



## **Raccomandazione 46 della Linea Guida per la gestione integrata del trauma maggiore dalla scena dell'evento alla cura definitiva**

Questo documento rappresenta la versione finale delle raccomandazioni cliniche che hanno completato l'intero processo previsto dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità, inclusa la consultazione pubblica e la revisione esterna indipendente.

Il documento finale della presente Linea Guida sarà pubblicato quando il processo di elaborazione di tutte le raccomandazioni relative ai quesiti clinici sarà ultimato.

Agosto 2024

## INDICE

Lista delle raccomandazioni formulate .....	3
EtD framework – Quesito clinico n. 27: fissazione e copertura definitiva di cute e tessuti molli precove vs tardiva .....	4
Appendice A – Quesito clinico e strategia di ricerca .....	17
Appendice B – Bibliografia degli studi inclusi ed elenco degli studi esclusi con motivazione.....	19
Appendice C – Sintesi delle evidenze .....	32
Appendice D – Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi .....	35
Appendice E – Tabelle delle evidenze .....	36

## LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI FORMULATE

**Quesito 27:** In giovani e adulti con trauma maggiore e frattura esposta degli arti inferiori l'approccio ortoplastico di fissazione e copertura definitiva di cute e tessuti molli fatto entro 72h dall'incidente è preferibile dal punto di vista clinico e della costo-efficacia rispetto alla stessa procedura effettuata entro 7 giorni?

**Raccomandazione 46.** In pazienti giovani o adulti con trauma maggiore e frattura esposta dell'arto inferiore si suggerisce la fissazione ossea e copertura definitiva con cute e tessuti molli possibilmente entro 72h dall'evento traumatico.

**Nota:** Qualora non sia possibile l'intervento entro le 72h, si suggerisce la terapia a pressione negativa in attesa dell'intervento da eseguire possibilmente entro i 7 giorni dall' evento traumatico. La terapia a pressione negativa viene utilizzata come medicazione temporanea anche per gli spostamenti tra ospedali. Nelle ferite altamente contaminate si suggerisce terapia a pressione negativa con instillazione.

La sintesi ossea interna definitiva può essere eseguita in caso di debridement accurato e possibilità di ricostruzione di cute e tessuti molli contemporanea.

La ricostruzione di cute e tessuti molli deve possibilmente essere eseguita dal chirurgo plastico ricostruttivo con alta specializzazione in microchirurgia. Qualora non si riesca a procedere ad intervento precoce, per condizioni sistemiche del paziente o problematiche organizzative, si suggerisce, prima della fase ricostruttiva, un adeguato trattamento del letto della ferita mediante deterzione, disinfezione, medicazioni avanzate, sostituti dermici e/o cutanei con o senza bendaggio e/o presidi di immobilizzazione esterna.

Il panel di esperti ha formulato la raccomandazione seguendo un processo metodologicamente rigoroso che, in conformità a quanto previsto dal Manuale metodologico dell'ISS, ha utilizzato il GRADE Evidence to Decision (EtD) framework per procedere in modo strutturato e trasparente dalle prove alle raccomandazioni.

**La valutazione degli interessi dichiarati dai membri del panel non ha rilevato nessun potenziale o rilevante conflitto di interesse rispetto alla tematica oggetto del quesito clinico.**

Di seguito si riportano l'**EtD framework** e le appendici per la raccomandazione 46:

- Appendice A – Quesito clinico e strategia di ricerca
- Appendice B – Bibliografia degli studi inclusi ed elenco degli studi esclusi con motivazione
- Appendice C – Sintesi delle evidenze
- Appendice D – Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi
- Appendice E – Tabelle delle evidenze

Per i dettagli su: Gruppo di sviluppo della LG, Policy per la gestione del Conflitto di Interesse (CdI), Scope e Metodologia fare riferimento al documento **LGTM\_Racc1\_4\_def** scaricabile dal link: [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/03/LGTM\\_Racc1\\_4\\_def.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/03/LGTM_Racc1_4_def.pdf).

## ETD FRAMEWORK – Quesito clinico n. 27: fissazione e copertura definitiva di cute e tessuti molli precove vs tardiva

In giovani e adulti con trauma maggiore e frattura aperta degli arti inferiori l'approccio ortoplastico di fissazione e copertura definitiva di cute e tessuti molli fatto entro 72h dall'incidente è preferibile dal punto di vista clinico e della costo-efficacia rispetto alla stessa procedura effettuata entro 7 giorni?

