

Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung

Systematischer Review

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 62
ISSN online 1998-0469

Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung

Systematischer Review

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, August 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. Marisa Warmuth, MPH

Projektbearbeitung: Dr. Marisa Warmuth, MPH
Ines Schumacher, MPH

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: PD Dr. Rainer Biedermann, Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische
Universität Innsbruck

Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild

Korrespondenz

Marisa Warmuth, marisa.warmuth@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Warmuth M, Schumacher I. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung. Systematischer Review. Decision Support Document Nr. 62; 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Conflict of Interest

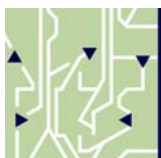
All contributing authors declare that they have no conflicts of interest according to the Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org)

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 62
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
Executive Summary	8
1 Technologie/ Verfahren	9
1.1 Hintergrund	9
1.2 Beschreibung der Leistung	9
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	12
2 Literatursuche und –auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien	13
2.3 Literatursuche	14
2.4 Literatúrauswahl	15
3 Beurteilung der Qualität der Studien	17
4 Datenextraktion	19
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	19
5 Wirksamkeit	29
5.1 Frakturheilungsrate	29
5.2 Zeit bis zur Frakturheilung	30
5.3 Funktion	30
5.3.1 Obere Extremität – DASH score	30
5.3.2 Untere Extremität – LEFS score	30
5.4 Schmerzen	31
5.5 Lebensqualität	31
6 Sicherheit	32
6.1 Schwerwiegende Nebenwirkungen (“major adverse events”)	33
6.2 Geringfügige Nebenwirkungen (“minor adverse events”)	33
7 Diskussion	35
8 Schlussfolgerung	38
9 Referenzen	39
10 Appendix	41
10.1 Literatursuche	41
10.2 Exkludierte Studien	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	15
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Manufacturers of ESWT devices for various indications.....	10
Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria for studies according to PICO(S).....	13
Table 3-1: Quality assessment of included randomised controlled trial.....	17
Tabelle 4.1-1: Included randomised controlled trial of ESWT for the treatment of delayed union/ non-union of fractures.....	20
Tabelle 4.1-2: Included prospective case-series of ESWT for the treatment of delayed union/ non-union of fractures.....	23
Table 4.1-3: Definitions of non-union, delayed union and fracture union in included studies	28
Appendix 10.1-1: Search Strategy for Cochrane	41
Appendix 10.1-2: Search strategy for Embase	42
Appendix 10.1-3: Search strategy for Medline via Ovid.....	45
Appendix 10.1-4: Search strategy for PEDro.....	45
Appendix 10.2-1: Excluded studies	46

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
C	Control group
CT	Computertomografie
DASH	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire
ESWT	Extrakorporale Stoßwellentherapie
FDA	Food and Drug Administration
Hz	Hertz
I	Intervention group
ISMST	International Society for Medical Shockwave Treatment
ITT	Intention-to-treat
kV	Kilo-Volt
LEFS	Lower Extremity Function Scale questionnaire
MHz	Mega-Hertz
mJ/mm ²	Milli-Joule per square millimeter
mo	Months
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunden
n	Number
NA	Not applicable
NR	Not reported
ns	Nanosekunden
NW	Nebenwirkungen
P	Probability
PICO(S)	Population, Intervention, Control, Outcome, (Study design)
pts	Patients
RCT	Randomised controlled trial
SF-36	Short Form-36
s.s.	Statistically significant
VAS	Visual Analogue Scale
vs	Versus
yr(s)	Year(s)
Ø	Mean

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) kommt seit Beginn der 90er Jahre zur Behandlung der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung zum Einsatz. Hierbei wird eine charakteristische Schalldruckwelle erzeugt, die von außen in den Körper eingeleitet wird und zu einer Schmerzlinderung bzw. beschleunigten Heilung führen soll. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit der ESWT bei ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung zusammenzufassen.

Methode

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken und Registern, die durch eine Handsuche ergänzt wurde. Zusätzlich wurden ESWT-Gerätehersteller bezüglich weiterer Informationen, wie z.B. laufender Studien, kontaktiert. Die Literatúrauswahl, der Einschluss der Studien sowie die Qualitätsbeurteilung erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion wurde von einer Autorin durchgeführt und von einer zweiten Autorin überprüft. Diskussionen wurden durch Konsens bzw. die Einbeziehung einer dritten Person gelöst.

Ergebnisse

Insgesamt identifizierten wir 10 Studien, davon 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von eingeschränkter methodischer Qualität sowie 9 prospektive, unkontrollierte Fallserien, in denen insgesamt 1.427 PatientInnen mit ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung mittels ESWT behandelt und 42 PatientInnen chirurgisch versorgt wurden.

In Bezug auf die Wirksamkeit der ESWT wurde ein RCT mit 126 PatientInnen eingeschlossen, von denen 84 PatientInnen in zwei ESWT-Gruppen und 42 PatientInnen in der Chirurgie-Gruppe behandelt wurden. Die Frakturheilungsrate nach 6 und 12 Monaten war bei chirurgisch versorgten PatientInnen höher als nach ESWT, nach 24 Monaten bestand (fast) kein Unterschied mehr. Hinsichtlich Funktion und Schmerzen wurden in den ESWT-Gruppen zwar nach 6 Monaten bessere Ergebnisse gemessen als in der Chirurgie-Gruppe, nach 24 Monaten konnte jedoch ebenfalls kein Gruppenunterschied mehr festgestellt werden.

Während bei rund 7% der StudienteilnehmerInnen in der Chirurgie-Gruppe eines RCTs schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten, wurden solche nach ESWT (in 1 RCT und 6 Fallserien) nicht beobachtet. Allerdings zeigte sich in 1 RCT sowie in 6 von 9 Fallserien, dass nach ESWT gehäuft (3-81%) geringfügige Nebenwirkungen, wie Schwellungen und Hautblutungen, auftraten.

Schlussfolgerung und Empfehlung

Zusammenfassend besteht ein Mangel an Evidenz v.a. zur Wirksamkeit der ESWT zur Behandlung der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung. Die Durchführung prospektiver, (randomisierter) kontrollierter Studien mit einer ESWT-Gruppe versus einer Placebo-Gruppe (z.B. Schein-ESWT), die Standardisierung von Definitionen und Behandlungsprotokollen, die Berücksichtigung homogener PatientInnen-Populationen und Begleiterkrankungen sowie die Erhebung PatientInnen-relevanter Endpunkte ist empfehlenswert, während von Indikationsausweitungen (etwa akute Frakturen) abgesehen werden sollte.

**bereits seit 90er Jahren:
ESWT bei ausbleibender
oder verzögerter
Frakturheilung**

**systematische
Literaturrecherche in 4
Datenbanken**

**Auswahl, Einschluss,
Qualitätsbeurteilung,
Datenextraktion durch 2
Autorinnen**

**10 Studien:
- 1 RCT: ESWT (84 Pat.)
vs Chirurgie (42 Pat.)
- 9 prospektive
Fallserien: 1.343 Pat.
Frakturheilungsrate
höher nach Chirurgie,
aber schwerwiegende
NW bei 7%**

**geringfügige NW nach
ESWT bei 3-81%**

**Mangel an Evidenz zur
Wirksamkeit**

**kontrollierte Studien:
ESWT vs Placebo**

**jedenfalls keine
Indikationsausweitung**

Executive Summary

Background and research question

already in use since
1990s: ESWT in fracture
non-union and delayed
union

Since the early 1990s, extracorporeal shock wave therapy (ESWT) has been used for the treatment of non-union or delayed union. During ESWT, a characteristic shock wave is generated with the intent of easing pain and speeding up the healing process. This systematic review aims at summarising the evidence concerning the efficacy and safety of ESWT for the treatment of non-union or delayed union of fractures.

Methods

systematic literature
search in 4 databases

selection, inclusion,
quality assessment, data
extraction by 2 authors

We conducted a systematic literature search in various databases and registries that was complemented by a hand search. In addition, we contacted manufacturers of ESWT devices for further information, e.g. on on-going studies. Two authors selected the literature, included studies and assessed the quality of included studies. Furthermore, one review author extracted data and a second author double-checked the extracted data concerning completeness and accuracy. In cases of disagreement, we achieved consensus through discussion or by involving a third person.

Results

10 studies:
- 1 RCT: ESWT (84 pts)
vs surgery (42 pts)
- 9 prospective case-
series: 1,343 pts

In total, we identified 10 studies, 1 of which was a randomised controlled trial (RCT) of limited methodological quality and the remaining 9 were prospective, uncontrolled case-series. Across all studies, 1,427 patients with non-unions or delayed unions were treated with ESWT and 42 patients were treated surgically.

union rate is higher
after surgery than
ESWT but major
adverse events in 7%

In terms of efficacy of ESWT, we found 1 RCT including a total of 126 participants, 84 of whom were treated across two ESWT groups and the remaining 42 of whom underwent surgery. The union rate after 6 and 12 months, respectively, was higher in the surgical group than in the ESWT group. However, after 24 months there was a marginal difference between the two groups. Regarding function and pain, after 6 months the results were better in the two ESWT groups than in the surgery group, however, after 24 months no difference between the two groups could be observed.

minor adverse events in
3-81% after ESWT

While in the surgical group of 1 RCT about 7% of participants suffered major adverse events, such events were not observed following ESWT (across 1 RCT and 6 case-series). Nevertheless, as could be seen in 1 RCT and 6 out of 9 case-series, minor adverse events like swelling, petechiae and haematoma occurred in 3-81% of patients after ESWT.

Conclusion and recommendation

lack of evidence
concerning efficacy
controlled trials: ESWT
vs sham-ESWT
no expansion of
indications

In conclusion, there is a lack of evidence concerning ESWT for the treatment of non-union and delayed union of fractures, particularly in terms of efficacy. It is recommended to conduct prospective, (randomised) controlled trials comparing ESWT versus placebo (e.g. sham-ESWT), standardise the definitions and treatment protocols, consider the inclusion of homogeneous patient populations, take co-morbidities into account and assess patient-relevant outcomes. Moreover, it should be refrained from a further expansion to other indications like acute fractures.

1 Technologie/ Verfahren

1.1 Hintergrund

Die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) wurde klinisch erstmals im Jahr 1980 in der Urologie zur (nicht-invasiven) Zertrümmerung von Konkrementen der Niere und ableitenden Harnwege angewendet.

Seit Anfang der 90er Jahre kommt die ESWT zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, wie zum Beispiel in der Orthopädie/Traumatologie (z.B. Gelenkschmerzen, Knochenbrüche), Dermatologie (wie chronische Wunden) und Kardiologie (etwa koronare Herzkrankheit), zur Anwendung, wobei sich das Indikationsspektrum stetig erweitert. Ein zusätzliches Anwendungsgebiet stellt die Veterinärmedizin dar, wo die ESWT zum Beispiel zur Behandlung von Pferden eingesetzt wird.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat das Ziel, die vorhandene Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der ESWT bei ausbleibender bzw. verzögerter Frakturheilung zusammenzufassen.

ESWT seit 1980 in der Urologie

seit 90er Jahren in

Orthopädie, Dermatologie, Kardiologie, etc.

Veterinärmedizin

1.2 Beschreibung der Leistung

Bei der ESWT wird eine Schalldruckwelle mit charakteristischem zeitlichen Verlauf erzeugt. Dies erfolgt in Abhängigkeit vom verwendeten Gerätetyp nach dem elektrohydraulischen, elektromagnetischen oder piezoelektrischen Prinzip. Laut International Society for Medical Shockwave Treatment (ISMST) ist eine Schalldruckwelle charakterisiert durch

- ✿ hohen maximalen Druckanstieg (500 bar),
- ✿ kurzen Lebenszyklus (10 ms),
- ✿ schnellen Druckanstieg (<10 ns),
- ✿ breites Frequenzspektrum (16 Hz – 20 MHz) [1].

