

**De effectiviteit van fysische technieken, LIPUS, PMFT, ESWT
en LLLT bij het behandelen van een patiënt met een
tibiafractuur; systematische review.**

Thesis Master Physical Therapy in Sports (MPTS), Avans +, Breda

Auteur: Bart Damen (BD)
Sportfysiotherapeut van der Heijden / Damen, Fractury
De Rijt 18
5541 WH Reusel
bfjdamen@hotmail.com

Tweede reviewer: Carolien A Antonius MSc (CA)
General manager Fractury

Opleiding: MPTS, Avans +, Breda
Masterclass MC D

Begeleider: MMT Dhr. J.C.C. Dockx

Beoordelingscommissie: M. Barendrecht MSPT
Dr. Van der Wurff, PhD MT PT

1) Het betreft een systematische review geschreven volgens de auteurs richtlijnen van de Physical Therapy Journal zoals deze waren in April 2018.

2) De thesis voldoet WEL 100% aan de gevolve PT richtlijn voor het betreffende type artikel; systematic review.

3)

Aantal woorden artikel (exclusief voorblad en bijlagen): Inhoudsopgave, introductie, methode, resultaten, discussie, sponsoring, belangenverstrengeling, dankwoord, tabellen en figuren.	7369 woorden
Aantal woorden 'body of manuscript' (Introductie, methode, resultaten, discussie) (Maximaal aantal woorden 'body of manuscript' volgens richtlijn Journal Physical Therapy is 4500 woorden)	4484 woorden

4) NWMO of WMO verklaring is niet van toepassing.

5) De thesis is NIET uitgevoerd in opdracht van een externe opdrachtgever.

6) Geef het volgende aan:

Aantal woorden	
Versie en datum thesis:	Versie 2, 22 mei 2018
Nederlands Abstract:	273 woorden
Engels Abstract:	275 woorden
Inleiding:	967 woorden
Methode:	732 woorden
Resultaten:	1924 woorden
Discussie en conclusie:	861 woorden
Aantal tabellen:	4 tabellen
Aantal figuren:	2 figuren
Aantal extra bijlagen:	12 bijlagen

40	<u>Inhoudsopgave</u>	
41		
42	Inhoudsopgave	3
43	Abstract - Engelstalig	5
44	Abstract - Nederlandstalig.....	7
45	Inleiding.....	9
46	<i>Doelstelling:.....</i>	<i>13</i>
47	Methode.....	14
48	<i>Data bronnen en zoektocht</i>	<i>14</i>
49	<i>Studie selectie.....</i>	<i>14</i>
50	<i>In- en exclusie criteria</i>	<i>15</i>
51	<i>Data extractie en kwaliteitsbeoordeling</i>	<i>16</i>
52	Resultaten	18
53	<i>Karakteristieken van geïncludeerde studies.....</i>	<i>19</i>
54	1) <i>Karakteristieken van de patiënten</i>	<i>19</i>
55	2) <i>Soort interventie</i>	<i>20</i>
56	3) <i>Gebruikte meetinstrumenten en effectmaten.....</i>	<i>22</i>
57	4) <i>Aanwezigheid bronnen van financiering</i>	<i>22</i>
58	<i>Kwaliteit.....</i>	<i>23</i>
59	<i>Effect van de interventie.....</i>	<i>24</i>
60	<i>Verse tibiafractuur.....</i>	<i>24</i>
61	<i>Delayed / non-union tibiafractuur.....</i>	<i>26</i>
62	<i>Stress tibiafractuur</i>	<i>27</i>
63	<i>Bijeffecten interventies.....</i>	<i>27</i>
64	Discussie.....	28
65	<i>Voornaamste bevindingen</i>	<i>28</i>
66	<i>Sterkte en zwakte van de studie.....</i>	<i>29</i>
67	<i>Sterkte en zwakte in relatie tot andere studies.....</i>	<i>29</i>
68	<i>Betekenis van de studie</i>	<i>30</i>
69	<i>Onbeantwoorde vragen en aanbevelingen voor verder onderzoek.....</i>	<i>30</i>
70	Belangenverstrengeling:.....	31
71	Dankbetuiging:.....	31
72	Referenties	32
73	Figuur 1 Flow diagram	43
74	Tabel 1 Karakteristieken van geïncludeerde studies.....	44

75	Tabel 2	Kwaliteitsbeoordeling	50
76	Tabel 3	Onderzoeksresultaten	51
77	Figuur 2	Forest-plot	56
78	Tabel 4	Bijeffecten interventie	57
79	Bijlage 1	Lijst met afkortingen en begrippen	58
80		<i>Afkortingen</i>	58
81		<i>Definities</i>	60
82	Bijlage 2	Gradering tibiafractuur	63
83	Bijlage 3	Zoekwoorden en string MeSH termen	66
84	Bijlage 4	Inclusie en exclusie criteria	69
85	Bijlage 5	Kwaliteitscriteria (level of evidence, PEDro, Cochrane bias tool)	70
86	Bijlage 6	Zoektocht literatuur	71
87	Bijlage 7	Referenties geïnccludeerde studies	72
88	Bijlage 8	Referenties geëxcludeerde studies	74
89	Bijlage 9	Berekening interbeoordelaarsbetrouwbaarheid	88
90	Bijlage 10	Uitwerking PEDro schaal	90
91	Bijlage 11	Controle lijst PRISMA	91
92	Bijlage 12	Controle lijst ‘author guidelines Physical Therapy Journal’	95
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			

Abstract - Engelstalig

Background: Current studies and reviews for additional intervention with physical techniques in tibia fractures do not provide clarity regarding functional recovery and pain.

Objective: To measure the influence and effect of additive treatment with physical techniques (LIPUS, PMFT, ESWT and LLLT) in patients > 16 years of age with a tibial fracture. Measured will be functional recovery, pain and radiological healing in fresh tibial fractures, delayed and stress fractures as well.

Design: Systematic review

Data sources: A literature search has been conducted between 21th October 2017 and 15th February in Pubmed, Cochrane and Google Scholar with the Mesh terms: Tibial fractures, Ultrasonic waves, LIPUS, Magnetic field therapy, Low-level light therapy, High-Energy Shock Waves.

Study selection: RCTs published in Dutch, English or German are included. Patients with a tibia fracture, fresh, delayed as well as stress were included. In addition, an intervention was performed using one of the physical techniques PMFT, LIPUS, ESWT or LLLT, and used measuring instruments that provide data on functional recovery, pain or radiologic healing.

Data extraction: Because of heterogeneity in patient group, interventions and measuring instruments data analysis is given descriptively and when 2 or more studies met the same measure instrument a sub analyse with CI 95% is done and displayed in a forest plot.

Results: 15 studies were included (tibia fracture fresh n=10, delayed n=3, stress n=2). No data of ESWT met the criteria. Time to full weight bearing CI95% -1.53(-3.07,0.02); clinical consolidation CI95% -1.69(-3.07,-0.31); radiologic consolidation CI95% -2.79(-5.39,-0.18)

124 **Conclusion:** Due to heterogeneous data, the effectiveness of LIPUS, PMFT and LLLT as
125 additive treatment in tibia fractures on the functional recovery, pain and radiological
126 consolidation cannot be determined unambiguously.

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141 **Abstract - Nederlandstalig**

142 **Achtergrond:** De huidige studies en reviews naar de additionele interventie met fysische
143 technieken bij een tibia fractuur geven geen duidelijkheid met betrekking tot functioneel
144 herstel en pijn.

145 **Objectief:** Om de effectiviteit te meten van de fysische technieken, LIPUS, PMFT, ESWT en
146 LLLT, als additieve behandeling in tibia fracturen bij patiënten ouder dan 16 jaar. Hierbij
147 wordt de effectiviteit gemeten met functioneel herstel, pijn en radiologisch herstel en zowel
148 verse fracturen als delayed en stressfracturen worden overzien.

149 **Design:** Systematische review

150 **Data sources:** Een literatuur zoektocht is uitgevoerd tussen 21 oktober 2017 en 15 februari
151 2018, in Pubmed, Cochrane en Google Scholar met de MeSH termen: Tibial fractures,
152 Ultrasonic waves, LIPUS, Magnetic field therapy, Low-Level Light therapy, High-Energy Shock
153 Waves.

154 **Study selection:** RCT's gepubliceerd in Nederlands, Engels of Duits zijn geïnccludeerd.
155 Patienten, > 16 jaar met tibiafractuur, zowel vers, delayed unions als stressfractuur.
156 Daarnaast is er een interventie uitgevoerd met één van de fysische technieken PMFT, LIPUS,
157 ESWT of LLLT, en gebruik gemaakt van meetinstrumenten die data geven over functioneel
158 herstel, pijn of radiologisch herstel. P

159 **Data extraction:** In verband met heterogene data zijn resultaten beschrijvend gegeven. Bij 2
160 of meer studies met hetzelfde meetinstrument en meetmoment is de CI 95% berekend en in
161 een forest plot weergegeven.

Resultaten: 15 artikelen voldeden aan de criteria (tibiafractuur vers n=10, delayed n=3, stress n=2). Geen data van interventie ESWT is geïnccludeerd. Tijd tot volledig belasten CI95% -1.53(-3.07,0.02); klinische consolidatie CI95% -1.69(-3.07,-0.31); radiologische consolidatie CI95% -2.79(-5.39,-0.18)

Conclusie: Door heterogene data is de effectiviteit van LIPUS, PMFT en LLLT als additieve behandeling in tibia fracturen op het functioneel herstel, pijn en radiologische consolidatie niet eenduidig vast te stellen is.

180 Inleiding

181 Miljoenen mensen over de hele wereld krijgen te maken met één of meerdere fracturen
182 (botbreuken) in hun leven.¹ In Nederland komen er naar schatting alleen al zo'n 80.000
183 fracturen per jaar voor.² Een veel voorkomende fractuur is de tibiafractuur, met een
184 jaarlijkse incidentie van 17 tot 22 per 100.000 mensen.³ Veelal wordt deze fractuur
185 veroorzaakt door hoog energetisch trauma tijdens ongevallen of sport.⁴ Enkele hoog risico
186 sporten zijn; paardrijden, voetbal, motorcross, rugby en skiën.⁵ Naast een fractuur die acuut
187 ontstaat is het mogelijk om een stressfractuur van de tibia te krijgen; microfracturen
188 veroorzaakt door ongewone of herhaalde belasting op het bot. Deze microfracturen komen
189 voor in de botten die ons lichaam dragen na ongewone of herhaalde belasting op het bot,
190 zoals na langdurige overbelasting bij (hard)lopers en militairen.^{6,7}

191 Tibia fracturen worden geclassificeerd volgens het AO classificatie systeem^{8,9}, of via Tscherne
192 graad 0-3 voor de gesloten tibia fracturen en Gustilo type 0-IIIC voor open tibia fracturen.
193 ^{10,11}(Bijlage 2, graderingen tibia fracturen)

194 De verschillende fasen bij genezing van een fractuur zijn achtereenvolgens:

- 195 • Het ontstaan van een fractuur hematoom gecombineerd met een ontstekingsfase. ⁹
- 196 • Granulatievorming met invasie van fibroblasten, waarna fibreuze callus en
197 osteoblasten activiteit ontstaat. ⁹
- 198 • Na 3 weken vormt er ossale callus. Naarmate deze meer mineralen bevat wordt zij
199 meer zichtbaar op een röntgenfoto. ⁹
- 200 • Wanneer de callus zo stevig is dat er geen beweging meer mogelijk is tussen de delen
201 van de fractuurdelen, is de fractuur klinisch geconsolideerd. ⁹

202 Hierna start de remodeleringsfase die nog maanden tot jaren kan duren. Er wordt lamellair
203 bot gevormd onder invloed van fysiologische belasting. Volgens de wet van Wolff wordt bot
204 aangemaakt op plaatsen waar de belasting hoog is en bot wordt afgebroken op plaatsen
205 waar het bot weinig of niet belast wordt.^{9,12,13}

206

207 Afhankelijk van de classificatie van de tibiafractuur zal het beleid conservatief, met gebruik
208 van gips of operatief zijn, waarbij intern of extern fixatie materiaal geplaatst wordt.¹⁴ De
209 tibiafractuur kent een langdurig herstel; het duurt minimaal 3 tot 6 maanden voordat
210 patiënten minder pijn ervaren en weer kunnen functioneren op het niveau van voor de
211 fractuur.^{9,15,16} Daarnaast laten 5 tot 10 % van deze fractures een vertraagde (delayed)
212 genezing zien, waarvan een deel zelfs niet heelt (non-union).¹⁵⁻¹⁸ De standaard behandeling
213 van stressfracturen bestaat uit 4 tot 8 weken rust en geen belasting op het bot.⁷

214

215 De kosten die geassocieerd zijn met de behandeling van tibia fractures en herstel, bestaande
216 niet alleen uit de gezondheidszorg kosten, maar ook uit economische kosten voor verzuim
217 en het niet behalen van sportprestaties. Deze totale kosten zijn substantieel.^{19,20}

218 De complicaties en kosten van tibia fractures ondersteunen de behoefte voor innovatieve
219 benaderingen om de fractuur genezing te optimaliseren en spoedig functioneren mogelijk te
220 maken.

221

222 Sinds het midden van de negentiende eeuw stelde Wolff vast dat de krachten op het bot de
223 bouw en sterkte van het bot bepalen; de wet van Wolff.^{12,13} Een eeuw later werd door

224 Yasuda vastgesteld dat er in bot elektrische potentialen bestaan die wisselen onder belasting
225 (het piëzo-elektrisch effect).²¹ Dit effect heeft een belangrijke rol in de continue botopbouw.
226 Daarnaast zorgt mechanische druk voor het herstel van fractures gebaseerd op het proces
227 van adaptatie.²²

228

229 Binnen de fysiotherapie kennen we enkele fysische technieken die toepasbaar zijn op het
230 bot, te weten Low-Intensity Pulsed Ultrasound therapie (LIPUS); Pulsed Magnetic Field
231 therapy (PMFT); Extracorporeal Shock Wave therapie (ESWT); Low Level Laser therapie
232 (LLLT).^{23,24}

233 *LIPUS* werd in 1994 door de FDA goedgekeurd voor de toepassing van het versneld herstel
234 van verse fractures en in 2000 voor de behandeling van delayed en non-unions.^{25,26} *LIPUS*
235 heeft een directe invloed op celniveau; het vergroot de opname van calcium ionen in
236 kraakbeen en bot en stimuleert de afscheiding van stoffen die betrokken zijn bij het
237 genezingsproces zoals aggrecan, IGF en TGF- β .^{27,28}

238 *PMFT* is vanaf 1979 goedgekeurd door de FDA voor de toepassing op fractures, zowel vers
239 als delayed en non-unions. Dit nadat het piëzo elektrisch effect eerder was ontdekt door
240 Yasuda hetgeen geleid tot deze therapeutische toepassing.^{29,30} De fundamentele werking
241 van PMFT op het herstel van fractures is gebaseerd op angiogenese, mineralisatie,
242 beïnvloeding van DNA synthese en verandering van het cellulaire calciumgehalte in
243 osteoblasten (bot vormende cellen).³¹

244 *ESWT* wordt recent toegepast bij het herstel van non-union of delayed-union.^{32,33} *ESWT*
245 beïnvloedt cellulaire en moleculaire mechanismes. De mechanotransductie-schokgolven

246 worden getransduceerd in biochemische signalen, welke van invloed zijn op de endogene
247 werking.³⁴

248 *LLLT* kent meerdere toepassingen onder andere behandeling van wondgenezing, weke
249 delen letsel en pijnreductie.³⁵ De werking van *LLLT* is gebaseerd op het vergroten van de
250 permeabiliteit van het celmembraan dat zorgt voor een toename van mRNA synthese en cel
251 proliferatie. *LLLT* stimuleert de ademhaling cyclus van de mitochondriën en verhoogt de
252 adenosine trifosfaat (ATP) moleculen waardoor de pijn en de zwelling vermindert.³⁶

253

254 Monitoren van een fractuur gebeurt zowel klinisch als radiologisch. Het functioneel herstel
255 wordt gemeten via: Pijn en gevoeligheid op locatie fractuur, weight bearing, return to
256 activity, return to work, vragenlijsten over kwaliteit van leven en functioneren.

257 Het radiologisch herstel, aanwezigheid van botdoorbouw middels callus vorming, wordt
258 gemonitord via röntgen, MRI, CT scan of bone density measurement (BMD).

259 Stressfracturen kunnen veelal niet radiologisch in beeld worden gebracht, waardoor deze bij
260 voorkeur functioneel en via pijn gemonitord worden.

261

262 *LIPUS*, *PMFT*, *ESWT* en *LLLT* zijn fysische technieken die de fysiotherapeut tot zijn
263 beschikking heeft als therapeutische middelen voor weke delen letsel en welke past binnen
264 het beroepsprofiel.^{23,24} De grote incidentie van tibia fractures onder sporters, een blessure
265 die leidt tot langdurig herstel en substantiële gezondheidszorg en economische kosten,
266 vraagt om verkenning van behandelingen ter ondersteuning in dit herstel.

267

268 Doelstelling:

269 Om de effectiviteit te meten van de fysische technieken, LIPUS, PMFT, ESWT en LLLT, als
270 additieve behandeling in tibia fractures bij patiënten ouder dan 16 jaar. Hierbij wordt de
271 effectiviteit gemeten met functioneel herstel, pijn en radiologisch herstel en zowel verse
272 tibia fractures als delayed en stressfractures worden overzien.

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287 **Methode**

288 Om een antwoord te krijgen op de onderzoeksvraag wordt een systematische review
289 uitgevoerd volgens de auteursrichtlijnen van 'Physical Therapy Journal' en de protocollen
290 van de 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis' (PRISMA)
291 guidelines.^{37,38}

292 **Data bronnen en zoektocht**

293 Systematisch wordt gezocht in Pubmed en Cochrane bibliotheek met de 'medical sub
294 headings' (MeSH) termen: Tibial fractures, Ultrasonic waves, LIPUS, Magnetic field therapy,
295 Low-Level Light therapy, High-Energy Shock Waves. In iedere zoekopdracht wordt de
296 zoekterm 'Tibial fracture' gecombineerd met één van de fysische technieken, waarbij geen
297 verdere limitaties worden gebruikt (Bijlage 3, zoekwoorden). Van de geïnccludeerde studies
298 worden de referentie lijsten handmatig gescand. Daarnaast wordt via Google Scholar
299 gezocht naar publicaties waarin de geïnccludeerde studie als referentie wordt gebruikt.

300 **Studie selectie**

301 Alle gevonden resultaten worden geïmporteerd in RefWorks, waarna deze onafhankelijk en
302 systematisch van elkaar gescreend worden door de eerste (BD) en tweede beoordelaar (CA)
303 op de inclusie en exclusiecriteria. Wanneer de abstract niet door beide direct wordt
304 geëxcludeerd werd het volledig artikel gelezen. Indien geen consensus bereikt wordt tussen
305 de eerste en tweede beoordelaar wordt een derde beoordelaar geraadpleegd.

306 Om de overeenkomst tussen de selectie van de beoordelaars weer te geven wordt de Cohen
307 Kappa gebruikt. Hiervoor worden de termen 'slecht' ($k < 0$), gering (0-0.20), matig (0.21-0.40),

308 redelijk (0.41-0.60), voldoende tot goed (0.61-0.80) en 'bijna perfect' (0.81-100) gebruikt om
309 de mate van deze overeenkomst weer te geven.³⁹

310 In- en exclusie criteria

311 *Type studies*

312 Geïnccludeerd worden Randomized Controlled Trials (RCTs), gepubliceerd in het Engels,
313 Nederlands of Duits. Er zijn geen restricties aan de publicatie datum.

314 *Type deelnemers*

315 Patiënten met een matuur skelet, vanaf 16 jaar, met een tibiafractuur worden geïnccludeerd.
316 Het betreft zowel verse, stressfractuur als delayed of non-union. Aan de ernst en gradatie
317 van de tibiafractuur zijn geen restricties verbonden, zowel gesloten tibia fractures (Tscherne
318 graad 0-3) en open fractures (Gustilo type 0-IIIC) worden geïnccludeerd. Ook het
319 behandeltraject voorafgaand aan de interventie kent geen restricties. Wanneer naast
320 tibiafractuur ook andere fractures zijn geïnccludeerd, moet de data van tibiafractuur apart
321 geëxtraheerd kunnen worden.

322 *Type interventie*

323 Additioneel wordt in het behandeltraject een interventie gegeven met één van de volgende
324 fysische technieken; LIPUS, PMFT, ESWT of LLLT. Er zijn geen restricties aan duur en
325 frequentie interventie en duur follow up periode.

