

Inleiding

Botbreuken zijn een veelvoorkomend letsel in Nederland, waar jaarlijks naar schatting ongeveer 175.000 gevallen van worden geregistreerd (Beerekamp, 2017). In 10 tot 15% van de gevallen treden er complicaties op, zoals non-union en delayed union. Non-union wordt omschreven als een breuk waarbij het bot na 9 maanden niet adequaat is hersteld, terwijl delayed union betekent dat het bot binnen 6 tot 9 maanden nog niet is hersteld (Zura et al., 2016; Pountos, 2013). Deze complicaties kunnen leiden tot langdurige pijn, fysieke beperkingen, mentale gezondheidsproblemen en aanzienlijke medische kosten, waardoor een terugkeer naar normale arbeidsproductiviteit vaak vertraagd wordt (Tay, 2014).

Het herstelproces van een botbreuk is een ingewikkeld proces dat meteen begint nadat een botbreuk is opgelopen. De manier van herstel is afhankelijk van het type fractuur. Bij een ongecompliceerde breuk, die zelf aan elkaar kan groeien, verloopt het herstel in drie fasen die elkaar overlappen: de ontstekingsfase, de proliferatiefase, de productiefase met callusvorming en tot slot de remodelleringsfase. Dit staat bekend als secundaire fractuurgenezing. Mocht het zo zijn dat de botdelen niet zelf aan elkaar vast kunnen groeien, dan wordt er gekozen voor chirurgisch ingrijpen. Dit heet primaire fractuurgenezing. In dit geval is de breuk via een operatie vastgezet met platen, schroeven, pennen of ander osteosynthesemateriaal (Amphia, 2024).

Een veelvoorkomende fractuur is de tibiafractuur, met een jaarlijkse incidentie van 4,5 per 1000 inwoners in Nederland (Nivel, 2024). Tibiafracturen worden doorgaans veroorzaakt door hoge-energetische trauma's, zoals een val van grote hoogte en verkeersongevallen. Jonge mannen krijgen vaker te maken met hoge-energetische trauma's dan vrouwen (Copuroglu, 2013). Het behandelen van lange botfracturen is complex en het risico op delayed union en non-union blijft hoog, met een percentage van 14% bij tibiafracturen (Zura et al., 2016). Dit kan zorgen voor een beperking van de patiënt in het dagelijks leven, een verminderde kwaliteit van leven en hoge behandelingskosten (Hak, 2014; Pountos, 2013).

Bij het herstelproces van een tibiafractuur spelen verschillende factoren een rol. Volgens onderzoeken van Claes et al (2012), Perumal et al (2007) en Santolini et al (2015) bestaan er verschillende factoren die ervoor kunnen zorgen dat een botbreuk niet volledig geneest of vertraagd geneest. De factoren die in de literatuur genoemd worden zijn: leeftijd, geslacht, roken, alcohol, BMI, diabetes, NSAID's, opioïden, protonpompremmer, HIV, osteoporose, ongezonde voeding, corticosteroïden, breukplaats, letselenergie, open fractuur, Gustilo-Anderson-graad, Müller AO-classificatie, debrideertijd, open reductie, fixatiemethode, kuitbeen gefixeerd, compartimentsyndroom en infectie.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in opdracht van Fractury Enhanced Recovery, een kliniek waar botbreuken additief behandeld kunnen worden. Zij willen deze zorg optimaliseren en het aantal complicaties bij botbreuken terugdringen. Daarom is het belangrijk te onderzoeken waarom botbreuken niet herstellen of vertraagd herstellen. Voor dit onderzoek is specifiek gekozen voor tibiafracturen, aangezien uit onderzoek is gebleken dat bij deze fractuur de kans groot is op het ontwikkelen van non-union (Zura et al., 2016).

Hoewel er reeds meerdere onderzoeken zijn uitgevoerd naar risicofactoren voor non-unions bij lange botfracturen (Tian et al., 2020; Nicholson et al., 2020), is er nog geen verband aangetoond tussen herstelbelemmerende factoren en non-union of delayed union. In eerder onderzoek is vooral gekeken naar risicofactoren voor het ontwikkelen van non-unions en niet naar herstelbelemmerende factoren. Hierdoor is verder onderzoek noodzakelijk om de herstelbelemmerende factoren bij tibiafracturen, die kunnen leiden tot non-union of delayed union, beter in kaart te brengen. Dit onderzoek betreft een literatuurstudie, waardoor zo veel mogelijk bestaande informatie uit de literatuur verzameld kan worden vanuit een evidence-based benadering. Het doel van dit onderzoek is om de herstelbelemmerende factoren te achterhalen die geassocieerd zijn met complicaties als non-union en delayed union bij fracturen van de tibia. Hieruit vloeit de volgende onderzoeksvraag: Welke herstelbelemmerende factoren zijn van invloed op het botgenezingsproces bij een tibiafractuur, die leiden tot delayed union en non-union bij volwassenen?

Methode

Introductie:

Voor dit onderzoek is gekozen voor een literatuurstudie. Het doel van het onderzoek is om te achterhalen welke herstelbelemmerende factoren invloed hebben op het herstelproces en de ontwikkeling van non-union of delayed union bij een tibiafractuur. De keuze voor een literatuuronderzoek is gemaakt om een zo veel mogelijk evidence-based benadering te hanteren en samen te vatten wat er in de literatuur over bekend is. In eerder onderzoek is vooral gekeken naar de risicofactoren voor het ontwikkelen van non-union, maar nog niet naar de herstelbelemmerende factoren van tibiafracturen die kunnen leiden tot delayed union en non-union. Dit onderzoek richt zich daarom op factoren die het herstel belemmeren en niet alleen op factoren die zorgen voor non-union.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek maakt gebruik van een scoping review om een overzicht te krijgen van herstelbelemmerende factoren bij tibiafracturen die kunnen leiden tot non-union en delayed union. In de literatuur is al enig onderzoek gedaan naar risicofactoren en herstelbelemmerende factoren, maar er is nog geen overzicht gecreëerd over dit onderwerp. Een scoping review is gekozen omdat deze methode geschikt is om bestaande kennis op een overzichtelijke wijze te verzamelen en te analyseren, waardoor er een beter overzicht ontstaat van de factoren die het herstel belemmeren.

Voor dit onderzoek is gekozen voor een exploratieve scoping review. Dit type scoping review is geschikt is om een breed en een niet echt overzichtelijk onderwerp te verkennen. Er is nog niet veel bekend over de herstelbelemmerende factoren bij tibiafracturen die kunnen leiden tot delayed union of non-union. Met een exploratieve scoping review kunnen verschillende factoren worden verzameld, zonder dat er van tevoren al wordt vernauwd naar een specifiek onderzoeksgebied. Dit geeft een overzicht van wat we al weten, waar nog meer onderzoek nodig is en welke factoren belangrijk kunnen zijn tijdens de behandeling. Deze methode helpt om de bestaande literatuur samen te brengen en mogelijk aanbevelingen te doen voor specifiek onderzoek in de toekomst.

Zoekstrategie

Tabel 1: PICO met op de verticale as de onderdelen: patient, interventie, comparison en outcome. Op de horizontale as de onderdelen: main keywords en synoniemen. De synoniemen zijn steeds gekoppeld aan de main keywords.

	Main keywords	synoniemen
Patient	Tibia fracture	Tibial shaft, tibiaplateau, stress fracture, long bone fracture
interventie	Prognostic factors	Influencing factors, predictive factors, predictive variables, risk factors, predisposing factors, predictive markers, predictive indicators, predictive parameters, prognostic indicators, predictive characteristics, clinical predictors, confounders
comparison	-	-
outcome	Delayed union	-
	Non-union	-

Dit onderzoek beschrijft een literatuuronderzoek waarin alle beschikbare informatie over factoren die het herstel van tibiafracturen bij volwassenen belemmeren, wordt verzameld. Voor dit onderzoek wordt de PubMed-database geraadpleegd in december 2023. De volgende MeSH-terms zijn ingevoerd: "tibia fracture", "prognostic factors" met de Booleaanse operator AND gecombineerd met "delayed-union" en "non-union". Onder "tibia fracture" worden verschillende soorten breuken verstaan: tibiaplateaufractuur, stressfractuur van de tibia en tibiaschachtfractuur (Nederlandse Vereniging voor Traumachirurgie, 2024). Er wordt ook op "prognostic factors" gezocht. Deze factoren spelen een belangrijke rol in het voorspellen van het verwachte verloop en spelen een belangrijke rol in de prognose en behandeling. Onder prognostic factors worden alle factoren verstaan die van invloed zijn op het genezingsproces als de tibiafractuur er al is (National Cancer Institute, 2024). "Non-union" staat bekend als een fractuur die na minimaal 9 maanden niet is hersteld en geen tekenen van herstel heeft laten zien in de laatste 3 maanden. "Delayed union" is een fractuur die na 6 maanden nog niet volledig is geconsolideerd (Thomas & Kehoe, 2023).

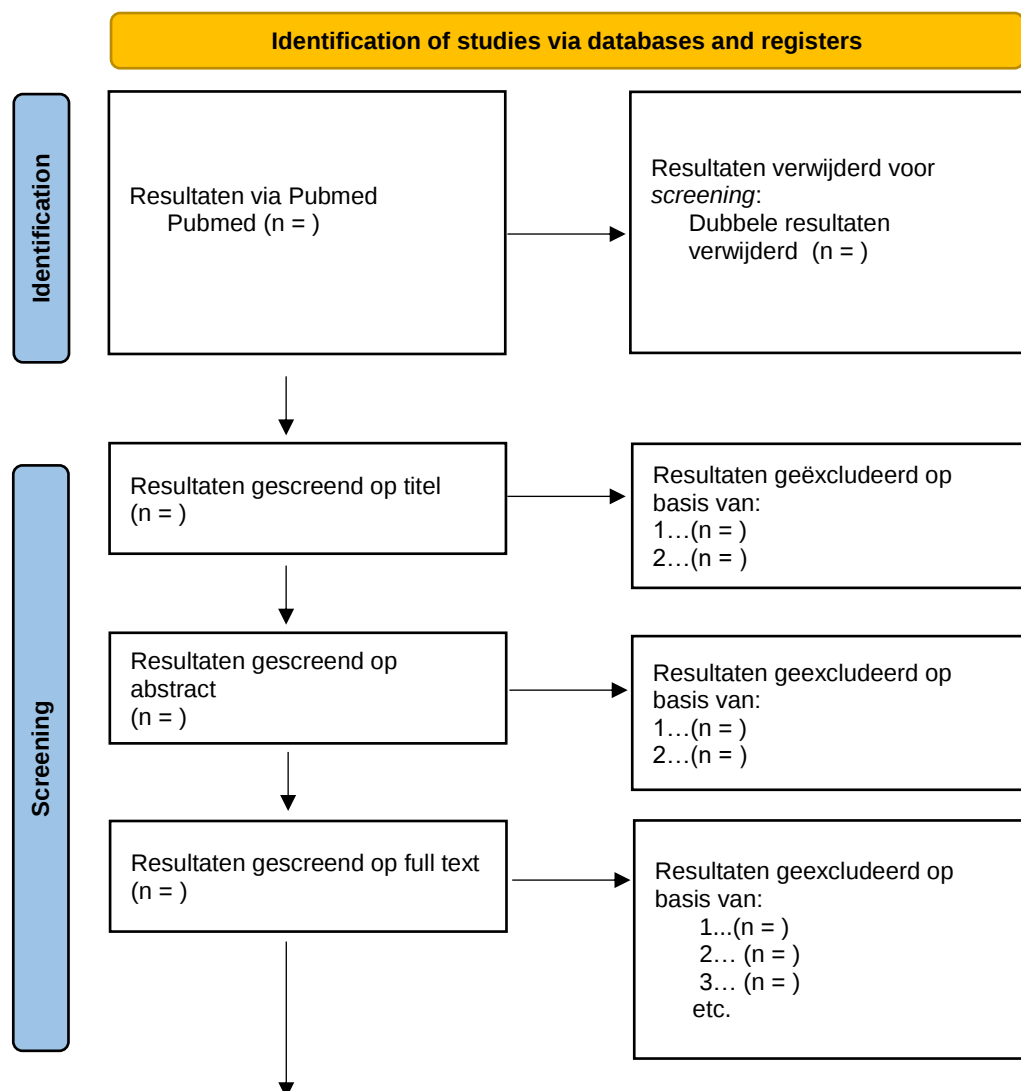
Synoniemen van elk trefwoord zijn gekoppeld met "OR" en vervolgens is er gezocht op Title/Abstract om zo doeltreffendere resultaten te krijgen. Daaruit kwam de volgende zoekstring: ((tibia fracture[Title/Abstract] OR long bone fracture[Title/Abstract] OR tibial shaft fracture[Title/Abstract] OR tibia plateau fracture[Title/Abstract] OR tibia stress fracture[Title/Abstract]) AND (Influencing factors[Title/Abstract] OR predictive factors[Title/Abstract] OR predictive variables[Title/Abstract] OR risk factors[Title/Abstract] OR predisposing factors[Title/Abstract] OR predictive markers[Title/Abstract] OR predictive