Die Stoßwellen werden außerhalb des Körpers erzeugt, über eine Ankopplmembran unter Verwendung eines wässrigen Gels (Ultraschall-Koppelpgels) an der zu behandelnden Körperstelle eingeleitet und breiten sich im Gewebe aus. Die in den Körper übertragene Energie wird an Grenzflächen, wie Weichteil-Luft oder Weichteil-Knochen, wirksam. Die erwarteten Effekte umfassen eine Schmerzlinderung bzw. Beschleunigung der Heilung.

Tabelle 1.2-1 zeigt eine Auflistung von Herstellern verschiedener ESWT-Geräte bzw. –Gerätesysteme.

charakteristische Schalldruckwelle

mittels Ultraschallgel in den Körper eingeleitet

Energie wirkt an Grenzflächen

Erwartung: Schmerzlinderung und schnellere Heilung

Tabelle 1.2-1: Manufacturers of ESWT devices for various indications

Manufacturer	Country	Device Trade Name	Indication
CellSonic Ltd.	India	CellSonic™	Orthopaedics; Dermatology; Urology
DirexGroup	United States	Orthima™	Orthopaedics
Dornier Med Tech GmbH	Germany	Aries	Orthopaedics
		Dornier Epos™ Ultra	Orthopaedics
Electro Medical Systems	Switzerland	Duoclast®	Orthopaedics
		Dolorclast® Smart	Orthopaedics
		Dolorclast® Classic	Orthopaedics
		Dolorclast® Master	Orthopaedics
		Piezoclast®	Orthopaedics
GymnaUniphy N.V.	Belgium	Gymna ShockMaster 500	Orthopaedics
		Gymna ShockMaster 300	Orthopaedics
Medispec GmbH	United States	Orthospec™ ESWT	Orthopaedics
		Radialspec™	Orthopaedics
		Cardiospec™	Cardiology
MTS Medical UG	Germany	Dermagold 100	Dermatology
		Orthogold 100	Orthopaedics
		Orthogold 180C	Orthopaedics
		Orthogold 280	Orthopaedics
		Lithowave 360CS	Urology
		Lithogold 380	Urology
Orthometrix, Inc.	United States	Orbasone Pain Relief System	Orthopaedics
Richard Wolf GmbH	Germany	PiezoSon 100™ plus	Orthopaedics
		Piezo Wave	Orthopaedics
Sanuwave Health, Inc.	United States	Health Tronics OssaTron™	Orthopaedics
		orthoPACE®	Orthopaedics
		dermaPACE®	Dermatology
Siemens Medical Solutions, Inc.	United States	SONOCUR® Basic	Orthopaedics
		SONOCUR® Plus	Orthopaedics
Storz Medical AG	Switzerland	Masterpuls® MP50	Orthopaedics
		Masterpuls® MP100	Orthopaedics
		Masterpuls® MP200	Orthopaedics
		Duolith® SD1	Orthopaedics; Urology
		Duolith® SD1 T-TOP	Orthopaedics
		Duolith® SD1 ultra	Orthopaedics
		Modulith® SLC	Cardiology
		D-ACTOR® 100	Aesthetical Medicine
		D-ACTOR® 200	Aesthetical Medicine
		CELLACTOR® SC1	Aesthetical Medicine

Quellen: International Society for Medical Shockwave Treatment (ISMST) [1]

Deutschsprachige Internationale Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie (DIGEST) [2]

Für folgende ESWT-Geräte und Indikationen erfolgte eine Zulassung der amerikanischen Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA)¹:

Zulassungsstatus

FDA

- ❖ HealthTronics OssaTron™ (HealthTronics, Inc./ US) im Oktober 2000: PatientInnen mit chronischer (mindestens 6 Monate dauernder), proximaler, plantarer Fasciitis/Fersenschmerz nach erfolgloser konservativer Therapie.
- ❖ Dornier Epos™ Ultra (Dornier Medical Systems, Inc./ US) im Jänner 2002: PatientInnen mit chronischer (mindestens 6 Monate dauernder), plantarer Fasciitis nach erfolgloser konservativer Therapie.
- ❖ SONOCUR® Basic (Siemens Medical Solutions USA, Inc./ US) im Juli 2002: PatientInnen mit chronischer (mindestens 6 Monate dauernder), lateraler Epicondylitis/Tennisellbogen nach erfolgloser konservativer Therapie.
- ❖ Orthospec™ Orthopedic ESWT (Medispec Ltd./ US) im April 2005: PatientInnen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren und mindestens 6 Monate dauernder, proximaler, plantarer Fasciitis mit oder ohne Fersensporen nach erfolgloser konservativer Therapie.
- ❖ Orbasone Pain Relief System (Orthometrix, Inc./ US) im August 2005: PatientInnen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren und mindestens 6 Monate dauernder, proximaler, plantarer Fasciitis nach erfolgloser konservativer Therapie.
- ❖ EMS Swiss DolorClast® (Electro Medical Systems (EMS) S.A./ CH) im Mai 2007: PatientInnen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren und chronischer (mindestens 6 Monate dauernder), proximaler, plantarer Fasciitis nach erfolgloser konservativer Therapie.

Eine Zulassung in Kanada (Health Canada Approval) besteht für folgende Geräte [3]:

Health Canada

- ❖ SONOCUR® Basic (Siemens Medical Solutions USA, Inc./ US) seit Juli 1999
- ❖ Dornier Epos™ Ultra (Dornier Medical Systems, Inc./ US) seit Juli 2004
- ❖ Orthospec™ Orthopedic ESWT (Medispec Ltd./ US) seit März 2005

Laut Herstellerinformationen haben alle ESWT-Geräte der Firma MTS Medical UG/ DE für die Anwendung in der Orthopädie eine Zulassung für die EU, Kanada, China und Russland.² Weiters sind alle ESWT-Geräte der Firma Storz Medical AG/ CH in der EU und Kanada zugelassen.³

Herstellerinfos zu CE-Marking

¹ <http://www.fda.gov/default.htm> (Zugriff am 25.07.2012)

² E-mail Kommunikation am 14.06.2012.

³ E-mail Kommunikation am 17.06.2012.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

ausbleibende oder verzögerte Frakturheilung	Im Rahmen von Knochenbrüchen (Frakturen) kann es in rund 5-10% der Fälle als Spätkomplikation zu einer ausbleibenden („non-union“; „Pseudoarthrose“) oder verzögerten („delayed union“) Frakturheilung kommen [4].
nicht einheitlich definiert	Einheitliche Definitionen für eine ausbleibende oder verzögerte Frakturheilung konnten nicht identifiziert werden. Zum Beispiel wird laut Centrum für Muskulo Skeletale Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin [4] eine <i>ausbleibende Frakturheilung</i> oder Pseudoarthrose definiert als fehlendes Zusammenwachsen von Knochenfragmenten innerhalb von 6 Monaten nach einem Knochenbruch, wobei man die hypertrophe vitale aktive Pseudoarthrose (durch Instabilität), die atrophe avitale Pseudoarthrose (durch mangelnde Durchblutung) sowie Übergangs- und Mischformen unterscheidet. Von einer <i>verzögerten Frakturheilung</i> spricht man weiters, wenn die Frakturheilung innerhalb von 4-6 Monaten nach dem Trauma noch nicht abgeschlossen ist [4]. Eine Auflistung unterschiedlicher Definitionen einer ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung der in die vorliegende Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien [5-16] zeigt Tabelle 4.1-3.
Stabilität und Blutversorgung für Frakturheilung von besonderer Bedeutung	Für die Frakturheilung sind vor allem eine adäquate Stabilität und Blutversorgung des Knochens von entscheidender Bedeutung. Risikofaktoren für eine ausbleibende oder verzögerte Frakturheilung umfassen Nikotinkonsum, fortgeschrittenes Alter, schwere Anämie, Diabetes mellitus, verschiedene Medikamente (wie z.B. nichtsteroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, etc.) sowie Infektionen [17].
Symptome: Schmerzen, Funktionsstörung, etc.	Symptome können persistierende Schmerzen und Funktionsstörungen sowie abnorme Beweglichkeit sein [4].
Diagnose durch Bildgebung	Die Diagnose wird – in Abhängigkeit vom betroffenen Knochen – mittels verschiedener bildgebender Verfahren, wie Röntgen, Computertomografie (CT) bzw. Magnetresonanztomografie (MRT) gestellt. Folgende Zeichen können ein Hinweis für eine ausbleibende oder verzögerte Frakturheilung sein: persistierender Bruchspalt, fehlende Progression der Knochenheilung beim Vergleich von Röntgen-, CT- oder MRT-Bildern über einen Zeitraum von mehreren Monaten, inadäquate Frakturheilung über den für die normale Heilung ausreichenden Zeitraum hinaus. Im Rahmen einer Blutuntersuchung können Ursachen für eine ausbleibende oder verzögerte Frakturheilung, wie Infektionen, Diabetes mellitus, schwere Anämie, identifiziert werden [17].
konservative vs chirurgische Therapie	Die Therapie kann sowohl konservativ (Ultraschall, elektromagnetische Wellen) als auch chirurgisch (Knochenersatz, interne und/oder externe Fixation) erfolgen [17].
Ziel: Frakturheilung	Das therapeutische Ziel der ESWT ist die Frakturheilung, die in der Literatur ebenfalls uneinheitlich definiert wird und sich entweder nur auf die radiologisch nachweisbare Frakturheilung oder auch auf die Belastbarkeit sowie das Fehlen von Schmerzen und Spannungsgefühl bezieht (siehe Tabelle 4.1-3).

2 Literatursuche und –auswahl

2.1 Fragestellung

Ist die ESWT zur Behandlung der ausbleibenden bzw. verzögerten Frakturheilung wirksamer und sicherer als die Standardtherapie in Hinblick auf Frakturheilungsrate, Zeit bis zur Frakturheilung, Funktion, Schmerzen, Lebensqualität sowie Morbidität?

PICO-Fragestellung

2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für Studien sind in Tabelle 2.2-1 dargestellt.

Einschlusskriterien

Tabelle 2.2-1: Inclusion criteria for studies according to PICO(S)

Population	Adults ≥ 18 yrs with delayed union or non-union of fractures
Intervention	Extracorporeal shock-wave therapy (ESWT)
Control	Standard-of-care treatment, such as - non-surgical treatment like plaster cast immobilisation - surgical treatment like external or internal fixation (e.g. intramedullary nailing)
Outcomes	
Efficacy	Union rate Time to fracture union Function Pain Quality of life
Safety	Morbidity
Study design	
Efficacy	Prospective controlled clinical trials, $n \geq 20$ patients
Safety	Prospective clinical trials, $n \geq 20$ patients

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in 4 Datenbanken und 3 Registern

Die systematische Literatursuche wurde am 16.07.2012 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ The Cochrane Library
- ✿ Embase
- ✿ Medline via Ovid
- ✿ PEDro

Zusätzlich wurde am 17.07.2012 in folgenden Registern nach Studien gesucht:

- ✿ ClinicalTrials.gov (U.S. National Institutes of Health):
www.clinicaltrials.gov/ct2/home
- ✿ World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP): <http://apps.who.int/trialsearch/>
- ✿ European Clinical Trials Database (EudraCT):
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

Literatursuche auf klinische Studien eingeschränkt

Die systematische Suche wurde auf klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 54 bibliographische Zitate vor. Die vollständige Suchstrategie befindet sich im Anhang (Appendixes 10.1-1 bis 10.1-3).

Herstellerinfos

Aus den von den Herstellern der gängigsten Produkte (siehe Tabelle 1.2-1) bereitgestellten Informationen wurden keine weiteren Quellen identifiziert.