326 *Type meetinstrumenten en uitkomsten*

327 Primair gericht op functioneel herstel en pijn. Secundair gericht op radiologisch herstel.
328 Bovendien worden bijeffecten van de interventie gerapporteerd

- 329 • *Functioneel herstel*, geïnccludeerd maar niet beperkt tot: vragenlijsten (HUI-III, SF-36
330 PCS), time out of work / return to work without limitations, time return to activity,
331 weight-bearing (Tijd tot volledig belasten).
- 332 • *Pijn*, geïnccludeerd maar niet beperkt tot: Schaal (VAS (Visueel Analoge Schaal)),
333 vragenlijst, bevraagd.
- 334 • *Radiologisch herstel*, geïnccludeerd maar niet beperkt tot: radiologische genezing obv
335 röntgen beelden, botdichtheid obv röntgen beelden (BMD), percentage van fracturen
336 met volledig herstel, afstand tussen de botdelen. .

337

338 Data extractie en kwaliteitsbeoordeling

339 Kenmerken van de studies die geëxtraheerd en weergegeven worden in een bewijsklasse
340 tabel zijn:

- 341 (1) Karakteristieken van de patiënten (categorie en ernst fractuur, voorafgaande
342 behandelingen, leeftijd, aantal patiënten)
- 343 (2) Soort interventie (gebruikte fysische techniek en apparaat, wanneer start interventie,
344 dosis en duur van de interventie, follow up periode, behandeling controle groep)
- 345 (3) Gebruikte meetinstrumenten en effectmaten
- 346 (4) Aanwezigheid bronnen van financiering.

347 Om de validiteit en kwaliteit van de geïnccludeerde studies vast te stellen wordt door beide
348 beoordelaren (BD en CA) onafhankelijk de bias beoordeelt met behulp van de 'Cochrane
349 Collaboration's tool for assessing bias' en de kwaliteit met de PEDro scale.^{40,41} Tevens wordt
350 van iedere studie de 'level of evidence' aangegeven.⁴² (zie bijlage 5, kwaliteitscriteria)

Met behulp van Microsoft Excel 2016 wordt een evidentie tabel ontworpen gebaseerd op de 'Cochrane Consumers and Communication Review group's data extraction template'. Om te komen tot een zorgvuldige en complete bewijsklasse tabel, wordt het bestand na de eerste geëxtraheerde data aangepast en verfijnd. Eén beoordelaar extraheert de data uit de studies, waarna de compleetheid en juistheid van data wordt gecontroleerd door de tweede beoordelaar. Verschillen van inzicht worden besproken en indien nodig aan derde beoordelaar voorgelegd. Om extra bias te voorkomen wordt de data in de tabel Engelstalig weergegeven. In de evidentie tabellen wordt vervolgens de primaire en secundaire meetinstrumenten met bijbehorende data weergegeven voor de verschillende categorieën fractuur. Voor klinisch herstel, radiologisch herstel en pijn zijn verschillende meetinstrumenten in gebruik en worden verschillende meetmomenten gebruikt, wat leidt tot heterogene data. Overeenkomende meetinstrumenten bij dezelfde soort fractuur worden weergegeven in een forest-plot met behulp van RevMan.⁴³ Overige data wordt beschrijvend geanalyseerd.

371 **Resultaten**

372 De databases zijn geraadpleegd tussen 21 oktober 2017 en 15 februari 2018. Een
373 systematische zoektocht heeft 149 resultaten opgeleverd en de handmatige screening nog
374 eens 24 resultaten. Van de in totaal 173 artikelen bleven na het verwijderen van duplicaten
375 121 unieke artikelen over. 85 artikelen werden geëxcludeerd na het lezen van de abstract
376 door beide beoordelaars op basis van; onderzoek op dieren (n=39), geen aparte resultaten
377 tibiafractuur (n=12), onderzoeksdesign (n=14), geen volledige tekst beschikbaar (n=8),
378 beschrijft geen interventie (n=8), taal (n=3), of voldoet niet aan inclusie criteria leeftijd
379 patiënten (n=1).

380 De overgebleven 36 studies zijn volledig gelezen door beide beoordelaars (BD,CA), waarna
381 21 studies zijn geëxcludeerd op basis van; resultaten tibiafractuur worden niet apart
382 weergegeven (n=10), niet het gewenste onderzoeksdesign (n=10) of beschrijft geen
383 interventie (n=1) (Figuur 1, flow diagram)(Bijlage 6, zoektocht literatuur)(Bijlage 7,
384 referenties geïnccludeerde studies)(Bijlage 8, referenties geëxcludeerde studies)

385 De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid is perfect, met een Cohen Kappa van 0.83 op de
386 schaal van Landis en Koch. Wanneer er sprake was van discrepantie betrof het met name
387 verschil van inzicht of de data exclusief voor tibia fractures te extraheren was uit de
388 onderzoeken. (Bijlage 9, berekening interbeoordelaarsbetrouwbaarheid)

389 Na selectie zijn vijftien studies geïnccludeerd die voldoen aan de criteria.⁴⁴⁻⁵⁸ Tezamen
390 beschrijven zij 14 trials aangezien twee studies^{55,56} dezelfde patiëntenpopulatie
391 geanalyseerd hebben, waarvan één van de studies verdere analyse uitvoert op de invloed
392 van roken op het herstelproces.⁵⁵

393

394 Karakteristieken van geïncludeerde studies

395 *Methode*

396 In alle 15 studies betreft het een RCT die in het Engels gepubliceerd zijn. (tabel 1,
397 karakteristieken van de studies)

398 *1) Karakteristieken van de patiënten*

399 In twee onderzoeken^{55,56}, betreft het dezelfde onderzoeksgroep n=67 waardoor er in het
400 totaal n=1324 unieke mensen hebben deelgenomen aan de studies. 661 mensen hebben de
401 interventie ondergaan en 663 zaten in de controle groep. Verdeling van patiënten onder de
402 verschillende interventies is: LIPUS (n=438)^{44,45,47,49,50,52,54-56}, PMFT (n=162)^{48,53,57,58}, LLLT
403 (n=61)^{46,51}. Er is geen studie geïncludeerd waarbij patiënten ESWT ondergingen.

404 De onderzoek grootte van de studies is wisselend, variërend tussen 250 en 12 patiënten in
405 de interventie groep.^{44,47}

406 Alle deelnemers waren ouder dan 16 jaar. Eén studie heeft in zijn onderzoek distale radius
407 fractuur geïncludeerd, maar data van tibia fractures was apart te extraheren.⁵⁵ De overige
408 studies betrof het alleen patiënten met een tibiafractuur.^{44-54,56-58}

409 Één studie kent een hogere gemiddelde leeftijd (62 jr), aangezien het status na valgiserende
410 tibia osteotomie betreft.⁵⁷ Één studie kent een verschil van >tien jaar tussen controle en
411 interventie groep.⁵⁸ De overige studies kent vergelijkbare groepen met een gemiddelde
412 leeftijd tussen 24 en 39 jaar.⁴⁴⁻⁵⁶

413 Verse tibiafractuur

414 In tien studies betrof het een verse fractuur,^{44-48,52,54-57} waarvan één studie alleen patiënten
415 geïnccludeerd heeft die een botverlenging van de tibia (distraction osteogenesis) hebben
416 ondergaan, gevolgd door interventie met LIPUS⁴⁷ en een andere studie alleen patiënten na
417 een valgiserende tibia osteotomie die PMFT ondergaan.⁵⁷ In de overige 8 studies die een
418 verse tibiafractuur geïnccludeerd hebben, varieert deze van ernst; van Tscherne graad 0-3, tot
419 open Gustilo type 0-IIIC.^{44-46,48,52,54-56} (Bijlage 2, gradering tibiafractuur)

420 Er is één studie die patiënten volgt die zowel niet-operatief behandelt zijn als na operatie
421 met intramedullaire pen, plaatosteosynthese of externe fixatie.⁴⁸ Hierna ontvangen zij de
422 interventie PMFT.⁴⁸ Eén studie volgt patiënten die operatief behandelt zijn met
423 intramedullaire penplaatsing of externe fixatie, waarna LIPUS.⁵² Drie studies volgen
424 patiënten op na intramedullaire penplaatsing, gevolgd door LIPUS.^{44,45,54} Eén studie volgt
425 patiënten na operatie, waarvan soort operatie niet nader beschreven, gevolgd door LLLT.⁴⁶

426 De interventies die zijn toegepast bij een verse tibiafractuur zijn: LIPUS (7 studies)^{44,45,47,52,54-56},
427 PMFT (2 studies)^{48,57} en LLLT (1 studie)⁴⁶.

428 Delayed / non-union tibiafractuur

429 Bij drie studies betrof het delayed/ non-unions, waarbij onder delayed verstaan werd, 'un-
430 united > 1 year, no radiological progression > 3 months'⁵³, 'not united after > 16 weeks after
431 injury or surgery'^{49,58}. Twee studies ondergingen de interventie PMFT^{53,58} en 1 studie LIPUS⁴⁹.

432 Stress tibiafractuur

433 In twee studies betrof het een stressfractuur^{50,51}, waarvoor interventie LIPUS⁵⁰ of LLLT⁵¹.

434

435 2) Soort interventie

436 *Start* van de behandel interventie varieert van 2 uur na operatie⁴⁶ tot 3 dg^{54,57}, 7 dg^{55,56}, 10
437 dg⁴⁷, 14 dg^{44,45,48} na het ontstaan van de fractuur of chirurgische interventie, of wanneer
438 conditie het toeliet⁵². Daarnaast werd gestart met interventie na diagnose stelling van
439 stressfractuur^{50,51} of delayed-union^{49,53,58}.

440 *Gebruikte apparatuur* voor de behandeling met LIPUS is; Exogen 2000+ ultrasound
441 device^{44,45,49,52,54}, Sonic Accelerated Fracture Healing System (SAFHS)⁴⁷ of werd niet nader
442 beschreven^{50,55,56}. Gebruikte instellingen zijn geheel of gedeeltelijk beschreven en volgens de
443 grondlegger Duarte²⁶: Frequence 1,5 MHz, repetition rate 1 kHz, pulse duration 200 µs,
444 spatial intensity 30 mW/cm². Deze Frequentie van behandelsessies is dagelijks 10⁵⁰ of 20
445 44,45,47,49,52,54-56 minuten voor de duur van 10 dg⁵⁰, 75⁵⁴ dagen, 90 dagen⁵², 16 weken⁴⁹, 20
446 weken^{55,56}, 1 jaar^{44,45} of onbekend⁴⁷.

447 Voor het geven van PMFT wordt gebruik gemaakt van: EBI Bone Healing System⁴⁸, IGEA
448 stimulator⁵⁷ of niet beschreven^{53,58}. Hierbij wordt een wisselende frequentie, duur en sterkte
449 van de puls gebruikt. Frequentie en duur van behandelsessie is dagelijks 8 uur⁵⁷, 10 uur⁴⁸, 12
450 uur⁵⁸, 14 uur⁵³, voor de duur van 60 dagen⁵⁷, 12 weken^{48,58}, 6 maanden⁵³.

451 Voor de toepassing van LLLT werd gebruik gemaakt van een GaALPInP probe⁴⁶ of Endolaser
452 Machine 476⁵¹. Dosis en gebruikte golflengte is niet vergelijkbaar. Het betrof een
453 eenmalige⁴⁶ of gedurende twee weken een dagelijkse behandeling⁵¹.

454 De ESWT toepassing is niet gebruikt tijdens de geïnccludeerde studies.

455 Bij alle trials is er in de controle groep gebruik gemaakt van een dummy of werd het
456 apparaat gebruikt voor behandeling in de uit-modus, voor de patiënt visueel gelijk aan een
457 interventie.

458 *Opvolgen* van de patiënten is afhankelijk van type fractuur en interventie en varieert van 24
459 uur⁴⁶ tot 1 jaar, of totdat fractuur voldoende geheeld is^{44,45,54}. Enkele studies geven geen
460 informatie over de periode van opvolgen.^{47,50,53}

461 3) *Gebruikte meetinstrumenten en effectmaten*

462 In alle studies betrof de resultaat of uitkomst van de testen informatie over functioneel
463 herstel, pijn en / of radiologisch herstel.

464 Functioneel herstel is gemeten met:

- 465 • Vragenlijsten (SF-36 PCS, HUI-III en RUST)^{44,45,48}
- 466 • Time out of work / return to work without limitation ^{44,50}
- 467 • Time return to activity ⁴⁴
- 468 • Weight-bearing ^{44,52,}
- 469 • Gevoeligheid op locatie fractuur ^{52,58}
- 470 • Mogelijkheid bewegen fractuur ^{58distra}

471 Pijn is gemeten door:

- 472 • Pijnscore (VAS, onbekend) ^{46,51,58}

473 Radiologisch herstel is gemeten door:

- 474 • Röntgenbeelden beoordelen op radiologische consolidatie ^{44,45,48,52-58}
- 475 • Botdichtheid (BMD) ^{47,49,}
- 476 • Afstand tussen de botdelen ⁴⁹

477

478 4) *Aanwezigheid bronnen van financiering*

479 Zes studies geven aan dat de gebruikte apparatuur gesponsord is door de leverancier.⁴⁴⁻
480 ^{46,48,49,54} Negen studies geven geen heldere informatie over bronnen van financiering.^{47,50-}
481 ^{53,55-58}

482

483 Kwaliteit

484 Alle geïncludeerde studies zijn RCT's, 'level I of evidence', volgens PRISMA.⁴² De kwaliteit van
485 de geïncludeerde studies is wisselend, een PEDro score variërend van 10 (zeer goed)^{44,45,48-50}
486 tot 4 (redelijk)⁵¹. (Tabel 2, kwaliteitsbeoordeling)(Bijlage 10, Uitwerking PEDro schaal)

487 • Acht studies beschrijven de methode van randomisatie uitvoerig^{44,45,48-50,52,57,58}
488 (selection bias; Random sequence generation).

489 • Zeven studies voldoen aan hoge geheimhouding van de toewijzing van de
490 patiënten^{44,45,48,49,51,53,57}, (selection bias; Allocation concealment).

491 • Dertien studies hebben een hoge mate van blinding voor zowel patiënt als
492 onderzoeker. Na het verkrijgen van alle data wordt pas duidelijk of patiënten in de
493 interventie of controle groep zaten^{44-46,48-50,52-58} (Performance bias (blinding
494 researcher, pte).

495 • Het merendeel van de studies geeft de data zeer compleet en volledig weer.⁴⁴⁻
496 ^{49,52,54,56,57} Enkele studies zijn niet helder in het weergeven van hun data^{50,53,55}, en
497 andere laten delen van data weg⁵¹. Auteurs van één studie vermelden niet zelf dat
498 het gaat om een sub analyse van een populatie uit een andere studie⁵⁵ (Attrition bias;
499 Incomplete outcome data).

500 • Met uitzondering van één studie⁵¹, wordt alle data compleet weergegeven, zonder
501 selectie (Reporting bias; Selective reporting).

- Eén studie heeft een hoge mate van onbalans tussen karakteristieken tussen de controle en interventie groep.⁵⁸ Een andere is niet duidelijk over de karakteristieken van de patiëntengroep⁵⁵ (other bias).

Effect van de interventie

Geëxtraheerde data is samengevoegd in een tabel. (Tabel 3, onderzoeksresultaten)
Homogene data is verder geanalyseerd, waaruit forest-plots gemaakt zijn. (Tabel 4, forest-plot)

Verse tibiafractuur

Functioneel herstel

Van de tien studies die verse tibia fracturen hebben geïnccludeerd, hebben zeven studies uitkomsten gegeven met betrekking tot functioneel herstel.^{44,45,48,52,54-56}

Full weight-bearing wordt door één studie⁴⁴ dichotoom gemeten op 12 weken, waarbij geen verschil te zien is tussen de interventie en controle groep. Twee andere studies^{52,54} hebben de uitkomst gemeten in dagen, na interventie met LIPUS, waarbij één van de studies een statistisch significant verschil laat zien ($p < 0.05$).⁵² Verdere analyse van beide studies samen geeft een overall effect van $Z=1.93$ $p=0.05$. (95% CI -1.53 (-3.07,0.02)).

Kwaliteit van leven is door drie studies gemeten 52 weken na start interventie (LIPUS, PMFT) door middel van vragenlijsten, welke geen verschil laten zien.^{44,45,48}

Door *pijn en gevoeligheid* bij palpatie van de fractuur vast te stellen is door drie studies *klinische consolidatie* bepaald, allen met een beter resultaat in de interventie groep.^{52,55,56}
Eén studie verricht nog een sub analyse tussen rokers en niet rokers, waarbij rokers een

523 langer herstel nodig hebben.⁵⁵ Verdere analyse van de drie studies samen geeft een overall
524 effect van CI 95% -1.69 (-3.07,-0.31), Z=2.40 (p=0.02).

525 Eén studie bepaalt twaalf weken na start PMFT manueel de *stabiliteit van de fractuur*,
526 waarbij bij percentueel meer patiënten in de interventie groep geen beweging meer is waar
527 te nemen (p=0.37).⁵⁸

528 *Pijn*

529 In een andere studie wordt het eerste etmaal na operatie 5 maal de VAS afgenomen om het
530 effect van LLLT in pijnstilling te meten, welke een statistisch significant effect heeft (p
531 <0.006-0.041>)⁴⁶

532 *Radiologisch herstel*

533 Acht studies meten radiologisch herstel door het beoordelen van röntgen
534 beelden.^{44,45,48,52,54-57} De continue data wordt weergegeven in een forest-plot, waarbij het
535 gezamenlijk effect is Z=2.10 (p=0.04) 95%CI -2.79 (-5.39,-0.18).^{52,54-56} De dichotome data uit
536 drie studies (2 LIPUS^{44,45}, 1 PMFT⁴⁸) geeft geen statistisch significant verschil^{44,45,48}, terwijl 1
537 (PMFT⁴⁸) andere dat wel doen.⁵⁷

538 Studies met alleen patiënten na een intramedullaire penplaatsing^{44,45,54} laten een lagere
539 score zien bij radiologisch herstel, dan de overige studies.

540 Na botverlenging en interventie LIPUS wordt informatie gegeven over botdichtheid (BMD).⁴⁷

541 De hersteltijd in de interventie groep is 27% korter dan in de controle groep, wat een
542 verkorting geeft van therapieduur van gemiddeld 95 dagen.⁴⁷

543

544

545 *Delayed / non-union tibiafractuur*

546 Het gaat om een beperkt aantal studies (n=3) die delayed fractures hebben

547 geïnccludeerd.^{49,53,58}

548 *Functioneel herstel*

549 Eén studie geeft data over klinische consolidatie bij delayed / non-unions.⁵⁸ Na 12 weken

550 wordt manueel de klinische consolidatie beoordeelt, waarbij procentueel meer mensen in

551 de interventie groep hersteld zijn, maar het verschil niet statistisch significant is ($p=0.37$,

552 $p=0.76$).⁵⁸ Na 12 weken wordt tevens pijn en gevoeligheid op de locatie van de fractuur

553 gevraagd, waarbij de interventie groep minder pijn en gevoeligheid aangeeft, maar ook dit

554 verschil is niet statistisch significant ($p=0.29$, $p=0.18$).⁵⁸

555 *Pijn*

556 Geen verdere data over pijn is geïnccludeerd.

557 *Radiologisch herstel*

558 Drie studies geven informatie over radiologisch herstel van delayed / non-unions. Eén studie

559 geeft data over de botdichtheid (BMD) en afstand tussen de botdelen, met een statistisch

560 significant voordeel voor de interventie groep LIPUS ($p=0.014$, $p=0.004$ en $p=0.034$).⁴⁹

561 De andere studies graderen na 12 weken en 6 maanden de mate van radiologisch herstel,

562 beiden met een statistisch significante verschil in het voordeel van de interventie groep

563 PMFT ($p=0.002$)⁵⁸ ($p=0.02$)⁵³.

564

565

566 *Stress tibiafractuur*

567 Weinig data van stressfracturen is geïnccludeerd (n=2).^{50,51}

568 *Functioneel herstel*

569 Eén studie geeft de interventie LIPUS, waarmee een significante vermindering wordt
570 gegeven van niet werkbare dagen bij rekruten in het leger (MD 14.4, p<0.001).⁵⁰

571 *Pijn*

572 Gemeten 3 weken na interventie met LLLT heeft geen enkele patiënt uit de interventie groep
573 nog symptomen, waar de helft van de controle groep nog symptomen ervaart (p<0.10).⁵¹

574 *Radiologisch herstel*

575 Stressfracturen zijn niet altijd radiologisch waarneembaar. Radiologische diagnostiek en
576 monitoring is derhalve niet van toepassing.

577

578 *Bijeffecten interventies*

579 Geen bijeffecten van LLLT en PMFT zijn gerapporteerd.^{46,48,51,53,57,58} Eén studie rapporteerde
580 vier patiënten die bij aanvang van interventie LIPUS milde zwelling van de huid hebben
581 gehad.⁵² Overige studies LIPUS rapporteren geen bijeffecten (Tabel 5, bijeffecten
582 interventie).^{44,45,47,49,50,54-56}

583

584 Discussie

585 Voornaamste bevindingen

586 Deze, uit RCT's, opgebouwde systematische review toont aan dat door heterogene data de
587 effectiviteit van LIPUS, PMFT en LLLT als additieve behandeling in tibia fractures op het
588 functioneel herstel, pijn en radiologische consolidatie niet eenduidig vast te stellen is.