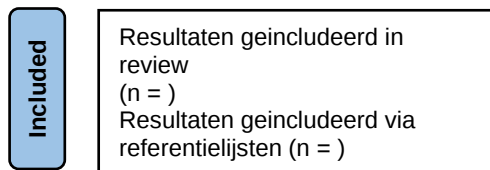
indicators[Title/Abstract] OR predictive parameters[Title/Abstract] OR prognostic indicators[Title/Abstract] OR predictive characteristics[Title/Abstract] OR clinical predictors[Title/Abstract] OR confounders[Title/Abstract])) AND (((non-union[Title/Abstract])) OR (delayed union[Title/Abstract])). Zie tabel 1 voor de PICO.

Van de geïncludeerde studies worden de referentielijsten handmatig gescreend voor extra artikelen. Om actuele artikelen te verzamelen is de keuze gemaakt om alleen artikelen van de laatste twaalf jaar te verzamelen.

Selectieproces

Alle resultaten na de ingevoerde zoekstring worden geïmporteerd in Endnote waar deze onafhankelijk door een beoordelaar gescreend worden op de inclusie- en exclusiecriteria. Eerst wordt op de titel gescreend, dan wordt op de abstract gescreend en tot slot wordt op de full-text gescreend. De overgebleven artikelen worden geïncludeerd in het onderzoek. Daarnaast worden er ook nog artikelen toegevoegd in Endnote die handmatig gescreend zijn door in de referentielijst te kijken van geïncludeerde artikelen. Zie onderstaand figuur 1 voor de flowchart.





Figuur 1: flowchart

Selectiecriteria

Voor het screenen van de artikelen worden de volgende inclusie- en exclusiecriteria gebruikt:

Inclusiecriteria:

- patiënten vanaf 18 jaar met een fractuur van de tibia.
- conservatieve of operatieve interventie
- artikelen waarbij een of meer herstel belemmerende factoren worden onderzocht.
- Non-union of delayed union als uitkomstmaat.
- Randomized controlled trials, observationeel onderzoek, cohort studies, case series, case control.
- Engelstalige of Nederlandse artikelen

Exclusiecriteria:

- Onderzoeken waar dieren zijn gebruikt
- Artikelen gepubliceerd voor 2005
- Artikelen waarbij geen volledige tekst beschikbaar is
- Artikelen waarbij de ethische richtlijnen niet worden verantwoord in het onderzoek

Er worden voor dit onderzoek alleen volwassen patiënten geïncludeerd. Bij kinderen zijn de botten vaak nog niet helemaal volgroeid waardoor de botstructuur anders is. Conservatieve en operatieve interventies worden allebei meegenomen, dit zorgt ervoor dat er breed gekeken wordt. Bij allebei de type behandelingen kunnen herstelbelemmerende factoren van toepassing zijn. Daarnaast worden alleen artikelen geïncludeerd die een of meer herstelbelemmerende factoren onderzoekt, wat goed aansluit op de onderzoeksvraag. De herstelbelemmerende factoren die hieronder vallen zijn: leeftijd, geslacht, roken, alcoholgebruik, BMI/obesitas, diabetes, comorbiditeiten, NSAID's, opioïden, protonpompremmers, HIV, osteoporose, ondervoeding, corticosteroïden, chronische ontstekingsziekten, polytrauma, anticoagulantia, antibiotica, compartimentsyndroom, infectie, fractuurplaats, fractuurtype, Gustilo-Anderson-graad, Müller AO-classificatie, letselenergie, displacement, debrideertijd, open reductie, fixatiemethode, kuitbeen gefixeerd en perifere vaatziekten. Deze twee uitkomstmaten zijn ook hetgeen ik onderzocht wil hebben en sluiten daarom goed aan op de onderzoeksvraag. Door

meerdere type studies te includeren komt er een breed beeld van het beschikbare bewijs wat goed aansluit op een scoping review. Engelstalige en Nederlandse artikelen worden gebruikt om praktische redenen.

Onderzoeken waar dieren zijn gebruikt worden geexcludeerd, dit is moeilijk direct toepasbaar op mensen en heeft een beperkte generaliseerbaarheid. Artikelen gepubliceerd vanaf 2005 worden geïnccludeerd om op die manier veel literatuur te verzamelen en breed te kijken. Artikelen waarbij geen volledige tekst beschikbaar is worden om praktische redenen geexcludeerd. Artikelen die worden geexcludeerd moeten de ethische richtlijnen kunnen verantwoorden om zo de ethiek te kunnen handhaven in dit onderzoek.

Ook is de keuze gemaakt om case reports niet te includeren in dit onderzoek. De reden hiervoor is dat case reports zeldzame gevallen beschrijven die niet representatief zijn voor een grotere groep. Daarnaast staan case reports onderaan in de best evidence synthese piramide wat er daardoor voor zorgt dat deze type onderzoeken ook niet voor sterk bewijs zorgen.

Data extractie

Alle factoren die in de literatuur benoemd worden die mogelijk van invloed zijn op het ontstaan van non-union of delayed union: leeftijd, geslacht, roken, alcoholgebruik, BMI/obesitas, diabetes, comorbiditeiten, NSAID's, opioïden, protonpompremmers, HIV, osteoporose, ondervoeding, corticosteroïden, chronische ontstekingsziekten, polytrauma, anticoagulantia, antibiotica, compartmentsyndroom, infectie, fractuurplaats, fractuurtype, Gustilo-Anderson-graad, Müller AO-classificatie, letselenergie, displacement, debrideertijd, open reductie, fixatiemethode, kuitbeen gefixeerd, perifere vaatziekten (Lutz Claes, 2012) (Venkatachalapathy Perumal, 2007) (Emmanuele Santolini, 2015).

Deze factoren zijn de basis voor de data extractie bij de geïnccludeerde studies. Bij elke geïnccludeerde studie wordt er gekeken naar welke van bovenstaande factoren deze heeft onderzocht. Deze studies worden onder elkaar weergegeven. Per studie wordt er gekeken naar welke factoren deze heeft onderzocht. Daarnaast wordt per studie weergegeven: het publicatiejaar, onderzoeksdesign, de behandeling en de onderzochte factoren. Per onderzochte factor in het onderzoek wordt er nog naar verschillende onderdelen gekeken. De onderzoekspopulatie wordt genoteerd Hierbij wordt de man/vrouw verhouding en de gemiddelde leeftijd geëxtraheerd. Daarnaast wordt de conclusie van het onderzoek genoteerd en mochten ze beschikbaar zijn; de odds ratio en de p-waarden. Deze informatie is van belang om de betrouwbaarheid en vergelijkbaarheid van de studies te kunnen beoordelen en om de sterkte van het bewijs voor specifieke herstelbelemmerende factoren in te schatten.

Door het verzamelen van de odds ratio wordt het mogelijk om inzicht te krijgen in de sterkte van het verband tussen bepaalde risicofactoren en delayed union of non-

union. Deze gegevens worden overzichtelijk weergegeven in Tabel 2 (data-extractietabel), waarmee de informatie uit de literatuur inzichtelijk wordt gemaakt.

Tabel 2: data-extractietabel

[illegible]

Kwaliteitsbeoordeling

Voor de beoordeling van de kwaliteit wordt gebruikgemaakt van het Joanna Briggs Institute, dat bij elk geïnccludeerd studiedesign gebruikt kan worden. De checklist bestaat uit 10 of 11 items, afhankelijk van het design wat gebruikt wordt. Voor elk studiedesign heeft Joanna Briggs Institute een andere checklist waarbij per vraag 'ja', 'nee', 'onduidelijk' of 'niet van toepassing' ingevuld kan worden. In onderstaande tabel 3 wordt de beoordeling van de artikelen in een tabel op een overzichtelijke manier weergegeven met per item een groene, rode of oranje cirkel. 'Ja' wordt weergegeven als een groene cirkel, 'nee' als een rode cirkel en 'onduidelijk' of 'niet van toepassing' als een oranje cirkel. Bij elke beoordeelde studie wordt er per vraag een punt toegekend als er 'ja' ingevuld kan worden.

Uiteindelijk komt hier een score uit waarbij er een score percentage uitgerekend kan worden door: het behaalde aantal punten te delen door het aantal punten dat maximaal gehaald kan worden maal 100 te doen. Studies met een score hoger dan 70% op de checklist worden geclassificeerd als hoge kwaliteit, een score tussen 50% en 70% als gemiddelde kwaliteit en een score van minder dan 50% als lage kwaliteit. Zie tabel 4 (kwaliteitsclassificatie) voor een overzichtelijke weergave hiervan.

Het Joanna Briggs Institute heeft geen beoordelingscriterium voor hoge of lage kwaliteit, waardoor dat in dit onderzoek gebaseerd is op het artikel van (Sareh Kachabian, 2024).