Handsuche

Durch Handsuche wurden zusätzlich 11 Publikationen identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 65 erhöhte.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 65 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (MW, IS) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (CW) gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche aus 65 Quellen

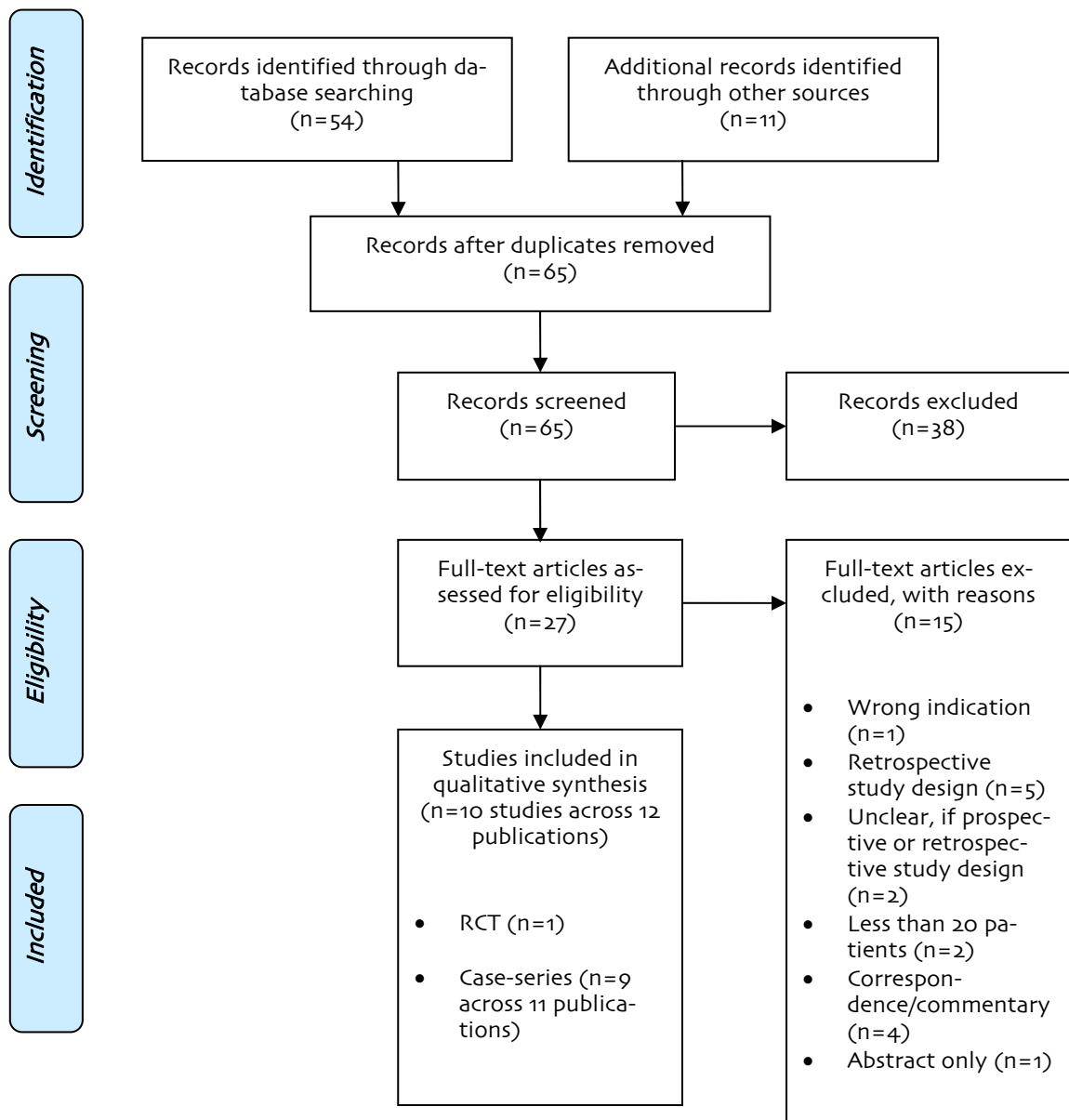


Abbildung 2.2: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen (MW, IS), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person (CW) gelöst.

Qualitätsbeurteilung des RCTs

Die Qualitätsbeurteilung des inkludierten RCTs [7] erfolgte anhand der Kriterien des Cochrane Handbooks⁴ und ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Insgesamt ist die Qualität des RCTs als eingeschränkt zu bewerten, nachdem ein moderates Risiko der Verzerrung der Ergebnisse aufgrund (zwar von den StudienautorInnen beschriebener, aber) nicht durchgeführter ITT-Analyse besteht, die Verblindung möglicherweise lückenhaft war und mehrere Dömanen hinsichtlich des Verzerrungs-Risikos nicht eindeutig beurteilt werden können.

eingeschränkte Qualität

Table 3-1: Quality assessment of included randomised controlled trial

Risk of bias	Cacchio (2009) [7]	
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<p>"Randomization of the patients and monitoring of the data were performed at a university hospital...not involved in the treatment procedures, ..."</p> <p>"Patients were seen at one of the three participating centers and then, on the basis of the randomization, referred to one of the three institutions for treatment."</p> <p>"The treatment group was assigned at a central location, with use of a separate random-assignment list for each center; the lists were computer-generated with the use of random permuted blocks of nine patients for each list."</p>
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of patients (performance bias and detection bias)	Not applicable	Not applicable
Blinding of outcome assessors (performance bias and detection bias)	Low risk	<p>"Assessments of anteroposterior and lateral radiographs and clinical examination were performed...by two independent radiologists and two clinicians who were blinded to the nature of the intervention. Every discrepant decision was discussed, and a result was arrived at by consensus."</p> <p>"Every radiographic assessment of cortical bridging was repeated, after a one-week interval, by one of the radiologists, who was blinded to the previously determined result."</p> <p>Comment: In the discussion section, the study authors state that blinding was not complete because "...the radiologist would have been able to sometimes recognize that a patient belonged to the surgical group simply by detecting a change in the implanted fixation device or a change in the appearance of the non-union gap due to surgery."</p>

⁴ <http://www.cochrane-handbook.org/>

Incomplete outcome data (attrition bias)	Moderate risk	<p>"All outcome analyses were performed according to the intention-to-treat principle. The intention-to-treat analysis was carried out according to a "worst-case-scenario" analysis: subjects who did not complete the treatment or did not undergo the post-treatment or final follow-up assessments were assigned a poor outcome, with the final follow-up evaluation considered the last observation performed."</p> <p>"A total of 126 patients...were enrolled in the study...Fifteen patients were lost to follow-up; seven were lost at three months; six, at six months; and two, at twenty months...Therefore, a follow-up examination was performed on 119 patients a three months, 113 at six and twelve months, and 111 at twenty-four months."</p> <p>"Treatment was successful with regard to...(radiographic evidence of healing at six months)...in twenty-six (70%) of the thirty-seven patients in Group 1, twenty-seven (71%) of the thirty-eight in Group 2, and twenty-eight (74%) of the thirty-eight in Group 3."</p> <p>Comment: Although the authors stated that they conducted an intention-to-treat analysis, from the data it appears that they did not. Therefore, we judged this item as being of moderate risk of bias.</p>
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available.
Other bias	Unclear risk	<p>"The patients in the three groups had similar demographic characteristics, durations of non-union, and durations of follow-up."</p> <p>Comment: Lack of information on co-morbidities (e.g. smoking status, diabetes, etc.)</p>

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person (MW) durchgeführt. Eine zweite Person (IS) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Im Rahmen des Auswahlprozesses wurden AutorInnen von insgesamt 8 Fallserien per E-mail kontaktiert, weil aus den Publikationen nicht eindeutig hervorging, ob diese prospektiv oder retrospektiv durchgeführt worden waren [10, 16, 18-23]. Von diesen waren laut StudienautorInnen 2 Fallserien prospektiv durchgeführt worden und wurden daher in die Übersichtsarbeit eingeschlossen [10, 16] und 4 Studien waren retrospektiv durchgeführt worden und wurden daher ausgeschlossen [20-23]. Bei den verbleibenden 2 Studien konnten die AutorInnen nicht kontaktiert werden [19] bzw. erhielten wir keine Antwort [18], sodass beide Fallserien nach erneuter Begutachtung durch die Autorinnen dieser Übersichtsarbeit konsensuell ausgeschlossen wurden. Eine Übersicht aller exkludierten Studien findet sich in Appendix 10.2-1.

Kontaktieren von StudienautorInnen

Insgesamt wurden 10 Studien (in 12 Publikationen [5-16]) identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen. Dabei handelte es sich um 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [7] sowie um 9 prospektive Fallserien (in 11 Publikationen [5, 6, 8-16]), deren Charakteristika und Ergebnisse in den Tabellen 4.1-1 und 4.1-2 dargestellt sind. Zu 2 Fallserien liegen jeweils Doppelpublikationen vor: *Rompe et al (1997)/Vogel et al (1997)* [8, 14] sowie *Rompe et al (2001)/Schoellner et al (2002)* [9, 12], welche in der vorliegenden Übersichtsarbeit zusammengefasst berichtet werden.

10 Studien: 1 RCT, 9 prospektive Fallserien

Des Weiteren zeigt Tabelle 4.1-3 eine Übersicht der verschiedenen, in den eingeschlossenen Studien verwendeten, Definitionen der ausbleibenden bzw. verzögerten Frakturheilung sowie der Frakturheilung.

Übersicht der Definitionen

Tabelle 4.1-1: Included randomised controlled trial of ESWT for the treatment of delayed union/ non-union of fractures

Author, year, reference number	Cacchio (2009) [7]				
Country	IT multicenter				
Sponsor	none				
Indication	long-bone non-union				
Intervention	ESWT				
Device; Manufacturer	- I1: Dornier Epos Ultra; Dornier MedTech/ DE - I2: Modulith SLK; Storz Medical/ CH				
Sessions	4 sessions at intervals of 1 week				
Impulses and energy flux density ⁵	- I1: 4,000 impulses; 0.4 mJ/mm ² - I2: 4,000 impulses; 0.7 mJ/mm ²				
Anaesthesia	regional				
Comparator	surgery - intramedullary nail fixation: 21/42 (50%) - plate fixation: 10/42 (24%) - combined plate and nail fixation: 11/42 (26%)				
Study design	RCT				
Number of pts randomised	total	126			
	I1	42			
	I2	42			
	C	42			
Population	Adults				
Age of pts	total	Ø43±6 yrs			
	I1	Ø43±6 yrs			
	I2	Ø43±5 yrs			
	C	Ø43±6 yrs			
Males vs females	total	74% vs 26%			
	I1	76% vs 24%			
	I2	74% vs 26%			
	C	71% vs 29%			
Location	total	femur	tibia	ulna	radius
		34/126 (27%)	67/126 (53%)	15/126 (12%)	10/126 (8%)
	I1	11/42 (26%)	22/42 (52%)	5/42 (12%)	4/42 (10%)
	I2	11/42 (26%)	22/42 (52%)	6/42 (14%)	3/42 (7%)
	C	12/42 (29%)	23/42 (55%)	4/42 (10%)	3/42 (7%)
Duration of delayed union/ non-union	total	Ø11±6 mo			
	I1	Ø12±5 mo			
	I2	Ø11±5 mo			
	C	Ø10±6 mo			

⁵ Energy flux density = maximum amount of acoustic energy that is transmitted through an area of 1 mm² per pulse