589 (niveau I, CBO)⁵⁹

590 Er zijn studies die *verse tibia fractures* hebben geïnccludeerd die een statistisch significant
591 verschil aantonen in het functioneel herstel^{52,56}, pijn⁴⁶ en radiologische consolidatie^{52,55,56,57}.

592 Verdere analyse van interventie LIPUS bij een tibiafractuur geeft $p \leq 0.05$ op tijd tot volledig
593 belasten, terugkeer naar werk, klinische en radiologische consolidatie. LIPUS is de meest
594 toegepaste interventie bij een verse tibiafractuur, hoewel deze na plaatsing van een
595 intramedullaire pen een verminderd effect laat zien.^{44,45,54} Direct na operatie is LLLT
596 toegepast met een positief effect in pijnreductie.⁴⁶

597 Studies die *delayed / non-union fractures* hebben geïnccludeerd laten een statistisch
598 significant verschil zien in radiologische consolidatie^{49,53,,58}. Toegepaste technieken zijn LIPUS
599 en PMFT.

600 Studies die stress tibia fractures hebben geïnccludeerd laten een statistisch significant
601 verschil zien in functioneel herstel⁵⁰. Toegepaste technieken zijn LIPUS en LLLT.

602 Op vier mensen na die huidirritatie kregen na aanvang LIPUS, zijn er geen bijeffecten gemeld
603 onder de 661 deelnemers in de interventie groep.

604

605

606 Sterkte en zwakte van de studie

607 Een sterk punt van deze systematische review is dat deze enkel is opgebouwd uit RCT's,
608 waardoor conclusies op level I getrokken kunnen worden (CBO). Daarnaast is de
609 vraagstelling rechtstreeks uit de praktijk en vanuit de aandoening gedacht. Er is gekozen om
610 alleen tibia fractures te includeren en geen andere fractures.

611 Enkele zwakheden van de studie zijn: Er zijn enkele goed opgezette cohort studies, case-
612 control en case series die met de uitkomst data aantonen dat het aannemelijk is dat LIPUS,
613 PMFT en LLLT effectief is bij het behandelingen van tibia fractures (niveau II, CBO).^{15,31-33,60-}
614 ⁷¹Deze informatie en data is niet meegenomen in deze systematische review. Kwaliteit van
615 de geïnccludeerde studies is wisselend en het betreft voornamelijk kleine
616 onderzoeksgroepen, waardoor moeilijk statistische significantie te behalen is. Daarnaast is
617 het door de diversiteit, ernst van de fractures en bijbehorend weke delen letsel en variëteit
618 aan behandelmogelijkheden, grote verscheidenheid van meetinstrumenten nauwelijks
619 mogelijk om data met elkaar te vergelijken en conclusies te kunnen verbinden.

620 Sterkte en zwakte in relatie tot andere studies

621 Al enkele systematische reviews over het gebruik van LIPUS, PMFT en ESWT bij *verse*
622 *fractures* zijn beschreven. Onze gegevens zijn consistent met het merendeel van de reviews
623 die de interventie bij verse fractures hebben onderzocht. Zij vinden dat interventie met één
624 van de fysische technieken de hersteltijd aanzienlijk verkort, maar aanvullend onderzoek
625 blijft nodig om behandelprotocol te verbeteren.⁷²⁻⁷⁶ Enkele reviews vinden geen
626 toegevoegde waarde van LIPUS voor verse fractures.⁷⁷ Er zijn geen systematische reviews
627 geschreven over LLLT bij fractures. Systematische reviews over het gebruik van PMFT bij
628 *delayed / non-unions* laten vergelijkbare resultaten zien met ons onderzoek, wat toegespitst

629 is op de tibia fractures.^{78,79} Er zijn geen reviews geschreven over de behandeling van *stress*
630 *fractures*.

631 In onze studie lijkt het effect van LIPUS na intramedullaire penplaatsing een verminderd
632 effect te laten zien. Dit wordt bevestigd door een Japans onderzoek waarin een sub analyse
633 van patiënten met intramedullaire pen dit bevestigd.⁸⁰

634 Sterk van onze review is dat deze, in tegenstelling tot de andere, uitgaat van alleen tibia
635 fractures en dat verschillende fysische technieken worden geïnccludeerd. Er wordt gedacht
636 vanuit de praktijksituatie en pathologie en niet alleen vanuit de interventie. Tevens wordt
637 gekeken naar het functioneel herstel, wat meetbaar is door de fysiotherapeut. Ook de
638 gebruikte apparatuur voor het geven van de interventie is bereikbaar voor de
639 fysiotherapeut.

640 Betekenis van de studie

641 Sportfysiotherapeuten krijgen te maken met een grote diversiteit aan letsels, waaronder tibia
642 fractures. Inzetten van fysische technieken in het herstel van tibia fractures kan leiden tot
643 kostenbesparing van verzuim en ziektekosten, eerder kunnen deelnemen aan
644 sportevenementen, hogere mate van levenskwaliteit door het verkorten van de revalidatie
645 periode en het verkleinen van het aantal delayed en non-union fractures. Fysische
646 technieken vormen van oudsher het domein van de fysiotherapeut.²³

647 Onbeantwoorde vragen en aanbevelingen voor verder onderzoek

648 Wel is het noodzakelijk dat er verder onderzoek verricht wordt, waarbij er gelijke en
649 vergelijkbare meetinstrumenten en -momenten gebruikt worden om de data homogener te
650 krijgen. Er zijn geen gouden standaarden voor het monitoren van fractures, maar voor het

651 graderen van radiologische consolidatie is het aanbevolen om de RUST gradering te
652 gebruiken.⁴⁵ De geïnccludeerde patiënten dienen zo uitvoerig mogelijk gegradeerd te worden
653 volgens de AO classificatie, Tscherne en Gustilo (vers), NUSS gradering voor delayed / non-
654 unions. Daarnaast dienen alle bekende confounders (roken, medicatie, etc.) en
655 behandelmethode voorafgaand aan interventie bijgehouden te worden. Op deze manier
656 kunnen er sub analyses verricht worden om de mate van effect en indicatie voor een
657 fysische interventie nader te bepalen. Het is wenselijk dat de grootte van de steekproef
658 toeneemt, maar onethisch is het om de interventie niet aan te bieden aan patiënten met
659 een non-union tibiafractuur terwijl er geen bijeffecten van interventies bekend zijn en deze
660 groep lang uitzichtloos is op herstel. Daarnaast is fractuur genezing een complex proces en is
661 de fundamenteel werking van de fysische interventies niet geheel bekend, waarvoor meer
662 onderzoek nodig is. Daarnaast zijn we benieuwd of een combinatie van fysische technieken
663 een groter effect van herstel kan geven.

664

665 **Belangenverstrengeling:**

666 BD heeft deze review geschreven verklaart niet gesponsord te zijn. CA heeft gefungeerd als
667 tweede beoordelaar en coauteur. Ook zij verklaart niet gesponsord te zijn. Deze review is
668 geschreven als eindopdracht voor de master of Science in sportfysiotherapie.

669

670 **Dankbetuiging:**

671 Dank gaat uit naar een ieder die ons de ruimte geeft gegeven voor het schrijven van deze
672 systematische review. Sara en Sofie, papa hoeft nu geen huiswerk meer te maken en speelt
673 weer graag met jullie mee.

674 **Referenties**

- 675 1. Gaston MS, Simpson AH. Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.*
676 2007;89(12):1553-1560. doi: 89-B/12/1553 [pii].
- 677 2. Cijfers botbreuken. Trauma, Nederlandse vereniging voor trauma chirurgie Web site.
678 <https://www.trauma.nl/pub/botbreuken>. Published onbekend. Updated Onbekend.
679 Accessed 05/12, 2018.
- 680 3. Court-Brown CM, McBirnie J. The epidemiology of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br.*
681 1995;77(3):417-421.
- 682 4. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury.*
683 2006;37(8):691-697.
- 684 5. Court-Brown CM, Wood AM, Aitken S. The epidemiology of acute sports-related fractures
685 in adults. *Injury.* 2008;39(12):1365-1372.
- 686 6. Brukner PD, Bennell KL. Review on stress fractures. *Critical Reviews™ in Physical and*
687 *Rehabilitation Medicine.* 2017;29(1-4).
- 688 7. Bennell KL, Brukner PD. Epidemiology and site specificity of stress fractures. *Clin Sports*
689 *Med.* 1997;16(2):179-196.
- 690 8. Marsh JL, Slongo TF, Agel J, et al. Fracture and dislocation classification compendium -
691 2007: Orthopaedic trauma association classification, database and outcomes committee. *J*
692 *Orthop Trauma.* 2007;21(10 Suppl):S1-133. doi: 00005131-200711101-00001 [pii].

- 693 9. Brink PRG, Klasen HJ, Lange Sd, et al. Letsels van het steun- en bewegingsapparaat. In: Vol
694 1. ; 2000:26.
- 695 10. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe)
696 open fractures: A new classification of type III open fractures. *Journal of Trauma and Acute*
697 *Care Surgery*. 1984;24(8):742-746.
- 698 11. Oestern H, Tscherne H. Pathophysiology and classification of soft tissue injuries
699 associated with fractures. In: *Fractures with soft tissue injuries*. Springer; 1984:1-9.
- 700 12. Wolff J. The classic: On the inner architecture of bones and its importance for bone
701 growth. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2010;468(4):1056-1065.
- 702 13. Wolff J. *The law of bone remodelling*. Springer Science & Business Media; 2012.
- 703 14. Droog R. Trauma protocollen noord nederland,
704 <http://Www.traumaprotocol.nl/index.php/onderste-extr/onderbeen-fractuur>, accessed
705 november 8, 2017. . Maart 2008;versie 2.1.
- 706 15. Rudge W, Newman K, Trompeter A. Fractures of the tibial shaft in adults. *Orthopaedics*
707 *and Trauma*. 2014;28(4):243-255.
- 708 16. Bone LB, Sucato D, Stegemann PM, Rohrbacher BJ. Displaced isolated fractures of the
709 tibial shaft treated with either a cast or intramedullary nailing. an outcome analysis of
710 matched pairs of patients. *JBJS*. 1997;79(9):1336-1341.
- 711 17. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, et al. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones.
712 *JAMA surgery*. 2016;151(11):e162775-e162775.

- 713 18. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Musculoskeletal injuries report: Incidence.
714 *Risk Factors and Prevention*, AAOS, Rosemont, IL, USA. 2000.
- 715 19. Heckman JD, Sarasohn-Kahn J. The economics of treating tibia fractures. *Bulletin Hospital*
716 *for Joint Diseases*. 1997;56(1):63-72.
- 717 20. Busse JW, Bhandari M, Sprague S, Johnson-Masotti AP, Gafni A. An economic analysis of
718 management strategies for closed and open grade I tibial shaft fractures. *Acta orthopaedica*.
719 2005;76(5):705-712.
- 720 21. de Morree JJ. *Dynamiek van het menselijk bindweefsel: Functie, beschadiging en herstel*.
721 Bohn Stafleu Van Loghum; 2008.
- 722 22. Duncan R, Turner C. Mechanotransduction and the functional response of bone to
723 mechanical strain. *Calcif Tissue Int*. 1995;57(5):344-358.
- 724 23. Vries de C. Beroepsprofiel KNGF,
725 <https://Www.kngf.nl/binaries/content/assets/kngf/onbeveiligd/vakgebied/vakinhoud/beroe>
726 [psprofielen/2014-01_kngf_beroepsprofiel-ft_20131230_2.pdf](https://Www.kngf.nl/binaries/content/assets/kngf/onbeveiligd/vakgebied/vakinhoud/beroe), accessed november 12, 2017.
727 . 2014.
- 728 24. Van Zutphen H, Müller-van den Berg C. *Nederlands leerboek der fysische therapie in*
729 *engere zin*. Elsevier gezondheidszorg; 2001.
- 730 25. FDA,
731 <https://Www.fda.gov/downloads/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceap>
732 [provalsandclearances/pmaapprovals/ucm561666.pdf](https://Www.fda.gov/downloads/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceap), assessed november 12, 2017. . 2017.

- 733 26. Duarte L. The stimulation of bone growth by ultrasound. *Archives of orthopaedic and*
734 *traumatic surgery*. 1983;101(3):153-159.
- 735 27. Rutten S, Nolte PA, Korstjens CM, van Duin MA, Klein-Nulend J. Low-intensity pulsed
736 ultrasound increases bone volume, osteoid thickness and mineral apposition rate in the area
737 of fracture healing in patients with a delayed union of the osteotomized fibula. *Bone*.
738 2008;43(2):348-354. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.010 [doi].
- 739 28. Hadjiargyrou M, McLeod K, Ryaby JP, Rubin C. Enhancement of fracture healing by low
740 intensity ultrasound. *Clin Orthop*. 1998;355:S216-S229.
- 741 29. Hannemann P, Göttgens KW, van Wely BJ, et al. Pulsed electromagnetic fields in the
742 treatment of fresh scaphoid fractures. A multicenter, prospective, double blind, placebo
743 controlled, randomized trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12(1):90.
- 744 30. Griffin XL, Costa ML, Parsons N, Smith N. Electromagnetic field stimulation for treating
745 delayed union or non-union of long bone fractures in adults. *status and date: New, published*
746 *in*. 2011(4).
- 747 31. Bassett C, Mitchell S, Gaston S. Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with
748 pulsing. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63:511-523.
- 749 32. Wang C, Huang H, Chen H, Pai C, Yang KD. Effect of shock wave therapy on acute
750 fractures of the tibia: A study in a dog model. *Clin Orthop*. 2001;387:112-118.
- 751 33. Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J, Shawen S, Andersen RC, Schaden W. Extracorporeal
752 shock wave therapy for nonunion of the tibia. *J Orthop Trauma*. 2010;24(3):133-141. doi:
753 10.1097/BOT.0b013e3181b26470 [doi].

754 34. Huang HM, Li XL, Tu SQ, Chen XF, Lu CC, Jiang LH. Effects of roughly focused
755 extracorporeal shock waves therapy on the expressions of bone morphogenetic protein-2
756 and osteoprotegerin in osteoporotic fracture in rats. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(21):2567-
757 2575. doi: 10.4103/0366-6999.192776 [doi].

758 35. Smith KC. The photobiological basis of low level laser radiation therapy. *Laser Ther*.
759 1991;3(1):19-24.

760 36. Carvalho, Rodrigo Leal de Paiva, Alcântara PS, Kamamoto F, Cressoni MDC, Casarotto RA.
761 Effects of low-level laser therapy on pain and scar formation after inguinal herniation
762 surgery: A randomized controlled single-blind study. *Photomedicine and laser surgery*.
763 2010;28(3):417-422.

764 37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for
765 systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS medicine*.
766 2009;6(7):e1000097.

767 38. [https://Academic.oup.com/ptj/pages/Author_Guidelines#What is your article type?](https://Academic.oup.com/ptj/pages/Author_Guidelines#What%20is%20your%20article%20type?),
768 assessed november 6, 2017. .

769 39. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data.
770 *Biometrics*. 1977:159-174.

771 40. Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. 2011.
772 *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version*. 2013;510.

- 773 41. Elkins MR, Moseley AM, Sherrington C, Herbert RD, Maher CG. Growth in the
774 physiotherapy evidence database (PEDro) and use of the PEDro scale. *Br J Sports Med*.
775 2013;47(4):188-189. doi: 10.1136/bjsports-2012-091804 [doi].
- 776 42. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based
777 medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72.
- 778 43. Cochrane. RevMan. .
- 779 44. Busse JW, Bhandari M, Einhorn TA, et al. Re-evaluation of low intensity pulsed
780 ultrasound in treatment of tibial fractures (TRUST): Randomized clinical trial. *BMJ*.
781 2016;355:i5351.
- 782 45. Busse JW, Bhandari M, Einhorn TA, et al. Trial to re-evaluate ultrasound in the treatment
783 of tibial fractures (TRUST): A multicenter randomized pilot study. *Trials*. 2014;15(1):206.
- 784 46. Nesiooonpour S, Mokmeli S, Vojdani S, et al. The effect of low-level laser on postoperative
785 pain after tibial fracture surgery: A double-blind controlled randomized clinical trial. *Anesth*
786 *Pain Med*. 2014;4(3):e17350. doi: 10.5812/aapm.17350 [doi].
- 787 47. Salem KH, Schmelz A. Low-intensity pulsed ultrasound shortens the treatment time in
788 tibial distraction osteogenesis. *Int Orthop*. 2014;38(7):1477-1482.
- 789 48. Adie S, Harris IA, Naylor JM, et al. Pulsed electromagnetic field stimulation for acute tibial
790 shaft fractures: A multicenter, double-blind, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*.
791 2011;93(17):1569-1576. doi: 10.2106/JBJS.J.00869 [doi].

792 49. Schofer MD, Block JE, Aigner J, Schmelz A. Improved healing response in delayed unions
793 of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: Results of a randomized sham-controlled
794 trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2010;11(1):229.

795 50. Yadav YK, Salgotra KR, Banerjee A. Role of ultrasound therapy in the healing of tibial
796 stress fractures. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(3):234-236. doi: 10.1016/S0377-
797 1237(08)80101-3 [doi].

798 51. Chauhan A, Sarin P. Low level laser therapy in treatment of stress fractures tibia: A
799 prospective randomized trial. *Med J Armed Forces India*. 2006;62(1):27-29. doi:
800 10.1016/S0377-1237(06)80148-6 [doi].

801 52. Leung K, Lee W, Tsui H, Liu PP, Cheung W. Complex tibial fracture outcomes following
802 treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30(3):389-395.

803 53. Simonis R, Parnell E, Ray P, Peacock J. Electrical treatment of tibial non-union: A
804 prospective, randomised, double-blind trial. *Injury*. 2003;34(5):357-362.

805 54. Emami A, Petrén-Mallmin M, Larsson S. No effect of low-intensity ultrasound on healing
806 time of intramedullary fixed tibial fractures. *J Orthop Trauma*. 1999;13(4):252-257.

807 55. Cook SD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Heckman JD, Kristiansen TK. Acceleration of tibia
808 and distal radius fracture healing in patients who smoke. *Clin Orthop*. 1997;337:198-207.

809 56. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-
810 healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *JBJS*. 1994;76(1):26-34.

- 811 57. Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC. The electrical stimulation of tibial
812 osteotomies double-blind study. *Clin Orthop*. 1993;288:246-253.
- 813 58. Sharrard WJ. A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of
814 tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(3):347-355.
- 815 59. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. bijlage A-3, 2007. .
- 816 60. De Haas WG, BEAUPR A, Cameron H, English E. The canadian experience with pulsed
817 magnetic fields in the treatment of ununited tibial fractures. *Clin Orthop*. 1986;208:55-58.
- 818 61. Assiotis A, Sachinis NP, Chalidis BE. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of
819 tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the
820 literature. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2012;7(1):24.
- 821 62. Biglari B, Yildirim TM, Swing T, Bruckner T, Danner W, Moghaddam A. Failed treatment of
822 long bone nonunions with low intensity pulsed ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg*.
823 2016;136(8):1121-1134.
- 824 63. Gupta AK, Srivastava KP, Avasthi S. Pulsed electromagnetic stimulation in nonunion of
825 tibial diaphyseal fractures. *Indian J Orthop*. 2009;43(2):156-160. doi: 10.4103/0019-
826 5413.50850 [doi].
- 827 64. Haffner N, Antonic V, Smolen D, et al. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT)
828 ameliorates healing of tibial fracture non-union unresponsive to conventional therapy.
829 *Injury*. 2016;47(7):1506-1513.

830 65. Kinami Y, Noda T, Ozaki T. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound treatment for
831 surgically managed fresh diaphyseal fractures of the lower extremity: Multi-center
832 retrospective cohort study. *Journal of Orthopaedic Science*. 2013;18(3):410-418.

833 66. Moretti B, Notarnicola A, Garofalo R, et al. Shock waves in the treatment of stress
834 fractures. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(6):1042-1049.

835 67. Rompe JD, Rosendahl T, Schöllner C, Theis C. High-energy extracorporeal shock wave
836 treatment of nonunions. *Clin Orthop*. 2001;387:102-111.

837 68. Rue JPH, Armstrong DW, Frassica FJ, Deafenbaugh M, Wilckens JH. The effect of pulsed
838 ultrasound in the treatment of tibial stress fractures. *Orthopedics*. 2004;27(11):1192-1195.

839 69. Shi H, Xiong J, Chen Y, et al. Early application of pulsed electromagnetic field in the
840 treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: A prospective randomized
841 controlled study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14(1):35.

842 70. Uchiyama Y, Nakamura Y, Mochida J, Tamaki T. Effect of low-intensity pulsed ultrasound
843 treatment for delayed and non-union stress fractures of the anterior mid-tibia in five
844 athletes. *Tokai J Exp Clin Med*. 2007;32(4):121-125.

845 71. Wang C, Yang KD, Ko J, Huang C, Huang H, Wang F. The effects of shockwave on bone
846 healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF- β 1, VEGF and BMP-2 in long
847 bone non-unions. *Nitric Oxide*. 2009;20(4):298-303.