Tabel 3: kwaliteitsbeoordelingsscore

Naam auteur	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Totale score:
... et al ()												9/11

Tabel 4: kwaliteitsclassificatie

Score	kwaliteitsclassificatie
>70%	Hoge kwaliteit
50%-70%	Gemiddelde kwaliteit
<50%	Lage kwaliteit

Data synthese

In de data-extractie wordt de beschikbare data per factor geëxtraheerd. Bij het trekken van een conclusie over de mate van bewijs bij deze factor wordt rekening gehouden met: het resultaat van de onderzoeken, de methodologische kwaliteit van deze onderzoeken en het aantal. Echter, bij dit onderzoeksonderwerp zijn geen RCT's beschikbaar. Hierdoor zijn de oorspronkelijke richtlijnen van (Maurits van Tulder & Group, 2003) aangepast in dit onderzoek.

Er worden nu vijf niveaus van bewijs gebruikt zoals beschreven in tabel 4 (niveau van bewijs): sterk, gematigd, beperkt, tegenstrijdig of onvoldoende bewijs. Er zijn vier typen onderzoeken geïnccludeerd namelijk: randomised controlled trials (RCT's), cohortonderzoeken, case-control en case-serie. In de best evidence synthese piramide tellen RCT's het zwaarst mee, dan cohortonderzoeken en dan iets minder case-control en case-serie onderzoeken. Zo ook in dit onderzoek van (Maurits van Tulder & Group, 2003).

Sterk bewijs wordt gegeven als er meerdere kwalitatief hoogwaardige cohortonderzoeken zijn met consistente resultaten. Gematigd bewijs wordt gegeven als er consistente resultaten zijn over meerdere cohortonderzoeken van lage kwaliteit of een combinatie van case-control/case-serie met een cohort van hoge kwaliteit. Beperkt bewijs wordt gegeven als er een cohortonderzoek is van lage kwaliteit en/of case-serie/case-control. Tegenstrijdig bewijs wordt gegeven als er geen consistente resultaten zijn over meerdere studies. Geen bewijs wordt gegeven als er geen cohortonderzoeken of case-serie/case-control-onderzoeken zijn gebruikt.

Tabel 4: niveau van bewijs

Niveau van bewijs:	Omschrijving:
Sterk	Meerdere RCT's met consistente resultaten of Een kwalitatief goede RCT met overtuigende resultaten
Gematigd	Een RCT van lage kwaliteit of Combinatie van ten minste een RCT (van matige kwaliteit) met ten minste een cohort onderzoek of Meerdere kwalitatief hoogwaardige cohortonderzoeken met consistente resultaten
Beperkt	Een cohortonderzoek van lage kwaliteit of meerdere case-controlstudies/case-series
Tegenstrijdig	Geen consistente resultaten over meerdere studies
Onvoldoende/geen	Geen cohortonderzoeken of

	maximaal een case-serie/case-control-onderzoek
--	--

Betrouwbaarheid en validiteit

Er zijn tijdens dit onderzoek verschillende maatregelen genomen om de betrouwbaarheid en validiteit van het onderzoek te waarborgen:

Om de betrouwbaarheid van dit onderzoek te waarborgen zijn er verschillende maatregelen genomen. Ten eerste is er gekozen voor een scoping review als onderzoeksdesign wat een geschikte methode is om overzicht te krijgen van de beschikbare literatuur over herstelbelemmerende factoren bij tibiafracturen. Een scoping review helpt om een breed overzicht van beschikbare studies op een systematische manier in kaart te brengen, wat een mooie basis vormt voor het verkrijgen van consistente en herhaalbare resultaten. Daarnaast zijn duidelijke inclusie- en exclusiecriteria opgesteld met beargumentatie voor de selectie van studies. Dit vergroot de betrouwbaarheid omdat het selectieproces hierdoor duidelijk en reproduceerbaar is. Bovendien is de kwaliteit van de geïncludeerde studies beoordeeld aan de hand van de richtlijnen van Joanna Briggs Institute, hierdoor wordt de sterkte van de geïncludeerde studies met een checklist bekeken die voor het specifieke onderzoeksdesign bestemd is.

Validiteit is eveneens zorgvuldig gewaarborgd in dit onderzoek. Aangezien er geen randomised controlled trials (RCT's) beschikbaar zijn voor dit onderwerp, is er gekozen voor aangepaste beoordelingscriteria. Er is gewerkt met niveaus van bewijs zoals "sterk", "gematigd" en "beperkt", zodat de sterkte van het bewijs op een zorgvuldige manier kan worden beoordeeld, zelfs zonder RCT's. Dit draagt bij aan de validiteit van de conclusies.

Ook is de zoekstrategie zorgvuldig opgesteld. Met behulp van de advanced search tool van PubMed zijn relevante termen en synoniemen geselecteerd om te zorgen dat er geen relevante literatuur wordt gemist. Hierdoor zijn de zoekresultaten vollediger en zorgt dit voor een betere validiteit. Bij de data-extractie worden gegevens als oddsratio's, en p-waarden systematisch verzameld. Dit maakt het makkelijker om de resultaten te vergelijken en te interpreteren, wat ook bijdraagt aan zowel de betrouwbaarheid als de validiteit van het onderzoek.

Ethiek

Dit literatuuronderzoek betreft een analyse van beschikbare artikelen in de online database PubMed. Deze artikelen zijn voor publicatie allemaal goedgekeurd door een institutionele beoordelingsraad of het ziekenhuis waar het onderzoek is uitgevoerd, waardoor er geen aanvullende toestemming van auteurs vereist was. Er

waren geen ethische kwesties met betrekking tot het verzamelen van de data op basis van informed consent. Daarnaast zijn er ook geen lijfelijke proefpersonen bij dit onderzoek betrokken, waardoor het onderzoek volgens de beslisboom niet WMO-plichtig is. Hierdoor is ethische goedkeuring van een commissie niet noodzakelijk.

De geselecteerde onderzoeken worden beoordeeld op kwaliteit met behulp van het Joanna Briggs Institute, zoals eerder al staat beschreven in de methodesectie. Er zijn bij deze scoping review verschillende onderzoeksdesigns geïncludeerd, hierdoor kan er niet gewerkt worden met een checklist maar met drie verschillende checklists van Joanna Briggs Institute met 10 of 11 items. Om de resultaten van deze checklists te kunnen vergelijken wordt er een scoringspercentage berekend. Onder het kopje data synthese staat verder beschreven wat er gebeurt met de kwaliteitsscores van de artikelen bij het trekken van een conclusie.

Om nauwkeurige citaten te waarborgen en plagiaat te voorkomen, werd verwezen naar de literatuur volgens de APA-stijl. Hierdoor is er gemakkelijke toegang tot de geciteerde bronnen mogelijk, ook omdat er alleen open beschikbare literatuur is gebruikt. Met de opdrachtgever Fracture Enhanced Recovery is overeengekomen dat de onderzoeksresultaten eigendom zijn van de opdrachtgever.

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door één onderzoeker. Om het risico van het over het hoofd zien van relevante onderzoeken en een onjuiste weergave van data te minimaliseren, is er een medestudent geraadpleegd om tijdens het selecteren van de artikelen en het beoordelen. Deze tweede beoordelaar beoordeelt steekproefsgewijs 30% van de artikelen mee tijdens het selecteren van de artikelen en het beoordelen van de artikelen op kwaliteit. Mocht er verschil zijn tussen de beoordeling van de eerste en de tweede beoordelaar wordt er overlegd tussen de eerste en de tweede beoordelaar, mocht daar geen overeenstemming in bereikt worden wordt er een derde onafhankelijke beoordelaar geraadpleegd die de eindbeslissing neemt.

De onderzoeker houdt zich tijdens het uitvoeren van het gehele onderzoek aan de voorgeschreven gedragscodes (Universiteiten, 2018).

Onderzoeksvraag: Welke herstelbelemmerende factoren zijn van invloed op het botgenezingsproces bij een tibia fractuur die leiden tot delayed union en non-union bij volwassenen?

Resultaten

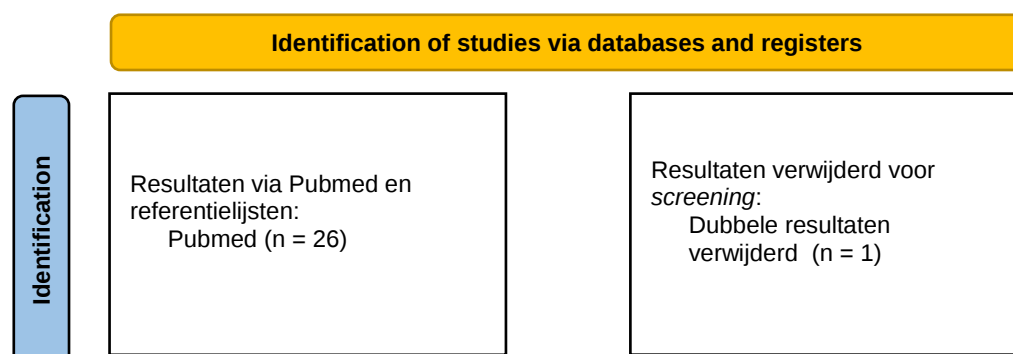
Introductie:

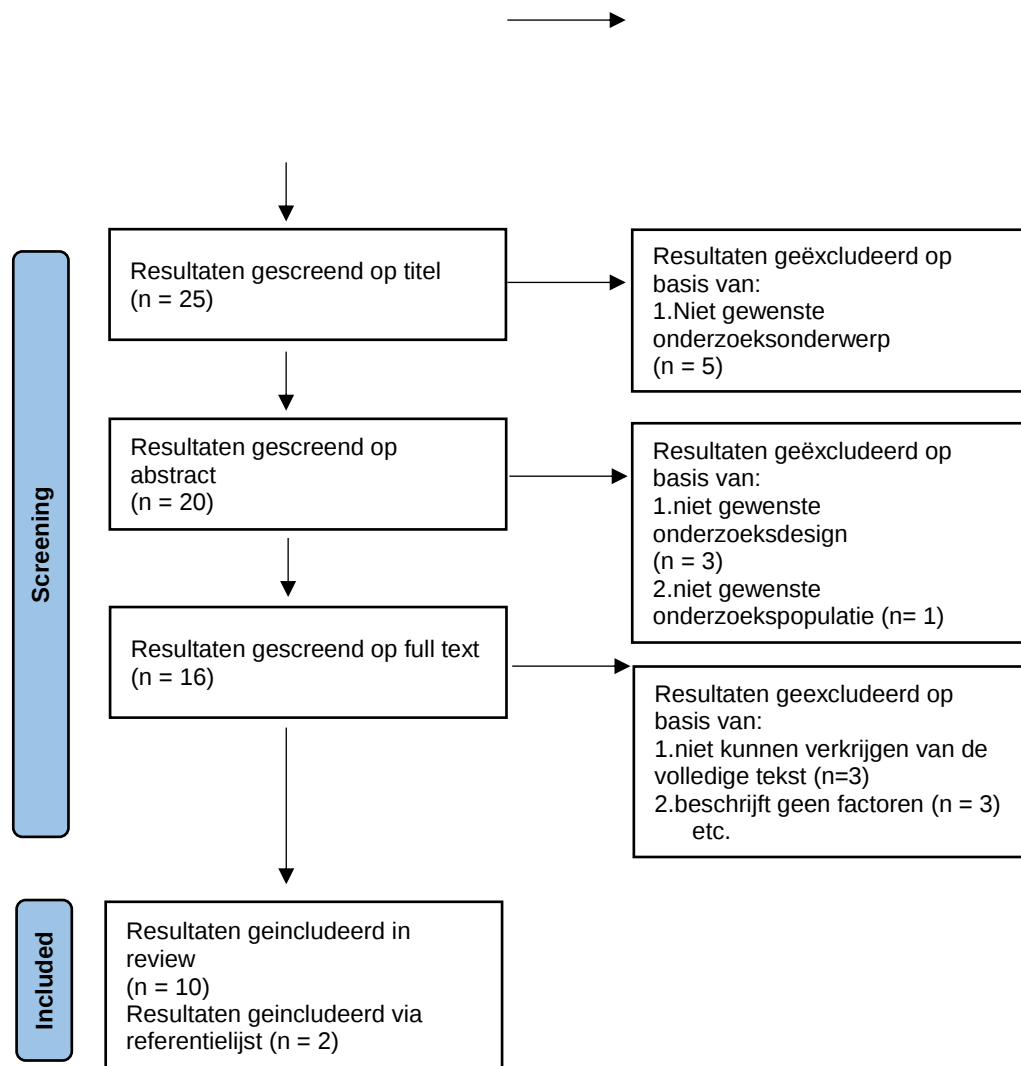
In deze resultatensectie zal eerst het screeningsproces besproken worden waarbij er wordt beschreven hoe het screeningsproces is verlopen en de reden van het excluderen van bepaalde artikelen. Vervolgens zijn de geïncludeerde artikelen beoordeeld op kwaliteit door middel van de beoordelingschecklist van Joanna Briggs Institute (JBI). Uit deze artikelen worden vervolgens de benodigde data geëxtraheerd en in de data extractie tabel gezet. De benodigde data wordt daarnaast ook nog in tekst besproken en ondersteund met cijfers. Tot slot wordt er nog per factor de data synthese uitgevoerd.