Author, year, reference number	Cacchio (2009) [7]	
Number of previous treatments (surgical procedures)	total	Ø2±1
	l1	Ø1±1
	l2	Ø2±1
	C	Ø1±1
Follow-up	Ø22 (range 2-24) mo	
Loss to follow-up (at 24 mo)	total	15/126 (12%) ⁶
	l1	6/42 (14%)
	l2	4/42 (10%)
	C	5/42 (12%)
Outcomes		
Efficacy		
Union rate ⁷	l1	- at 6 mo: 26/37 (70%) - at 12 mo: 31/37 (84%) - at 24 mo: 34/36 (94%)
	l2	- at 6 mo: 27/38 (71%) - at 12 mo: 31/38 (82%) - at 24 mo: 35/38 (92%)
	C	- at 6 mo: 28/38 (74%) - at 12 mo: 33/38 (87%) - at 24 mo: 35/37 (95%)
Time to fracture union	NR	
Function ⁸	l1 vs C	DASH score - at baseline: Ø45±12 vs Ø45±15; P=0.943 - at 6 mo: Ø22±10 vs Ø35±12; P<0.001 (s.s.) - at 12 mo: Ø17±9 vs Ø22±10; P=0.038 (s.s.) - at 24 mo: Ø14±9 vs Ø18±13; P=0.132 LEFS score - at baseline: Ø29±9 vs Ø30±11; P=0.406 - at 6 mo: Ø53±10 vs Ø44±11; P<0.001 (s.s.) - at 12 mo: Ø69±9 vs Ø66±9; P=0.112 - at 24 mo: Ø74±9 vs Ø71±8; P=0.177
	l2 vs C	DASH score - at baseline: Ø44±10 vs Ø45±15; P=0.582 - at 6 mo: Ø22±11 vs Ø35±12; P<0.001 (s.s.) - at 12 mo: Ø16±10 vs Ø22±10; P=0.021 (s.s.) - at 24 mo: Ø14±10 vs Ø18±13; P=0.182 LEFS score - at baseline: Ø29±8 vs Ø30±11; P=0.651 - at 6 mo: Ø53±9 vs Ø44±11; P<0.001 (s.s.) - at 12 mo: Ø70±11 vs Ø66±9; P=0.056 - at 24 mo: Ø74±9 vs Ø71±8; P=0.116

⁶ 11 pts refused to undergo the follow-up examinations, 2 pts could not be traced, 2 pts moved to another city

⁷ Definitions see Table 4.1-3

⁸ DASH = Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire 0-100: 0=no disability, 100=most severe disability (was used only for pts with an upper-limb non-union); LEFS = Lower Extremity Function Scale questionnaire 0-80: 0=most severe disability, 80=no disability (was used only for pts with a lower limb non-union)

Tabelle 4.1-2: Included prospective case-series of ESWT for the treatment of delayed union/ non-union of fractures

Author, year, reference number	Alvarez (2011) [5]	Stojadinovic (2011) [13]	Schaden (2004) [11]	Wang (2009) [16]	Schoellner (2002) [12] Rompe (2001) [9]	Schaden (2001) [10]	Wang (2001) [15]	Beutler (1999) [6]	Vogel (1997) [14] Rompe (1997) [8]
Country	US	AT, US	AT	TW	DE (1992-1998) ¹⁰	AT	TW	DE	DE (01/1991-06/1995) ¹⁰
Sponsor	none	Congressional Combat Wound Initiative Grant; Tissue Regeneration Technologies; DecisionQ Corporation	NR	National Health Research Institute (NHRI-EX96-9423EP)	NR	NR	Chang Gung Research Fund (CMRP 905)	NR	NR
Indication	- non-unions - delayed unions	non-unions	non-unions and delayed unions after - fracture: 556/613 (91%) - osteotomy: 57/613 (9%)	non-unions	non-unions after - fracture: 17/43 (40%) - corrective osteotomy: 26/43 (60%)	- non-unions: 80/115 (70%) - delayed unions: 35/115 (30%)	non-unions after fracture	non-unions after fracture	non-unions
Intervention	ESWT	ESWT	ESWT	ESWT	ESWT	ESWT	ESWT	ESWT	ESWT
Device; Manufacturer	OssaTron; Sanuwave Health, Inc./ US	Orthowave 280; Tissue Regeneration Technologies/ US	OssaTron; High Medical Technology/ CH	OssaTron; Sanuwave Health, Inc./ US	Osteostar; Siemens AG/ DE	NR	OssaTron; High Medical Technology/ CH	MFL 5000; Dornier Med-Tech/ DE	Osteostar; Siemens AG/ DE
Sessions	1 session	- 1 session: 273/349 (78%) - >1 session: 56/349 (16%)	- 1 session: 516/613 (84%) - 2 sessions: 89/613 (15%) - 3 sessions: 7/613 (1%) - 4 sessions: 1/613 (0.2%)	1 session	1 session	1 session	- 1 session: 65/72 (90%) - 2 sessions: 7/72 (10%)	2 sessions	1 session

¹⁰ Schoellner (2002)/ Rompe (2001) and Vogel (1997)/ Rompe (1997) possibly included similar (adult) patients in their analysis.

Author, year, reference number	Alvarez (2011) [5]	Stojadinovic (2011) [13]	Schaden (2004) [11]	Wang (2009) [16]	Schoellner (2002) [12] Rompe (2001) [9]	Schaden (2001) [10]	Wang (2001) [15]	Beutler (1999) [6]	Vogel (1997) [14] Rompe (1997) [8]
Impulses and energy flux density ¹¹	- 2,000 impulses - 0.22-0.51 mJ/mm ²	NR	- 2,000-4,000 impulses - 0.38mJ/mm ²	- 6,000 impulses - 0.62 mJ/mm ²	- 3,000 impulses - 0.6 mJ/mm ²	femur, tibia: - 12,000 impulses - 0.4 mJ/mm ² scaphoid: 1,000-2,500 impulses - 0.25-0.35 mJ/mm ²	femur, tibia: - 6,000 impulses - 0.62 mJ/mm ² humerus: - 3,000 impulses - 0.56 mJ/mm ² radius, ulna: -2,000 impulses - 0.56 mJ/mm ² metatarsal: - 1,000 impulses - 0.47 mJ/mm ²	- 2,000 impulses - energy flux density NR	- 3,000 impulses - 0.6 mJ/mm ²
Anaesthesia	general or regional	general or regional	general, regional or local	general	regional	- general anaesthesia: 60/115 (52%) - regional anaesthesia: 51/115 (44%) - local anaesthesia: 4/115 (4%)	general or spinal	NR	regional
Comparator	none	none	none	none	none	none	none	none	none
Study design	prospective case-series; multi-center	prospective case-series; consecutive	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series	prospective case-series
Number of pts	32 (with 34 fractures)	349	613	42	43	115	72	25 (with 27 non-unions)	52
Population	adults and children	adults and children	adults and children	adults	adults	adults and children	adults and children	adults	adults and children
Age of pts	Ø50±16 (range 16-75) yrs	Ø48±16 (range 15-91) yrs	Ø44 (range 10-90) yrs	Ø35±14 (range 18-68) yrs	Ø40±9 (range 18-74) yrs	males: Ø41 (range 10-86) yrs females: Ø47 (range 15-85) yrs	Ø39 (range 15-74) yrs	Ø35 (range 19-72) yrs	Ø37 (range 12-81) yrs

¹¹ Energy flux density = maximum amount of acoustic energy that is transmitted through an area of 1 mm² per pulse

Author, year, reference number	Alvarez (2011) [5]	Stojadinovic (2011) [13]	Schaden (2004) [11]	Wang (2009) [16]	Schoellner (2002) [12] Rompe (2001) [9]	Schaden (2001) [10]	Wang (2001) [15]	Beutler (1999) [6]	Vogel (1997) [14] Rompe (1997) [8]
Males vs females	22% vs 78%	67% vs 33%	68% vs 32%	52% vs 48%	47% vs 53%	64% vs 36%	74% vs 26%	NR	62% vs 38%
Location	- proximal metatarsal: 34/34 (100%)	- femur: 70/349 (20%) - tibia: 106/349 (30%) - fibula: 5/349 (1%) - humerus: 38/349 (11%) - radius: 21/349 (6%) - ulna: 29/349 (8%) - hand: 34/349 (10%) - foot: 28/349 (8%) - pelvis: 7/349 (2%) - patella: 11/349 (3%)	- femur: 85/613 (14%) - tibia: 181/613 (30%) - fibula: 19/613 (3%) - humerus: 51/613 (8%) - radius: 36/613 (6%) - ulna: 42/613 (7%) - hand: 40/613 (6%) - scaphoid: 85/613 (14%) - pelvis: 7/613 (1%) - femoral neck: 5/613 (1%) - ankle: 11/613 (2%) - foot/patella: 51/613 (8%)	- femur: 28/42 (67%) - tibia: 14/42 (33%)	- femur: 24/43 (56%) - tibia: 19/43 (44%)	- femur: 12/115 (10%) - tibia: 34/115 (30%) - humerus: 5/115 (4%) - radius: 5/115 (4%) - ulna: 9/115 (8%) - scaphoid: 21/115 (18%) - talus: 2/115 (2%) - knee: 2/115 (2%) - ankle: 9/115 (8%) - elbow: 4/115 (3%) - finger: 7/115 (6%) - midfoot: 3/115 (3%) - femoral neck: 1/115 (1%) - pelvic osteotomy: 1/115 (1%)	- femur: 41/72 (57%) - tibia: 19/72 (26%) - humerus: 7/72 (10%) - radius: 1/72 (1%) - ulna: 3/72 (4%) - metatarsal: 1/72 (1%)	- femur: 9/27 (33%) - tibia: 11/27 (41%) - humerus: 2/27 (7%) - ulna: 5/27 (19%)	- femur: 16/52 (31%) - tibia: 18/52 (35%) - scaphoid: 6/52 (12%) - metacarpal 2/52 (4%) - knee 1/52 (2%) - ankle: 1/52 (2%) - metatarsal: 8/52 (15%)
Duration of delayed union/ non-union	Ø7±4 mo (range 3 mo to 16 yrs)	≤6 mo: 120/349 (34%) 6-11 mo: 116/349 (33%) >11 mo: 113/349 (32%)	Ø16 mo	Ø15±11 (range 6-48) mo	Ø13 (range 9-51) mo	3-6 mo: 35/115 (30%) >6 mo: 80/115 (70%)	NR	Median 9 (range 6-16) mo	Median 13 (range 6-51) mo
Number of previous treatments (surgical procedures)	NR	- 0: 302/349 (87%) - 1: 45/349 (13%) - 2: 2/349 (1%)	-1: 266/467 (57%) - 2: 120/467 (26%) - 4: 41/467 (9%) ≥4: 49/467 (10%)	NR	Ø2 (range 1-6)	NR	Ø1 (range 1-6)	Ø2 (range 1-9)	Ø3 (range 1-10)
Follow-up	12 mo	6 mo	6 mo	Ø15±7 (range 6-24) mo	9 mo	18 (range 3-48) mo	12 mo	6 mo	12 mo
Loss to follow-up	13/32 (41%) ¹²	0	0	0	0	0	17/72 (24%) ¹³	0	NR
Outcomes	assessed in 20/34 fractures	assessed in 349/349 pts	assessed in 613/613 pts	assessed in 42/42 pts	assessed in 43/43 pts	assessed in 115/115 pts	assessed in 55/72 pts	assessed in 27/27 non-unions	assessed in 52/52 pts
Efficacy									
Union rate ¹⁴	100% ¹⁵ (1 par-	282/349 (81%)	466/613 (76%)	33/42 (79%) at 6	31/43 (72%)	87/115 (76%)	44/55 (80%) ¹⁶	11/27 (41%) non-	27/52 (52%)

¹² 2 pts failed to return after treatment for follow-up, 3 pts withdrew, 7 pts refused to return/cannot be located/limited time constraints, 1 pts withdrew consent