848 72. Lou S, Lv H, Li Z, Zhang L, Tang P. The effects of low-intensity pulsed ultrasound on fresh
849 fracture: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8181. doi:
850 10.1097/MD.00000000000008181 [doi].

851 73. Hannemann P, Mommers E, Schots J, Brink P, Poeze M. The effects of low-intensity
852 pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic fields bone growth stimulation in acute
853 fractures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch*
854 *Orthop Trauma Surg.* 2014;134(8):1093-1106.

855 74. Griffin XL, Parsons N, Costa ML, Metcalfe D. Ultrasound and shockwave therapy for acute
856 fractures in adults. *The Cochrane Library.* 2014.

857 75. Griffin XL, Smith N, Parsons N, Costa ML. Ultrasound and shockwave therapy for acute
858 fractures in adults. *The Cochrane Library.* 2012.

859 76. Busse JW, Bhandari M, Kulkarni AV, Tunks E. The effect of low-intensity pulsed
860 ultrasound therapy on time to fracture healing: A meta-analysis. *CMAJ.* 2002;166(4):437-
861 441.

862 77. Schandelmaier S, Kaushal A, Lytvyn L, et al. Low intensity pulsed ultrasound for bone
863 healing: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ.* 2017;356:j656. doi:
864 10.1136/bmj.j656 [doi].

865 78. Scott G, King J. A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the
866 treatment of non-union of long bones. *JBJS.* 1994;76(6):820-826.

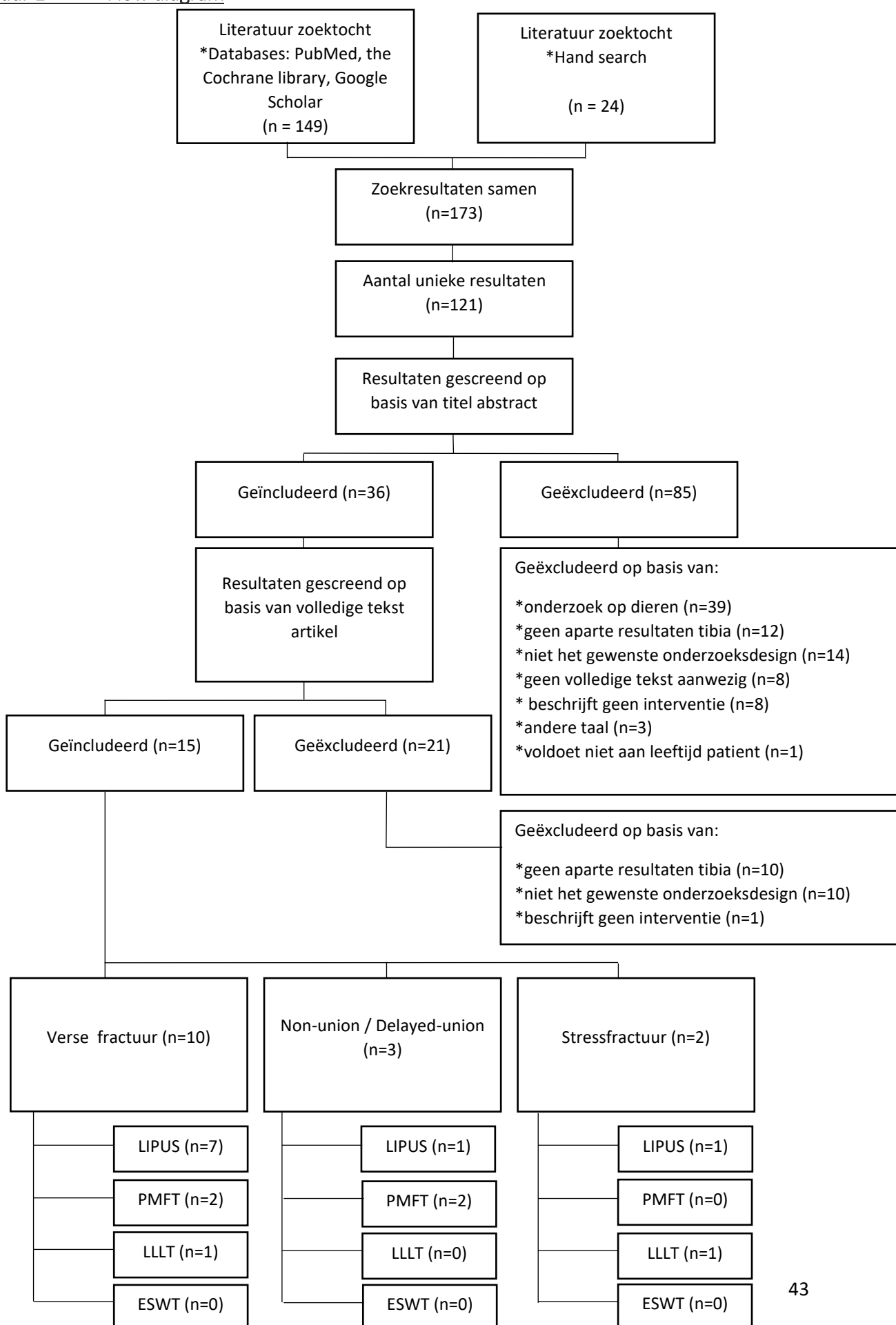
867 79. Mollon B, da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M. Electrical stimulation for long-
868 bone fracture-healing: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.*
869 2008;90(11):2322-2330. doi: 10.2106/JBJS.H.00111 [doi].

870 80. Watanabe Y, Arai Y, Takenaka N, Kobayashi M, Matsushita T. Three key factors affecting
871 treatment results of low-intensity pulsed ultrasound for delayed unions and nonunions:

872 Instability, gap size, and atrophic nonunion. *Journal of Orthopaedic Science*. 2013;18(5):803-
873 810.

874

Figuur 1 Flow diagram



Tabel 1 Karakteristieken van geïncludeerde studies

Studie	Jaar	Bot	(1) Patiënten				(2) Interventie				(3) Uitkomst		4
			Categorie	Behandeling voorafgaand interventie	Leeftijd (jaren, mean (SD))	Aantal patiënten (n)	Soort interventie die wordt ondergaan	Instellingen	Start interventie	Duur behandeltraject	Meetinstrument	Effect maten	Financiering
			Type fractuur				Type apparaat		Frequentie en duur	Follow up periode			
Busse ⁴⁴	2016	Tibia	Vers	Operatief (intramedullaire nagel)	I: 37,1 ± 13,2	I: 250	I: LIPUS, C: dummy	Intensiteit 30 mW/cm ²	Binnen 14 dg na operatie	1 jr of wanneer volledige radiologisch consolidatie fu: 1 jr	Radiographic healing, SF-36, HUI-III, return to: work / household activities / ≤80% of function before injury / leisure activities, time to full weight bearing	CI, HR, MD	Ja
			Open (Gustilo type I-IIIB) of gesloten (Tscherne grade 0-3)		C: 39,1±14,6	C: 251	Exogen 2000+ ultrasound device		Dagelijks 20 min				
Busse ⁴⁵	2014	Tibia	Vers	Operatief (intramedullaire nagel)	I: 39±13,6	I: 23	I: LIPUS, C: dummy	Niet beschreven	Binnen 14 dg na operatie	1 jr of wanneer volledige radiologisch consolidatie fu: 1 jr	SF-36, HUI-III, RUST score	CI, MD	Ja
			Open (Gustilo type I-IIIB) of gesloten (Tscherne grade 0-3)		C: 39,6±13,6	C: 28	Exogen 2000+ ultrasound device		Dagelijks 20 min				

Nesioonpour ⁴⁶	2014	Tibia	Vers	Operatief	I: 25,05±2,68	I: 27	I: LLLT, C: Behandelt met laser in uitmodus	dosis 3 J/cm², gebied , 1 cm² en tijd, 30 s/point	2 uur na operatie	1 behandelssessie	Pain intensity (VAS), amount of analgesic use	Ja
			Open of gesloten		C: 24,61±2,76	C: 27	GaAlInP handheld probe; 808 nm (PLP-IR) and 650 nm (PLP-R)		Eenmaal, duur onbekend	fu: 24 uur		

Salem ⁴⁷	2014	Tibia	Vers	Operatief (Ilizarov ring fixator)	I: 32	I: 12	I: LIPUS, C: dummy	Frequentie 1,5 MHz, repetition rate 1 kHz, pulse duration 200 µs, spatial intensity 30 mW/cm²	10 dg na operatie	Niet beschreven	Healing time, radiologic bone density	Niet genoodmd
			Distraction osteogenesis		C: 29	C: 9	Sonic Accelerated Fracture Healing System (SAFHS)		Dagelijks 20 min	Niet beschreven		

Adie ⁴⁸	2011	Tibia	Vers	Niet operatief of operatief (intramedullaire nagel, plaatmateriaal, externe fixator)	I: 38,5	I: 106	I: PMFT, C: dummy	Niet beschreven	< 14 dg na ontstaan fractuur	12 wk	SF-36, LEFS, radiographic union	MD, CI,RR	Ja
			Open (Gustilo type I-IIIC) of gesloten		C: 39,7	C: 112	EBI Bone Healing system		Dagelijks 10 uur	fu: 12 mnd			

Schofer ⁴⁹	2010	Tibia	Delayed union	Niet geconsolideerd > 16 wk na letsel of operatie	I: 42,6±14,6	I: 51	I: LIPUS, C: dummy	Frequence 1,5 MHz, repetition rate 1 kHz, pulse duration 200 µs, spatial intensity 30 mW/cm ²	> 16 wk na ontstaan fractuur	16 wk	BMD, gap area	ES	Ja
			Shaft fractuur	(intramedullaire nagel, schroeven, externe fixator, plaatmateriaal, supplementair bone graph)	C: 45,1±11,9	C: 50	Exogen 2000+ ultrasound device		Dagelijks 20 min	fu: 16 wk			
Yadav ⁵⁰	2008	Tibia	Stress	Niet operatief	x	I: 39	I: LIPUS, C: dummy	Frequence 3Mhz, power 1 W/cm ²	Niet beschreven	10 dg	Days of incapacitation		Niet genoe md
					x	C: 28	Niet beschreven	pulsed with a duty cycle of 50% for 10 minutes	Dagelijks 10 min	Niet beschreven			
Chauhan ⁵¹	2006	Tibia	Stress	Niet operatief	x	I: 34	I: LLLT, C: Behandelt met laser in uitodus	Gallium arsenide probe of 830 nm wavelength, 8 j/cm ² contact technique, 16 j/cm ²	Niet beschreven	2 wk	Symptoms		Niet genoe md
					x	C: 34	Endolaser Machine 476		Dagelijks	fu: tot verdwijnen pijn			

Leung ⁵²	2004	Tibia	Vers	Operatief (intramedullaire nagel, externe fixator)	I en C: 35,3	I: 15	I: LIPUS, C: dummy	Frequentie 1,5 MHz, repetition rate 1 kHz, pulse duration 200 μ s, spatial intensity 30 mW/cm ²	Wanneer conditie patiënt stabiel	90 dg	Disappearance of tenderness, time to start partial/full weight bearing, time to start full weight bearing, radiologic healing	Niet genoe md
			Open (Gustilo type I-III A) of gesloten		x	C: 13	Exogen 2000+ ultrasound device		Dagelijks 20 min	fu: 12 mnd		
Simonis ⁵³	2003	Tibia	Delayed union	Niet geconsolideerd na > 1 jr of geen radiologische progressie > 3 mnd	I: 31,7 $\pm$ 14,6	I: 18	I: PMFT, C: dummy	Duration of pulse 3 ms, with intervals of 40 ms, peak current of 6 A at 150 V	> 12 mnd na ontstaan fractuur	6 mnd	Radiographic healing	Niet genoe md
			Shaft fractuur		C: 32,2 $\pm$ 16,3	C: 16	Niet beschreven		Dagelijks 14 uur	Niet beschreven		
Emami ⁵⁴	1999	Tibia	Vers	Operatief (intramedullaire nagel)	x	I: 15	I: LIPUS, C: dummy	Frequentie 1,5 MHz, repetition rate 1 kHz, pulse duration 200 μ s, spatial intensity 30 mW/cm ²	< 3 dg na operatie	75 dg	Radiographic healing	MW Ja
			Open (Gustilo type I) of gesloten		x	C: 17	Exogen		Dagelijks 20 min	fu: 52 wk of tot wanneer volledig hersteld		

Cook ⁵⁵	1997	Tibia en distale radius¥	Vers	Niet operatief	I: 36	I: 33	I: LIPUS, C: dummy	Frequentie 1,5 MHz, repetition rate 1 kHz, pulse duration 200 µs, spatial intensity 30 mW/cm²	< 7 dg na ontstaan fractuur	20 wk of tot wanneer volledig hersteld	Radiographic evaluation and influence of smoking	Niet genoe md
			Open (Gustilo type I) of gesloten		C: 31	C: 34	Niet beschreven		Dagelijks 20 min	fu: 52 wk		
Heckman ⁵⁶	1994	Tibia	Vers	Niet operatief	I: 36±2,3	I: 33	I: LIPUS, C: dummy	Frequentie 1,5 MHz, repetition rate 1 kHz, pulse duration 200 µs, spatial intensity 30 mW/cm²	< 7 dg na ontstaan fractuur	20 wk of tot wanneer volledig hersteld	Radiographic evaluation	KW Niet genoe md
			Open (Gustilo type I) of gesloten		C: 31±1,8	C: 34	Niet beschreven		Dagelijks 20 min	fu: 2 jr		
Mammi ⁵⁷	1993	Tibia	Vers	Tibiale osteotomie	I: 62	I: 18	I: PMFT, C: sham device	Frequentie 75 Hz, pulse duration 1,3 miliseconds, 0,3 ± 0,5 mV.	3 dg na operatie	60 dg	Radiographic evaluation	Niet genoe md
			Valgiserende tibia osteotomie		C: 61	C: 19	IGEA stimulator		Dagelijks 8 uur	fu: 60 dg		

Sharrard ⁵⁸	1990	Tibia	Delayed union	Niet geconsolideerd na > 16 wk en < 32 wk na letsel	I: 34,7	I: 20	I: PMFT, C: sham device	Bursts of 20 individual pulses, repeated at 15Hz	16 tot 32 wk na ontstaan fractuur	12 wk	Mediolateral movement, anteroposterior movement, tenderness, radiographic evaluation	Niet genoemd
			Shaft fractuur		C: 45,4	C: 25	Niet beschreven		Dagelijks 12 uur	fu: 12 wk		

¥ Alleen data die zuiver betrekking hebben op de tibia fracturen zijn geëxtraheerd.

Afkortingen:

BMD	Bone mineral density	jr	Jaren	PCS	Physical component summary
C	Controle groep	KW	Kruskal Wallis test	PMFT	Pulsed Magnetic Field therapie
CI	Confidence interval	LEFS	Lower Extremity Functional Scale	RR	Risk Ratio
dg	Dagen	LIPUS	Low-intensity pulsed ultrasound	RUST	Radiographic union scale for tibial fractures
ES	Effect size	LLLT	Low Level Laser therapie	SD	Standaard deviatie
fu	Follow up	MD	Mean difference	SF-36	short form-36
HR	Hazard ratio	min	Minuten	VAS	Visueel analoge schaal
HUI-3	Health Utilities Index Mark 3	mnd	Maanden	W/cm ²	Watts per cm ²
Hz	Hertz	MW	Mann-Whitney test	wk	Weken
I	Interventie groep	n	Aantal personen		

Tabel 2 Kwaliteitsbeoordeling

		Selection bias; Random sequence generation	Selection bias; Allocation concealment	Performance bias (blinding researcher, pte)	Attrition bias; Incomplete outcome data	Reporting bias; Selective reporting	Other bias	Level of evidence	Pedro score
Busse	2016	+	+	+	+	+	+	I	10 Zeer goed
Busse	2014	+	+	+	+	+	+	I	10 Zeer goed
Nesioonpour	2014	?	?	+	+	+	+	I	9 Zeer goed
Salem	2014	?	?	?	+	+	+	I	5 Redelijk
Adie	2011	+	+	+	+	+	+	I	10 Zeer goed
Schofer	2010	+	+	+	+	+	+	I	10 Zeer goed
Yadav	2008	+	?	+	?	+	+	I	10 Zeer goed
Chauhan	2006	?	+	?	-	?	+	I	4 Redelijk
Leung	2004	+	?	+	+	+	+	I	8 Goed
Simonis	2003	?	+	+	?	+	+	I	7 Goed
Emami	1999	?	?	+	+	+	+	I	8 Goed
Cook	1997	?	?	+	?	+	?	I	8 Goed
Heckman	1994	?	?	+	+	+	+	I	8 Goed
Mammi	1993	+	+	+	+	+	+	I	8 Goed
Sharrard	1990	+	?	+	-	+	?	I	7 Goed

+	Low Risk
-	High Risk
?	Unclear Risk

Tabel 3 Onderzoeksresultaten

Studie	Jaar	Categorie	Uitkomst maat	Schaal	Interventie	Groepsgrootte	Moment uitkomst	Mean	SD mean / overige waarden	Verschil				
										P waarde	Effectsize	CI (95%)		
Functioneel herstel														
Busse ⁴⁴	2016	Vers	Health related quality of life	0-100	LIPUS	I: 250	52 wk	51,0 ± 7,9						
			SF-36 PCS score		Controle C: 251			49,3 ± 8,8		0,41	MD	0,55	CI (95%)	(-0.75, 1.84)
			Healthy Utilities Index	0-1	LIPUS	I: 250	52 wk	0,85 ± 0,19		0,44	MD	0,01	CI (95%)	(-0.02, 0.05)
			HUI-3		Controle C: 251			0,84 ± 0,19						
			Return to work without limitations	n/totaal n %	LIPUS	I: 250	52 wk	126/149	85%	0,51	HR	1,11	CI (95%)	(0.82, 1.50)
					Controle C: 251			110/138	80%					
			Return to household activities without limitations	n/totaal n %	LIPUS	I: 250	52 wk	157/190	83%	0,65	HR	0,94	CI (95%)	(0.73, 1.22)
					Controle C: 251			147/185	80%					
Return fo full weight bearing	n/totaal n %		LIPUS	I: 250	12 wk	188/234	80%	0,21	HR	0,87	CI (95%)	(0.70, 1.08)		
			Controle C: 251			194/229	85%							
Return to ≥80% of function before injury	n/totaal n %		LIPUS	I: 250	18 wk	156/221	71%	0,97	HR	1,00	CI (95%)	(0.80, 1.25)		
			Controle C: 251			148/208	71%							
Return to leisure activities without limitations	n/totaal n %		LIPUS	I: 250	52 wk	99/175	57%	0,72	HR	1,06	CI (95%)	(0.77, 1.46)		
			Controle C: 251			95/166	57%							
Busse ⁴⁵	2014		Health related quality of life	0-100	LIPUS	I: 23	52 wk	46,86 ± 6,6		0,27	MD	0,86	CI (95%)	(-5.11, 6.82)
			SF-36 PCS score		Controle C: 28			47,71 ± 6,7						
			Healthy Utilities Index	0-1	LIPUS	I: 23	52 wk	0,84		0,31	MD	-0,10	CI (95%)	(-0.26, 0.06)
			HUI-3		Controle C: 28			0,74						
Adie ⁴⁸	2011		Health related quality of life	0-100	PMFT	I:106	52 wk	44,9		0,07	MD	-3,1	CI (95%)	(0.60, 2.56)
			SF-36 PCS score		Controle C:112			48,0						
			Lower Extremity Functional Scale	0-80	PMFT	I:106	52 wk	48,9		0,08	MD	-5,4	CI (95%)	(-0.63, 11.51)
			Controle C:112			54,3								
Leung ⁵²	2004		Time to start weight bearing partial	wk	LIPUS	I: 15	x	3,8 ± 2,2		>0,05			CI (95%)	-0.12 (-0.86, 0.63)*
					Controle C:13			4,1 ± 2,8						
		Time to start weight bearing full	wk	LIPUS	I: 15	x	9,3 ± 2,1		<0,05			CI (95%)	-2.36 (-3.35, -1.36)*	
		Controle C:13			15,5 ± 3									
		Disappearance of tenderness at fracture site	wk	LIPUS	I:15	x	6,1 ± 2,1		<0,05			CI (95%)	-0.62 (-1.38, 0.15)*	
				Controle C:13			7,9 ± 3,5							