<b>POPOLAZIONE:</b>	Giovani e adulti con trauma maggiore e fratture aperte degli arti inferiori dovute ad incidente traumatico
<b>INTERVENTO:</b>	Approccio ortoplastico di fissazione e copertura definitiva di cute e tessuti molli fatto entro 72h dall'incidente
<b>CONFRONTO:</b>	Stessa procedura effettuata entro 7 giorni
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Infezioni profonde del sito chirurgico, revisioni chirurgiche non pianificate, tasso di amputazioni, fallimento della procedura chirurgica
<b>SETTING:</b>	Ospedaliero
<b>PROSPETTIVA:</b>	Popolazione, SSN: <ul style="list-style-type: none"> <li>• organizzazione ed erogazione de servizi per la gestione dei pazienti con trauma;</li> <li>• rete regionale per il trauma;</li> <li>• personale sanitario dei servizi di emergenza territoriale</li> </ul>
<b>CONFLITTO DI INTERESSE</b>	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Chiara, Iannone, Coniglio, De Blasio, Fabbri, Papa, Ruggieri, Santolini. Gli altri membri hanno approvato via e-mail. Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: nessuno.

### VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Le fratture aperte degli arti inferiori richiedono debridement, fissazione e copertura. Tutte e tre le fasi dovrebbero essere eseguite con un approccio congiunto di chirurgia ortopedica e plastica come raccomandato dalle linee guida pubblicate dall'Associazione Ortopedica Britannica (BOA) e dall'Associazione Britannica dei Chirurghi Plastici, Ricostruttivi ed Estetici (BAPRAS) nel 2017.</p> <p>Tali fasi possono essere eseguite contemporaneamente oppure utilizzando altri approcci. Ad esempio, la fissazione può essere suddivisa in fasi, con una fissazione esterna iniziale prima della fissazione definitiva in un secondo momento. La copertura può anche essere eseguita in una seduta separata dopo la fissazione definitiva. Vi è incertezza, quindi, riguardo all'approccio ottimale e la tempistica della fissazione e della copertura.</p>	

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE														
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevante</li> <li>○ Piccolo</li> <li>○ Moderata</li> <li>● Grande</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p>È stata identificata una linea guida (LG) NICE (Fractures (complex): assessment and management (NG37)) aggiornata al 2015 che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano.</p> <p>La linea guida (Fractures (complex): assessment and management (NG37)) ha condotto una revisione sistematica di studi concentrandosi principalmente sulla ricerca di RCT, revisioni sistematiche di RCT oppure di studi di coorte qualora non ci fossero RCT.</p> <p>La ricerca bibliografica delle prove è stata aggiornata al 21 gennaio 2024 partendo dalla ricerca bibliografica effettuata dalla LG NICE. Sono stati identificati 1233 records dopo l'eliminazione dei duplicati. In conclusione, sono stati aggiunti 3 studi.</p> <p>Sono stati analizzati in modo separato tre tipologie di confronto.</p> <p><b>Confronti:</b></p> <p><b><i>Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione definitiva immediata e copertura posticipata</i></b></p> <p>Solo un RCT ha soddisfatto i criteri di inclusione ed è stato incluso nella revisione.</p> <p>Poiché si è ritenuto che questo studio avesse una popolazione molto specifica (basso tasso di contaminazione), per questo confronto sono stati inclusi anche studi di coorte per consentire di considerare una popolazione più ampia e clinicamente rilevante. Sono stati quindi inclusi altri quattro studi di coorte retrospettivi, la maggior parte dei quali comprendeva pazienti con un alto tasso di contaminazione.</p> <p>Per la descrizione degli studi inclusi si può consultare il file "Descrittive studi inclusi".</p> <p><b>Evidenze cliniche da RCT incluso:</b></p> <table border="1" data-bbox="479 1193 1458 1361"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Number of studies (participants)</th> <th>Imprecision</th> <th>GRADE rating</th> <th>Absolute difference</th> <th>Control event rate (per 1000)</th> <th>Control mean (for continuous outcomes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deep surgical site infection- overall</td> <td>1 (n=76)</td> <td>Very serious</td> <td>VERY LOW</td> <td>49 fewer per 1000 (from 55 fewer to 47 more)</td> <td>56</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Number of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute difference	Control event rate (per 1000)	Control mean (for continuous outcomes)	Deep surgical site infection- overall	1 (n=76)	Very serious	VERY LOW	49 fewer per 1000 (from 55 fewer to 47 more)	56		<p>La sintesi interna definitiva può essere eseguita in caso di debridment accurato e possibilità di ricostruzione di cute e tessuti molli contemporanea.</p> <p>La ricostruzione di cute e tessuti molli deve possibilmente essere eseguita dal chirurgo plastico ricostruttivo con alta specializzazione in microchirurgia. Laddove ciò non sia possibile per condizioni sistemiche del paziente o problematiche organizzative, si suggerisce, prima della fase ricostruttiva, un adeguato trattamento del letto della ferita mediante detersione, disinfezione, medicazioni avanzate, sostituti dermici e/o cutanei con o senza bendaggio. La terapia a pressione negativa viene utilizzata come medicazione temporanea anche per gli spostamenti tra ospedali. Nelle ferite altamente contaminate si suggerisce terapia a pressione negativa con instillazione.</p>
Outcome	Number of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute difference	Control event rate (per 1000)	Control mean (for continuous outcomes)										
Deep surgical site infection- overall	1 (n=76)	Very serious	VERY LOW	49 fewer per 1000 (from 55 fewer to 47 more)	56											