¹³ 9 pts were lost to follow-up (reasons not stated) and 8 pts chose surgical intervention during the course of treatment

Author, year, reference number	Alvarez (2011) [5]	Stojadinovic (2011) [13]	Schaden (2004) [11]	Wang (2009) [16]	Schoellner (2002) [12] Rompe (2001) [9]	Schaden (2001) [10]	Wang (2001) [15]	Beutler (1999) [6]	Vogel (1997) [14] Rompe (1997) [8]
	tially healed)			mo				unions	
Time to fracture union	NR	NR	NR	NR	Ø4±1 (range 2-7) mo in 31/43 (72%) pts	NR	NR	NR	Ø3 (range 2-9) mo in 27/52 (52%) pts
Function	SF-36 Physical Functioning before vs after ESWT: Ø38±23 vs Ø79±30	NR	NR	NR	NR	NR	Functional use ¹⁷ before vs after ESWT: 47% vs 80%; P<0.001	NR	NR
Pain ¹⁸	- VAS before vs after ESWT: Ø7±2 vs Ø1±1 - Ø improvement in VAS after ESWT: 89±16%	NR	NR	NR	NR	NR	VAS before vs after ESWT: 2.6 vs 0.1; P<0.001	NR	NR
Quality of life	SF-36 before vs after ESWT: 48±30 vs 79±27	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Safety									
Major adverse events	o	NR	o	NR	o	o	o	NR	o

¹⁴ Definitions see Table 4.1-3

¹⁵ According to X-ray evaluation (healed or partially healed)

¹⁶ Calculated for all included patients: 44/72 (61%)

¹⁷ Not defined

¹⁸ Visual Analogue Scale 0-10: 0 = no pain; 10 = severe pain

Datenextraktion

Author, year, reference number	Alvarez (2011) [5]	Stojadinovic (2011) [13]	Schaden (2004) [11]	Wang (2009) [16]	Schoellner (2002) [12] Rompe (2001) [9]	Schaden (2001) [10]	Wang (2001) [15]	Beutler (1999) [6]	Vogel (1997) [14] Rompe (1997) [8]
Minor adverse events	<ul style="list-style-type: none"> - total: 27 AEs in 59% of pts, 6 of which were device-related - mild local swelling: 2/32 (6%) - minor bruising: 1/32 (3%) - petechiae: 1/32 (3%) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> - local swelling, petechiae and haematoma: number of affected pts NR 	NR	<ul style="list-style-type: none"> - transient local haematoma: number of affected pts NR 	<ul style="list-style-type: none"> - transient local haematoma, petechiae and local swelling: number of affected pts NR 	<ul style="list-style-type: none"> - transient local petechiae: 58/72 (81%) - transient local haematoma: 27/72 (38%) 	NR	<ul style="list-style-type: none"> - transient local petechiae, skin lesions and local swelling: number of affected pts NR

Table 4.1-3: Definitions of non-union, delayed union and fracture union in included studies

Author, year, reference number	Definitions		
	Non-union (pseudoarthrosis)	Delayed union	Fracture union
Alvarez (2011) [5]	Lack of progression or not healed at <u>6 months</u>	lack of evidence of progressive change toward union on serial X-ray and clinical exam after <u>2.5 months</u>	Partially healed: healed on at least <u>three cortices</u> (assessed on serial X-ray) Healed: healed on all <u>four cortices</u> (assessed on serial X-ray)
Stojadinovic (2011) [13]	Fracture failed to show continuity of three of four cortices after surgical or nonsurgical treatment for <u>six or more months</u> from the time of the fracture-related injury, or has failed to demonstrate any radiographic change (improvement) for <u>three consecutive months</u> , and is associated with clinical findings consistent with a fracture non-union (an ability to bear weight on the affected extremity, pain on palpation, or motion at the fracture site for three to six months or more following the incident traumatic event or the last surgical procedure)	NA	Ability of the patient to <u>bear full weight</u> on the affected limb (for a lower extremity non-union); <u>Absence of pain or tenderness</u> at the fracture site with manual bending or compression; Reestablishment of cortical continuity of a <u>minimum of three of four cortices</u>
Schaden (2004) [11]	non-union of more than <u>6 months</u>	<u>3 to 6 months</u> after trauma or last operation	Not defined
Cacchio (2009) [7]	Fracture that did not show any progress toward healing on radiographs made at one-month intervals for at least six months following treatment	NA	Bridging of all <u>four cortices</u> (two seen on the anteroposterior radiograph and two seen on the lateral radiograph)
Wang (2009) [16]	Fracture failed to heal in <u>6 months</u> from the initial treatment (X-ray)	NA	Not defined
Schoellner (2002) [12]/ Rompe (2001) [9]	No radiologic bridging of the four cortices of bone on the anteroposterior and lateral radiographs after a minimum of <u>9 months</u>	NA	Bridging of all <u>four cortices</u> in the anteroposterior and lateral radiographic views, in oblique views, or by conventional tomography
Schaden (2001) [10]	Delayed healing from the initial injury or the last operation of more than <u>6 months</u>	Delayed healing from the initial injury or the last operation of <u>3 to 6 months</u>	Not defined
Wang (2001) [15]	Failure to show bony union <u>6 months</u> after initial closed or open treatment.	NA	Not defined
Beutler (1999) [6]	No radiologic signs of bony union and pain or pathologic flexibility during stress test after <u>6 months</u> of fracture	NA	Not defined
Vogel (1997) [14]/ Rompe (1997) [8]	Not defined	Not defined	Not defined

5 Wirksamkeit

Wie aus Tabelle 4.1-1 ersichtlich, konnte nur eine prospektive kontrollierte Studie identifiziert werden, bei der es sich um einen RCT von eingeschränkter Qualität handelt, in den 126 PatientInnen mit ausbleibender Frakturheilung in zwei Interventionsgruppen und eine Kontrollgruppe mit jeweils 42 TeilnehmerInnen randomisiert wurden [7]. PatientInnen in den Interventionsgruppen wurden insgesamt viermal (einmal wöchentlich) mittels ESWT in Regionalanästhesie behandelt, jene in der Interventionsgruppe 1 (4.000 Impulse mit 0,4 mJ/mm²) mit einer geringen Energieflußdichte¹⁹ als jene in der Interventionsgruppe 2 (4.000 Impulse mit 0,7 mJ/mm²). PatientInnen in der Kontrollgruppe wurden chirurgisch mittels Marknagel, Platten oder Kombinationen versorgt. Es wurden ausschließlich Erwachsene mit einem Durchschnittsalter von 43±6 Jahren eingeschlossen. Der Frauenanteil in den drei Gruppen variierte zwischen 24% und 29%. Die ausbleibende Frakturheilung betraf ausschließlich lange Röhrenknochen, am häufigsten die Tibia/Schienbein (53%) und den Femur/Oberschenkelknochen (27%), gefolgt von Ulna/Elle (12%) und Radius/Speiche (8%). Die Dauer der ausbleibenden Frakturheilung betrug rund 11±6 Monate und die PatientInnen waren durchschnittlich 2±1 Mal (operativ) vorbehandelt worden. Die Nachbeobachtungszeit machte rund 22 Monate aus, variierte jedoch zwischen 2 und 24 Monaten. In dieser Zeit gingen insgesamt 15 TeilnehmerInnen (12%) der Nachbeobachtung verloren (davon 6 in der Interventionsgruppe 1, 4 in der Interventionsgruppe 2 und 5 in der Kontrollgruppe), wobei 11 die Nachuntersuchungen verweigerten, 2 nicht verfolgt werden konnten und 2 in eine andere Stadt verzogen [7].

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Frakturheilungsrate nach 6 Monaten. Laut StudienautorInnen wurde die Erfolgsrate mit 65% in den ESWT-Gruppen und mit 95% in der Chirurgie-Gruppe angenommen. Sekundäre Endpunkte umfassten Funktion und Schmerzen.

5.1 Frakturheilungsrate

Laut Berechnungen der StudienautorInnen betrug die Frakturheilungsrate nach 6 Monaten 70-71% in den Interventionsgruppen vs 74% in der Kontrollgruppe, nach 12 Monaten 82-84% in den Interventionsgruppen vs 87% in der Kontrollgruppe sowie nach 24 Monaten 92-94% in den Interventionsgruppen vs 95% in der Kontrollgruppe [7].

Laut unserer Berechnung²⁰, in der wir die Anzahl der Frakturheilungen auf die Gesamtanzahl der eingeschlossenen 42 PatientInnen pro Gruppe bezogen (während die StudienautorInnen PatientInnen, die „lost to follow-up“ waren, in ihrer Berechnung nicht berücksichtigten), waren diese Zahlen

¹⁹ Energieflußdichte = maximale akustische Energie, die pro Impuls über ein Areal von 1 mm² übertragen wird

²⁰ Union rate in intervention group 1 at 6, 12, 24 months: 26/42 (62%), 31/42 (74%), 34/42 (81%)

Union rate in intervention group 2 at 6, 12, 24 months: 27/42 (64%), 31/42 (74%), 35/42 (83%)

Union rate in control group at 6, 12, 24 months: 28/42 (67%), 33/42 (79%), 35/42 (83%)

1 RCT:

126 PatientInnen,
Ø43±6 Jahre

ESWT vs Chirurgie

lange Röhrenknochen

Dauer non-union Ø11±6
Mo, operativ
vorbehandelt

follow-up 2-24 Mo

15 lost to follow-up

Chirurgie nach 6 und 12
Mo scheint besser als
ESWT, nach 24 Mo
geringer Unterschied

Berechnung mit
Berücksichtigung aller
42 PatientInnen je
Gruppe

durchwegs geringer und betrogen (jeweils Interventionsgruppen vs Kontrollgruppe): 62-64% vs 67% nach 6 Monaten, 74% vs 79% nach 12 Monaten sowie 81-83% vs 83% nach 24 Monaten.

5.2 Zeit bis zur Frakturheilung

keine Evidenz Dieser Endpunkt wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben [7].

5.3 Funktion

5.3.1 Obere Extremität – DASH score

**ESWT nach 6 und 12 Mo
besser als Chirurgie,
nach 24 Mo kein
Unterschied**

Bei PatientInnen mit ausbleibender Frakturheilung der oberen Extremität wurde die Funktion anhand des Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)-Fragebogens ermittelt, wobei 0 für keine Einschränkung und 100 für die größtmögliche Einschränkung steht. Die Punkteanzahl dieses Fragebogens unterschied sich zu Beginn der Studie nicht signifikant zwischen der Interventionsgruppe 1 (45 Punkte), Interventionsgruppe 2 (44 Punkte) und der Kontrollgruppe (45 Punkte).

In allen drei Gruppen zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung der DASH Punkteanzahl 6, 12 und 24 Monate nach ESWT bzw. chirurgischer Versorgung. Zusätzlich war die Verbesserung 6 und 12 Monate nach ESWT sowohl in der Interventionsgruppe 1 (nach 6 Monaten 13 Punkte und nach 12 Monaten 5 Punkte besser als Kontrollgruppe), als auch in der Interventionsgruppe 2 (nach 6 Monaten 13 Punkte und nach 12 Monaten 6 Punkte besser als Kontrollgruppe) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. Dieser Unterschied konnte jedoch 24 Monate nach ESWT (Interventionsgruppe 1 und 2 jeweils um 4 Punkte besser als Kontrollgruppe) nicht mehr nachgewiesen werden [7].