Emami ⁵⁴	1999	Vers	Return to full weight bearing	wk	LIPUS	I: 15	x	6,5 ± 0,7	x	CI (95%)	-0,77(-1.50,-0.05)*		
						Controle C: 17		7,1 ± 0,8					
Cook ⁵⁵	1997		Clinical healing	dg	LIPUS	I:24	x	84 ± 7,3	0,19	CI (95%)	-1.42 (-2.15, -0.69)*		
			non smoker			Controle C: 15		98 ± 12,6					
		Vers	Clinical healing	dg	LIPUS	I:7	x	96 ± 10	0,11	CI (95%)	-0,99 (-1.96, -0.03)*		
			smoker			Controle C: 14		125 ± 33,2					
Heckman ⁵⁶	1994	Vers	Clinical healing	dg	LIPUS	I:33	x	86 ± 5,8	0,01	KW	0,03		
						Controle C:34		114 ± 10,4		CI (95%)	-3.27 (-4.02, -2.53)*		
Sharrard ⁵⁸	1990	Delayed	Mediolateral movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	65	0,37	x	x		
			nill			Controle C:25		48					
			Mediolateral movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	25		x	x		
			slight			Controle C:25		40					
			Mediolateral movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	5	0,76	x	x		
			moderate			Controle C:25		12					
			Mediolateral movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	5		x	x		
			marked			Controle C:25		0					
		Anteroposterior movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	60	0,76	x	x			
		nill			Controle C:25		52						
		Anteroposterior movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	30		x	x			
		slight			Controle C:25		36						
		Anteroposterior movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	5	0,76	x	x			
		moderate			Controle C:25		8						
		Anteroposterior movement	% van n	PMFT	I:20	12 wk	5	0,76	x	x			
		marked			Controle C:25		4						
Yadav ⁵⁰	2008	Stres	Days of incapacitation	dg	LIPUS	I:39		25,5 ± 3,8	<0,001	x	CI (95%)	-3.17 (-3.91, -2.44)*	
					Controle C:28			39,9 ± 5,3					
Pijn													
Nesioonpour ⁴⁶	2014	Vers	Pain	0-10	LLLT	I:27	2 uur	5,46 ± 1,79	0,019	x	CI (95%)	-0.66 (-1.21, -0.11)*	
				VAS - 2 uur post op			Controle C:27		6,69 ± 1,87				
			Pain	0-10	LLLT	I:27	4 uur	5,38 ± 1,89	0,041	x	CI (95%)	-0.58 (-1.12, -0.03)*	
			VAS - 4 uur post op			Controle C:27		6,5 ± 1,94					
		Vers	Pain	0-10	LLLT	I:27	8 uur	4,42 ± 1,72	0,013	x	CI (95%)	-0.71 (-1.26, -0.16)*	
			VAS - 8 uur post op			Controle C:27		5,65 ± 1,71					
		Vers	Pain	0-10	LLLT	I:27	12 uur	3,16 ± 1,16	0,006	x	CI (95%)	-0.82 (-1.38, -0.26)*	
			VAS - 12 uur post op			Controle C:27		4,12 ± 1,15					

Nesioonpour ⁴⁶	2014	Vers	Pain	0-10	LLLT	I:27	24uur	2,88 ± 1,36	0,012	x	CI (95%)	-0.86 (-1.42, -0.30)*		
			VAS - 24 uur post op		Controle	C:27		4,15 ± 1,53						
		Vers	Pain	mg	LLLT	I:27	x	51,62 ± 29,52	0,008	x	CI (95%)	-1.14 (-1.71, -0.56)*		
			Amount of analgesic		Controle	C:27	x	89,28 ± 35,54						
Sharrard ⁵⁸	1990	Delayed	Pain	onbek end	PMFT	I:20	12 wk	0,9 ± 1,2	0,29	x	CI (95%)	-0.33 (-0.93, 0.26)*		
			Tenderness	onbek end	PMFT	I:20	12 wk	1,6 ± 2,4	0,18	x	CI (95%)	-0.38 (-0.98, 0.21)*		
		Controle	C:25		2,7 ± 3,1									
Chauhan ⁵¹	2006	Stres	Symptoms	ja/ne e	LLLT	I:34	21 dg	0/34 15/34	<0,10	x		x		
			Controle	C:34										
Radiologisch herstel														
Busse ⁴⁴	2016	Vers	Radiographic healing	n	LIPUS	I:250	18 wk	142/214	66%	0,55	HR	1,07		
					Controle	C:251		125/201	62%			CI (95%)	(0.86, 1.34)	
Busse ⁴⁵	2014		RUST score	0-12	LIPUS		52 wk	11,12		0,31	MD	0,94	CI (95%)	(-0.93, 2.81)
			grade of union		Controle			12,05						
Salem ⁴⁷	2014		Bone density	factor callus /	LIPUS	I:12		0,49 ± 0,14				14	x	
			distraction phase	fibula	Controle	C:9	x	0,42 ± 0,09	x					
			Bone density increase - consolidation phase	per dag	LIPUS	I:12	x	0,19 ± 0,12	x			CI (95%)	0.64 (-0.25, 1.53)*	
					Controle	C:9		0,12 ± 0,08						
			Collective increase in radiographic bone densitiy	per dag	LIPUS	I:12	x	0,28 ± 0,12	x			33	CI (95%)	0.66 (-0.23, 1.55)*
			Controle	C:9		0,21 ± 0,07								
Adie ⁴⁸	2011		Healing index	dg	LIPUS	I:12	x	33	x			27	x	
			days / 1 cm of new formation		Controle	C:9		45						
			Radiographic union	n	PMFT	I:106	3 mnd	23	0,57	RR	1,24	CI (95%)	(0.60, 2.56)	
					Controle	C:112		19						
			Radiographic union	n	PMFT	I:106	6 mnd	66	0,57	RR	0,92	CI (95%)	(0.70, 1.22)	
					Controle	C:112		71						
Leung ⁵²	2004		Radiographic healing	wk	LIPUS	I:15	x	6,5 ± 1,8	<0,05	x	CI (95%)	-0.22 (-0.96, 0.53)*		
			First callus		Controle	C:13		9,5 ± 2,2		x				
			Radiographic healing	wk	LIPUS	I:15	x	8,5 ± 2,1	<0,05	x	CI (95%)	-1.55 (-2.42, -0.69)*		
			Second callus		Controle	C:13		12,5 ± 2,9		x				
			Radiographic healing	wk	LIPUS	I:15	x	11,5 ± 3	<0,05	x	CI (95%)	-2.22 (-3.20, -1.25)*		
			Third callus		Controle	C:13	x	20 ± 4,4		x				

Emami ⁵⁴	1999	Vers	First visible callus visible radiologist	dg	LIPUS I:15 Controle C:17	x	40 ± 3 37 ± 3	0,44		CI (95%)	0.97 (0.24, 1.71)*
			First visible callus visible orthopaedic surgeon	dg	LIPUS I:15 Controle C:17	x	37 ± 3 33 ± 3	0,20		CI (95%)	1.30 (0.53, 2.07)*
			Radiographic healing 3 or 4 cortices bridged-radiolc	dg	LIPUS I:15 Controle C:17	x	155 ± 22 125 ± 11	0,76	MW p=0,33	CI (95%)	1.72 (0.89, 2.54)*
			Radiographic healing 3 or 4 cortices bridged-orthop	dg	LIPUS I:15 Controle C:17	x	128 ± 13 114 ± 9	0,4	MW	CI (95%)	1.24 (0.47, 2.00)*
Cook ⁵⁵	1997		Radiological healing non - smoker	dg	LIPUS I:24 Controle C:15	x	89 ± 4,6 119 ± 11,6	0,01		CI (95%)	-3.67 (-4.75, -2.60)*
			Radiological smoker	dg	LIPUS I:7 Controle C:14	x	95 ± 6,1 175 ± 27	0,006		CI (95%)	-3.40 (-4.86, -1.94)*
Heckman ⁵⁶	1994		Radiological healing first cortex bridged	dg	LIPUS I:33 Controle C:34	x	80 ± 3,9 92 ± 10	0,1	KW 0,5	CI (95%)	-1.55 (-2.10, -1.00)*
			Radiological healing two cortex bridged	dg	LIPUS I:33 Controle C:34	x	86 ± 3,9 116 ± 13,1	0,02	KW 0,05	CI (95%)	-3.05 (-3.76, -2.33)*
			Radiological healing three cortex bridged	dg	LIPUS I:33 Controle C:34	x	89 ± 3,7 148 ± 13,2	0,0001	KW 0,0001	CI (95%)	-5.98 (-7.12, -4.83)*
			Radiological healing four cortex bridged	dg	LIPUS I:33 Controle C:34	x	114 ± 7,5 182 ± 15,8	0,0002	KW 0,0001	CI (95%)	-5.41 (-6.47, -4.35)*
Mammi ⁵⁷	1993		Radiographic union grade 1	n	PMFT I:18 Controle C:19	6 mnd	3 6	<0,04		x	
			Radiographic union grade 2	n	PMFT I:18 Controle C:19	6 mnd	2 8			x	
			Radiographic union grade 3	n	PMFT I:18 Controle C:19	6 mnd	5 2			x	
			Radiographic union grade 4 - complete union	n	PMFT I:18 Controle C:19	6 mnd	8 3			x	
			Radiographic union grade 3 or 4	%	PMFT I:18 Controle C:19	6 mnd	72,2 26,3	<0,006		3 2,1	

Schofer ⁴⁹	2010	Delayed	Bone mineral density (BMD)		HUs	LIPUS	I:51	16 wk		0,004	MD	1,35	CI (95%)	(1.10,1.65)
			Bone mineral density (BMD)		HUs	LIPUS	I:51	16 wk	0,87 ± 0,67	0,014	ES	0,53	CI (95%)	(0.09, 0.97)
			Mean changes			Controle	C:50		0,57 ± 0,38					
			Adjusted difference in mean cl		HUs				122,4	0,007			CI (95%)	(42.1, 202.7)
			Adjusted mean improvement in						1,34	0,002			CI (95%)	(1.14, 1.57)
			Gap area		mm ²	LIPUS	I:51	16 wk	-0,131 ± 0,072	0,034	ES	-0,47	CI (95%)	(-0.91, -0.03)
						Controle	C:50		-0,097 ± 0,070					
			Adjusted difference in log mean changes						0,974	0,014			CI (95%)	(0.956, 0.993)
			Adjusted mean improvement in gap size						-0,457	0,03			CI (95%)	(-0.864, -0.049)
Simonis ⁵³	2003		Radiologic healing		%	PMFT	I:18	6 mnd	89	0,02	OR	8,0	CI (95%)	(1.5, 4.1)
						Controle	C:16		50					
Sharrard ⁵⁸	1990		Radiologic healing - full union		% van n	PMFT		12 wk	15	0,002		x		x
						Controle			0					
			Radiologic healing - probable union		% van n	PMFT		12 wk	10			x		x
						Controle			4					
			Radiologic healing - progress to union		% van n	PMFT		12 wk	25	0,002		x		x
						Controle			4					
			Radiologic healing - no progress		% van n	PMFT		12 wk	50			x		x
						Controle			92					

* : Waardes zijn berekend door auteur aan de hand van geëxtraheerde data.

 : Waardes gearceerd met deze kleur zijn statistisch significant, p < 0,05.

Afkortingen:

BMD Bone mineral density

C Controle groep

CI Confidence interval

CI Confidence interval

cm Centimeter

dg Dagen

ES Effect size

HR Hazard ratio

HUI-3 Health Utilities Index Mark 3

HUs Hounsfield units

I Interventie groep

KW Kruskal Wallis toets

LIPUS Low-intensity pulsed ultrasound

LLLT Low Level Laser therapie

MD Mean difference

mg Miligram

mnd Maanden

MW Mann-Whitney toets

n Aantal personen

OR Odds ratio

PCS Physical component summary

PMFT Pulsed Magnetic Field therapie

RR Risk Ratio

RUST Radiographic union scale for tibial fractures

SD Standaard deviatie

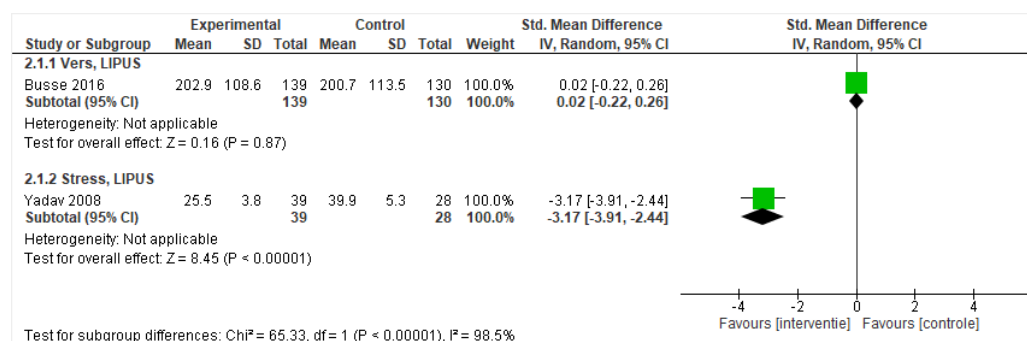
SF-36 short form-36

VAS Visueel analoge schaal

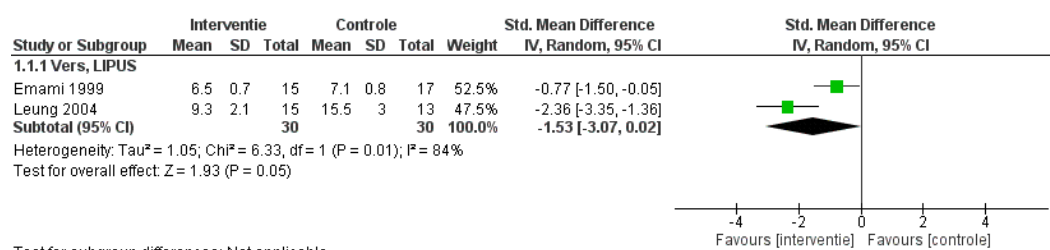
wk Weken

Figuur 2 Forest-plot

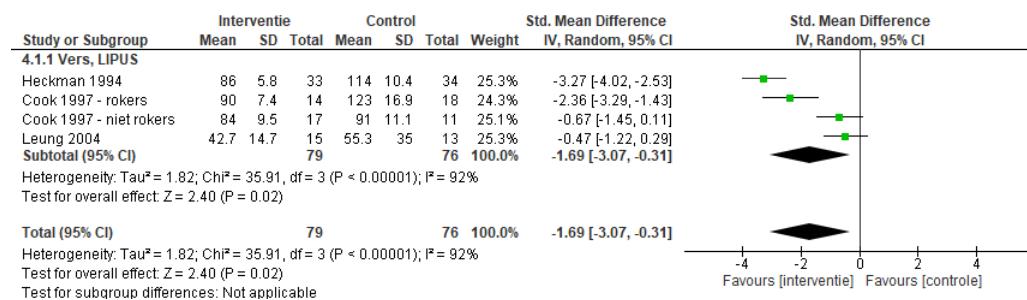
Forest-plot vergelijking – a - Terugkeer naar werk (dagen)



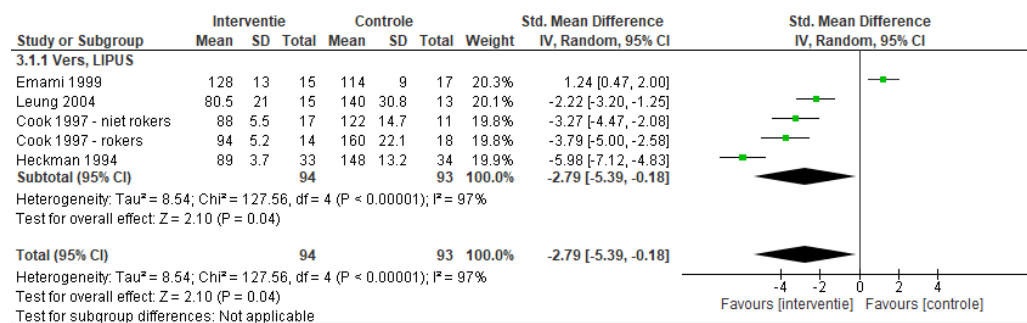
Forest-plot vergelijking – b - Time to full weight-bearing (weken)



Forest-plot vergelijking – c - Verdwijnen van pijn en gevoeligheid op locatie fractuur (dagen)



Forest-plot vergelijking – d - Radiologische consolidatie; derde cortex overbrugd (dagen)



Tabel 4 **Bijeffecten interventie**

Studie	Jaar	Bijeffecten
Busse ⁴⁴	2016	No site investigators reported adverse effects associated with the study treatment, LIPUS.
Busse ⁴⁵	2014	No site investigators reported adverse effects associated with the study treatment, LIPUS.
Nesioonpour ⁴⁶	2014	No adverse events related to the use of LLLT were reported.
Salem ⁴⁷	2014	No adverse events related to the use of LIPUS were reported.
Adie ⁴⁸	2011	One patient in the placebo group died within the first twelve months of follow-up because of lung carcinoma. No adverse events related to the use of PMFT device were reported.
Schofer ⁴⁹	2010	There were no device-related adverse events in this study group, LIPUS.
Yadav ⁵⁰	2008	No adverse events related to the use of LIPUS were reported.
Chauhan ⁵¹	2006	No adverse events related to the use of LLLT were reported.
Leung ⁵²	2004	Four patients complained of mild swelling and erythema on the application site after treatment with LIPUS for 2 weeks. The symptoms disappeared after reassurance and the treatment was not interrupted.
Simonis ⁵³	2003	No adverse events related to the use of PMFT were reported.
Emami ⁵⁴	1999	No adverse events related to the use of LIPUS were reported.
Cook ⁵⁵	1997	No adverse events related to the use of LIPUS were reported.
Heckman ⁵⁶	1994	No adverse events related to the use of LIPUS were reported.
Mammi ⁵⁷	1993	No adverse events related to the use of PMFT were reported.
Sharrard ⁵⁸	1990	No adverse events related to the use of PMFT were reported.

Afkortingen:

LIPUS Low-intensity pulsed ultrasound

LLLT Low Level Laser therapie

PMFT Pulsed Magnetic Field therapie

Bijlage 1 **Lijst met afkortingen en begrippen**

Afkortingen

<i>Afkortingen</i>	<i>Omschrijving</i>
ANOVA	Analysis of variance
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AP	Anteroposterior
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	Adenosinetrifosfaat
BD	Bart Damen - 1e beoordelaar
BMD	Bone mineral density
BSI	Bone stress injury
C	Comparison group
CA	Carolien Antonius - 2e beoordelaar
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan
CI	Confidence interval
cm	Centimeter
CT	Computertomografie
ES	Effect size
ESTIM	Electrical stimulators
ESWT	Extracorporeal Shock Wave therapie
FDA	Food and Drug Administration USA
HIU-III	Health Utilities Index-III
HR	Hazard ratio
HUs	Hounsfield units
I	Intervention group
IGF	Insulin-like growth factor
K	Cohen Kappa
KW	Kruskal Wallis toets
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LEFS	Lower Extremity Functional Scale
LIPUS	Low-intensity pulsed ultrasound
LLLT	Low Level Laser therapie
MD	Mean difference
MeSH	Medical subject headings
MHz	Megahertz
MRI	Magnetic resonance imaging,
MTSS	Medial tibial stress syndrome
MW	Mann-Whitney toets
n	Aantal personen of onderzoeken
NUSS	Non-union scoring system
OR	Odds Ratio

ORIF	Open reduction, internal fixation
OTA	Orthopaedic Trauma Association
PCS	Physical Component Summary
PEDro	Physiotherapy Evidence Database
PEMF	Pulsed Magnetic Field therapie
PMFT	Pulsed Magnetic Field therapie
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PSN	Food and Drug Administration USA
pte	Patiënt
PTJ	Physical Therapy Journal
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk Ratio
RUST	Radiographic Union Scale for Tibial Fractures
SAFHS	Sonic Accelerated Fracture Healing System
SD	Standaard deviatie
SDC	Supplemental digital content
SF-36	Short form-36
SMD	Standard mean difference
SMFA	Short Musculoskeletal Function Assessment
TGF- β	Transforming growth factor beta
TRUST	Trial to Re-evaluate Ultrasound in the Treatment of Tibial Fractures
Tx	Treatment / behandeling
VAS	Visueel analoge schaal
W/cm ²	Watts per cm ²
wks	Weken

Definities

Definities	Omschrijving
Adenosinetrifosfaat, ATP	Een ribonucleotide dat in de celstofwisseling een sleutelrol vervult als drager van chemische energie.,
Angiogenese	De vorming van nieuwe bloedvaten vanuit bestaande bloedvaten
AO/OTA Fracture and Dislocation Classification	Classificatie voor het beoordelen van de ernst van fracturen
Callus vorming	De natuurlijke manier, waarop een breuk in een bot weer dichtgroeit
Centraal Begeleidings Orgaan	Het Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO) is een Nederlands kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg wat is op te houden bestaan in 2015
Clinical healing	Level of fracture healing determined through clinical examination (e.g. pain/tenderness at site, ability to weight-bear, scoring on function scales)
Cohen Kappa	Waarde die interbeoordelingsbeoordelaarsbetrouwbaarheid aan geeft
Continue data	Informatie die kan worden gemeten op een continuüm of schaal
CT-scan	Een tomografische onderzoeksmethode van het menselijk lichaam met behulp van röntgen.
Dealyed-union	Als de delen van een fractuur over een periode langer dan vier maanden maar korter dan zes maanden niet vastgegroeid zijn, is er sprake van vertraagde botheling of delayed union. Definitie kan verschillen in duur periode en is afhankelijk van locatie fractuur en onderzoek.
Dichotome data	Kansvariabele of uitkomst met slechts 2 mogelijke uitkomsten of waarden.
Distaal	Is een term uit de anatomie. Het lichaamsonderdeel ligt verder van het centrum van het lichaam af dan een ander lichaamsonderdeel.
Distractie osteogenese	Verlengen van het bot
DNA-synthese	De vorming van DNA (desoxyribose nucleïnezuur).
EBI bone healing	Botgroeistimulator gebaseerd op PMFT
Endogeen	Van binnen uit.
Endolaser Machine 476	Apparaat om LLLT te kunnen geven
ESWT	Extracorporeal Shock Wave therapie; Een behandeltechniek waarbij patiënten worden blootgesteld aan krachtige mechanische golfimpulsen die door middel van een behandelkop gefocuseerd worden zodanig dat ze op een vrij nauwkeurig te bepalen plaats in het lichaam een mechanisch effect sorteren.