**Evidenze cliniche dagli studi di coorte retrospettivi:**

Outcome	Number of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute Difference	Control event rate (per 1000) for binary outcomes	Control mean (for continuous outcomes)
Deep infection	3 (n=225)	Serious imprecision	VERY LOW	112 fewer per 1000 (from 36 fewer to 146 fewer)	178	
Further unplanned surgery	1 (n=49)	Very serious	VERY LOW	Not available Adjusted OR (95% CIs), estimated using indirect treatment comparison methods: 0.62 (0.23 to 1.70)	-	
Amputation	1 (n=49)	Very serious imprecision	VERY LOW	99 fewer per 1000 (132 fewer to 194 more)	136	

***Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione e copertura entrambe posticipate***

Non sono stati identificati RCT includibili, pertanto sono stati analizzati solo due studi di coorte.

Dall'aggiornamento poi sono stati aggiunti altri tre studi sempre di coorte.

Per la descrizione degli studi inclusi si può consultare il file "Descrittive studi inclusi".

**Evidenze cliniche dagli studi di coorte:**

Outcome	No. of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute difference	Control event rate (per 1000) for binary outcomes OR Control mean (for continuous outcomes)	Control mean (for continuous outcomes)
Deep infection	1 (n=29)	No serious imprecision	VERY LOW	270 fewer per 1000 (from 500 fewer to 30 fewer)	267	
Flap failure (total or partial)	2 (n=28)	No serious imprecision	VERY LOW	500 fewer per 1000 (from 770 lower to 230 lower) [based on raw, unadjusted, data] Adjusted OR (95% CIs): 0.09 (0.01 to 0.59)	0	
Number of further treatments	1 (n=29)	Only range given for each group, so imprecision unclear	VERY LOW	-2.3 operations		3.9 operations
Return to weight bearing	1 (n=29)	Only range given for each group, so imprecision unclear	VERY LOW	-4.6 months		9.6 months
Amputation	1 (n=29)	Unclear	VERY LOW	Not estimable	0	

***Fissazione definitiva immediata e copertura posticipata rispetto a fissazione e copertura entrambe posticipate***

Non sono stati ritenuti includibili né RCT né studi di coorte

**Riassunto delle evidenze:**

***Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione definitiva immediata e copertura posticipata***

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio randomizzato comprendente 76 pazienti suggeriscono che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di infezione profonda inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, sebbene un'importante imprecisione.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da tre studi di coorte comprendenti 256 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di infezione profonda inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, senza importante imprecisione.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 806 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di

amputazione inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, senza importante imprecisione.

Prove di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 392 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso di interventi non pianificati significativamente inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, sebbene un'importante imprecisione.

***Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione e copertura entrambe posticipate***

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di infezione profonda inferiore rispetto alla fissazione con chiusura posticipata sebbene un'importante imprecisione.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da due studi di coorte comprendenti 100 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso significativamente inferiore di flap failure rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un numero clinicamente inferiore di ulteriori operazioni non pianificate rispetto alla fissazione con chiusura posticipata.