5.3.2 Untere Extremität – LEFS score

**ESWT nach 6 Mo besser
als Chirurgie, nach 12
und 24 Mo kein
Unterschied**

Bei StudienteilnehmerInnen mit ausbleibender Frakturheilung der unteren Extremität wurde die Funktion anhand des Lower Extremity Function Scale (LEFS)-Fragebogens angegeben, wobei 0 die größtmögliche Einschränkung und 80 keine Einschränkung darstellt. Die Punkteanzahl unterschied sich zu Beginn der Studie nicht signifikant zwischen der Interventionsgruppe 1 (29 Punkte), Interventionsgruppe 2 (29 Punkte) und der Kontrollgruppe (30 Punkte). In allen drei Gruppen zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung der Punkteanzahl 6, 12 und 24 Monate nach ESWT bzw. chirurgischer Versorgung. Ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Interventionsgruppe 1 und 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte allerdings nur 6 Monate nach ESWT (Interventionsgruppe 1 und 2 jeweils 9 Punkte besser als Kontrollgruppe) nachgewiesen werden, nicht jedoch nach 12 (Interventionsgruppe 1 bzw. 2 um 3 bzw. 4 Punkte besser als Kontrollgruppe) und 24 Monaten (Interventionsgruppe 1 und 2 jeweils 3 Punkte besser als Kontrollgruppe) [7].

5.4 Schmerzen

Schmerzen wurden mittels visueller Analogskala (VAS) mit einer Punkteanzahl von 0-10 erhoben, wobei 0 keine Schmerzen und 10 die schlimmsten jemals erlebten Schmerzen darstellen. Zu Studienbeginn konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (4 Punkte in allen drei Gruppen) festgestellt werden, 6 Monate nach der ESWT-Behandlung jedoch gaben PatientInnen sowohl in der Interventionsgruppe 1, als auch in der Interventionsgruppe 2 signifikant weniger Schmerzen an als jene in der Kontrollgruppe (Interventionsgruppe 1 und 2 jeweils 3 Punkte besser als Kontrollgruppe). Dieser Unterschied konnte aber nach 12 und 24 Monaten nicht mehr nachgewiesen werden (VAS nach 12 und 24 Monaten je 1 Punkt in allen drei Gruppen) [7].

ESWT nach 6 Mo besser als Chirurgie, nach 12 und 24 Mo kein Unterschied

5.5 Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben [7].

keine Evidenz

6 Sicherheit

**10 Studien: 1 RCT, 9
prospektive Fallserien**

Insgesamt wurden 10 Studien identifiziert, davon 1 RCT [7] (siehe Tabelle 4.1-1) sowie 9 prospektive (unkontrollierte) Fallserien (in 11 Publikationen [5, 6, 8-16]), deren Charakteristika und Ergebnisse in Tabelle 4.1-2 dargestellt sind.

Die Studiencharakteristika des RCT [7] sind im Kapitel 5 beschrieben.

9 prospektive Fallserien:

In den 9 prospektiven Fallserien (in 11 Publikationen [5, 6, 8-16]) wurden insgesamt 1.343 PatientInnen (zwischen 25 und 613 TeilnehmerInnen pro Studie) mit ausbleibender oder verzögerter Heilung nach Frakturen oder Osteotomien mittels ESWT behandelt. Es kamen verschiedene ESWT-Geräte zum Einsatz. In 5 Fallserien (in 7 Publikationen [5, 8-10, 12, 14, 16]) wurden alle PatientInnen einmal und in 3 Fallserien [11, 13, 15] wurde der Großteil der PatientInnen (78-90%) einmal mittels ESWT behandelt, die verbleibenden TeilnehmerInnen untergingen die Therapie mehr als einmal (bis zu viermal) [11, 13, 15]. In einer Fallserie wurden alle PatientInnen zweimal einer ESWT unterzogen [6]. Die Anzahl der Impulse bzw. die Energieflußdichte²¹ variierten zwischen 1.000 und 12.000 Impulsen bzw. von 0,22 bis 0,62 mJ/mm². Es kamen verschiedenen Formen der Anästhesie, wie Allgemein-, Spinal-, Regional- oder Lokalanästhesie zum Einsatz.

**1.343 PatientInnen, 10-91
Jahre, 26-78% Frauen**

**ESWT, keine
Kontrollgruppe**

**verschiedene
Lokalisationen**

**Dauer non-
union/delayed union 7-
16 Monate, operativ
vorbehandelt**

3-48 Mo follow-up

**24-41% lost to follow-
up in 2 Fallserien**

Das Durchschnittsalter der StudienteilnehmerInnen betrug rund 35 bis 50 Jahre, variierte jedoch zwischen 10 und 91 Jahren. In 3 Fallserien (in 4 Publikationen [6, 9, 12, 16]) wurden ausschließlich Erwachsene, in den verbleibenden 6 Fallserien (in 7 Publikationen [5, 8, 10, 11, 13-15]) auch PatientInnen behandelt, die jünger als 18 Jahre waren. Der Frauenanteil variierte zwischen 26% und 78%. Die ausbleibende oder verzögerte Heilung nach Frakturen oder Osteotomien betraf am häufigsten den Femur/Oberschenkelknochen (10-67%) sowie die Tibia/Schienbein (26-44%), aber auch weitere Knochen. Die Dauer der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung betrug durchschnittlich 7-16 Monate und die PatientInnen waren rund 1-3 Mal (operativ) vorbehandelt worden. Die Nachbeobachtungszeit variierte zwischen 3 und 48 Monaten. In 6 Fallserien (in 7 Publikationen [6, 9-13, 16]) war das Follow-up vollständig, während in 2 Fallserien [5, 15] jeweils 41% bzw. 24% der PatientInnen der Nachbeobachtung verloren gingen. Die verbleibende Fallserie (in 2 Publikationen [8, 14]) machte dazu keine Angaben.

**keine Angaben zu
Nebenwirkungen in 3
Fallserien**

Insgesamt berichteten 6 Fallserien (in 8 Publikationen [5, 8-12, 14, 15]) über das Auftreten schwerwiegender oder geringfügiger Nebenwirkungen, die verbleibenden 3 Fallserien [6, 13, 16] machten dazu keine Angaben.

²¹ Energieflußdichte = maximale akustische Energie, die pro Impuls über ein Areal von 1 mm² übertragen wird

6.1 Schwerwiegende Nebenwirkungen ("major adverse events")

In der randomisierten kontrollierten Studie [7] traten in keiner der beiden Interventionsgruppen (ESWT), wohl aber in der Kontrollgruppe (Chirurgie) schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Von insgesamt 3 (7%) schwerwiegenden Nebenwirkungen der chirurgischen PatientInnen waren 2 Wundinfektionen (5%) sowie 1 Neuropraxie/periphere Nervenschädigung (2%).

In 6 der eingeschlossenen Fallserien (in 8 Publikationen [5, 8-12, 14, 15]) wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, die verbleibenden 3 Fallserien [6, 13, 16] machten dazu keine Angaben.

**1 RCT: 0% nach ESWT
vs 7% nach Chirurgie**

**6 Fallserien: keine
schwerwiegenden NW
nach ESWT**

6.2 Geringfügige Nebenwirkungen ("minor adverse events")

In der randomisierten kontrollierten Studie [7] kam es bei insgesamt 23 von 84 PatientInnen (27%) in den beiden Interventionsgruppen (ESWT) zum Auftreten lokaler Hautblutungen, während in der Kontrollgruppe (Chirurgie) keine geringfügigen Nebenwirkungen beobachtet wurden.

6 der eingeschlossenen Fallserien berichteten über das Auftreten geringfügiger Nebenwirkungen, wobei es sich vor allem um lokale Nebenwirkungen, wie Schwellungen, punktförmige und großflächige Hautblutungen handelte. Die Anzahl der betroffenen PatientInnen wurde in 4 Fallserien (in 6 Publikationen [8-12, 14]) nicht genannt. In den verbleibenden 2 Fallserien [5, 15] trat eine milde lokale Schwellung bei 6%, punktförmige Hautblutungen bei 3-81% sowie großflächige Hautblutungen bei 38% der TeilnehmerInnen auf. 3 Fallserien [6, 13, 16] machten keine Angaben zum Auftreten geringfügiger Nebenwirkungen.

**1 RCT: 27% nach ESWT
vs 0% nach Chirurgie**

**6 Fallserien:
Schwellungen und
Hautblutungen nach
ESWT**

7 Diskussion

Obwohl die ESWT seit rund zwei Jahrzehnten zur Behandlung der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung angewendet wird, konnten wir nur eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) aus dem Jahr 2009 identifizieren. Somit besteht die vorhandene Evidenz zum Großteil aus zwar prospektiven, aber unkontrollierten Fallserien, die keinen Rückschluss auf die Wirksamkeit der ESWT zulassen, weil der (direkte) Vergleich zu einer Kontrollintervention (z.B. Placebo, wie Schein-ESWT) fehlt.

Dementsprechend wurde zum Nachweis der Wirksamkeit in die vorliegende Übersichtsarbeit lediglich 1 RCT (von eingeschränkter methodischer Qualität) mit insgesamt 126 TeilnehmerInnen (ESWT vs Chirurgie: 84 vs 42) [7] eingeschlossen, die 9 prospektiven Fallserien [5, 6, 8-16], in denen 1.343 PatientInnen behandelt worden waren, hingegen wurden ausschließlich für die Bewertung der Sicherheit der ESWT herangezogen.

Für die vorliegende Übersichtsarbeit war entsprechend den PICO(S)-Kriterien geplant, ausschließlich Studien einzuschließen, in denen PatientInnen mit einem Mindestalter von 18 Jahren mittels ESWT behandelt worden waren. Da in diesem Fall aber 6 der insgesamt 9 Fallserien hätten ausgeschlossen werden müssen und wir diese nur zur Darstellung der Sicherheit heranzogen, wurden diese 6 Fallserien letztlich doch eingeschlossen.

Folgende Limitationen der ESWT zur Behandlung von PatientInnen mit ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung konnten identifiziert werden:

- ❖ Die FDA-Zulassungen diverser ESWT-Geräte beziehen sich ausschließlich auf die beiden Indikationen plantare Fasciitis/Fersenschmerz mit oder ohne Fersensporn sowie laterale Epicondylitis/Tennisellbogen (siehe auch Kapitel 1.2), eine Zulassung der ESWT zur Behandlung von PatientInnen mit ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung besteht nicht.
- ❖ Es fehlen standardisierte Definitionen der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung und der Frakturheilung sowie der adäquaten Diagnosestellung (klinisch und/oder radiologisch) derselben. Wie aus Tabelle 4.1-3 hervorgeht, wurden diese Begriffe in den eingeschlossenen Studien – wenn überhaupt - unterschiedlich definiert.
- ❖ Die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Geräte unterscheiden sich hinsichtlich des Prinzips der Stoßwellenerzeugung, welche elektrohydraulisch, elektromagnetisch oder piezoelektrisch erfolgen kann. Weiters variierten die Behandlungsprotokolle in Bezug auf relevante Behandlungsparameter, wie z.B. Anzahl der Behandlungen, Behandlungsintervalle, Anzahl der Impulse pro Behandlung, und Energieflußdichte. Zusätzlich kamen verschiedene Formen der Anästhesie zur Anwendung.
- ❖ Die eingeschlossenen Studien weisen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Diagnose (ausbleibende vs verzögerte Frakturheilung), Art der ausbleibenden Frakturheilung (atroph vs hypertroph) und deren Ursache (Fraktur vs Osteotomie) sowie anatomischer Lokalisation (lange Röhrenknochen vs kurze Knochen, etc.) heterogene PatientInnen-Populationen auf. Über diverse Begleiterkrankungen und Risikofaktoren (Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, etc.) wurden meist keine Angaben gemacht. Hinsichtlich des Alters der StudienteilnehmerIn-