Exogen	Botgroeistimulator gebaseerd op LIPUS
FDA	Het agentschap van de federale overheid van de Verenigde Staten, dat de kwaliteit van het voedsel en de medicijnen in brede zin controleert. Het controleert ook de behandeling van bloed, medische producten en cosmetica.
Forest plot	Een grafische weergave van de resultaten van verschillende studies die in een meta-analyse zijn geïnccludeerd.
Fractuur	Botbreuk
GaALPInP	Apparaat om LLLT te kunnen geven
Gustilo type I-IIIB	Graderingssysteem voor open tibiafractuur
IGEA stimulator	Botgroeistimulator gebaseerd op PMFT
Klinische consolidatie	Wanneer de callus zo stevig is dat er geen beweging meer mogelijk is tussen de delen van de fractuurdelen
LIPUS	Low-intensity pulsed ultrasound therapie; Akoestische geluidsgolf die micromechanische druk levert op de botbreukzijde. Deze druk heeft tot gevolg dat botcellen sneller en meer calciumionen opnemen en de starheid van het calcium toeneemt
LLLT	Low Level Laser therapie; Stimuleert het regenererend vermogen van het lichaam door middel van lokaal toegepast laserstralen
Mechanotransductie	Proces waarbij cellen krachten registreren die er op uitgeoefend worden en passen zich daaraan aan
Mineralisatie	De vorming van mineralen
Mitochondriën	Een celorganel, dat functioneert als energieomzetter
MRI	Magnetic resonance imaging; benaming van een medisch apparaat voor beeldvorming met behulp van magnetische resonantie van het binnenste van het lichaam, zonder dat dit daarvoor hoeft te worden geopend
Non-union	Wanneer er na zes maanden geen sprake is van consolidatie, dat wil zeggen vastgroeiing, tussen de twee of meer delen van een fractuur, is er sprake van non-union. Definitie kan verschillen in duur periode en is afhankelijk van locatie fractuur en onderzoek
Osteoblasten	Een cel die botweefsel opbouwt door osteoïd en mineraliserende enzymen af te scheiden in de extracellulaire matrix, ze zorgen voor de verkalking van deze matrix, de ossificatie. Daarnaast scheiden ze ook regulerende stoffen af die de osteoclast-functie controleren. Osteoblasten die in het beenweefsel ingebouwd raken, worden osteocyten.
Osteoclasten	Cellen die botweefsel afbreken. De periode dat de osteoclasten het bot oplossen, wordt osteolyse genoemd

Osteotomie	Een orthopedisch chirurgische ingreep waarbij een stuk bot wordt doorgenomen
PCS score of the SF-36	The SF-36 is a widely accepted, well validated functional status measure. It is a self-administered, 36-item questionnaire that measures health-related quality of life in eight domains. Each domain is scored
Permeabiliteit	De materiaaleigenschap van vaste stoffen om andere stoffen door te laten
Piëzo elektrisch effect	Het verschijnsel dat kristallen van bepaalde materialen onder invloed van druk, bijvoorbeeld door buiging, een elektrische spanning produceren en andersom
PMFT	Pulsed Magnetic Field therapie; PMFT therapie maakt gebruik van een pulserend magnetisch veld waardoor het elektrisch veld rondom cellen beïnvloed worden. Je kan dit vergelijken met de zelfde elektrische prikkel die ontstaat bij belasting van botten. Het bot heeft deze prikkel nodig om te bepalen waar bot bijgemaakt moet worden (osteoblasten) of waar bot moet worden afgebroken (osteoclasten). Hierdoor ontstaat de juiste groei en sterkte van het bot. PMFT therapie is non invasief en gaat diep door alle weefsels heen.
Proliferatie	De ontwikkeling van een cel
Radiological healing	Measured in this body of literature as healing of three of the four cortices within the bony callus, examined on an orthogonal radiograph
Radius	Spaakbeen
RefWorks	Referentie beheersysteem
RevMan	Een programma van Cochrane waarmee je wetenschappelijke reviews kunt maken en onderhouden
Röntgen foto	Is een foto of digitale opname gemaakt met behulp van röntgenstraling
RUST	The Radiographic Union Scale for Tibial Fractures (RUST) system assigns a score to a given set of anteroposterior and lateral radiographs based on the assessment of healing at each of the four cortices visible on these projections (medial and lateral cortices on the anteroposterior X-ray, anterior and posterior cortices on the lateral X-ray)
SAFHS	Sonic Accelerated Fracture Healing System, botgroeistimulator gebaseerd op LIPUS
Tibia	Scheenbeen
Tscherne grade 0-3	Graderingssysteem voor gesloten tibiafractuur
Valgiserende	Naar het centrum toe brengen van het gewricht

Bijlage 2 Gradering tibiafractuur

Classificatie of type-indeling fracturen

Gustilo (open fractuur)

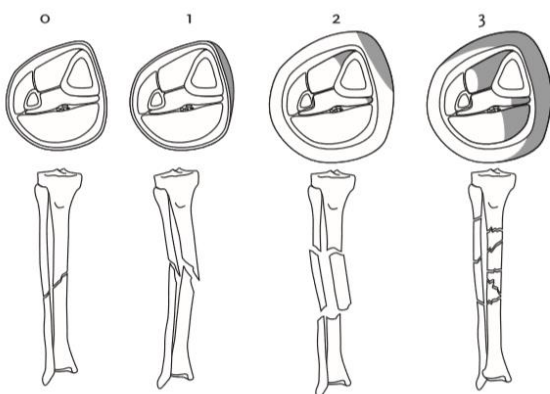
Classificatie van de mate van complicatie volgens Gustilo

- Gustilo 1: botfragment perforereert de huid met een scherpe wond tot 2 cm.
- Gustilo 2: wond tot 5 cm met gecontusioneerde randen veroorzaakt door van buitenaf inwerkend geweld.
- Gustilo 3a: wond groter dan 5 cm met gede vitaliseerde en ondermijnde randen.
- Gustilo 3b: 3a met verlies van spierweefsel en huid; het bot is ontdaan van periost en kan zonder kunstgrepen niet bedekt worden met vitaal weefsel.
- Gustilo 3c: 3a of 3b met begeleidend vaat- en/of zenuwletsel.

Tscherne (gesloten fractuur)

Ook indien bij een fractuur geen uitwendige wonden zichtbaar zijn, kunnen de weke delen ernstig beschadigd zijn.

- Tscherne/Oestern 0: onbetekenend letsel van weke delen; meestal bij een indirect trauma, bijvoorbeeld bij een spiraalfractuur van het onderbeen.
- Tscherne/Oestern 1: lokale schaafwond met contusie door druk van binnenuit; treedt op bij een enkelvoudige fractuur met beperkte dislocatie.
- Tscherne/Oestern 2: diepe, gecontamineerde schaafwond, huid- en spiercontusie; door direct inwerkend geweld bij een meervoudige fractuur.
- Tscherne/Oestern 3: uitgebreide contusie van de huid, subcutaan decollement en spierletsel, eventueel vaat- en/of zenuwletsel; treedt op bij een sterk comminutieve (verbrijzelings)fractuur.

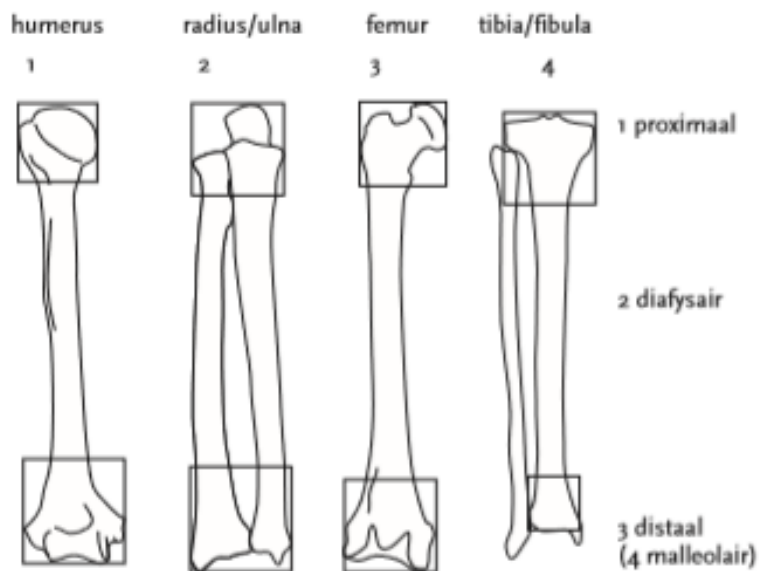


Figuur 1-2 Relatie tussen gesloten weke-delenletsel en fractuurtype volgens Tscherne en Oestern

AO-classificatie van fracturen van de lange pijpbeenderen

De ao-codering bestaat uit twee cijfers, een letter en weer twee cijfers.

- Het eerste cijfer betreft het bot:
 - 1 humerus
 - 2 radius/ulna
 - 3 femur
 - 4 tibia/fibula
- Het tweede cijfer betreft het botsegment:
 - 1 proximale epi- of metafyse
 - 2 diafyse
 - 3 distale epi- of metafyse
 - 4 malleoli
- De letter geeft het type en de ernst van de fractuur aan. Voor diafysaire fracturen betekent dat:
 - A enkelvoudig
 - B met los fragment
 - C comminutief



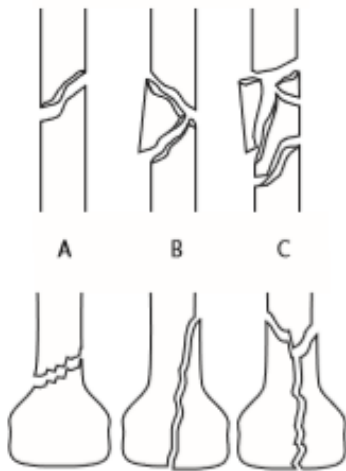
Figuur 1-5 AO-codering van botsegmenten

Voor meta- of epifysaire fracturen geldt:

A extra-articulair,

B unicondylair = partieel intra-articulair

C diacondylair = compleet intra-articulair



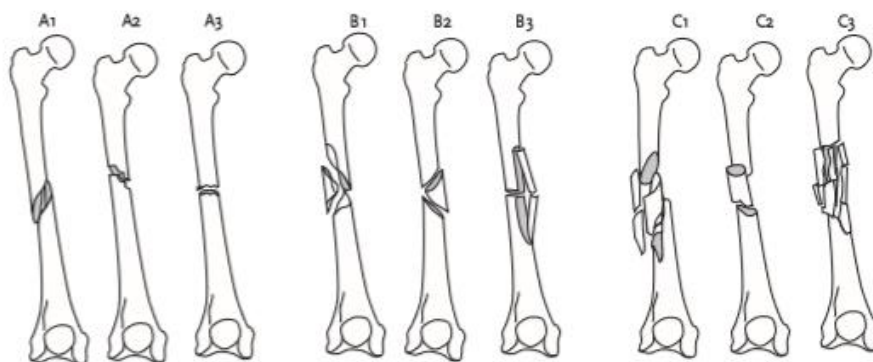
Figuur 1-6 AO-codering van fractuurtypen

Voor diafysaire fracturen geldt:

- De laatste twee cijfers (1, 2, 3) geven de ernst, respectievelijk het niveau van de fractuur aan.

Voor epi-of metafysaire fracturen geldt:

- De laatste twee cijfers hebben beide betrekking op de ernst van de fractuur.



Figuur 1-7A AO-classificatie van femordiafysefracturen



Figuur 1-7B AO-classificatie van distale femurfracturen

Referentie

Brink PRG, Klasen HJ, Lange Sd, et al. Letsels van het steun- en bewegingsapparaat. In: Vol 1. ; 2000:26.

Bijlage 3 Zoekwoorden en string MeSH termen

Search terms (MeSH):	Pubmed	Includes:
	Tibial Fractures	
	Ultrasonic waves	LIPUS
	Low-Level Light Therapy	
	High-Energy Shock Waves	
	Magnetic Field Therapy	

Pubmed, string MeSH term				
Tibial Fractures	Ultrasonic Waves	Low-Level Light Therapy	High-Energy Shock Waves	Magnetic Field Therapy
Tree Number(s): C26.404.875, C26.558.857	Tree Number(s): G01.750.770.776.891	Tree Number(s): E02.594.540, E02.774.500	Tree Number(s): G01.750.770.776.891.500	Tree Number(s): E02.621
MeSH Unique ID: D013978	MeSH Unique ID: D000069453	MeSH Unique ID: D028022	MeSH Unique ID: D019220	MeSH Unique ID: D055909
Entry Terms:	Entry Terms:	Entry Terms:	Entry Terms:	Entry Terms:
Fracture, Tibial	Ultrasonic Wave	Light Therapies, Low-Level	HESW	Field Therapies, Magnetic
Fractures, Tibial	Wave, Ultrasonic	Light Therapy, Low-Level	High Energy Shock Waves	Field Therapy, Magnetic
Tibial Fracture	Waves, Ultrasonic	Low Level Light Therapy	Shock Waves, High-Energy	Magnetic Field Therapies
Segond Fracture	Ultrasonic Vibration	Low-Level Light Therapies	High-Energy Shock Wave	Therapies, Magnetic Field
Fracture, Segond	Ultrasonic Vibrations	Therapies, Low-Level Light	Shock Wave, High-Energy	Therapy, Magnetic Field
Toddler's Fracture	Vibration, Ultrasonic	Therapy, Low-Level Light	Shock Waves, High Energy	Magnetic Stimulation
Fracture, Toddler's	Vibrations, Ultrasonic	Photobiomodulation Therapy	Wave, High-Energy Shock	Therapy
Toddler Fracture	Ultrasound Radiation	Photobiomodulation	Waves, High-Energy Shock	Magnetic Stimulation
Toddlers Fracture	Radiation, Ultrasound	Therapies	Shock Waves, Ultrasonic	Therapies
		Photobiomodulation		Stimulation Therapies,
				Magnetic
				Stimulation Therapy,
				Magnetic

Tillaux Fracture	Ultrasound Waves	Therapy, Photobiomodulation	Shock Wave, Ultrasonic	Therapies, Magnetic Stimulation
Fracture, Tillaux	Ultrasound Wave	LLLT	Ultrasonic Shock Wave	Therapy, Magnetic Stimulation
All MeSH Categories	Wave, Ultrasound	Laser Therapy, Low-Level	Ultrasonic Shock Waves	See Also:
Diseases Category	Waves, Ultrasound	Laser Therapies, Low-Level	Wave, Ultrasonic Shock	
Wounds and Injuries	Pulsed Ultrasound	Laser Therapy, Low Level	Waves, Ultrasonic Shock	
Fractures, Bone	Pulsed Ultrasounds	Low-Level Laser Therapies	Shockwaves, Ultrasonic	Electric Stimulation Therapy
Tibial Fractures	Ultrasound, Pulsed	Laser Irradiation, Low-Power	Shockwave, Ultrasonic	Magnets
	Ultrasounds, Pulsed	Irradiation, Low-Power Laser	Ultrasonic Shockwave	
	Low Intensity Pulsed	Laser Irradiation, Low Power	Ultrasonic Shockwaves	All MeSH Categories
	Ultrasound			Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Category
All MeSH Categories	LIPUS	Low-Power Laser Therapy		Therapeutics
Diseases Category	Low-Intensity Pulsed	Low Power Laser Therapy	Previous Indexing:	
	Ultrasound (LIPUS)			
Wounds and Injuries	Low Intensity Pulsed	Laser Therapy, Low-Power		Magnetic Field Therapy
	Ultrasound (LIPUS)			
Leg Injuries	Low-Intensity Pulsed	Laser Therapies, Low-Power	Lithotripsy (1993-1996)	Transcranial Magnetic Stimulation
	Ultrasounds (LIPUS)			
Tibial Fractures	Pulsed Ultrasound, Low-	Laser Therapy, Low Power		
	Intensity (LIPUS)			
	Pulsed Ultrasounds, Low-	Low-Power Laser Therapies	See Also:	
	Intensity (LIPUS)			
	Ultrasound, Low-Intensity	Low-Level Laser Therapy		
	Pulsed (LIPUS)			
	Ultrasounds, Low-Intensity	Low Level Laser Therapy	Lithotripsy	
	Pulsed (LIPUS)			
	Low Intensity Pulsed	Low-Power Laser Irradiation	Sonication	
	Ultrasound Radiation	Low Power Laser Irradiation	Phonophoresis	
		Laser Biostimulation		
	Previous Indexing:			

Sound (1969-2015)	Biostimulation, Laser	All MeSH Categories
Ultrasonic Therapy (1969-2015)	Laser Phototherapy	Phenomena and Processes Category
Ultrasonics (1966-2015)	Phototherapy, Laser	Physical Phenomena
Ultrasonography (1963-2015)	Previous Indexing:	Radiation
See Also:	Lasers/therapeutic use (1983-2001)	Radiation, Nonionizing Sound
	specific disease/radiotherapy (1985-2001)	Ultrasonic Waves
Ultrasonics		High-Energy Shock Waves
All MeSH Categories	All MeSH Categories	
Phenomena and Processes Category	Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Category	
Physical Phenomena	Therapeutics	
Radiation	Laser Therapy	
Radiation, Nonionizing Sound	Low-Level Light Therapy	
Ultrasonic Waves	All MeSH Categories	
High-Energy Shock Waves	Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Category	
	Therapeutics	
	Phototherapy	
	Low-Level Light Therapy	

Bijlage 4 Inclusie en exclusie criteria

Inclusie criteria:		
P	Deelnemers	Tibiafractuur, zowel vers, delayed als stressfractuur.
		16 jaar en ouder ivm volwassen skelet
I	Interventie:	Fysische technieken, waaronder LIPUS, PMFT, ESWT en LLT
C	Comparison:	Geen restricties
O	Outcome:	Primair gericht op functioneel herstel en pijn. Functioneel herstel, geïnccludeerd maar niet beperkt tot: vragenlijsten (HUI-III, SF-36 PCS), time out of work / return to work without limitations, , time return to activity, weight-bearing, Pijn, geïnccludeerd maar niet beperkt tot: Schaal (VAS, NPRS), vragenlijst, bevraagd.
		Secundair gericht op radiologisch herstel. Radiologisch herstel, geïnccludeerd maar niet beperkt tot: radiologische genezing obv röntgen beelden. (graderingssystemen?), grootte oedemateus gebied op röntgen, botdichtheid obv röntgen beelden (BMD), percentage van fracturen met volledig herstel, afstand tussen de botdelen, veranderingen botplasma)
		Bij effecten van de interventie
S	Design:	Artikelen met level I, II of III aan bewijs. Dit includeert: I: Randomized Controlled Trials (RCTs) II: Two groups, nonrandomized studies (e.g. cohort, case -control) III: One group, nonrandomized (e.g. before and after, pretest and posttest)
	Land / ras:	geen restricties
	Taal:	Engels, Nederlands of Duits
Exclusie criteria:		
	Design:	Reviews en artikelen met level IV of V aan bewijs. Dit excludeert: IV: single-subject design, case series V: Case reports and expert opinion that include narrative literature reviews and consensus statements.
	Taal:	Andere talen dan Engels, Nederlands of Duits

Bijlage 5 Kwaliteitscriteria (level of evidence, PEDro, Cochrane bias tool)

Level of evidence

Levels of evidence	
Level I	systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials
Level II	two groups, nonrandomized studies (eg cohort, case-control)
Level III	One group, nonrandomized (eg before and after, pretest and posttest)
Level IV	Descriptive studies that include analysis of outcomes (single-subject design, case series)
Level V	Case reports and expert opinion that include narrative literature reviews and consensus statements

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72

PEDro score

Aanvullende informatie:

- <https://www.pedro.org.au/english/downloads/pedro-scale/>

Cochrane bias tool

- selection bias; Random sequence generation
- selection bias; Allocation concealment
- blinding researcher, pte
- Attrition bias; Incomplete outcome data
- Reporting bias; Selective reporting
- other bias

Hoofdstuk 8, Cochrane handbook

Table 8.4.a: A common classification scheme for bias

Type of bias	Description	Relevant domains in the Collaboration's 'Risk of bias' tool
Selection bias.	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	• Sequence generation. • Allocation concealment.
Performance bias.	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	• Blinding of participants and personnel. • Other potential threats to validity.
Detection bias.	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	• Blinding of outcome assessment. • Other potential threats to validity.
Attrition bias.	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	• Incomplete outcome data
Reporting bias.	Systematic differences between reported and unreported findings.	• Selective outcome reporting (see also Chapter 10).