Prove di qualità molto bassa provenienti da uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tempo clinicamente importante inferiore per tornare alla normale attività di supporto del peso, rispetto alla fissazione a stadi con chiusura a stadi, con imprecisione non chiara.

Le evidenze di qualità molto bassa di uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata e la fissazione a stadi con chiusura a stadi non differiscono nei loro effetti sull'amputazione, poiché non si sono verificati eventi in nessuno dei due gruppi.

Lo studio di Aljawadi et al. del 2022 ha analizzato i dati da 102 pazienti con fratture Gustilo–Anderson IIIB e sottoposti a fissazione e copertura contemporaneamente. La tibia è stata la sede più frequente della lesione (60%). Il 55,9% delle lesioni era dovuto a incidenti stradali (RTA). 102 pazienti su 120 hanno avuto 12 mesi di follow-up (durata media del follow-up 25 mesi). Il tempo trascorso dall'infortunio all'intervento chirurgico definitivo è stato di 7,71 giorni. Trentadue pazienti (26,6%) sono stati operati entro 72 h dall'infortunio, 76 pazienti (63,3%) entro 7 giorni, 106 pazienti (88,33%) entro 14 giorni. Questo ritardo era legato alla situazione medica dei pazienti, al ritardo nel trasferimento dagli ospedali locali oppure a causa della mancata disponibilità di competenze ortopediche e chirurgiche combinate. I risultati non hanno mostrato alcuna correlazione statisticamente significativa tra l'esito positivo dell'intervento e il tempo trascorso dall'incidente all'intervento definitivo. I risultati, inoltre, non hanno mostrato alcuna correlazione statisticamente significativa tra il tasso di infezione delle ferite superficiali ed il tempo trascorso tra l'incidente e l'intervento definitivo.

Lo studio di Cao et al. del 2022 ha analizzato retrospettivamente i dati di 394 casi di fratture Gustilo–Anderson IIIB. Queste ultime sono state suddivise in due gruppi in base al numero di debridements a cui sono state sottoposte: gruppo precoce (< 2 debridements) rispetto a gruppo posticipato (> 2 debridements). L'intervallo medio tra l'incidente e la ricostruzione completa del lembo nel gruppo soggetto ad intervento precoce è stato di  $6,15 \pm 1,82$  giorni dall'operazione, significativamente più breve rispetto al gruppo di pazienti soggetti ad intervento ritardato in cui si sono calcolati  $16,46 \pm 4,09$  giorni tra l'operazione e la ricostruzione completa del lembo. A causa delle condizioni delle ferite e dei diversi schemi chirurgici condotti, gli intervalli ricostruttivi medi ed i tempi delle procedure ricostruttive sono stati significativamente più lunghi nel gruppo ad intervento posticipato ( $16,46 \pm 4,09$  giorni) rispetto al gruppo soggetto ad intervento precoce ( $6,15 \pm 1,82$  giorni).

Lo studio di Liu 2023 ha analizzato retrospettivamente i dati di 244 pazienti. In base alla classificazione di Gustilo-Anderson, le fratture analizzate erano così suddivise: 38 casi di tipo II, 61 casi di tipo IIIA, 80 casi di tipo IIIB e 65 casi di fratture di tipo IIIC. Il tempo dalla lesione alla copertura del lembo è stato entro 72 ore in 67 casi, da 72 h a 7 giorni in 96 casi e più di 7 giorni in 81 casi. L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che il tempo dalla lesione alla copertura del lembo >7 giorni ( $p = 0,003$ ; OR = 12,3; 95% CI = 2,3-65,1) risulta come fattore di rischio statisticamente significativo per la necrosi del lembo.

#### ***Efficacia della terapia a pressione negativa***

Quando la copertura immediata non viene eseguita, la terapia a pressione negativa è una opzione terapeutica. Per tale motivo è stata individuato un aggiornamento della LG NICE (NG37) di novembre 2022 che confronta la terapia a pressione negativa con la medicazione standard in pazienti con fratture aperte dopo il debridement chirurgico quando la copertura immediata non viene eseguita.

La linea guida effettuata una revisione sistematica fino al 30/06/2022 ed include 9 studi randomizzati per un totale di circa 1130 partecipanti.

Per la descrizione degli studi inclusi si può consultare il file "Descrittive studi inclusi".