ESWT seit ~20 Jahren bei ausbleibender/ verzögerter Frakturheilung

1 RCT: 126 PatientInnen

9 prospektive Fallserien: 1.343 PatientInnen

Wirksamkeit: Erwachsene

Sicherheit: Erwachsene und Kinder

Limitationen

keine FDA Zulassung für Frakturheilung

keine standardisierten Definitionen von ausbleibender/ verzögerter Frakturheilung

unterschiedliche Geräte, unterschiedliche Behandlungsprotokolle

heterogene PatientInnen-Populationen

keine Aussagen zu Risikofaktoren der PatientInnen

natürlicher Erkrankungsverlauf	<p>nen wurden in nur 3 Fallserien (in 4 Publikationen [6, 9, 12, 16]) ausschließlich erwachsene PatientInnen mit einem Mindestalter von 18 Jahren behandelt. In die verbleibenden 6 Fallserien (in 7 Publikationen [5, 7, 8, 10, 11, 13-15]) wurden neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche (Altersspanne 10-91 Jahre) eingeschlossen, bei denen das Knochenwachstum noch nicht abgeschlossen ist. In Bezug auf die anatomische Lokalisation der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung ist anzumerken, dass verschiedene Knochen eine unterschiedliche Stabilität und Blutversorgung aufweisen, Faktoren, die für eine Frakturheilung von entscheidender Bedeutung sind. So ist z.B. das Os scaphoideum/Kahnbein (Handwurzelknochen) aufgrund der geringen Blutversorgung hinsichtlich einer ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung besonders gefährdet.</p>
Wirksamkeit: Chirurgie scheint besser als ESWT in Bezug auf Frakturheilungsrate	<p>✱ Der natürliche Erkrankungsverlauf bei ausbleibender oder verzögerter Frakturheilung ist unklar, sodass es durchaus möglich erscheint, dass es auch durch eine andere therapeutische Maßnahme, wie z.B. durch nachfolgende Ruhigstellung, schließlich zu einer Frakturheilung gekommen ist und diese nicht ursächlich durch die ESWT bedingt war.</p>
Funktion und Schmerzen: ESWT kurzfristig besser als Chirurgie, langfristig kein Unterschied	<p>In Bezug auf die Wirksamkeit der ESWT [7] zur Therapie einer ausbleibenden Frakturheilung ist anzumerken, dass laut unserer Berechnung (Anzahl der PatientInnen mit geheilter Fraktur nach 6, 12 und 24 Monaten bezogen auf die ursprüngliche Anzahl der in die jeweilige Gruppe randomisierter PatientInnen) 1) die von den StudienautorInnen angenommene Erfolgsrate für den primären Endpunkt (Frakturheilungsrate nach 6 Monaten: ESWT 65% und Chirurgie 95%) weder für die beiden Interventionsgruppen (62% bzw. 64%), noch für die chirurgische Gruppe (67%) erreicht wurde, 2) die Frakturheilungsrate sowohl in den beiden Interventionsgruppen als auch in der Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten geringer ist als laut Berechnungen der StudienautorInnen und 3) die Frakturheilungsrate bei den mit ESWT behandelten PatientInnen nach 6 und 12 Monaten geringer ist, als bei den chirurgisch versorgten PatientInnen und sich erst nach bis zu 24 Monaten angleicht (62-64% vs 67% nach 6 Monaten, 74% vs 79% nach 12 Monaten sowie 81-83% vs 83% nach 24 Monaten). In Bezug auf Funktion und Schmerzen zeigten sich zwar nach 6 Monaten signifikant bessere Ergebnisse nach ESWT als nach chirurgischer Versorgung, nach 24 Monaten konnte jedoch kein Gruppenunterschied mehr festgestellt werden. Des Weiteren verbleibt unklar, inwieweit diese statistisch signifikanten Ergebnisse klinisch relevant sind.</p>
statistisch signifikant vs klinisch relevant	<p>Valide Aussagen zur Wirksamkeit der ESWT können letztlich nur durch prospektive, (randomisierte) kontrollierte Studien mit einer Therapiegruppe (ESWT) versus einer Placebogruppe (z.B. Schein-ESWT) erbracht werden, während der Vergleich zwischen ESWT und chirurgisch therapierten PatientInnen für diese Fragestellung nicht zulässig ist.</p>
schwerwiegende NW: ESWT vs Chirurgie: 0% vs 7%	<p>In den eingeschlossenen Studien wurden keine mit ESWT assoziierten, schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, wohl aber bei den chirurgisch versorgten PatientInnen (7%) des einzigen RCTs [7]. Bei mit ESWT behandelten PatientInnen traten lediglich geringfügige Nebenwirkungen, wie Schwellungen und Hautblutungen auf, die meist keiner Therapie bedurften und von kurzer Dauer waren.</p>
Indikationsausweitung akute Frakturen	<p>Trotz eines Mangels an Evidenz aus (randomisierten) kontrollierten Studien bezüglich Wirksamkeit der ESWT zur Behandlung der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung scheint in den letzten Jahren eine Indikationsausweitung in Richtung der Behandlung akuter Frakturen stattzufinden</p>

[24]. Es verbleibt fraglich, ob sich dies auf Basis der vorhandenen Evidenz in Bezug auf Wirksamkeit der ESWT rechtfertigen lässt bzw. wie viele ausbleibende oder verzögerte Frakturheilungen damit wirklich verhindert werden können.

8 Schlussfolgerung

Chirurgie führt zu höheren Frakturheilungsraten als ESWT...

...mit schwerwiegenden NW in 2-5% der Fälle

ESWT: Mangel an Evidenz kontrollierte Studien (ESWT vs Placebo), standardisierte Definitionen und Behandlungsprotokolle, PatientInnen-relevante Endpunkte

Verzicht auf Indikationsausweitung

Zusammenfassend indiziert die vorhandene Evidenz, dass die chirurgische Versorgung der ausbleibenden (oder verzögerten) Frakturheilung nach 6 und 12 Monaten zu höheren Frakturheilungsraten führt als die ESWT und sich diese Raten nach bis zu 24 Monaten angleichen, wobei unklar verbleibt, ob dies auf die ESWT, eine Begleitintervention (z.B. Ruhigstellung) oder den natürlichen Heilungsverlauf zurückzuführen ist. Im Gegensatz zur ESWT ist die chirurgische Versorgung jedoch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Wundinfektion und peripherer Nervenschädigung in rund 2-5% der Fälle assoziiert, während im Rahmen der ESWT lediglich geringfügige Nebenwirkungen, wie Schwellungen und Hautblutungen, beobachtet werden.

Insgesamt besteht ein Mangel an Evidenz v.a. zur Wirksamkeit der ESWT zur Behandlung der ausbleibenden oder verzögerten Frakturheilung. Diese sollte in prospektiven, (randomisierten) kontrollierten Studien mit einer Therapiegruppe (ESWT) versus einer Placebogruppe (z.B. Schein-ESWT) unter Verwendung standardisierter Definitionen und einheitlicher Behandlungsprotokolle und unter Berücksichtigung der Frakturlokalisierung sowie etwaiger Begleiterkrankungen erhoben werden. Dabei sollte nicht nur Augenmerk auf klinische Endpunkte, wie die radiologisch und/oder klinisch nachweisbare Frakturheilungsrate, gelegt werden, sondern v.a. PatientInnen-relevante Endpunkte, wie z.B. Funktion, Schmerzen und Lebensqualität, Berücksichtigung finden.

Weitere Indikationsausweitungen der ESWT, wie z.B. zur Behandlung akuter Frakturen, auf Basis der vorliegenden Evidenz sind nicht empfehlenswert.

9 Referenzen

- [1] International Society for Medical Shockwave Treatment (ISMST). 2012.
- [2] Deutschsprachige Internationale Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie (DIGEST). 2012.
- [3] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Extracorporeal shock wave treatment for chronic lateral epicondylitis (tennis elbow). 2007.
- [4] Centrum für Muskulo Skeletale Chirurgie Charité Universitätsmedizin Berlin. Pseudoarthrosen. 2010.
- [5] Alvarez RG, Cincere B, Channappa C, Langerman R, Schulte R, Jaakkola J, Melancon K, Shereff M, Cross Iii GL. Extracorporeal shock wave treatment of non-or delayed union of proximal metatarsal fractures. *Foot and Ankle International* 2011;32:746-754.
- [6] Beutler S, Regel G, Pape HC, Machtens S, Weinberg AM, Kremeike I, Jonas U, Tscherne H. Extracorporeal shock wave therapy for delayed union of long bone fractures - Preliminary results of a prospective cohort study. *Unfallchirurg* 1999;102:839-847.
- [7] Cacchio A, Giordano L, Colafarina O, Rompe JD, Tavernese E, Ioppolo F, Flamini S, Spacca G, Santilli V. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions. [Erratum appears in *J Bone Joint Surg Am.* 2010 May;92(5):1241]. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume* 2009;91:2589-2597.
- [8] Rompe JD, Kullmer K, Vogel J, Eckardt A, Wahlmann U, Eysel P, Hopf C, Kirkpatrick CJ, Burger R, Nafe B. [Extracorporeal shock-wave therapy. Experimental basis, clinical application]. *Orthopäde* 1997;26:215-228.
- [9] Rompe JD, Rosendahl T, Schollner C, Theis C. High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2001:102-111.
- [10] Schaden W, Fischer A, Sailler A. Extracorporeal shock wave therapy of nonunion or delayed osseous union. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2001:90-94.
- [11] Schaden W, Fischer A, Sailler A. Extracorporeal shock-wave therapy from viewpoint of traumatology. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2004;11:40-45.
- [12] Schoellner C, Rompe JD, Decking J, Heine J. High energy extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in pseudarthrosis. *Der Orthopäde* 2002;31:658-662.
- [13] Stojadinovic A, Kyle Potter B, Eberhardt J, Shawen SB, Andersen RC, Forsberg JA, Shwery C, Ester EA, Schaden W. Development of a prognostic naive bayesian classifier for successful treatment of nonunions. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2011;93:187-194.
- [14] Vogel J, Rompe JD, Hopf C, Heine J, Burger R. [High-energy extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of pseudarthrosis]. *Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete* 1997;135:145-149.
- [15] Wang CJ, Chen HS, Chen CE, Yang KD. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2001:95-101.
- [16] Wang CJ, Yang KD, Ko JY, Huang CC, Huang HY, Wang FS. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-(beta)1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry* 2009;20:298-303.
- [17] American Academy of Orthopaedic Surgeons. *OrthoInfo: Nonunions*. 2012.

- [18] Bara T, Synder M. Nine-year experience with the use of shock waves for treatment of bone union disturbances. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2007;9:254-258.
- [19] Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *International Orthopaedics* 1991;15:181-184.
- [20] Biedermann R, Martin A, Handle G, Auckenthaler T, Bach C, Krismer M. Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 2003;54:936-942.
- [21] Xu ZH, Jiang Q, Chen DY, Xiong J, Shi DQ, Yuan T, Zhu XL. Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures. *International Orthopaedics* 2009;33:789-793.
- [22] Diesch R, Haupt G. Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudoarthrosis. *Orthopädische Praxis* 1997;470-471.
- [23] Moretti B, Notarnicola A, Moretti L, Patella S, Tato I, Patella V. Bone healing induced by ESWT. *Clinical Cases in Mineral & Bone Metabolism* 2009;6:155-158.
- [24] Griffin XL, Smith N, Parsons N, Costa ML. Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;2:CD008579.
- [25] Ayeni OR, Busse JW, Bhandari M. Using extracorporeal shock-wave therapy for healing long-bone nonunions. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2011;21:74-75.
- [26] Cacchio A. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions [2]. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 2010;92:1316.
- [27] Furia JP, Juliano PJ, Wade AM, Schaden W, Mittermayr R. Shock wave therapy compared with intramedullary screw fixation for nonunion of proximal fifth metatarsal metaphyseal-diaphyseal fractures. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume* 2010;92:846-854.
- [28] Heller KD, Wirtz DC, Birnbaum K, Niethard FU. Use of high-energy extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in pseudarthrosis - a metaanalysis of clinical studies [Abstract]. *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume*, 1999:248.
- [29] Küfer R, Volkmer B, Nessler T, Schneider P, Hautmann RE, Gschwend JE. An innovative mobile lithotripter for extracorporeal shock wave lithotripsy and therapy. *Urologia Internationalis* 2002;69:17-20.
- [30] McKee MD. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions [3]. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 2010;92:1316.
- [31] Salas AE. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions [1]. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 2010;92:1316.
- [32] Schleberger R, Senge T. Non-invasive treatment of long-bone pseudarthrosis by shock waves (ESWL(R)). *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 1992;111:224-227.
- [33] Wang C-J, Liu H-C, Fu T-H. The effects of extracorporeal shockwave on acute high-energy long bone fractures of the lower extremity. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery* 2007;127:137-142.