Screeningsproces

De zoekopdracht in pubmed leverde 26 resultaten op. Er werden ook nog twee resultaten gevonden via het handmatig screenen van de referentielijsten, hierdoor kwam het totaal op 28 resultaten. Hier was een dubbel artikel tussen te vinden waarvan er een is verwijderd. Hierdoor werden er 27 artikelen gescreend op de titel waarvan er vijf artikelen werden geexcludeerd door niet het gewenste onderzoeksonderwerp. Op basis van het lezen van de abstract konden er nog vier artikelen worden geexcludeerd. Deze artikelen werden geexcludeerd op basis van: niet gewenste onderzoeksdesign (n= 3) en een artikel met niet de gewenste onderzoekspopulatie (n= 1). Dit maakte dat er 15 artikelen in aanmerking kwamen voor het lezen van de full text. Van deze artikelen werden er vijf geexcludeerd op basis van de in- en exclusiecriteria. Deze artikelen werden geexcludeerd door: het niet kunnen verkrijgen van de full text (N=3) en het niet beschrijven van de herstelbelemmerende factoren (N=2). In totaal zijn er dus 12 artikelen geïncludeerd voor het onderzoek.

Zie onderstaand figuur 1 voor de flowchart.





Figuur 1: flowchart

Kwaliteitsbeoordeling:

Alle geïncludeerde artikelen zijn vervolgens handmatig beoordeeld via een checklist passend voor dat design via Joanna Briggsinstitute. Hieronder staat de score per studie uitgewerkt. In bijlage 1 staan de volledige uitgewerkte scoreformulieren.

Tabel 1: kwaliteitsbeoordeling

Naam auteur	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Totale score:	Kwaliteit:
(N. Kawasaki, 2021)												9/11	Hoog
(Christina L. Ekegren, 2018)												9/11	Hoog
(P. H. Bauwens, 2021)												10/11	Hoog
(Tae Hyeong Kim 1, 2023)												10/11	Hoog
(W. J. Metsemakers, 2014)												10/11	Hoog
(Naiara Fernandez-Arroyabe 1, 2021)											-	10/10	Hoog
(Simon Matthew Graham 1 2 3, 2023)											-	9/10	Hoog
(M. F. Vanderkarr, 2023)												9/11	Hoog
(E. Santolini, 2019)											-	7/10	Hoog
(Raman Mundi, 2020)												9/11	Hoog
(Arash Moghaddama, 2011)												9/11	Hoog
(Kim, 2021)												9/11	Hoog

Beschrijving van de resultaten:

NU = non-union

DU = delayed union

U = union

Open fractures

Verschillende studies hebben het verband tussen open fractures en het risico op non-union onderzocht, met wisselende resultaten. De studie van Santolini (2019) vond bij 200 patiënten een significant verhoogd risico op non-union bij open fractures, met een odds ratio van 3,99 en een p-waarde kleiner dan 0,001. Ook Bauwens (2021) rapporteerde een statistisch significant verband, met een odds ratio van 7,9 en een p-waarde van 0,005 bij 184 patiënten. Mundi (2020) vond een odds ratio van 2,77 met een p-waarde van <0,001.

Andere onderzoeken, zoals die van Graham (2023), Metsemakers (2014) en Fernandez-Arroyabe (2021), vonden geen statistisch significant verband tussen open fractures en non-union. De odds ratio's in deze studies varieerden tussen 1,11 en 1,44, met p-waarden die niet statistisch significant waren.

Samenvattend wijzen twee studies op een verhoogd risico op non-union bij open fractures, waardoor er gematigd bewijs.

Roken

Verschillende studies hebben de invloed van roken op het risico op non-union onderzocht, met verschillende bevindingen. De studie van Bauwens (2021) rapporteerde een odds ratio van 5,1 en een p-waarde van 0,0001. De studie van Moghaddama (2011) vond een odds ratio van 18,46 met een p-waarde van 0,0007.

Andere onderzoeken vonden echter geen statistisch significant verband tussen roken en non-union. Mundi (2020), Santolini (2019), Kawasaki (2021), Graham (2023) en Metsemakers (2014) rapporteerden odds ratio's tussen 0,96 en 1,63, waarbij de p-waarden niet statistisch significant waren.

Samengevat is het bewijs voor roken als risicofactor voor non-union wisselend, waarbij twee studies een significant verband vond, terwijl andere onderzoeken geen significant bewijs vonden. Hierdoor is er gematigd bewijs.

Type breuk

Verschillende studies hebben de invloed van het type breuk op het risico op non-union onderzocht. De studie van Vanderkarr (2023) met 13.504 patiënten vond deze odds ratio's voor zowel Gustilo I–II breuken (odds ratio 1,34, $p = 0,011$) als meer complexe Gustilo III breuken (odds ratio 1,96, $p < 0,001$). Mundi (2020) vond een odds ratio van 2,57 met een p-waarde van <0,001 voor complexere fractures als comminutieve of segmentale fractures.

Kawasaki (2021) gebruikte de AO-classificatie bij 258 patiënten en rapporteerde voor type C breuken: odds ratio 2,90 en $p = 0,04$. Voor type B werd een odds ratio van 0,34 gevonden met een p -waarde wat net niet statistisch significant was: $p = 0,057$. Fernandez-Arroyabe (2021) keek naar verschillende breuktypen bij 144 patiënten, waarbij type B de hoogste kans op non-union en delayed union liet zien, terwijl type C juist een lagere odds ratio had.

Samenvattend wijst het merendeel van de onderzoeken op een verhoogd risico op non-union bij complexere breuken waardoor er gematigd bewijs is.

Diabetes/Comorbiditeit

De studie van Christina L. Ekegren (2018) onderzocht comorbiditeiten met de Charlson Comorbidity Index (CCI) bij 1075 patiënten. Voor patiënten met $CCI = 1$ was de odds ratio 0,99 ($p = 0,92$), en bij $CCI > 1$ was deze 0,49 ($p = 0,013$). Vanderkarr (2023) analyseerde comorbiditeiten bij 13.504 patiënten en vond: odds ratio 1,09 ($p = 0,234$) voor 1–2 comorbiditeiten, 1,25 ($p = 0,062$) voor 3–4, en 1,58 ($p = 0,002$) voor 5 of meer, waarbij alleen het laatste resultaat statistisch significant was. Metsemakers (2014) vond bij 486 patiënten een odds ratio van 0,86 ($p = 0,866$) voor diabetes/comorbiditeit, wat niet statistisch significant is. Hierdoor is er alleen in de studie van Vanderkarr (2023) statistisch significant resultaat wat er voor zorgt dat er beperkt bewijs is.

Infectie en displacement

Voor zowel infectie als verplaatsing van fractuurfragmenten (displacement) lijken sterke risicofactoren voor het ontstaan van non-union. Twee studies vonden hierbij significante resultaten. De studie van Santolini (2019) rapporteerde een odds ratio van 9,98 voor infectie en 6,69 voor displacement, beide met p -waarden kleiner dan 0,001, wat statistisch significant is. Daarnaast toonde de studie van Bauwens (2021) aan dat een initiële open wond – mogelijk als bron van infectie – geassocieerd was met een odds ratio van 7,9 ($p = 0,005$). Door de resultaten uit deze studies is er gematigd bewijs.

Polytrauma, alcohol en protonpompremmers

Voor de factoren polytrauma, alcoholgebruik en gebruik van protonpompremmers zijn weinig artikelen gevonden. Voor zowel polytrauma als alcoholgebruik liet de studie van W.J. Metsemakers (2014) een odds ratio van 3,89 zien, met een p -waarde van 0,003. Dit duidt op een statistisch significant verhoogd risico op non-union voor beide factoren. Een andere studie naar polytrauma (Fernandez-Arroyabe, 2021) liet een odds ratio van 2,06 ($p = 0,063$) zien wat net niet statistisch significant is.

Het gebruik van protonpompremmers werd onderzocht door Fernandez-Arroyabe (2021). Daaruit bleek dat vooral langdurig gebruik ($PDC \geq 0,5$) geassocieerd was met een sterk verhoogde odds ratio van 12,3 ($p = 0,003$), wat statistisch significant is. Bij deze drie factoren is er dus beperkt bewijs.

Geslacht en leeftijd

De factoren geslacht en leeftijd zijn in meerdere studies onderzocht als mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van non-union, maar het bewijs is over het algemeen tegenstrijdig en vaak niet statistisch significant.

Voor geslacht laten enkele studies verhoogde odds ratio's voor mannen zien. Zo rapporteerde Ekegren (2018) een significante OR van 1,99 ($p = 0,001$). Andere onderzoeken, zoals die van Santolini (2019) en Kawasaki (2021), vonden respectievelijk een OR van 1,35 ($p = 0,381$) en 0,32 ($p = 0,06$), beide niet significant. Ook studies van Fernandez-Arroyabe (2021), Bauwens (2021), Graham (2023), Kim (2023) en Metsemakers (2014) vonden geen statistisch significant verband tussen geslacht en non-union, ondanks enkele hogere OR's. Al met al wijst het merendeel van het onderzoek op geen duidelijk of consistent verband tussen geslacht en non-union.