Non è stato dimostrato che la terapia a pressione negativa abbia peggiorato nessuno degli esiti analizzati rispetto alle medicazioni convenzionali. Pertanto, il comitato ha ritenuto che la mancanza di prove di miglioramento dell'efficacia di questa terapia rispetto alle medicazioni convenzionali per tutti gli esiti abbia comportato la necessità di modificare la debole raccomandazione sull'uso della terapia a pressione negativa contenuta nella linea guida del 2016. Tuttavia, il comitato ha ritenuto che, nella pratica, l'uso di questa terapia presentasse dei vantaggi che non sono stati colti dalle evidenze, tra cui la riduzione dei cambi di medicazione (che non sono stati riportati in nessuno degli studi), la riduzione del tempo di assistenza infermieristica nelle 72 ore successive alla fissazione e all'escissione della ferita, la diminuzione

del dolore e una maggiore accettabilità. A causa della mancanza di prove su questi risultati, il comitato non si è sentito in grado di raccomandare di non utilizzare la terapia a pressione negativa. Il comitato ha ritenuto, sulla base dell'esperienza, che la maggior parte dei benefici derivassero dal fatto che si tratta di una medicazione che normalmente rimane in situ fino alla copertura definitiva a differenza di una medicazione standard.

Sulla base delle evidenze cliniche, quindi, il comitato non ha ritenuto che la terapia a pressione negativa dovesse essere raccomandata per tutti i pazienti, ma che dovesse rimanere un'opzione che i medici possono adottare valutando la tipologia di ferita. Il comitato ha anche discusso le considerazioni sull'equità e ha ritenuto importante che questa terapia possa essere utilizzata come opzione per le persone con disabilità di apprendimento o deficit cognitivi, i bambini e i giovani, al fine di ridurre il numero di cambi di medicazione e il disagio associato.

## Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>È stata identificata una linea guida (LG) NICE (Fractures (complex): assessment and management (NG37)) aggiornata al 2015 che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano.</p> <p>La linea guida (Fractures (complex): assessment and management (NG37)) ha condotto una revisione sistematica di studi concentrandosi principalmente sulla ricerca di RCT, revisioni sistematiche di RCT oppure di studi di coorte qualora non ci fossero RCT.</p> <p>La ricerca bibliografica delle prove è stata poi aggiornata al 21 gennaio 2024 partendo dalla ricerca bibliografica effettuata dalla LG NICE. Sono stati identificati 1233 records dopo l'eliminazione dei duplicati. In conclusione, non sono state trovate evidenze in merito.</p>	<p>Il panel ritiene di sottolineare la necessità di interventi ed anestesi prolungate in pazienti con trauma maggiore quale possibile causa di effetti indesiderati</p>

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>● molto bassa</li><li>○ Bassa</li><li>○ Moderata</li><li>○ Alta</li><li>○ Nessuno studio incluso</li></ul>	La certezza delle evidenze è stata considerata globalmente MOLTO BASSA per la tipologia degli studi inclusi e per imprecisione in alcuni esiti.	

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Importante incertezza o variabilità</li><li>○ Probabile importante incertezza o variabilità</li><li>● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li><li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li></ul>	È stata fatta una ricerca bibliografica su PubMed/Medline ed Embase fino al 24/01/2024, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 297 records dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato ritenuto includibile.	

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto</li><li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li><li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non so</li></ul>		

## Risorse necessarie

Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input checked="" type="radio"/> Costi elevati</li><li><input type="radio"/> Costi moderati</li><li><input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti</li><li><input type="radio"/> Risparmi moderati</li><li><input type="radio"/> Risparmi elevati</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non so</li></ul>	È stata fatta una ricerca bibliografica su PubMed/Medline ed Embase fino al 24/01/2024, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 36 records dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato ritenuto includibile.	Da un punto di vista organizzativo è necessaria una equipe ortoplastica disponibile nelle 24 ore.

## Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>		

## Costo-efficacia

La costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>È stata fatta una ricerca bibliografica su PubMed/Medline ed Embase fino al 24/01/2024, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 36 records dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato ritenuto includibile.</p>	<p>Il trattamento precoce e definitivo delle fratture aperte consente un ritorno alle normali attività lavorative più rapido con riduzione dei costi sociali di queste lesioni.</p>

## Equità

Quale potrebbe essere l'impatto dell'intervento sull'equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Ridotto</li><li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente ridotto</li><li><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li><li><input type="radio"/> Probabilmente aumentato/a</li><li><input type="radio"/> Aumentato</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non so</li></ul>	È stata fatta una ricerca bibliografica su PubMed/Medline ed Embase fino al 24/01/2024, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 297 records dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato ritenuto includibile.	Essendo limitato il numero di centri in cui è possibile la fissazione e copertura immediata delle fratture aperte non tutti i pazienti con queste lesioni possono accedere da subito al trattamento ideale.

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probabilmente no</li><li><input type="radio"/> Probabilmente si</li><li><input checked="" type="radio"/> Si</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non so</li></ul>	È stata fatta una ricerca bibliografica su PubMed/Medline ed Embase fino al 24/01/2024, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 297 records dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato ritenuto includibile.	

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probabilmente no</li><li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente si</li><li><input type="radio"/> Si</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non so</li></ul>	È stata fatta una ricerca bibliografica su PubMed/Medline ed Embase fino al 24/01/2024, senza limitazioni di lingua. Sono stati individuati 297 records dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato ritenuto includibile.	L'applicazione della LG prevede un aggiornamento del modello organizzativo in termini di risorse e distribuzione e allocazione dei pazienti.

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	<b>Grande</b>		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		<b>Varia</b>	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b>	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	<b>Costi elevati</b>	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Nessuno studio incluso</b>
EQUITÀ	Ridotto	<b>Probabilmente ridotto</b>	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato/a	Aumentato	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente sì</b>	Sì		Varia	Non so

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	<b>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</b> ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

**Raccomandazione n 46. In pazienti giovani o adulti con trauma maggiore e frattura aperta dell'arto inferiore si suggerisce la fissazione ossea e copertura definitiva con cute e tessuti molli possibilmente entro 72h dall'evento traumatico.**

**NOTA:** Qualora non sia possibile l'intervento entro le 72h, si suggerisce la terapia a pressione negativa in attesa dell'intervento da eseguire possibilmente entro i 7 giorni dall' evento traumatico. La terapia a pressione negativa viene utilizzata come medicazione temporanea anche per gli spostamenti tra ospedali. Nelle ferite altamente contaminate si suggerisce terapia a pressione negativa con instillazione.

La sintesi ossea interna definitiva può essere eseguita in caso di debridment accurato e possibilità di ricostruzione di cute e tessuti molli contemporanea.

La ricostruzione di cute e tessuti molli deve possibilmente essere eseguita dal chirurgo plastico ricostruttivo con alta specializzazione in microchirurgia. Qualora non si riesca a procedere ad intervento precoce, per condizioni sistemiche del paziente o problematiche organizzative, si suggerisce, prima della fase ricostruttiva, un adeguato trattamento del letto della ferita mediante detersione, disinfezione, medicazioni avanzate, sostituti dermici e/o cutanei con o senza bendaggio e/o presidi di immobilizzazione esterna.

## APPENDICE A – QUESITO CLINICO E STRATEGIA DI RICERCA

**Quesito clinico:** In giovani e adulti con trauma maggiore e frattura esposta degli arti inferiori l'approccio ortoplastico di fissazione e copertura definitiva di cute e tessuti molli fatto entro 72h dall'incidente è preferibile dal punto di vista clinico e della costo-efficacia rispetto alla stessa procedura effettuata entro 7 giorni?

### PICO

<b>Popolazione</b>	Bambini, giovani e adulti che hanno subito una frattura aperta a seguito di un incidente traumatico
<b>Intervento</b>	Fissazione definitiva (interna o esterna) e contemporanea copertura della ferita  Fissazione definitiva (interna o esterna) e copertura posticipata della ferita  Fissazione posticipata (inizialmente interna e poi interna o esterna) e copertura posticipata della ferita
<b>Confronto</b>	Tra le tre procedure
<b>Esiti</b>	Critici: <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalità fino a 12 mesi</li><li>• Qualità di vita</li><li>• Ritorno alle normali attività</li><li>• Infezione profonda del sito chirurgico</li><li>• Re-intervento (non pianificato)</li></ul> Importanti: <ul style="list-style-type: none"><li>• Durata dell'ospedalizzazione</li></ul>
<b>Disegno degli studi includibili</b>	RCT o revisioni sistematiche di RCT; studi di coorte se non sono stati recuperati RCT.

