4
Radiuschaft	5
Rippen	3
Tibia	7
Ulna	5
Unterschenkel	8
Schenkelhals	12-36

Die Diagnose „Pseudoarthrose“ wird uneinheitlich definiert (15 Wochen bis 12 Monate nach Fraktur).

Die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode muss für die verschiedenen Lokalisationstypen unter klarer Definition des Zeitpunktes nach Fraktur separat belegt und Pseudoarthrose einheitlich definiert werden. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Primärversorgung und bei „alten“ Frakturen sowie verschiedener Lokalisationen und Outcomes ist wenig aussagekräftig, um eine indikationsbezogene Anwendung und optimale Behandlungsdauer ablesen zu können. Die Übertragbarkeit eines Behandlungserfolges auf alle Frakturen ist nicht nachvollziehbar.

Die Behandlungsdauer in den zugrundeliegenden Primärstudien variierte stark zwischen 25-250 Tagen. Behandlungsschemata sind erforderlich, um eine anwender- und marktinduzierte Überversorgung zu verhindern (Verweis auf EXOGEN<sup>®</sup>- Rückzahlungsgarantie: Anwendung mind. 110 Tage= knapp 16 Wochen).

Weiters ist der alleinige Beleg der Wirksamkeit des Ultraschalls zur Knochenheilung mit Surrogatmarkern (Knochendichte, Röntgenbilder) fraglich, wenn nicht auch die klinische Funktionalität der betroffenen Extremitäten überprüft wird.

Eine Behandlung mit niederenergetischem, gepulsten Ultraschall scheint eine sichere Therapieform zu sein. In der Übersichtsarbeit von NICE 2010 wurde in einem RCT das Auftreten eines akuten Kompartmentsyndroms erwähnt, sowohl in der Ultraschall- als auch in der Placebogruppe. Im HTA-Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (1999) wird zusätzlich auf die Gefahr einer erhöhten Thromboseneigung oder Versteifung der betroffenen oder benachbarten Gelenke aufgrund monatelanger Immobilisation hingewiesen. Die Firma smith & nephew warnt jedoch vor Anwendung des niederdosierten gepulsten Ultraschalls bei gleichzeitiger antikoagulativer Therapie<sup>15</sup>.

Die Notwendigkeit eines additiven oder substitutiven Einsatzes des niederdosierten Ultraschalls anstelle der bekannten Standardtherapien ist derzeit aufgrund des unzureichenden Nachweises des Nutzens nicht gegeben– weder bei frischen noch bei verzögerten Frakturen noch bei Pseudoarthrosen. Für eine breite oder generelle Anwendung erscheint trotz der teilweisen positiven Einschätzung Skepsis geboten. Unter ökonomischen Gesichtspunkten ist der routinemäßigen Einsatz niederenergetischem, gepulsten Ultraschall bei frischen, unkomplizierten Frakturen nicht sinnvoll, diese Therapieform kann eventuell überlegt werden bei Versagen der sonst üblichen Behandlung oder wenn mit der Entwicklung einer verzögerten Heilung zu rechnen ist (z.B. hochteiliger Weichteilschaden), bevor andere aufwendigere Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden. Die Gefahr besteht jedoch, dass es im Fall einer unzureichenden Wirksamkeit zu einer Verzögerung bei der Einleitung notwendiger operativer Behandlungen kommt. Eine fortwährende Überprüfung der Indikation und des Behandlungsverlaufs ist unverzichtbar. Die vorliegenden Ergebnisse weisen auf keinen Vorteil von zusätzlicher Ultraschallbehandlung nach intramedullärer Nagelung oder Fixation hin.

Für zukünftige RCTs wird als Kontrollgruppenintervention eine etablierte konservative bzw. operative Standardtherapie empfohlen.

## **9 Schlussfolgerung**

Niederenergetischer, gepulster Ultraschall stellt eine einfache und nicht-invasive Form der Heimbehandlung dar, die Evidenz zur Wirksamkeit und bei Frakturheilung ist jedoch zum derzeitigen Zeitpunkt für frische Frakturen, verzögerte Frakturheilung und auch Pseudoarthrosen unzureichend. Aus diesem Grund kann keine Empfehlung für eine Verbreitung dieses Verfahrens im ambulanten Bereich abgeleitet werden.

## Literatur

- <sup>1</sup> Aigner J: Wirksamkeit niederenergetisch, gepulsten Ultraschalls auf die verzögerte Frakturheilung der unteren Extremität  
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2007.  
[http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=997788046&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=997788046.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=997788046&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=997788046.pdf),  
abgerufen am 14.10.2011.
- <sup>2</sup> smith&nephew: Indikationen zur Behandlung mit EXOGEN<sup>®</sup>-niederenergetischer, gepulster Ultraschall. Information für  
alle Krankenkassen. Frakturheilung. o.J.
- <sup>3</sup> National Institute for health and clinical excellence (NICE): Interventional procedure overview of low-intensity pulsed  
ultrasound to promote fracture healing (Low intensity pulsed ultrasound to promote fracture healing), 2010.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12408/49936/49936.pdf>, abgerufen am 11.10.2011
- <sup>4</sup> Medical Services Advisory Committee (MSAC): Low intensity ultrasound treatment for acceleration of bone fracture  
healing - Exogen™ bone growth stimulator, 2001.  
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1E0803AD53E44E39CA2575AD0082FD91/\\$File/1030%20-%20Exogen%20bone%20growth%20stimulator%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1E0803AD53E44E39CA2575AD0082FD91/$File/1030%20-%20Exogen%20bone%20growth%20stimulator%20Report.pdf), abgerufen am 14.10.2011
- <sup>5</sup> smith&nephew: EXOGEN<sup>®</sup>- Rückzahlungsgarantie
- <sup>6</sup> <http://www.exogen.de/html/preise.html#Anchor-Kostenerstatt-49083>, abgerufen am 10.10.2011
- <sup>7</sup> Schofer M, Block J, Aigner J et al: Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed  
ultrasound: results of a randomized sham-controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2010; 11: 229.
- <sup>8</sup> Lenza M, Belloti JC, Andriolo RB et al. Conservative interventions for treating middle third clavicle fractures in adolescents  
and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007121. DOI:  
10.1002/14651858.CD007121.pub2.
- <sup>9</sup> Busse J, Kaur J, Mollon B et al: Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: systematic review of randomised  
controlled trials BMJ. 2009; 338: b351.
- <sup>10</sup> Griffin XL, Costello I, Costa ML.: The role of low intensity pulsed ultrasound therapy in the management of acute  
fractures: a systematic review. J Trauma. 2008 Dec; 65(6):1446-52.
- <sup>11</sup> Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E. The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture  
healing: a meta-analysis. CMAJ. 2002 Feb 19;166(4):437-41.
- <sup>12</sup> Walker NA, Denegar CR, Preische J. Low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of  
tibial fractures: a systematic review. J Athl Train. 2007 Oct-Dec;42(4):530-5.
- <sup>13</sup> Mundi R, Petis St, Kaloty R et al M: Low-intensity pulsed ultrasound: Fracture healing, Indian J Orthop. 2009 Apr-Jun;  
43(2): 132–140.

<sup>14</sup> Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen: Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall (NGU), 1999. <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-242/HTA-NGU.pdf>, abgerufen am 03.11.2011

<sup>15</sup> smith & nephew: EXOGEN<sup>®</sup> Express Knochenheilungssystem (Patientengebrauchsanweisung und Packungsbeilage)