Bijlage 6 Zoektocht literatuur

Total of records identified	number of unic records
175	122

		Search terms					Result of search		
Search database	No	Search term 1	Boolean	Search term 2	Limitations	Date	Number of search results (n)	Number of new articles (n)	Where in list articles
Pubmed									
Pubmed	1	Mesh Tibial fractures	AND	Mesh Ultrasonic waves	all fields	6-2-2018	25	25	1 till 25
	2	Mesh Tibial fractures	AND	LIPUS	all fields	6-2-2018	44	19	26 till 44
	3	Mesh Tibial fractures	AND	Mesh magnetic field therapy	all fields	6-2-2018	28	28	45 till 72
	4	Mesh Tibial fractures	AND	Mesh Low-Level Light Therapy	all fields	6-2-2018	23	23	73 till 95
	5	Mesh Tibial fractures	AND	Mesh High-Energy Shock Waves	NOT rat NOT dogs	6-2-2018	10	0	
CENTRAL Cochrane Central Register of Controlled Trials									
CENTRAL	1	Fracture tibial	AND	LIPUS	search all tekst	6-2-2018	14	2	96-97
	2	Fracture tibial	AND	Magnetic field therapy	search all tekst	6-2-2018	5	0	
	3	Fracture tibial	AND	Low-level light therapy	search all tekst	6-2-2018	0	0	
	4	Fracture tibial	AND	High-Energy Shock Waves	search all tekst	6-2-2018	1	0	
Google Scholar, cited by included studies									
	1						13	13	98 till 110
Hand search of references included studies									
	1						9	9	111 till 119
Google Scholar, cited by included studies									
	2						2	2	120-121

aantal resultaten
aantal unieke resultaten

175

122

Bijlage 7 Referenties geïnccludeerde studies

1. Adie S, Harris IA, Naylor JM, et al. Pulsed electromagnetic field stimulation for acute tibial shaft fractures: A multicenter, double-blind, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(17):1569-1576. doi: 10.2106/JBJS.J.00869 [doi].
2. Busse JW, Bhandari M, Einhorn TA, et al. Trial to re-evaluate ultrasound in the treatment of tibial fractures (TRUST): A multicenter randomized pilot study. *Trials.* 2014;15(1):206.
3. Busse JW, Bhandari M, Einhorn TA, et al. Re-evaluation of low intensity pulsed ultrasound in treatment of tibial fractures (TRUST): Randomized clinical trial. *BMJ.* 2016;355:i5351.
4. Chauhan A, Sarin P. Low level laser therapy in treatment of stress fractures tibia: A prospective randomized trial. *Med J Armed Forces India.* 2006;62(1):27-29. doi: 10.1016/S0377-1237(06)80148-6 [doi].
5. Cook SD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Heckman JD, Kristiansen TK. Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke. *Clin Orthop.* 1997;337:198-207.
6. Emami A, Petrén-Mallmin M, Larsson S. No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures. *J Orthop Trauma.* 1999;13(4):252-257.
7. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *JBJS.* 1994;76(1):26-34.
8. Leung K, Lee W, Tsui H, Liu PP, Cheung W. Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(3):389-395.
9. Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC. The electrical stimulation of tibial osteotomies double-blind study. *Clin Orthop.* 1993;288:246-253.

10. Nesioonpour S, Mokmeli S, Vojdani S, et al. The effect of low-level laser on postoperative pain after tibial fracture surgery: A double-blind controlled randomized clinical trial. *Anesth Pain Med*. 2014;4(3):e17350. doi: 10.5812/aapm.17350 [doi].
11. Salem KH, Schmelz A. Low-intensity pulsed ultrasound shortens the treatment time in tibial distraction osteogenesis. *Int Orthop*. 2014;38(7):1477-1482.
12. Schofer MD, Block JE, Aigner J, Schmelz A. Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: Results of a randomized sham-controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2010;11(1):229.
13. Sharrard WJ. A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(3):347-355.
14. Simonis R, Parnell E, Ray P, Peacock J. Electrical treatment of tibial non-union: A prospective, randomised, double-blind trial. *Injury*. 2003;34(5):357-362.
15. Yadav YK, Salgotra KR, Banerjee A. Role of ultrasound therapy in the healing of tibial stress fractures. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(3):234-236. doi: 10.1016/S0377-1237(08)80101-3 [doi].

Bijlage 8 Referenties geëxcludeerde studies

1. Abdi S, Bayat M, Javadieh F, Mohsenifar Z, Rezaie F, Bayat M. The effects of helium-neon light therapy on healing of partial osteotomy of the tibia in streptozotocin induced diabetic rats. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(6):907-912.
2. Ahmed A, Islam K, Rahman M, Islam M, Rabbani K. Effect of electrical stimulation on the early phase of healing in induced fracture in rat tibiae. . 1987.
3. Aonuma H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Effects of combined therapy of alendronate and low-intensity pulsed ultrasound on metaphyseal bone repair after osteotomy in the proximal tibia of aged rats. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(3):232-239.
4. Assiotis A, Sachinis NP, Chalidis BE. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2012;7(1):24.
5. Bara T, Synder M. Nine-years experience with the use of shock waves for treatment of bone union disturbances. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2007;9(3):254-258. doi: 496878 [pii].
6. Barker A, Dixon R, Sharrard W, Sutcliffe M. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union: Interim results of a double-blind trial. *The lancet*. 1984;323(8384):994-996.
7. Barry M, Bowens A, Huang L. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for promoting fracture healing. . 2015.
8. Bassett C, Mitchell S, Gaston S. Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63:511-523.

9. Bayat M, Abdi S, Javadieh F, Mohsenifar Z, Rashid MR. The effects of low-level laser therapy on bone in diabetic and nondiabetic rats. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(5):703-708.
10. Biglari B, Yildirim TM, Swing T, Bruckner T, Danner W, Moghaddam A. Failed treatment of long bone nonunions with low intensity pulsed ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016;136(8):1121-1134.
11. Bone LB, Sucato D, Stegemann PM, Rohrbacher BJ. Displaced isolated fractures of the tibial shaft treated with either a cast or intramedullary nailing. an outcome analysis of matched pairs of patients. *JBJS*. 1997;79(9):1336-1341.
12. Bossini PS, Rennó ACM, Ribeiro DA, et al. Low level laser therapy (830 nm) improves bone repair in osteoporotic rats: Similar outcomes at two different dosages. *Exp Gerontol*. 2012;47(2):136-142.
13. Briteño-Vázquez M, Santillan-Díaz G, Gonzalez-Perez M, et al. Low power laser stimulation of the bone consolidation in tibial fractures of rats: A radiologic and histopathological analysis. *Lasers in medical science*. 2015;30(1):333-338.
14. Busse JW, Bhandari M, Sprague S, Johnson-Masotti AP, Gafni A. An economic analysis of management strategies for closed and open grade I tibial shaft fractures. *Acta orthopaedica*. 2005;76(5):705-712.
15. Busse JW, Kaur J, Mollon B, et al. Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b351. doi: 10.1136/bmj.b351 [doi].
16. Caullay JM, Mann TS. Pulsing electromagnetic fields in the treatment of non-union of fractures. *J R Coll Surg Edinb*. 1982;27(2):102-107.

17. de Andrade AR, Meireles A, Artifon EL, Brancalhão RMC, Ferreira JRL, Bertolini GRF. The effects of low-level laser therapy, 670 nm, on epiphyseal growth in rats. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
18. de Bartolomeo O, Albisetti W, Miyamoto R, Dhotar H, Rose D, Egol K. Letter to the editor. the treatment of tibial stress fractures in elite dancers. *Am J Sports Med*. 2010;38(4):NP1; author reply NP1. doi: 10.1177/0363546509358983 [doi].
19. De Haas WG, BEAUPR A, Cameron H, English E. The canadian experience with pulsed magnetic fields in the treatment of ununited tibial fractures. *Clin Orthop*. 1986;208:55-58.
20. Dunn AW, Rush GA,3rd. Electrical stimulation in treatment of delayed union and nonunion of fractures and osteotomies. *South Med J*. 1984;77(12):1530-1534.
21. Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J, Shawen S, Andersen RC, Schaden W. Extracorporeal shock wave therapy for nonunion of the tibia. *J Orthop Trauma*. 2010;24(3):133-141. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181b26470 [doi].
22. Fangel R, Bossini PS, Renno AC, et al. Biomechanical properties: Effects of low-level laser therapy and biosilicate on tibial bone defects in osteopenic rats. *Journal of applied biomaterials & functional materials*. 2014;12(3).
23. Fávaro-Pípi E, Feitosa SM, Ribeiro DA, et al. Comparative study of the effects of low-intensity pulsed ultrasound and low-level laser therapy on bone defects in tibias of rats. *Lasers in medical science*. 2010;25(5):727-732.
24. Favaro-Pipi E, Bossini P, de Oliveira P, et al. Low-intensity pulsed ultrasound produced an increase of osteogenic genes expression during the process of bone healing in rats. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(12):2057-2064. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.012 [doi].

25. Fontanesi G, Traina G, Gianceschi F, et al. Slow healing fractures: Can they be prevented? *Italian J Orthop Traumatol*. 1986;12(2):207-215.
26. Freedman LS. Pulsating electromagnetic fields in the treatment of delayed and non-union of fractures: Results from a district general hospital. *Injury*. 1985;16(5):315-317. doi: 0020-1383(85)90134-2 [pii].
27. Fridoni M, Farahani RM, Nejati H, et al. Evaluation of the effects of LLLT on biomechanical properties of tibial diaphysis in two rat models of experimental osteoporosis by a three point bending test. *Lasers in medical science*. 2015;30(3):1117-1125.
28. Gan TY, Kuah DE, Graham KS, Markson G. Low-intensity pulsed ultrasound in lower limb bone stress injuries: A randomized controlled trial. *Clin J Sport Med*. 2014;24(6):457-460. doi: 10.1097/JSM.0000000000000084 [doi].
29. Griffin XL, Costa ML, Parsons N, Smith N. Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. *status and date: New, published in*. 2011(4).
30. Griffin XL, Parsons N, Costa ML, Metcalfe D. Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults. *The Cochrane Library*. 2014.
31. Griffin XL, Smith N, Parsons N, Costa ML. Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults. *The Cochrane Library*. 2012.
32. Griffin XL. Low intensity pulsed ultrasound for fractures of the tibial shaft. *BMJ*. 2016;355:i5652. doi: 10.1136/bmj.i5652 [doi].

33. Gupta AK, Srivastava KP, Avasthi S. Pulsed electromagnetic stimulation in nonunion of tibial diaphyseal fractures. *Indian J Orthop*. 2009;43(2):156-160. doi: 10.4103/0019-5413.50850 [doi].
34. Haffner N, Antonic V, Smolen D, et al. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) ameliorates healing of tibial fracture non-union unresponsive to conventional therapy. *Injury*. 2016;47(7):1506-1513.
35. Hak DJ. Management of aseptic tibial nonunion. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(9):563-573.
36. Handolin L, Kiljunen V, Arnala I, et al. No long-term effects of ultrasound therapy on bioabsorbable screw-fixed lateral malleolar fracture. *Scandinavian journal of surgery*. 2005;94(3):239-242.
37. Handolin L, Kiljunen V, Arnala I, et al. Effect of ultrasound therapy on bone healing of lateral malleolar fractures of the ankle joint fixed with bioabsorbable screws. *Journal of Orthopaedic Science*. 2005;10(4):391-395.
38. Hannemann P, Göttgens KW, van Wely BJ, et al. Pulsed electromagnetic fields in the treatment of fresh scaphoid fractures. A multicenter, prospective, double blind, placebo controlled, randomized trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12(1):90.
39. Hantes ME, Mavrodontidis AN, Zalavras CG, Karantanas AH, Karachalios T, Malizos KN. Low-intensity transosseous ultrasound accelerates osteotomy healing in a sheep fracture model. *JBJS*. 2004;86(10):2275-2282.
40. Hegenscheid K, Puls R, Rosenberg C. Imaging strategies for knee injuries. *Radiologe*. 2012;52(11):980-986. doi: 10.1007/s00117-012-2411-3 [doi].

41. Herber S, Kreitner KF, Kalden P, Low R, Berger S, Thelen M. Low-field MRI of the ankle joint: Initial experience in children and adolescents using an open 0.2 T MR-system. *Rofo*. 2000;172(3):267-273. doi: 10.1055/s-2000-111 [doi].
42. Hsu RW, Tai C, Chen CY, Hsu W, Hsueh S. Enhancing mechanical strength during early fracture healing via shockwave treatment: An animal study. *Clin Biomech*. 2003;18(6):S33-S39.
43. Huang T, Tang C, Chen H, Fu W, Yang R. Low-Intensity pulsed Ultrasound-Promoted bone healing is not entirely cyclooxygenase 2 dependent. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2008;27(10):1415-1423.
44. Huang HM, Li XL, Tu SQ, Chen XF, Lu CC, Jiang LH. Effects of roughly focused extracorporeal shock waves therapy on the expressions of bone morphogenetic protein-2 and osteoprotegerin in osteoporotic fracture in rats. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(21):2567-2575. doi: 10.4103/0366-6999.192776 [doi].
45. Jingushi S, Mizuno K, Matsushita T, Itoman M. Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures. *Journal of Orthopaedic Science*. 2007;12(1):35-41.
46. Kinami Y, Noda T, Ozaki T. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound treatment for surgically managed fresh diaphyseal fractures of the lower extremity: Multi-center retrospective cohort study. *Journal of Orthopaedic Science*. 2013;18(3):410-418.
47. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCABE J, Frey JJ, Roe LR. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *JBJS*. 1997;79(7):961-973.
48. Le Vay D. Pulsed magnetic fields for tibial non-union... *The Lancet*. 1984;323(8389):1295.

49. Lirani-Galvão AP, Jorgetti V, Da Silva OL. Comparative study of how low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound affect bone repair in rats. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006;24(6):735-740.
50. Liu X, Lyon R, Meier HT, Thometz J, Haworth ST. Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomedicine and laser surgery*. 2007;25(6):487-494.
51. Lopes CB, Pacheco MT, Silveira L, Cangussu MCT, Pinheiro AL. The effect of the association of near infrared laser therapy, bone morphogenetic proteins, and guided bone regeneration on tibial fractures treated with internal rigid fixation: A raman spectroscopic study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2010;94(4):1257-1263.
52. Lou S, Lv H, Li Z, Zhang L, Tang P. The effects of low-intensity pulsed ultrasound on fresh fracture: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8181. doi: 10.1097/MD.00000000000008181 [doi].
53. Lu H, Yang Y, Zeng C, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on maturation of regenerate bone. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;34(10):984-990. doi: 1672-7347(2009)10-0984-07 [pii].
54. Lunt M. Theoretical model for investigating the magnetic and electric fields produced during pulsed magnetic field therapy for nonunion of the tibia. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 1985;23(4):293-300.
55. Lunt M. Magnetic and electric fields produced during pulsed-magnetic-field therapy for non-union of the tibia. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 1982;20(4):501-511.
56. Lynch A, MacAuley P. Treatment of bone non-union by electromagnetic therapy. *Ir J Med Sci*. 1985;154(4):153-155.

57. Määttä M, Moilanen P, Nicholson P, Cheng S, Timonen J, Jämsä T. Correlation of tibial low-frequency ultrasound velocity with femoral radiographic measurements and BMD in elderly women. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(6):903-911.
58. Magomedov AM, Gertsen GI, Fey S, Kuzub TA, Krinitskaya OF. Impact of radial shock-wave therapy of a low frequency on metabolic processes in the bone tissue in traumatic tibial defects in experiment. *Klin Khir*. 2016;(4)(4):64-66.
59. Mansjur KQ, Kuroda S, Izawa T, et al. The effectiveness of human parathyroid hormone and low-intensity pulsed ultrasound on the fracture healing in osteoporotic bones. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(8):2480-2488.
60. Matsumoto MA, Ferino RV, Monteleone GF, Ribeiro DA. Low-level laser therapy modulates cyclooxygenase-2 expression during bone repair in rats. *Lasers in medical science*. 2009;24(2):195-201.
61. Medalha CC, Santos, Ana Lúcia Yaeko Silva, de Oliveira Veronez S, Fernandes KR, Magri AMP, Renno ACM. Low level laser therapy accelerates bone healing in spinal cord injured rats. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2016;159:179-185.
62. Meskens MW, Stuyck JA, Mulier JC. Treatment of delayed union and nonunion of the tibia by pulsed electromagnetic fields. A retrospective follow-up. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst*. 1988;48(2):170-175.
63. Mollon B, da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M. Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(11):2322-2330. doi: 10.2106/JBJS.H.00111 [doi].
64. Moretti B, Notarnicola A, Garofalo R, et al. Shock waves in the treatment of stress fractures. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(6):1042-1049.

65. Mundi R, Petis S, Kaloty R, Shetty V, Bhandari M. Low-intensity pulsed ultrasound: Fracture healing. *Indian J Orthop*. 2009;43(2):132-140. doi: 10.4103/0019-5413.50847 [doi].
66. O'Connor B, Sharrard W. Pulsed magnetic field therapy for tibial non-union. *The Lancet*. 1984;324(8395):171-172.
67. Okada K, Miyakoshi N, Takahashi S, Ishigaki S, Nishida J, Itoi E. Congenital pseudoarthrosis of the tibia treated with low-intensity pulsed ultrasound stimulation (LIPUS). *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(7):1061-1064.
68. Oliveira P, Sperandio E, Fernandes KR, Pastor FA, Nonaka KO, Renno A. Comparison of the effects of low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound on the process of bone repair in the rat tibia. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2011;15(3):200-205.
69. Osti L, Del Buono A, Maffulli N. Application of pulsed electromagnetic fields after microfractures to the knee: A mid-term study. *Int Orthop*. 2015;39(7):1289-1294.
70. Ottani V, De Pasquale V, Govoni P, et al. Augmentation of bone repair by pulsed elf magnetic fields in rats. *Anat Anz*. 1991;172(2):143-147.
71. Peccin MS, de Oliveira F, Renno ACM, et al. Helium–neon laser improves bone repair in rabbits: Comparison at two anatomic sites. *Lasers in medical science*. 2013;28(4):1125-1130.
72. Pinheiro AL, Lopes CB, Pacheco MT, et al. Raman spectroscopy validation of DIAGNOdent-assisted fluorescence readings on tibial fractures treated with laser phototherapy, BMPs, guided bone regeneration, and miniplates. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(S2):S-89-S-97.

73. Pinheiro ALB, Santos NRS, Oliveira PC, et al. The efficacy of the use of IR laser phototherapy associated to biphasic ceramic graft and guided bone regeneration on surgical fractures treated with wire osteosynthesis: A comparative laser fluorescence and raman spectral study on rabbits. *Lasers in medical science*. 2013;28(3):815-822.
74. Pinheiro ALB, Santos NRS, Oliveira PC, et al. The efficacy of the use of IR laser phototherapy associated to biphasic ceramic graft and guided bone regeneration on surgical fractures treated with wire osteosynthesis: A comparative laser fluorescence and raman spectral study on rabbits. *Lasers in medical science*. 2013;28(3):815-822.
75. Pinheiro ALB, Santos NRS, Oliveira PC, et al. The efficacy of the use of IR laser phototherapy associated to biphasic ceramic graft and guided bone regeneration on surgical fractures treated with wire osteosynthesis: A comparative laser fluorescence and raman spectral study on rabbits. *Lasers in medical science*. 2013;28(3):815-822.
76. Pinto KNZ, Tim CR, Crovace MC, et al. Effects of biosilicate® scaffolds and low-level laser therapy on the process of bone healing. *Photomedicine and laser surgery*. 2013;31(6):252-260.
77. Pires-Oliveira D, Oliveira R, Amadei S, Pacheco-Soares C, Rocha R. Laser 904 nm action on bone repair in rats with osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2010;21(12):2109-2114.
78. Poolman RW, Agoritsas T, Siemieniuk RA, et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: A clinical practice guideline. *BMJ*. 2017;356:j576.
79. Protopappas VC, Fotiadis DI, Malizos KN. Guided ultrasound wave propagation in intact and healing long bones. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(5):693-708.

80. Ribeiro D, Matsumoto M. Low-level laser therapy improves bone repair in rats treated with anti-inflammatory drugs. *J Oral Rehabil*. 2008;35(12):925-933.
81. Rompe JD, Rosendahl T, Schöllner C, Theis C. High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions. *Clin Orthop*. 2001;387:102-111.
82. Rudge W, Newman K, Trompeter A. Fractures of the tibial shaft in adults. *Orthopaedics and Trauma*. 2014;28(4):243-255.
83. Rue JPH, Armstrong DW, Frassica FJ, Deafenbaugh M, Wilckens JH. The effect of pulsed ultrasound in the treatment of tibial stress fractures. *Orthopedics*. 2004;27(11):1192-1195.
84. Rutten S, Nolte PA, Korstjens CM, van Duin MA, Klein-Nulend J. Low-intensity pulsed ultrasound increases bone volume, osteoid thickness and mineral apposition rate in the area of fracture healing in patients with a delayed union of the osteotomized fibula. *Bone*. 2008;43(2):348-354. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.010 [doi].
85. Saulgozis J, Pontaga I, Lowet G, Van der Perre G. The effect of fracture and fracture fixation on ultrasonic velocity and attenuation. *Physiol Meas*. 1996;17(3):201.
86. Scott G, King J. A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones. *JBJS*. 1994;76(6):820-826.
87. Sedel L, Christel P, Duriez J, et al. Acceleration of repair of non-unions by electromagnetic fields (author's transl). *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1981;67(1):11-23.