Voor leeftijd is het beeld vergelijkbaar wisselend. Sommige studies vonden een verhoogd risico in bepaalde leeftijdsgroepen. Ekegren (2018) rapporteerde een statistisch significant verhoogd risico bij patiënten van 55–64 jaar (OR 2,44; $p = 0,004$) en Vanderkarr (2023) bij 45–54 jaar (OR 1,10; $p = 0,001$). Daartegenover staan meerdere studies (Metsemakers, Kawasaki, Santolini, Bauwens, Kim) die geen significant verband vonden tussen leeftijd en non-union (OR's rond 1,0, p-waarden niet significant).

Hoewel enkele subgroepen een verhoogd risico laten zien, laten ook enkele studies geen verhoogd risico. De studies laten dus tegenstrijdige resultaten zien.

De resultaten van andere onderzochte factoren als: BMI/obesitas, injury energy, fracture site, type fixatie, HIV, hemoglobine en vitamine D staan in tabel 2, de data-extractietabel. Hier staan alle onderzochte factoren beschreven per artikel. Er is gekeken naar het design, de type interventie, het geslacht en de leeftijd van de onderzoekspopulatie, de herstelbelemmerende factor, het aantal patiënten, odds ratio, de p-waarde en de conclusie die in het artikel is getrokken.

In onderstaande tabel 3 staat de data synthese tabel waarbij de beoordelingen per factor nog overzichtelijk worden weergegeven in tabel vorm.

Tabel 2: data extractietabel

Studie + publicatiejaar	Design	Type interventie	Onderzoeks-populatie	Factor	patienten (N=)	Odds - ratio	p-waarde	Conclusie
(Christina L. Ekegren, 2018)	Retrospectieve cohort	operatief	Geslacht: Man: 221 (70.2%) patienten met complicatie / 1936 (54.2%) patienten zonder complicaties; vrouw: 94 (29.8%) / 1635 (45.8%)	Geslacht	1075	1,99	0,001	Geslacht lijkt volgens de resultaten in dit onderzoek een verband te hebben met het ontwikkelen tot non-union maar heeft dat niet als er rekening wordt gehouden met confounders
			Leeftijd: 15–24 jaar: 61 (19.4%) patienten met complicaties/ 566 (15.9%) zonder complicaties; 25–34: 61 (19.4%) / 475 (13.3%); 35–44: 49 (15.6%) / 418 (11.7%); 45–54: 41 (13.0%) / 364 (10.2%); 55–64: 53	leeftijd	1075	25–34 years 1.37 (0.91,2.07) 35–44 years 1.28 (0.81,2.02) 45–54 years 1.49 (0.91,2.46) 55–64 years 2.44 (1.48,4.02) 65–74 years 1.20 (0.64,2.22) 75–84 years 0.99	0,004	Leeftijd is een belangrijke factor waar in de toekomst meer onderzoek naar gedaan moet worden

			(16.8%) / 396 (11.1%); 65–74: 23 (7.3%) / 465 (13.0%); 75–84: 20 (6.4%) / 551 (15.4%); 85+: 7 (2.2%) / 336 (9.4%)			(0.50,1.97) 85+ years 0.67 (0.25,1.80)		
				diabetes/comorbidity	1075	CCI=1 →0,99	0,92	Comorbidity heeft in dit onderzoek geen duidelijk verband met het ontwikkelen tot non-union
						CCI>1 → 0,49	0,013	
(E. Santolini, 2019)	Case control	intramedullary nail (IM), plate, and circular external fixator.	Vrouw: 34% non-union, 41% union Man: 66% non-union, 59% union Gem. leeftijd non-union groep: 46,6, union groep: 44,7	Geslacht	200	1.35 voor mannen	0,381	-
				Leeftijd	200	Mannen gem. 46.6 Vrouwen 44.7	0,475	-
				Open fractuur	200	3.99	<0,001	-
				Roken	200	1.39	0,247	-
				Infection	200	9.98	<0,001	-
				displacement	200	6.69	<0,001	-
(M. F. Vanderkarr, 2023)	Retrospective cohort studie	Fixation type: Internal fixation: 7,226 Intramedullary	7026 mannen 6478 vrouwen	Leeftijd	13504	19-25 → 0.64	0,002	-
						26-34 →0.69	0,398	

		lary fixation: 3,635 External fixation: 2,466	Leeftijd: onder 19: 1,548 19–25: 1,417 26–34: 1,386 35–44: 2,068 45–54: 3,017 55–64: 4,068			35-44 → 1.07	0,673	
						45-54 → 1.10	0,001	
				Type breuk	13504	Gustilo I-II → 1.34	0,011	Gustilo III/open fractures en schacht fractures geven significant grotere kans op non-union
						Gustilo III → 1.96	<0,001	
				Diabetes/comorbidity	13504	1 of 2 → 1.09	0,234	Comorbidity, vooral meerdere comorbiditeiten verhogen de kans op non-union significant
						3 of 4 → 1.25	0,062	
						5 of meer → 1.58	0,002	
				BMI/obesity	13504	1.07	0,564	-
(N. Kawasaki, 2021)	Retrospective cohort	Intramedullary nailing	Mannen union groep: 177 Non-union: 7 patienten Vrouwen union groep: 72 Non-union: 2	Geslacht, man	258	0.32	0,06	-
			Leeftijd in jaren; Union groep: 46.1	Leeftijd	258	1.01	0,42	-
				Open fracture	84	1.33	0,57	Open fracture op zichzelf is geen herstel belemmerende factor. Ernst van de fracture wel en daar hangt een open fracture mee samen
				Roken	77	1.63	0,31	-

			Non-union: 44.3	Injury energy, hoog	258	0.65	0,40	-
				Type breuk, AO classificatie	258	Type A → 1.0	-	-
						Type B → 0.34	0,057	
						Type C → 2.90	0,04	
				BMI/obesitas	258	1.06	0,32	-
				Fracture site	258	Proximaal → 1.0	-	-
						Mediaal → 0.31	0,13	
						Distaal → 0.53	0,39	
(Naiara Fernandez- Arroyabe 1, 2021)	Case control	Fixatie na operatie	60,4% man 39,6% vrouw	Geslacht	144 60,4% man 39,6% vrouw	DU: 1.0 NU: 0.47	1,0	-
			Gem. leeftijd: 41,4 jaar					
				Open fractuur	144	DU: 1.11 NU: 1.11	0,580	-
				Type breuk	144	NU:type B: 1.3 Type C: - DU:type B 1.54 Type C: 0.34	-	-
				Polytrauma	144	NU:2.06 DU:6.35	0.063	-

				protonpompremmers	144	Alle gebruikers: 4.5 (0.62–32.8) PDC < 0.5: 2.98 (0.22–41.1) PDC ≥ 0.5: 12.3 (1.9–81.0)	NU: 0,003	Het gebruik van protonpompinhibitors wordt geassocieerd met verhoogde kans op non-union.
(P. H. Bauwens, 2021)	Retrospectieve cohort	Intramedullary nailing	Geslacht: 72,28% man 27,72% vrouw	Geslacht	184	1.02	0,96	-
			Leeftijd: gem. 38,58 jaar	Leeftijd	184	0.99	0,87	-
				Roken	184	5.1	0,0001	Actief roken is een significante risicofactor voor non-union
				Injury energy	184	1.71	0,31	Hoog energetisch trauma op zichzelf is geen risicofactor voor non-union
				Initial open wound	184	7.9	0,005	Een open wond is een significante risicofactor voor non-union
				Intraoperatief gat tussen twee botfragmenten >5mm	184	4.92	0,003	Intraoperatief gat tussen twee botfragmenten >5 mm is een significante risicofactor voor non-union
(Simon Matthew Graham 1 2 3, 2023)	Case control	Management: Plaster 3 IM nailing: 36 Plate and screw	Man non-union:44 union: 44 vrouwen; union: 13 non-union:13	Geslacht	114	2.36	0,155	-
				Leeftijd	114	1.01	0,593	-

		fixation: 2 Circular fixator: 16 Hexapod: 4 Ilizarov: 12	Gem. leeftijd 36,2 jaar	Open fractuur	114	1.21	0,716	Geen significant verschil in deze studie, hoewel dat in andere studies wel zo is
				Roken	114	1.24	0,662	Roken niet geassocieerd met verhoogd risico op non-union
				Type fixatie	114	1.21	0,236	Het type fixatie geen duidelijke invloed op het risico op non-union.
				HIV	114	0.85	0,831	HIV is geen risicofactor voor non-union in deze studie. Verder onderzoek is nodig.
				Hemoglobine	114	1.64	0,001	Geen significante relatie tussen hemoglobine en non-union, wel mogelijk gevolg van langere hersteltijden
				Vitamine D	114	1.02	0,069	Vitamine D lijkt geen significante risicofactor te zijn in deze studie
(Tae Hyeong Kim 1, 2023)	Retrospectieve cohort	Plaatosteosynthese	Geslacht: mannen; 21 Vrouwen; 20	Geslacht	41	3.0	0,091	-
			Gem. leeftijd 51,8 jaar	Leeftijd	41	Union=51.0 jaar DU= 52.8 jaar	0,739	-
				BMI	41	Union=25.0 DU=23.2	0,099	-
(W. J. Metsemakers, 2014)	Retrospectieve cohort	Intramedullary nailing	Mannen: 338 Vrouwen:142	Geslacht	480	1.83	0,173	-
			Gem. leeftijd 39,2 jaar	Leeftijd	480	0.99	0,800	-
				Open fractuur	480	1.44	0,513	-
				Roken	480	0.96	0,915	-
				Type breuk	480	1.08	0,371	-
				Primaire externe fixatie	480	1.24	0,642	-
				Diabetes/comorbiditeit	480	0.86	0,866	-

				BMI/obesitas	480	2.57	0,150	-
				polytrauma	480	3.89	0,003	Aangetoond als significante risicofactor
			Gemiddelde leeftijd: 38,2					
(Raman Mundi, 2020)	Observati onele cohort studie	Reamed intramedul lary nailing: 632 Unreamed intramedul lary nailing: 308	Geslacht: Mannen: 709 Vrouwen: 231	Open fractuur	499	2.77	<0,001	Open fracturen zijn significant geassocieerd met een verhoogd risico op non-union
				Complexe fractuur	428	2.57	<0,001	Complexe fracturen zoals comminutieve of segmentale fracturen verhogen significant het risico op non-union.
			Gemiddelde leeftijd 40,9	Actieve roker	299	1.39	0,113	Geen associatie tussen roken en non-union
				Fracture gap >1 cm	44	1.72	0,134	Geen significante associatie tussen fracture gap>1cm en non-union
(Arash Moghaddama, 2011)	Observati onele cohort studie	Intramedul lary nailing: 58 (68.2%) Osteosynt	Geslacht: man: 61 (71.8%) Vrouw: 24 (28.2%)	Geslacht	85	0.52	0,351	Geslacht heeft geen significante invloed op de genezing van de tibiafracturen

		hese plaat: 15 (17.6%) Externe fixatie: 8 (9.4%) gips: 4 (4.7%)	Leeftijd: gem. 44 jaar	Roken	46 actieve rokers, 39 niet- rokers	18.46	0,000 7	Roken is een significante risicofactor voor vertraagde of gestoorde botgenezing
(Kim, 2021)	Retrospec tieve cohort studie	Operatief: 7465 Conservati ef: 1657	Geslacht: mannen: 4253 Vrouwen: 4440	NSAID gebruik	6528	Non-union: 0.73	0,068	Kortdurend gebruik (≤ 3 weken) van NSAID's na fractuuroperatie verhoogt het risico op nonunion of delayed union niet. Langdurig gebruik (> 3 weken) van NSAID's kan echter geassocieerd zijn met een verhoogde kans op nonunion of vertraagde genezing.
			Gemiddelde leeftijd: 56,5			Delayed union: 1.31	0,505	