10 Appendix

10.1 Literatursuche

Appendix 10.1-1: Search Strategy for Cochrane

Search Name: ESWT for Fractures

Comments: MW 07/12

Save Date: 2012-07-16 08:22:27.426

ID	Search
#1	"extracorporeal shock wave therapy"
#2	extra-corporeal shock wave therap*
#3	"extracorporeal shock wave therapies"
#4	MeSH descriptor High-Energy Shock Waves explode all trees
#5	ESWT
#6	Radial shock wave*
#7	RSWT
#8	focused shock wave*
#9	"extracorporeal shock wave therapy"
#10	"extracorporeal shock wave therapies"
#11	"extra-corporeal shock wave therapy"
#12	"extra-corporeal shock wave therapies"
#13	fESWT
#14	rESWT
#15	(#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #14)
#16	MeSH descriptor Fractures, Ununited explode all trees
#17	"delayed union" NEAR fracture*
#18	"non-union" NEAR fracture*
#19	nonunion NEAR fracture*
#20	hypertrophic non-union*
#21	hypertrophic nonunion*
#22	atrophic non-union*
#23	atrophic nonunion*
#24	MeSH descriptor Pseudarthrosis explode all trees
#25	Pseudoarthr*
#26	Pseudoarthr*
#27	MeSH descriptor Fracture Healing explode all trees
#28	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)
#29	(#15 AND #28)
#30	(#29)
5 Hits	

Appendix 10.1-2: Search strategy for Embase

Embase			
Session Results			
No.	Query Results	Results	Date
#26.	'extracorporeal shock wave therapy' OR 'extracorporeal shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies' OR reswt AND ('fracture nonunion'/exp OR 'delayed union' NEAR/9 fracture* OR 'non-union' NEAR/9 fracture* OR nonunion NEAR/9 fracture* OR 'pseudarthrosis'/exp OR pseudoarthr* OR pseudarthr* OR 'hypertrophic non-union' OR 'hypertrophic non-unions' OR 'hypertrophic nonunion' OR 'hypertrophic nonunions' OR 'atrophic non-union' OR 'atrophic non-unions' OR 'atrophic nonunion' OR 'atrophic nonunions' OR 'fracture healing'/exp) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de OR ('extracorporeal shock wave therapy' OR 'extracorporeal shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies' OR reswt AND ('fracture nonunion'/exp OR 'delayed union' NEAR/9 fracture* OR 'non-union' NEAR/9 fracture* OR nonunion NEAR/9 fracture* OR 'pseudarthrosis'/exp OR pseudoarthr* OR pseudarthr* OR 'hypertrophic non-union' OR 'hypertrophic non-unions' OR 'hypertrophic nonunion' OR 'hypertrophic nonunions' OR 'atrophic non-union' OR 'atrophic non-unions' OR 'atrophic nonunion' OR 'atrophic nonunions' OR 'fracture healing'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))	48	16 Jul 2012
#25.	'extracorporeal shock wave therapy' OR 'extracorporeal shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies' OR reswt AND ('fracture nonunion'/exp OR 'delayed union' NEAR/9 fracture* OR 'non-union' NEAR/9 fracture* OR nonunion NEAR/9 fracture* OR 'pseudarthrosis'/exp OR pseudoarthr* OR pseudarthr* OR 'hypertrophic non-union' OR 'hypertrophic non-unions' OR 'hypertrophic nonunion' OR 'hypertrophic nonunions' OR 'atrophic non-union' OR 'atrophic non-unions' OR 'atrophic nonunion' OR 'atrophic nonunions' OR 'fracture healing'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	5	16 Jul 2012

- #24. 'extracorporeal shock wave therapy' OR 'extracorporeal shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies' OR reswt AND ('fracture nonunion'/exp OR 'delayed union' NEAR/9 fracture* OR 'non-union' NEAR/9 fracture* OR nonunion NEAR/9 fracture* OR 'pseudarthrosis'/exp OR pseudoarthr* OR pseudarthr* OR 'hypertrophic non-union' OR 'hypertrophic non-unions' OR 'hypertrophic nonunion' OR 'hypertrophic nonunions' OR 'atrophic non-union' OR 'atrophic non-unions' OR 'atrophic nonunion' OR 'atrophic nonunions' OR 'fracture healing'/exp) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'human'/de
- 48 16 Jul 2012
- #23. 'extracorporeal shock wave therapy' OR 'extracorporeal shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies' OR reswt AND ('fracture nonunion'/exp OR 'delayed union' NEAR/9 fracture* OR 'non-union' NEAR/9 fracture* OR nonunion NEAR/9 fracture* OR 'pseudarthrosis'/exp OR pseudoarthr* OR pseudarthr* OR 'hypertrophic non-union' OR 'hypertrophic non-unions' OR 'hypertrophic nonunion' OR 'hypertrophic nonunions' OR 'atrophic non-union' OR 'atrophic non-unions' OR 'atrophic nonunion' OR 'atrophic nonunions' OR 'fracture healing'/exp) AND ('case report'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de)
- 73 16 Jul 2012
- #22. 'extracorporeal shock wave therapy' OR 'extracorporeal shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies' OR reswt AND ('fracture nonunion'/exp OR 'delayed union' NEAR/9 fracture* OR 'non-union' NEAR/9 fracture* OR nonunion NEAR/9 fracture* OR 'pseudarthrosis'/exp OR pseudoarthr* OR pseudarthr* OR 'hypertrophic non-union' OR 'hypertrophic non-unions' OR 'hypertrophic nonunion' OR 'hypertrophic nonunions' OR 'atrophic non-union' OR 'atrophic non-unions' OR 'atrophic nonunion' OR 'atrophic nonunions' OR 'fracture healing'/exp)
- 124 16 Jul 2012

#21. 'fracture nonunion'/exp OR 'delayed union' NEAR/9 fracture* OR 'non-union' NEAR/9 fracture* OR nonunion NEAR/9 fracture* OR 'pseudarthrosis'/exp OR pseudoarthr* OR pseudarthr* OR 'hypertrophic non-union' OR 'hypertrophic non-unions' OR 'hypertrophic nonunion' OR 'hypertrophic nonunions' OR 'atrophic non-union' OR 'atrophic non-unions' OR 'atrophic nonunion' OR 'atrophic nonunions' OR 'fracture healing'/exp	32,090	16 Jul 2012
#20. 'fracture healing'/exp	21,745	16 Jul 2012
#19. 'atrophic nonunions'	52	16 Jul 2012
#18. 'atrophic nonunion'	81	16 Jul 2012
#17. 'atrophic non-unions'	23	16 Jul 2012
#16. 'atrophic non-union'	37	16 Jul 2012
#15. 'hypertrophic nonunions'	33	16 Jul 2012
#14. 'hypertrophic nonunion'	55	16 Jul 2012
#13. 'hypertrophic non-unions'	11	16 Jul 2012
#12. 'hypertrophic non-union'	23	16 Jul 2012
#11. pseudoarthr*	16,693	16 Jul 2012
#10. pseudoarthr*	2,135	16 Jul 2012
#9. 'pseudarthrosis'/exp	15,291	16 Jul 2012
#8. nonunion NEAR/9 fracture*	8,079	16 Jul 2012
#7. 'non-union' NEAR/9 fracture*	1,101	16 Jul 2012
#6. 'delayed union' NEAR/9 fracture*	590	16 Jul 2012
#5. 'fracture nonunion'/exp	7,008	16 Jul 2012
#4. 'extracorporal shock wave therapy' OR shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies' OR reswt	2,520	16 Jul 2012
#3. feswt		16 Jul 2012
#2. reswt	10	16 Jul 2012
#1. 'extracorporal shock wave therapy' OR 'extracorporal shock wave therapy' OR eswt OR 'radial shock wave therapy' OR 'radial shock wave' OR 'radial shock waves' OR rswt OR 'focused shock wave' OR 'focused shock waves' OR 'shock wave'/exp OR 'shockwave therapy' OR 'shockwave therapies'	2,519	16 Jul 2012

Appendix 10.1-3: Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to July Week 1 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <July 13, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <July 13, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>

Search Strategy:

- 1 extracorpor?al shock wave therap*.mp. (393)
- 2 extra-corpor?al shock wave therap*.mp. (6)
- 3 ESWT.mp. (334)
- 4 fESWT.mp. (0)
- 5 Radial shock wave*.mp. (18)
- 6 RSWT.mp. (5)
- 7 rESWT.mp. (7)
- 8 focused shock wave*.mp. (38)
- 9 exp High-Energy Shock Waves/ (665)
- 10 shockwave therap*.mp. (163)
- 11 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (1094)
- 12 exp Fractures, Ununited/ (9047)
- 13 (delayed union adj10 fracture*).mp. (521)
- 14 (non-union adj10 fracture*).mp. (921)
- 15 (nonunion adj10 fracture*).mp. (1825)
- 16 hypertrophic non-union*.mp. (27)
- 17 hypertrophic nonunion*.mp. (68)
- 18 atrophic non-union*.mp. (43)
- 19 atrophic nonunion*.mp. (105)
- 20 exp Pseudarthrosis/ (4833)
- 21 Pseudoarthr*.mp. (1439)
- 22 Pseudoarthr*.mp. (6356)
- 23 exp Fracture Healing/ (8249)
- 24 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 (19656)
- 25 11 and 24 (64)
- 26 exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (1013812)
- 27 25 and 26 (13)

16.07.2012

*Appendix 10.1-4: Search strategy for PEDro*PEDro search strategy:

shock wave therapy
 shock-wave therapy
 shockwave therapy
 ESWT
 rESWT
 fESWT
 shockwave*
 shock wave
 shock waves
 „shock wave“
 „shock waves“
 pseudoarthr*
 pseudoarthr*
 nonunion*
 non-union*
 delayed union*
 16.07.2012

(2 hits included according to PICO(S))

10.2 Exkludierte Studien

Appendix 10.2-1: Excluded studies

	Author, year, reference number	Reason for exclusion
1	Ayeni (2011) [25]	Commentary
2	Bara (2007) [18]	Unclear, if prospective or retrospective case-series
3	Biedermann (2003) [20]	Retrospective case-series
4	Cacchio (2010) [26]	Correspondence
5	Diesch (1997) [22]	Retrospective case-series
6	Furia (2010) [27]	Retrospective case-series
7	Heller (1999) [28]	Abstract only
8	Küfer (2002) [29]	Less than 20 patients (n=4)
9	McKee (2010) [30]	Correspondence
10	Moretti (2009) [23]	Retrospective case-series
11	Salas (2010) [31]	Correspondence
12	Schleberger (1992) [32]	Less than 20 patients (n=4)
13	Valchanou (1991) [19]	Unclear, if prospective or retrospective case-series
14	Wang (2007) [33]	Other indication (acute fractures)
15	Xu (2009) [21]	Retrospective case-series