88. Shakouri K, Eftekharsadat B, Oskuie MR, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on fracture callus mineral density and flexural strength in rabbit tibial fresh fracture. *Journal of orthopaedic science*. 2010;15(2):240-244.
89. Shakouri SK, Soleimanpour J, Salekzamani Y, Oskuie MR. Effect of low-level laser therapy on the fracture healing process. *Lasers in medical science*. 2010;25(1):73.
90. Shi H, Xiong J, Chen Y, et al. Early application of pulsed electromagnetic field in the treatment of postoperative delayed union of long-bone fractures: A prospective randomized controlled study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14(1):35.
91. Simonis R, Good C, Cowell T. The treatment of non-union by pulsed electromagnetic fields combined with a denham external fixator. *Injury*. 1984;15(4):255-260.
92. Sutcliffe M, Goldberg A. The treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia with pulsing electromagnetic fields: A survey of 52 cases. *Clin Orthop*. 1982;166:45-57.
93. Syed AS, Islam M, Rabbani K, Talukder M. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of bone fractures. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1999;25:6-10.
94. Takikawa S, Matsui N, Kokubu T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound initiates bone healing in rat nonunion fracture model. *Journal of ultrasound in medicine*. 2001;20(3):197-205.
95. Tarride JE, Hopkins RB, Blackhouse G, et al. Low-intensity pulsed ultrasound for treatment of tibial fractures: An economic evaluation of the TRUST study. *Bone Joint J*. 2017;99-B(11):1526-1532. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0737 [doi].

96. Tim CR, Pinto KNZ, Rossi BRO, et al. Low-level laser therapy enhances the expression of osteogenic factors during bone repair in rats. *Lasers in medical science*. 2014;29(1):147-156.
97. Uchiyama Y, Nakamura Y, Mochida J, Tamaki T. Effect of low-intensity pulsed ultrasound treatment for delayed and non-union stress fractures of the anterior mid-tibia in five athletes. *Tokai J Exp Clin Med*. 2007;32(4):121-125.
98. und Physiker B. 190 studien über biologische effekte elektromagnetischer felder. *Biull-Eksp-Biol-Med*. 1965;60(12):41-43.
99. Walker NA, Denegar CR, Preische J. Low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of tibial fractures: A systematic review. *J Athl Train*. 2007;42(4):530-535.
100. Wang C, Huang H, Chen H, Pai C, Yang KD. Effect of shock wave therapy on acute fractures of the tibia: A study in a dog model. *Clin Orthop*. 2001;387:112-118.
101. Wang C, Liu H, Fu T. The effects of extracorporeal shockwave on acute high-energy long bone fractures of the lower extremity. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007;127(2):137-142.
102. Wang C, Yang KD, Ko J, Huang C, Huang H, Wang F. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF- β 1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions. *Nitric Oxide*. 2009;20(4):298-303.
103. Watson J, Downes E. Light-weight battery-operable orthopaedic stimulator for the treatment of long-bone nonunions using pulsed magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 1983;21(4):509-510.

104. Xu K, Ta D, He R, Qin Y, Wang W. Axial transmission method for long bone fracture evaluation by ultrasonic guided waves: Simulation, phantom and in vitro experiments. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(4):817-827.
105. Zeng G, Li J, Zhang S, Peng H, Xie S. Symbola randomized and controlled study of resting-state transverse elasticity of the tibialis anterior muscle on the affected side: Cantuinamassage combined with low-intensity pulsed ultrasound release fatigue tibial pain? *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research.* 2010;14(33):6117-6120.

Bijlage 9 Berekening interbeoordelaarsbetrouwbaarheid

		Beoordelaar 2 CA			
Beoordelaar 1 BD	Ja - 1	Nee - 0	totaal		
Ja - 1	15	4	19	16%	
Nee - 0	1	101	102	84%	
totaal	16	105	121		
	13%	87%			

$$k = (\text{pr}(A) - \text{pr}(e)) / (1 - \text{pr}(e))$$

Pr(a)	0,96
Pr(e)	0,75
k	0,83

observed agreement
probably agreement
excellent, < 0,8

sensitivity	96%
specificity	94%

	Beoordelaar 1, BD	Numeriek BD	Beoordelaar 2, CA	Numeriek CA
1	Nee	0	Nee	0
2	Nee	0	Nee	0
3	Ja	1	Ja	1
4	Nee	0	Nee	0
5	Nee	0	Nee	0
6	Nee	0	Nee	0
7	Nee	0	Nee	0
8	Nee	0	Nee	0
9	Nee	0	Nee	0
10	Nee	0	Nee	0
11	Nee	0	Nee	0
12	Nee	0	Nee	0
13	Nee	0	Ja	1
14	Nee	0	Nee	0
15	Nee	0	Nee	0
16	Nee	0	Nee	0
17	Nee	0	Nee	0
18	Nee	0	Nee	0
19	Nee	0	Nee	0
20	Nee	0	Nee	0
21	Nee	0	Nee	0
22	Nee	0	Nee	0
23	Nee	0	Nee	0
24	Nee	0	Nee	0
25	Nee	0	Nee	0
26	Nee	0	Nee	0
27	Ja	1	Ja	1
28	Ja	1	Nee	0
29	Ja	1	Ja	1
30	Nee	0	Nee	0
31	Nee	0	Nee	0
32	Nee	0	Nee	0
33	Nee	0	Nee	0
34	Ja	1	Ja	1
35	Nee	0	Nee	0
36	Nee	0	Nee	0
37	Nee	0	Nee	0
38	Nee	0	Nee	0
39	Nee	0	Nee	0
40	Nee	0	Nee	0
41	Nee	0	Nee	0
42	Nee	0	Nee	0
43	Ja	1	Ja	1
44	Nee	0	Nee	0
45	Nee	0	Nee	0

46	Nee	0	Nee	0
47	Ja	1	Nee	0
48	Ja	1	Ja	1
49	Nee	0	Nee	0
50	Nee	0	Nee	0
51	Nee	0	Nee	0
52	Nee	0	Nee	0
53	Nee	0	Nee	0
54	Nee	0	Nee	0
55	Nee	0	Nee	0
56	Nee	0	Nee	0
57	Nee	0	Nee	0
58	Nee	0	Nee	0
59	Nee	0	Nee	0
60	Nee	0	Nee	0
61	Nee	0	Nee	0
62	Nee	0	Nee	0
63	Nee	0	Nee	0
64	Nee	0	Nee	0
65	Nee	0	Nee	0
66	Nee	0	Nee	0
67	Nee	0	Nee	0
68	Nee	0	Nee	0
69	Nee	0	Nee	0
70	Nee	0	Nee	0
71	Ja	1	Nee	0
72	Nee	0	Nee	0
73	Nee	0	Nee	0
74	Nee	0	Nee	0
75	Nee	0	Nee	0
76	Nee	0	Nee	0
77	Nee	0	Nee	0
78	Nee	0	Nee	0
79	Nee	0	Nee	0
80	Nee	0	Nee	0
81	Nee	0	Nee	0
82	Nee	0	Nee	0
83	Nee	0	Nee	0
84	Nee	0	Nee	0
85	Nee	0	Nee	0
86	Nee	0	Nee	0
87	Nee	0	Nee	0
88	Nee	0	Nee	0
89	Nee	0	Nee	0
90	Nee	0	Nee	0

91	Nee	0	Nee	0
92	Nee	0	Nee	0
93	Nee	0	Nee	0
94	Nee	0	Nee	0
95	Nee	0	Nee	0
96	Nee	0	Nee	0
97	Nee	0	Nee	0
98	Ja	1	Ja	1
99	Nee	0	Nee	0
100	Nee	0	Nee	0
101	Nee	0	Nee	0
102	Ja	1	Ja	1
103	Nee	0	Nee	0
104	Ja	1	Ja	1
105	Nee	0	Nee	0
106	Nee	0	Nee	0
107	Nee	0	Nee	0
108	Nee	0	Nee	0
109	Nee	0	Nee	0
110	Ja	1	Ja	1
111	Nee	0	Nee	0
112	Nee	0	Nee	0
113	Ja	1	Ja	1
114	Ja	1	Ja	1
115	Nee	0	Nee	0
116	Ja	1	Nee	0
117	Nee	0	Nee	0
118	Ja	1	Ja	1
119	Ja	1	Ja	1
120	Ja	1	Ja	1
121	Nee	0	Nee	0

Bijlage 10 Uitwerking PEDro schaal

10

Studie	Jaar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Som score	Classificatie	
		Zijn de in- en exclusie criteria duidelijk beschreven	Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	Is de blindingprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)	Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	Zijn de patiënten geblindeerd	Zijn de therapeuten geblindeerd?	Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?	Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïncludeerde patiënten?	Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controle behandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?			
		Ja / nee	waar?	0/1	waar?	0/1	waar?	0/1	waar?	0/1	waar?	0/1	waar?	0/1	waar?
Busse	2016	Ja	Methode	remote telephone 1 randomization system	1	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	10	Zeer goed
Busse	2014	Ja	Methode	remote telephone 1 randomization system	1	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	10	Zeer goed
Nesioonpour	2014	Ja	Methode	0 methode wordt niet beschreven	0	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 1 beoordelaar is geen behandelaar	1	1	1	1	8	Zeer goed
Salem	2014	Ja	Methode	0 methode wordt niet beschreven	0 niet beschreven	1 beschrijvend weergegeven	1 plain red light	1 therapeut die pijnscore afneemt 1 is niet betrokken geweest bij interventie	0 niet beschreven	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	7	Redelijk
Adie	2011	Ja	Methode	1 telephone central objective clinic	1	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 rontgen beoordeeld door 1 radiologen zonder contact pte	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	10	Zeer goed
Schofer	2010	Ja	Methode	via computer 1 randomisatie programma	1	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	10	Zeer goed
Yadav	2008	Ja	Methode	1 chit method	1	1 beschrijvend weergegeven	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	10	Zeer goed
Chauhan	2006	Nee	Beknopt, inclusie stress fracture obv klinische diagnose	0 methode wordt niet beschreven	0 niet beschreven	0 wordt niet weergegeven	1 plain red light	0 niet beschreven, 0 geven zij ook de behandeling?	0 niet beschreven	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	Alleen percentages zonder spreidingsmaat	4	Redelijk
Leung	2004	Ja	Methode	1 via aanmelding	0 niet beschreven	0 wordt niet weergegeven	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 beoordelaar is geen behandelaar	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	8	Goed
Simonis	2003	Ja	Methode, uitvoerig	0 methode wordt niet beschreven	0 niet beschreven	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 beoordelaar is geen behandelaar	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	0	7	Goed
Emami	1999	Ja	Methode	0 methode wordt niet beschreven	0 niet beschreven	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 rontgen beoordeeld door 1 radiologen en orthopeed zonder contact pte	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	8	Goed
Cook	1997	Ja	Methode, uitvoerig	0 methode wordt niet beschreven	0 niet beschreven	1 beschrijvend weergegeven	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 beoordelaar is geen behandelaar	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	8	Goed
Heckman	1994	Ja	Methode, uitvoerig	0 methode wordt niet beschreven	0 niet beschreven	1 in tabel	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 beoordelaar is geen behandelaar	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	8	Goed
Mammi	1993	Ja	Methode, uitvoerig	1 via computer randomisatie lijst	1	1 beschrijvend weergegeven	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 beoordelaar is geen behandelaar	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	0	0	8	Goed
Sharrard	1990	Ja	Methode	0 methode wordt niet beschreven	0 niet beschreven	0 alleen leeftijd weergegeven	1 sham device	1 sham device, therapie niet bekend bij therapeut	1 beoordelaar is geen behandelaar	1	1 analyse zelf niet terug te vinden, 1 alle pte therapie groep ontvingen therapie	1	1	7	Goed

90



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #	Comment
TITLE				
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1	Zie einde titel; Systemic review
ABSTRACT				
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	5	Engelstalig en Nederlandstalig
INTRODUCTION				
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	7	Incidentie, categoriën, ernst, fase genezing, waarom behoefte aan andere behandelopties, uitleg fysische technieken, meetinstrumenten, overgang naar doelstelling.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	11	Alle onderdelen van de PICO zijn aanwezig.
METHODS				
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	12	PRISMA, PTJ. Er is geen registratie nummer.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered,	13	Aanvullende info in- en exclusie criteria.

		language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.		
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	12	Databases worden vermeld. De data van de zoektocht wordt vermeld in de resultaten.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	12	PubMed, Cochrane, zoekwoorden worden genoemd. Bijlage 3 aanvullende info zoekwoorden en MeSH termen.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	12	Uitleg beoordelen artikelen door 1e en 2e beoordeelaar. Cohen Kappa.
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	14	Tabel karakteristieken data, tabel data extractive compleet, indien mogelijk forest-plot.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	13-14	Type studies, deelnemers, interventie, meetinstrumenten en uitkomsten
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	14	Cochrane Bias tool, PEDro, Level of evidence
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	15	Ivm heterogene data en geen protocollen van studies is het niet mogelijk een voornaamste effectmaat te geven. Tevens kan om die reden geen meta analyse verricht worden. Meetinstrumenten worden weergegeven in PRISMA 11. Indien gelijke meetinstrumenten aanwezig dan zal forest-plot gemaakt worden van CI 95%.
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	14	Evidentie tabel, indien homogene data forest-plot CI 95%. Ivm verwachte heterogene data wordt er geen meta analyse verricht, maar beschrijvend geanalyseerd.

Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	14	Cochrane Bias Tool benoemd, in bijlage 4 worden de soorten bias benoemd.
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	15	Forest-plot CI indien gelijke meetinstrumenten. Overige data wordt beschrijvend geanalyseerd.
RESULTS				
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	16	Beschreven + Figuur 1, flow diagram + bijlage 5 zoektocht literatuur, bijlage 6 referenties geïnccludeerde studies, bijlage 7 referenties geëxcludeerde studies, bijlage 8 berekening Cohen Kappa
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	17	Tabel 1 karakteristieken van geïnccludeerde studies. Kenmerken van studies worden doorgenomen.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	21	Kwaliteit per punt besproken. Tabel 2 kwaliteitsbeoordeling. Bijlage 5 kwaliteitscriteria.
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	22	Tabel 3 onderzoeksresultaten, tabel 4 forest-plot, tabel 5 bijeffecten interventie
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	22	Ivm heterogene data geen meta-analyse mogelijk. Indien voldoende data ontbrekende CI gemeten en forest-plot gemaakt van gelijke meetinstrumenten.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	x	Geen verdere analyse verricht.

Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	x	Geen verdere aanvullende analyses verricht.
DISCUSSION				
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	26	Voornaamste bevindingen
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	27	Sterkte en zwakte van de studie + Sterkte en zwakte in relatie tot andere studies
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	28	Betekenis van de studie + Onbeantwoorde vragen en aanbevelingen voor verder onderzoek
FUNDING				
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	29	Belangenverstrengeling: Er is geen funding en rol van iedere beoordelaar is beschreven.

Bijlage 12 Controle lijst 'author guidelines Physical Therapy Journal'

Nr.	Omschrijving eisen	Omschrijving / opmerkingen
Guidelines		
1	PTJ endorses the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (http://www.prisma-statement.org). Authors submitting systematic reviews and meta-analyses are required to follow these guidelines and to include a flow diagram within the manuscript. For guidance, refer to the checklist.	PRISMA guideline is aangehouden bij het schrijven van deze thesis. Zie bijlage ?, Checklist PRISMA
Title		
2	For studies that are meta-analyses or systematic reviews, add that descriptor as the subtitle at the end of the title.	Zie titel; aan het einde wordt genoemd systematische review.
3	Should not be vague and should reflect measured variables.	Titel is zo concreet mogelijk geschreven.
4	Titles (including subtitles) should be no longer than 150 characters (including punctuation and spaces).	Titel bedraagt 148 leestekens.
Abstract		
5	Structure: Background, Purpose, Data Sources, Study Selection, Data Extraction, Data Synthesis, Limitations, Conclusions (see Haynes).	Structuur is aangehouden bij abstract.
6	Word limit: 275 words.	Aantal woorden is max. 275
Body of Manuscript		
7	Word limit: 4,500 words (excluding abstract and references).	Aantal woorden is 4498.
8	Please provide the manuscript word count on the abstract page of your manuscript.	Aantal woorden is genoteerd op voorblad
9	Sections: Introduction, Methods, Results, and Discussion.	Deze secties zijn aangehouden. Titels van de secties zijn dikgedrukt en onderstreept.
Method		

10	The Methods section subheadings should be: Data Sources and Searches; Study Selection; Data Extraction and Quality Assessment; Data Synthesis and Analysis.	Volgorde; Data bronnen en zoektocht, studie selectie, Data extractie en kwaliteitsbeoordeling
11	In the "Data Analysis" section, specify the statistical software—version, manufacturer, and manufacturer's location—that was used for analyses.	Gebruikte software is vermeld. Excel, RevMan, RefWorks,
Discussion		
12	Should contain no more than 5 paragraphs and should address:	
13	• Statement of principal findings	Gestart wordt met beantwoorden PICO en de subvragen uit de PICO. Categorie fractuur, vers / delayed / stress met daarbij de gebruikte techniek. (PRISMA 24 - summary of evidence)
14	• Strengths and weaknesses of the study	Sterkte en zwakte van eigen studie beschreven, (PRISMA 25)
15	• Strengths and weaknesses in relation to other studies, discussing important differences in results	Sterkte en zwakte in relatie tot andere studies beschreven.
16	• Meaning of the study: possible explanations and implications for clinicians and policymakers	Betekenis van studie aangegeven
17	• Unanswered questions and needs for future research	Aanbevelingen voor verder onderzoek gedaan
References.		
18	No more than 100	80 referenties aanwezig
19	References should be listed in the order of appearance in the manuscript, by numerical superscripts that appear consecutively in the text.	Referenties worden opeenvolgend genummerd.
20	Please follow AMA reference style.	AMA referentiestijl is gebruikt via RefWorks. Wanneer referentie refereert aan hele zin staat deze achter de punt. Indien referentie refereert naar deel van de zin, is deze geplaatst achter het deel waar het aan refereert.
Table / figures		
21	Maximum number of tables and figures=6 (total)	Aantal tabellen 5, aantal figuren 1. Samen 6.
Tables		
22	Tables should be formatted in Word	Tabellen zijn vanuit Excel gekopieerd naar Word. Referenties zijn toegevoegd.
23	Numbered consecutively	Tabellen zijn opeenvolgend genummerd
24	Placed together at the end of the manuscript	Tabellen staan aan het einde van de tekst, na de referenties.

25	In tables that describe characteristics of 2 or more groups:	
26	• Report averages with standard deviations when data are normally distributed.	Data is overgenomen uit studies.
27	• Report median (minimum, maximum) or median (25th, 75th percentile [interquartile range, or IQR]) when data are not normally distributed.	Data is overgenomen uit studies.
Formatting		
28	PTJ follows the American Medical Association [AMA] Manual of Style, 10th ed, published by Oxford University Press.	AMA referentiestijl is gebruikt via RefWorks
29	Formatted double-spaced	Dubbele regelafstand
30	Pages numbered	Pagina nummering rechts onder
31	Lines numbered	Alle regels zijn genummerd
32	12-point font	Lettergrootte is 12
33	Sections, in order of appearance: (1) Title page, (2) Abstract, (3) Body of article, (4) Acknowledgments, (5) References, (6) Tables, (7) Figure legends, (8) Figures, (9) Video legends, (10) Appendixes.	Deze volgorde is aangehouden.
34	Explanatory footnotes. For any explanatory footnotes, use consecutive symbols (*, †, ‡, §, , #, **, ††, ‡‡, §§, , ##).	Deze symbolen zijn gebruikt in tabel 1 en 3.
35	Gebruikte woorden. Grammatica en spelling Nederlands:	tibiafractuur, tibia fracturen, non-union, delayed-union,
Acknowledgments		
	Should be formal and as brief as possible and limited to recognizing individuals who have made specific and important contributions to the work being reported.	Is kort beschreven.
Appendixes		
	Appendixes should be numbered consecutively and .	Bijlages zijn opeenvolgend genummerd.
	Placed at the very end of the manuscript	Bijlages worden helemaal als laatste gegeven
	Use appendixes to provide essential material not suitable for figures, tables, or text.	Bijlages tellen niet mee voor beoordeling, maar dienen ter verduidelijking en aanvulling van de informatie in de thesis.
Measurements		