Tabel 3: data synthese tabel

Factor:	Niveau van bewijs:
Geslacht	Tegenstrijdig
Leeftijd	Tegenstrijdig
Open fractures	Gematigd
Roken	Gematigd
Injury energy	Onvoldoende
Type fractuur	Gematigd
Type fixatie	Onvoldoende
Diabetes/comorbiditeit	Beperkt
BMI/obesitas	Onvoldoende
Polytrauma	Beperkt
Infectie	Gematigd
protonpompremmers	Beperkt
HIV	Onvoldoende
Alcohol	Beperkt
Displacement	Beperkt
Fractuurplaats	Onvoldoende
Hemoglobine	Onvoldoende
Vitamine D	Onvoldoende
NSAID	Onvoldoende

Discussie:

In dit literatuuronderzoek is onderzocht welke herstelbelemmerende factoren bijdragen aan het ontwikkelen van non-union bij fractures. De onderzoeksvraag is: "Welke herstelbelemmerende factoren zijn van invloed op het botgenezingsproces van tibia fractures die leiden tot delayed union en non-union bij volwassenen? Op basis van de literatuur zijn verschillende mogelijke herstelbelemmerende factoren geanalyseerd: Geslacht, leeftijd, open fractures, roken, injury energy, type breuk, type fixatie, diabetes, BMI/obesitas, comorbiditeit, polytrauma, infectie, protonpompremmers, HIV, alcohol, displacement, fractuurplaats, hemoglobine, vitamine D en NSAID gebruik.

Dit literatuuronderzoek richtte zich op herstelbelemmerende factoren die bijdragen aan delayed union en non-union bij tibiafracturen bij volwassenen. Op basis van de onderzochte literatuur werden meerdere potentiële risicofactoren geanalyseerd, waaronder demografische kenmerken, type breuk, comorbiditeiten, medicijngebruik en leefstijlfactoren.

De sterkst geassocieerde herstelbelemmerende factoren waren infectie, type breuk, roken en open fractures. Deze factoren lieten herhaaldelijk statistisch significante odds ratio's zien. Zo werd infectie in de studie van Santolini et al. (2019) sterk gelinkt aan non-union (OR = 9,98; $p < 0,001$). Open fractures (bijv. OR = 7,9; $p = 0,005$ in Bauwens et al., 2021) en complexe fractures (zoals Gustilo type III in Vanderkarr, 2023; OR = 1,96; $p < 0,001$) toonden eveneens sterke verbanden. Omdat deze factoren onderling samenhangen—bijvoorbeeld een verhoogd infectierisico bij open fractures—zijn de resultaten klinisch goed te verklaren.

Roken bleek ook een duidelijke negatieve invloed te hebben op botgenezingsprocessen. Toch varieerden de resultaten deels, mogelijk door inconsistenties in definities van roken tussen studies (bijv. duur, frequentie en hoeveelheid). Dit benadrukt de noodzaak voor meer uniformiteit in toekomstig onderzoek.

Een opvallende bevinding betrof het gebruik van protonpompremmers. Eén studie (Fernandez-Arroyabe, 2021) rapporteerde een significant verhoogd risico op non-union ($p = 0,003$) bij langdurig gebruik. Omdat dit resultaat nog niet breed is bevestigd, is verder onderzoek wenselijk.

Voor leeftijd en geslacht zijn de resultaten tegenstrijdig. Sommige studies zagen een verhoogd risico bij specifieke leeftijdsgroepen of bij mannen, maar deze verbanden waren niet consequent en vaak niet significant. Dit kan mogelijk verklaard worden door interacties met andere factoren zoals comorbiditeit of fractuurtype.

Voor factoren als HIV, BMI/obesitas, type fixatie en hoog energetisch letsel werd over het algemeen geen statistisch significant verband aangetoond. Hoewel deze

factoren theoretisch relevant kunnen zijn, biedt de huidige literatuur onvoldoende bewijs om ze als belangrijke herstelbelemmerende factoren te beschouwen. In het geval van BMI is bovendien het onderscheid tussen verhoogd gewicht en daadwerkelijke metabole gezondheid van belang.

Factoren zoals displacement, alcoholgebruik en polytrauma lieten in enkele studies significante resultaten zien, maar hiervoor ontbreekt brede ondersteuning in de literatuur. Deze factoren zijn daarom als mogelijk relevant maar nog onvoldoende onderbouwd geclassificeerd.

Ten aanzien van diabetes en vitamine D-tekort werd slechts beperkt bewijs gevonden. Voor diabetes vond de studie van Zi-chuan ding et al (2020) een verband bij meerdere comorbiditeiten; andere studies vonden geen significant verband. Dit is tegenstrijdig met eerdere systematische reviews die wél een verhoogd risico bij diabetes vonden. Voor vitamine D-tekort werd geen significant verband gevonden in het geïnccludeerde onderzoek, wat aansluit bij eerdere literatuur als die van Erwin Gortera et al (2014) die de evidentie van onderzoek met mensen als zwak en tegenstrijdig beschouwt.

Zoals ook in de inleiding werd benoemd, zijn er al verschillende studies gedaan naar risicofactoren voor non-union bij lange botfracturen (Ruifeng Tian 1, 2020). Dit onderzoek bouwt voort op deze kennis door specifiek te focussen op herstelbelemmerende factoren bij tibiafracturen, een fractuurtype met een relatief hoog risico op complicaties. De resultaten bevestigen dat infectie, type fractuur en open fracturen interessante herstelbelemmerende factoren zijn. Deze factoren worden in meerdere studies en ook dit onderzoek met statistisch significante odds ratio's gekoppeld aan een verhoogde kans op non-union, waarmee de betrouwbaarheid en validiteit van deze verbanden wordt versterkt.

Tian et al (2020) beschouwde de volgende factoren als sterke risicofactoren: leeftijd > 60, diabetes, open fracturen (gustilo III), opioïdengebruik, compartimentsyndroom, open reductie, conservatieve behandeling. Minder bewijs als factoren was er voor roken, BMI > 40, NSAID's, ORIF, externe fixatie en mannelijke geslacht. Het artikel concludeerde daarnaast ook dat er meer onderzoek nodig is voor vitamine D tekort, fibulafixatie en NSAID gebruik.

Tian et al (2020) is een systematic review wat zich meer richt non-union en echt het in kaart brengen van statistische verbanden. Dit onderzoek is een scoping review wat de factoren die kunnen leiden tot delayed union of non-union beter in kaart wil brengen. Dat zijn wel verschillen in hoe breed er gekeken wordt. Toch zijn er ook wel overeenkomsten. Allebei de artikelen concludeerde dat er meer onderzoek nodig is voor vitamine D te kort en NSAID gebruik. Voor open fracturen en type fracturen (Gustilo III) is bij beide onderzoeken veel evidentie beschikbaar.

Nicholson et al (2020) keek net als dit onderzoek breder en meer naar lokale factoren en algemene factoren voor herstel van botbreuken. Bij de lokale factoren kwam in naar voren: hoog energetisch letsel met weke delen schade, botverlies, displacement, polytrauma, instabiliteit, infectie. Bij de meer algemenere factoren kwam naar voren: roken, diabetes, obesitas en NSAID gebruik. Bij tibia fractures specifiek kwam er naar voren: open fractures (gustilo III), infectie en een botdefect van >5mm.

Bij de literatuurstudie van Nicholson et al (2020) werd er naar allerlei soorten lange botfracturen gekeken en dus niet naar alleen tibia fractures, hier komen dus ook meer factoren in naar voren dan de studie van Tian et al 2020. Bij allebei de onderzoeken en dus ook dit onderzoek kwam naar voren dat open fractures (gustilo III) en infectie allebei zorgen voor een grotere kans op non-union. Er zijn dus wel overeenkomsten ondanks dat er breder gekeken wordt.

Betekenis voor de klinische praktijk

De bevindingen uit dit literatuuronderzoek geven belangrijke aanknopingspunten voor de klinische praktijk bij de behandeling van tibiafracturen en het voorkomen van non-union.

Ten eerste blijkt dat infectie, open fractures, roken en complexe fractuurtypen (zoals Gustilo-Anderson type III) sterk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op non-union. Deze factoren dienen in een vroeg stadium herkend te worden, zodat preventieve maatregelen tijdig kunnen worden ingezet. Bij patiënten met één of meerdere van deze risicofactoren is het van belang om vroegtijdige interventie en intensieve monitoring toe te passen.

Infectie, met name in combinatie met open fractures, blijkt een bijzonder sterke negatieve invloed te hebben op het botgenezingsproces. Het voorkomen en adequaat behandelen van infecties moet dan ook een belangrijk onderdeel vormen van de behandelstrategie. Strikte wondverzorging, antibioticabeleid en zorgvuldige chirurgische technieken zijn essentieel om dit risico te beperken.

Daarnaast bevestigen de resultaten het negatieve effect van roken op fractuurgenezing. Het begeleiden van patiënten bij rookstop dient daarom standaard onderdeel te zijn van de behandeling bij tibiafracturen. Rookstopinterventies zouden bij voorkeur in het begin van het behandeltraject geïmplementeerd moeten worden.

Ook het fractuurtype blijkt van belang; met name complexe en open fractures vereisen mogelijk een sterkere monitoring. Hierbij kan gedacht worden aan intensievere begeleiding en meerdere check up momenten. Dit aangezien de kans op non-union of delayed union hierbij groter is.

Voor factoren zoals langdurig gebruik van protonpompremmers, alcoholgebruik, polytrauma en verplaatste fractures is beperkt maar suggestief bewijs gevonden

voor een negatieve invloed op het herstelproces. Hoewel deze factoren momenteel nog onvoldoende onderbouwd zijn in de literatuur, is het wenselijk om deze in de klinische beoordeling mee te nemen, zeker als er sprake is van meerdere risicofactoren. Deze bevindingen wijzen ook op relevante onderwerpen voor toekomstig onderzoek.

Demografische factoren zoals leeftijd en geslacht, maar ook BMI en diabetes, lieten tegenstrijdige of zwak onderbouwde resultaten zien. Hoewel deze factoren mogelijk een indirecte rol spelen, lijken zij minder doorslaggevend dan mechanische en biologische factoren zoals infectie of fractuurtype. Bij risicostratificatie en besluitvorming is het daarom belangrijk om deze factoren in samenhang met andere klinische variabelen te beschouwen.

Samenvattend benadrukken de resultaten van dit onderzoek het belang van een risicogestuurde en gepersonaliseerde aanpak in de behandeling van tibiafracturen. Door vroegtijdige herkenning van herstelbelemmerende factoren en het inzetten van gerichte interventies kan de kans op delayed union en non-union mogelijk worden verkleind.