### Strategia di ricerca

#### MEDLINE (Pubmed) (1946 to 21 gennaio 2024)

```
((("fractures, open"[MeSH Terms] OR ("open"[Title/Abstract] OR "compound"[Title/Abstract]) AND ("fracture*"[Title/Abstract] OR "frx"[Title/Abstract])) OR "fractures, bone"[MeSH Terms] OR "fracture*"[Title/Abstract] OR "frx"[Title/Abstract]) AND (("Lower Extremity"[Mesh]) OR (((Lower[Title/Abstract] OR inferius[Title/Abstract]) AND (Extremit*[Title/Abstract] OR Limb*[Title/Abstract] OR Membrum[Title/Abstract])))) AND (("surgery, plastic"[MeSH Terms] OR ("reconstruct*"[Title/Abstract] OR "plastic"[Title/Abstract] OR "aesthetic"[Title/Abstract] OR "esthetic"[Title/Abstract]) AND ("surgery"[Title/Abstract] OR "surgeon*"[Title/Abstract] OR "specialist*"[Title/Abstract] OR "consultant*"[Title/Abstract])) OR "orthoplastic"[Title/Abstract] OR "ortho-plastic"[Title/Abstract] OR ("orthoplastic"[Title/Abstract] OR "ortho-plastic"[Title/Abstract]) AND "approach"[Title/Abstract])) AND ("Patient Care Team"[MeSH Terms] OR "Interprofessional Relations"[MeSH Terms] OR "Cooperative Behavior"[MeSH Terms] OR ("interdisciplinary"[Title/Abstract] OR "multi-disciplinary"[Title/Abstract] OR "interprofessional"[Title/Abstract] OR "multi-professional"[Title/Abstract]) AND ("team*"[Title/Abstract] OR "service*"[Title/Abstract] OR "approach*"[Title/Abstract])) OR ("health"[Title/Abstract] OR "care"[Title/Abstract]) AND "team*"[Title/Abstract]))
```

## Embase (1974 to 21 Gennaio 2024)

#1 'open fracture'/exp/mj  
#2 ((open OR compound) NEXT/5 (fracture\* OR frx)):ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'fracture'/exp/mj  
#5 'fracture' OR frx:ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 #3 OR #6  
#8 'lower limb'/exp/mj  
#9 (lower OR inferi\*) NEXT/5 (extremi\* OR limb\* OR membrum)  
#10 #8 OR #9  
#11 'lower limb'/exp/mj  
#12 (lower OR inferius) NEXT/5 (extremi\* OR limb\* OR membrum)  
#12 'plastic surgery'/exp/mj  
#13 ('reconstruct\*' OR 'plastic' OR 'aesthetic' OR 'esthetic') NEXT/5 ('surgery' OR 'surgeon\*' OR 'specialist\*' OR 'consultant\*')  
#14 orthoplastic OR 'ortho plastic':ti,ab  
#15 (orthoplastic OR 'ortho-plastic') NEAR/5 approach  
#16 #12 OR #13 OR #14 OR #15  
#17 #7 AND #10 AND #16  
#18 #7 AND #10 AND #16 AND [article]/lim AND [humans]/lim AND ([adult]/lim  
#19 'patient care team'/exp/mj OR 'public relations'/exp/mj OR 'cooperation'/exp/mj  
#20 'interdisciplinary' OR 'multi-disciplinary' OR 'interprofessional' OR 'multi-professional':ti,ab  
#21 (team\* OR service\* OR approach\* OR health OR care) NEXT/5 team\*  
#22 #19 OR #20 OR #21  
#23 #18 AND #22 AND [article]/lim AND [humans]/lim AND ([adult]/lim

## Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2024, Issue 01) in the Cochrane Library (searched 22 gennaio 2024)