Sterktes en beperkingen

Er zijn ook diverse sterke en zwakke punten in deze studie. Er is in deze studie specifiek gekeken naar tibia fracturen, in de praktijk komen allerlei fracturen voor. De tibia fractuur is niet representatief voor andere fracturen. Er had dus beter gekeken kunnen worden naar verschillende lange botfracturen om zo een grotere doelgroep te kunnen bekijken

Deze scoping review kent zowel methodologische sterktes als beperkingen, die bij de interpretatie van de resultaten in acht moeten worden genomen.

Beperkingen

Een eerste belangrijke beperking is dat er geen meta-analyse is uitgevoerd. Hierdoor kunnen geen kwantitatieve uitspraken worden gedaan over de sterkte van de verbanden tussen herstelbelemmerende factoren en uitkomsten. De resultaten bieden vooral een beschrijvend overzicht van beschikbare evidentie, zonder statistische aggregatie van effecten.

Daarnaast was de beschikbaarheid en kwaliteit van de bestaande literatuur een beperkende factor. Voor veel onderzochte risicofactoren waren slechts één of twee relevante studies beschikbaar, wat het bewijsniveau automatisch verlaagt. Bovendien waren er geen gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) beschikbaar binnen dit onderwerp, waardoor sterk bewijs ontbrak. De meeste onderzoeksdesigns van de geïnccludeerde artikelen maken gebruik van een retrospectieve studie. Hierbij worden vaak gegevens uit het verleden gebruikt die

beschikbaar zijn. Dit kan er voor zorgen dat er sprake is van selectiebias en er dus geen representatieve steekproef is.

Ook is er sprake van heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. Zo varieerden de gebruikte definities voor non-union en delayed union, maar ook de meetinstrumenten en tijdstippen van follow-up. Hoewel in deze review vooraf definities zijn vastgelegd, werd de vergelijkbaarheid tussen studies daardoor minder.

Verder bleek dat sommige studies confounders onvoldoende corrigeerden. Bij het analyseren van de resultaten is geprobeerd zo veel mogelijk gebruik te maken van aangepaste odds ratio's.

De zoekstrategie kende eveneens beperkingen: De zoekperiode was relatief beperkt waardoor relevante oudere of recente studies mogelijk niet zijn meegenomen. Daarnaast is er alleen op pubmed gezocht waardoor er mogelijk relevante artikelen over het hoofd zijn gezien die niet op pubmed gepubliceerd stonden.

Sterkte

Tegenover deze beperkingen staan enkele belangrijke sterktes van de studie. Zo is gekozen voor een scoping review, een methode die goed aansluit bij het doel om een breed en verkennend overzicht te geven van herstelbelemmerende factoren bij tibiafracturen. Deze aanpak is met name geschikt bij deze beschikbare artikelen aangezien er nog niet veel bekend is over herstelbelemmerende factoren bij tibia fracturen.

Om de transparantie en reproduceerbaarheid te vergroten, zijn vooraf duidelijke definities en inclusie- en exclusiecriteria vastgelegd. Bovendien is de selectie en beoordeling van studies uitgevoerd door twee onafhankelijke beoordelaars, wat de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid verhoogt en de kans op subjectieve bias vermindert.

Een andere sterkte is de opname van verschillende typen studies, waaronder cohortonderzoeken, case-controlstudies en casereeksen. Deze variatie heeft bijgedragen aan een breed en genuanceerd overzicht van zowel bekende als minder onderzochte factoren.

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is bovendien kritisch beoordeeld met gevalideerde tools van het Joanna Briggs Institute. De resultaten zijn overzichtelijk samengevat met behulp van een aangepaste evidentieclassificatie van Maurits van Tulder & group (2003) , waarmee de sterkte van het bewijs per factor helder kon worden weergegeven.

Tot slot is aanvullend op de systematische zoekstrategie ook handmatig gezocht in referentielijsten van relevante artikelen. Dit heeft de kans vergroot dat ook studies zijn meegenomen die anders mogelijk buiten beeld zouden zijn gebleven.

Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

De bevindingen uit dit literatuuronderzoek wijzen op diverse belangrijke aandachtsgebieden voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek gericht op het voorkomen van non-union en delayed union bij tibiafracturen.

Ten eerste is er een duidelijk gebrek aan kwalitatief hoogstaand onderzoek, met name gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's). Toekomstige studies dienen zich te richten op goed opgezette prospectieve cohorten en RCT's om sterker bewijs te leveren voor het effect van risicofactoren op fractuurgenezing. Hierbij is het essentieel om gebruik te maken van gestandaardiseerde definities voor non-union en delayed union, evenals uniforme uitkomstmaten en follow-up tijden, zodat resultaten beter vergelijkbaar worden tussen studies.

Voor risicofactoren zoals roken, gebruik van protonpompremmers, vitamine D-tekort, diabetes, alcoholgebruik, polytrauma en verplaatste fracturen is het huidige bewijs beperkt of tegenstrijdig. Verdiepend onderzoek is nodig, onder meer met grotere steekproeven en hoogwaardigere designs. Bij roken is specifiek meer inzicht nodig in de invloed van rookstatus, hoeveelheid en duur van het rookgedrag. Ook de rol van protonpompremmers en het effect hiervan op botgenezing verdient verdere bestudering, gezien het opvallende maar toch nog weinige bewijs.

Daarnaast is er behoefte aan onderzoek dat zich richt op het gecombineerde effect van meerdere risicofactoren. Studies die de interacties tussen bijvoorbeeld infectie, open fracturen en roken analyseren, kunnen waardevolle inzichten opleveren voor risicostratificatie. De ontwikkeling van voorspellende modellen waarin cumulatieve effecten worden meegenomen is daarbij een belangrijk doel.

Verder wordt aanbevolen om het onderzoek uit te breiden naar bredere patiëntpopulaties en verschillende fractuurlocaties. Hoewel dit onderzoek zich specifiek richt op tibiafracturen, kan het betrekken van andere lange botten bijdragen aan bredere generaliseerbaarheid van de bevindingen. Ook is nader onderzoek gewenst naar verschillen in herstel tussen fractuurlocaties en -types.

Toekomstige systematische reviews en meta-analyses zouden baat hebben bij uitgebreidere zoekstrategieën, inclusief meerdere databanken naast PubMed. Hiermee kunnen mogelijk relevante studies die nu buiten beschouwing blijven, beter worden meegenomen.

Deze aanbevelingen dragen bij aan de ontwikkeling van een evidence-based benadering van tibiafractuurbehandeling, gericht op het minimaliseren van de kans op delayed of non-union.

Conclusie

Deze scoping review laat zien dat het type breuk, roken, open fractures en infecties significante herstelbelemmerende factoren zijn die kunnen leiden tot delayed union en non-union bij tibiafracturen. Voor andere factoren zoals leeftijd, geslacht, BMI, diabetes, vitamine D en medicatiegebruik is het bewijs beperkt of tegenstrijdig. Toekomstig onderzoek is nodig naar onderbelichte factoren zoals alcohol, protonpompremmers en NSAID-gebruik.

Praktisch advies

Tijdens de intake worden momenteel de volgende mogelijke herstelbelemmerende factoren geregistreerd: geslacht, leeftijd, betrokken bot en exacte fractuurlocatie, toegepaste behandeling, rookgedrag, BMI, type fractuur, gebruik van pijnmedicatie, aanwezigheid van systemische ziekten en het aantal fractures.

Uit het onderzoek blijkt dat vooral type fractuur, roken, open fractures en infecties een duidelijk negatieve invloed hebben op het herstel. Het type breuk, roken en open fractures worden al actief tijdens de anamnese uitgevraagd. Infecties vormen eveneens een belangrijke risicofactor, maar patiënten merken een infectie meestal zelf. Het advies is daarom om tijdens de behandeling de wondregio nauwkeurig te controleren op tekenen van infectie—zoals roodheid, warmte en zwelling—zodat een

eventuele infectie in een vroeg stadium kan worden behandeld. Bij fractures met een verhoogd infectierisico, bijvoorbeeld een open fractuur, is het aan te raden extra controle- en contactmomenten te plannen om een mogelijke infectie zo snel mogelijk op te sporen.

Andere factoren die in het onderzoek naar voren kwamen maar waarvoor het bewijs beperkt of tegenstrijdig is, zijn: leeftijd, geslacht, BMI, diabetes, vitamine-D-status en medicatiegebruik. Leeftijd, geslacht, BMI en systemische ziekten zoals diabetes worden al standaard uitgevraagd. Wat medicatie betreft wordt nu vooral het gebruik van pijn medicatie geregistreerd. Op basis van de onderzoeksresultaten is het aan te bevelen om ook protonpompremmers en NSAID's expliciet te vragen, aangezien er aanwijzingen zijn dat deze middelen het herstel kunnen beïnvloeden, al is het bewijs nog beperkt en is aanvullend onderzoek nodig.

Tot slot verdient het vitamine-D-gehalte aandacht. Omdat het voor veel patiënten lastig is zelf aan te geven of zij een tekort hebben, is het nog niet zinvol dit standaard tijdens de intake uit te vragen. Wel is het raadzaam een mogelijk tekort in gedachten te houden wanneer het botherstel achterblijft, zodat dit zo nodig gericht kan worden onderzocht.

Verwijzingen

(1976), M. R., & (2010), N. v.-r. (2010). *Medical Research Council scale*. Opgehaald van Meetinstrumenten in de zorg: <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/medical-research-council-scale/>

A. H. Karladani, H. G. (2001, juni 1). The influence of fracture etiology and type on fracture healing: a review of 104 consecutive tibial shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*.

A.H.H. Merry, J. T. (2014, november 1). *KNGF-richtlijn Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden*. Opgehaald van KNGF: <https://www.kennisplatformfysiotherapie.nl/richtlijnen/symptomatisch-perifeer-arterieel-vaatlijden>

- Amphia. (2024, november 22). *Het genezen van een botbreuk*. Opgehaald van Amphia: <https://www.amphia.nl/folders/gipskamer-het-genezen-van-een-botbreuk>
- Amritpal Singh, J. T. (2020, januari 2). Gustilo IIIB Open Tibial Fractures: An analysis of Infection and Nonunion . *Department of Orthopaedic Surgery, National University Health System, Singapore*.
- Arash Moghaddama, G. Z. (2011, mei 12). Cigarette smoking influences the clinical and occupational outcome of patients with tibial shaft fractures. *Elsevier*.
- BMC part of springer nature. (2015, march 12). *Table 3 PRISMA-P 2015 checklist: recommended items to include in a systematic review protocol* . Opgehaald van BMC part of springer nature: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1/tables/3>
- Brunnekreef JJ, e. a. (2005). *Ganganalyse lijst Nijmegen*. Opgehaald van Meetinstrumenten in de zorg: <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/ganganalyselijst-nijmegen/>
- Cem Copuroglu, G. M. (2013, augustus 8). Fracture non-union: who is at risk? *Elsevier*.
- Christina L. Ekegren, E. R. (2018, december 13). Incidence, Costs and Predictors of Non-Union, Delayed Union and Mal-Union Following Long Bone Fracture. *international journal of environmental research and public health*.
- David J Hak, D. F. (2014, juni 1). Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Elsevier*.
- E. Santolini, R. M. (2019, augustus 22). Leeds-Genoa Non-Union Index: a clinical tool for assessing the need for early intervention after long bone fracture fixation. *International Orthopaedics*.
- E. Santolini, R. W. (2015, december 1). Risk factors for long bone fracture non-union: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence. *Elsevier*.
- Emmanuele Santolini, R. W. (2015, december 1). Risk factors for long bone fracture non-union: a stratification approach based on . *Elsevier*.
- Erwin A. Gortera, N. A.-D. (2014, mei 2). The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Elsevier*.
- federatie medisch specialisten. (2023, 10 02). *open onderbeenfractuur*. Opgehaald van federatie medisch specialisten: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/open_onderbeenfractuur/startpagina_richtlijn_open_onderbeenfractuur.html
- I Pountos, T. G. (2013, september 13). Fracture non-union: Can biomarkers predict outcome? *Elsevier*.
- J. A. Nicholson, N. M. (2020, november 11). Fracture nonunion in long bones: A literature review of risk factors and surgical management. *Elsevier*.
- Kim, H. K.-H.-S.-H. (2021, augustus 4). Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory or COX-2 Inhibitor Drugs Increase the Nonunion or Delayed Union Rates After Fracture Surgery? *The Journal of Bone and Joint Surgery*.

- Lutz Claes, S. R. (2012, januari 31). *Fracture healing under healthy and inflammatory conditions*. Opgehaald van Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22293759/>
- M. F. Vanderkarr, J. W. (2023, oktober 3). Risk factors and healthcare costs associated with long bone fracture non-union: a retrospective US claims database analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*.
- M.S.H. Beerekamp, R. d. (2017, april 21). Epidemiology of extremity fractures in the Netherlands. *Elsevier*, pp. 1355-1362.
- Mario Sergio Boff 1, P. H.-S. (2023, sep 8). Wedge Fragment Variations of Tibial Shaft Fractures with Intramedullary Nailing. *acta ortopedica brasileira*.
- Maurits van Tulder, A. F., & Group, E. B. (2003, juni 15). Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine*.
- N. Kawasaki, Y. T. (2021, maart 24). Prediction of delayed union of tibial shaft fracture treated with intramedullary nailing: multicenter-study analysis and literature review - the TRON study. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*.
- Naiara Fernandez-Arroyabe 1, G. G.-M.-A.-P.-L.-Q.-Q. (2021, september 17). Non-union and use of proton pump inhibitors in the treatment of femoral and tibial shaft fractures: a nested case-control study. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*.
- National cancer institute. (2024, oktober 18). *NCI woordenboek*. Opgehaald van National cancer institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/prognostic-factor>
- Nederlandse vereniging voor traumachirurgie. (2024, april 12). *breuk van het tibiaplateau*. Opgehaald van Nederlandse vereniging voor traumachirurgie: <https://www.trauma.nl/letsels/breuk-van-het-tibiaplateau/>
- Nivel. (2024, november 5). *Nivel-cijfers Ziekten op jaarbasis in Nederland - incidentie en prevalentie*. Opgehaald van Nivel: <https://www.nivel.nl/nl/zorg-en-ziekte-in-cijfers/cijfers-ziekten-op-jaarbasis>
- P. H. Bauwens, M. M. (2021, feb 27). Risk factors for complications after primary intramedullary nailing to treat tibial shaft fractures: A cohort study of 184 consecutive patients. *Elsevier*.
- Raman Mundi, D. A.-A. (2020, decemeber 4). Nonunion in Patients with Tibial Shaft Fractures: Is Early Physical Status Associated with Fracture Healing? *Cureus*.
- Robert Zura, M., Ze Xiong, M., Thomas Einhorn, M., J. Tracy Watson, M., Robert F. Ostrum, M., & Michael J. Prayson, M. (2016, november 16). Epidemiology of Fracture Nonunion in 18 Human Bones. *Jama Surgery*.
- Robert Zura, Z. X. (2016, november 16). *Epidemiology of Fracture Nonunion in 18 Human Bones*. Opgehaald van Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603155/>
- Ruifeng Tian 1, F. Z. (2020, september 3). Prevalence and influencing factors of nonunion in patients with tibial fracture: systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*.

- S. O. Ogunlade, A. B. (2011, maart 18). Predisposing factors and outcome of treatment of non-union of long-bone fractures in Ibadan, Nigeria. *Department of Orthopaedics and Trauma*.
- Sareh Kachabian, S. S. (2024, maart 25). Effectiveness of educational strategies to teach evidence-based dentistry to undergraduate dental students: a systematic review. *EBD*.
- Simon Matthew Graham 1 2 3, S. M. (2023, maart 16). Is human immunodeficiency virus a risk factor for the development of nonunion?-a case-control study. *OTA International: The Open Access Journal of Orthopaedic Trauma*.
- Tae Hyeong Kim 1, Y. M. (2023, november 17). Fracture gap and working length are important actionable factors affecting bone union after minimally invasive plate osteosynthesis for the treatment of simple diaphyseal or distal metaphyseal tibia fractures. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*.
- Thomas, J. D., & Kehoe, J. L. (2023, maart 6). *Bone nonunion*. Opgehaald van National library of medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554385/>
- Universiteiten, N. F. (2018). *Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit*. Opgehaald van NWO: <https://www.nwo.nl/nederlandse-gedragscode-wetenschappelijke-integriteit>
- Venkatachalapathy Perumal, C. S. (2007, augustus 1). Factors contributing to non-union of fractures. *sciencedirect*, pp. 258-261.
- W. J. Metsemakers, K. H. (2014, december 27). Individual risk factors for deep infection and compromised fracture healing after intramedullary nailing of tibial shaft fractures: a single centre experience of 480 patients. *Elsevier*.
- Wei-Han Tay, R. d. (2014, juli 7). Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures. *Elsevier*.
- X. Roussignol, G. S. (2015, januari 13). Secondary nailing after external fixation for tibial shaft fracture: risk factors for union and infection. A 55 case series. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*.
- Zi-chuan Ding, W.-n. Z.-m.-k. (2020, maart 14). Do patients with diabetes have an increased risk of impaired fracturehealing? A systematic review and meta-analysis. *ANZJsurg*.

Bijlage 1:

Checklist voor cohort studies:

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer _____

Date _____

Author _____ Year _____ Record

Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	☐	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐
Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐				
Comments (Including reason for exclusion)				

[Checklist voor case series:](#)

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____
Date _____

Author _____ Year _____ Record
Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	☐	☐	☐	☐
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☐	☐	☐	☐
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	☐	☐	☐	☐
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☐	☐	☐	☐
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	☐	☐	☐
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	☐	☐
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	☐	☐
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	☐	☐	☐	☐
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	☐	☐
10. Was statistical analysis appropriate?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Checklist voor case control studies:

**JBI Critical Appraisal Checklist for
case control studies**

Reviewer _____

Date _____

Author _____ Year _____ Record
Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	☐	☐	☐	☐
2. Were cases and controls matched appropriately?	☐	☐	☐	☐
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	☐	☐	☐	☐
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
6. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	☐	☐	☐	☐
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	☐	☐	☐	☐

10. Was appropriate statistical analysis used? ☐ ☐ ☐ ☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Bijlage 2:

JBICritical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel Date: 13-05-2025

Author: N.Kawasaki Year: 2021 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐

7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	X	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	X	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel

Date 13-05-2025

Author c.Ekegren

Year 2018 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
--	-----	----	---------	----------------

1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	☐	X	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	X	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel

Date 13-05-2025

Author P.H.Bauwens

Year 2021 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	X	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	☐	X
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel

Date 13-05-2025

Author Tae Hyeong Kim

Year 2023 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐

9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	X	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	☐	X
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

10/11

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel

Date 13-05-2025

Author W.J.Metsemakers

Year 2014 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐

6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	X	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	X	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion) 10/11

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer _____Jorn van Erkel_____

Date_____13-05-2025_____

Author_____Naiara Fernandez Arroyabe_____

Year____2021_____ Record Number_____

Yes No Unclear Not applicable

1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls? X ☐ ☐ ☐
2. Were cases and controls matched appropriately? X ☐ ☐ ☐
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls? X ☐ ☐ ☐
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way? X ☐ ☐ ☐
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls? X ☐ ☐ ☐
6. Were confounding factors identified? X ☐ ☐ ☐
7. Were strategies to deal with confounding factors stated? X ☐ ☐ ☐
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls? X ☐ ☐ ☐
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful? X ☐ ☐ ☐
10. Was appropriate statistical analysis used? X ☐ ☐ ☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer _____Jorn van Erkel_____

Date___13-05-2025_____

Author_____Simon Matthew Graham_____ Year___2023___ Record
Number_____

Yes No Unclear Not applicable

1. Were the groups comparable other than the
presence of disease in cases or the absence of
disease in controls?

X ☐ ☐ ☐

2. Were cases and controls matched
appropriately?

X ☐ ☐ ☐

3. Were the same criteria used for identification
of cases and controls?

☐ X ☐ ☐

4. Was exposure measured in a standard, valid

and reliable way? X ☐ ☐ ☐

5. Was exposure measured in the same way for

cases and controls? X ☐ ☐ ☐

6. Were confounding factors identified? X ☐ ☐ ☐

7. Were strategies to deal with confounding

factors stated? ☐ X ☐ ☐

8. Were outcomes assessed in a standard, valid

and reliable way for cases and controls? X ☐ ☐ ☐

9. Was the exposure period of interest long

enough to be meaningful? X ☐ ☐ ☐

10. Was appropriate statistical analysis used? X ☐ ☐ ☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel

Date 13-05-2025

Author M.F.Vanderkarr Year 2023 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	X	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	X	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

9/11

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer _____ Jorn van Erkel _____

Date _____ 13-05-2025 _____

Author _____ E.Santolini _____ Year_2019 _____ Record
Number _____

Yes No Unclear Not applicable

1. Were the groups comparable other than the
presence of disease in cases or the absence of
disease in controls?

☐ X ☐ ☐

2. Were cases and controls matched
appropriately?

☐ X ☐ ☐

3. Were the same criteria used for identification
of cases and controls?

X ☐ ☐ ☐

4. Was exposure measured in a standard, valid

and reliable way? X ☐ ☐ ☐

5. Was exposure measured in the same way for cases and controls? X ☐ ☐ ☐

6. Were confounding factors identified? X ☐ ☐ ☐

7. Were strategies to deal with confounding factors stated? ☐ X ☐ ☐

8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls? X ☐ ☐ ☐

9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful? X ☐ ☐ ☐

10. Was appropriate statistical analysis used? X ☐ ☐ ☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel

Date 24-06-2025

Author Raman Mundi

Year 2020 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐

4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	X	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	X	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Reviewer Jorn van Erkel

Date 24-06-2025

Author Arash Moghaddama

Year 2011 Record Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
--	-----	----	---------	----------------

1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	X	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	X	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	X	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies

Reviewer Jorn van Erkel

Date 24-06- 2025

Author Kim Year 2021 Record

Number

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	X	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	X	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	X	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	X	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	X	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	X	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	X	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☐	X	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	X	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