#1. MeSH descriptor: [fractures, open] explode all trees  
#2. ((open or compound) near/3 (fracture\* or frx or fx)):ti,ab  
#3. #1 or #2  
#4. MeSH descriptor: [fractures, bone] explode all trees  
#5. (fracture\* or frx or fx):ti,ab  
#6. #4 or #5  
#7. MeSH descriptor: [surgery, plastic] explode all trees  
#8. ((reconstruct\* or plastic or aesthetic or esthetic) near/2 (surgery or surgeon\* or specialist\* or consultant\*)):ti,ab  
#9. {or #7-#8}  
#10. MeSH descriptor: [patient care team] explode all trees  
#11. MeSH descriptor: [interprofessional relations] explode all trees  
#12. MeSH descriptor: [cooperative behavior] explode all trees  
#13. ((interdisciplinary or multi-disciplinary or interprofessional or multi-professional) near/2 (team\* or service\* or approach\*)):ti,ab  
#14. ((health or care) near/2 team\*):ti,ab  
#15. {or #10-#14}  
#16. #3 and (#9 or #15)  
#17. #6 and #9 and #15  
#18. #16 or #17

## **APPENDICE B – BIBLIOGRAFIA DEGLI STUDI INCLUSI ED ELENCO DEGLI STUDI ESCLUSI CON MOTIVAZIONE**

### **BIBLIOGRAFIA DEGLI STUDI INCLUSI**

1. Benson DR, Riggins RS, Lawrence RM, Hoepflich PD, Huston AC, Harrison JA. Treatment of open fractures: a prospective study. *Journal of Trauma*. 1983;23(1):25–30.
2. Jenkinson RJ, Kiss A, Johnson S, Stephen DJG, Kreder HJ. Delayed wound closure increases deep-infection rate associated with lower-grade open fractures: a propensity-matched cohort study. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*. 2014;96(5):380–386.
3. Schemitsch EH, Bhandari M, Guyatt G, Sanders DW, Swiontkowski M, Tornetta P, et al. Prognostic factors for predicting outcomes after intramedullary nailing of the tibia. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*. 2012;94(19):1786–1793.
4. Gopal S, Giannoudis PV, Murray A, Matthews SJ, Smith RM. The functional outcome of severe, open tibial fractures managed with early fixation and flap coverage. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. 2004;86(6):861–867.
5. Wei Sj, Cai Xh, Wang Hs, Qi Bw, Yu Ax. A comparison of primary and delayed wound closure in severe open tibial fractures initially treated with internal fixation and vacuum-assisted wound coverage: a case-controlled study. *International Journal of Surgery*. 2014;12(7):688–694
6. Hertel R, Lambert SM, Muller S, Ballmer FT, Ganz R. On the timing of soft-tissue reconstruction for open fractures of the lower leg. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1999;119(1-2):7–12.
7. Liu DSH, Sofiadellis F, Ashton M, MacGill K, Webb A. Early soft tissue coverage and negative pressure wound therapy optimises patient outcomes in lower limb trauma. *Injury*. 2012;43(6):772–778.
8. Aljawadi A, Islam A, Jahangir N, Niazi N, Elmajee M, Reid A, Wong J, Pillai A. One-stage combined "fix and flap" approach for complex open Gustilo-Anderson IIIB lower limbs fractures: a prospective review of 102 cases. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022 Mar;142(3):425-434. doi: 10.1007/s00402-020-03705-y. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389021.
9. Cao Z, Li C, He J, Qing L, Yu F, Wu P, Tang J. Early Reconstruction Delivered Better Outcomes for Severe Open Fracture of Lower Extremities: A 15-Year Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022 Dec 2;11(23):7174. doi: 10.3390/jcm11237174. PMID: 36498748; PMCID: PMC9741170.
10. Liu H, Liu J, Wu Y, Ma Y, Zhou M, Xue Y, Rui Y. Analysis of the Risk Factors for Free Flap Necrosis in Soft Tissue Reconstruction of the Lower Limbs. *Orthop Surg*. 2023 Jun;15(6):1534-1540. doi: 10.1111/os.13727. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37092532; PMCID: PMC10235166.

## ELENCO STUDI ESCLUSI CON MOTIVAZIONE

### DA LG NICE:

Referenza	Motivazione per esclusione
Allison P, Dahan-Oliel N, Jando VT, Yang SS, Hamdy RC. Open fractures of the femur in children: analysis of various treatment methods. <i>Journal of Children's Orthopaedics</i> . 2011;5(2):101-108.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Baldwin KD, Babatunde OM, Russell Huffman G, Hosalkar HS. Open fractures of the tibia in the pediatric population: a systematic review. <i>Journal of Children's Orthopaedics</i> . 2009;3(3):199-208.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Bartlett CS, Weiner LS, Yang EC. Treatment of type II and type III open tibia fractures in children. <i>Journal of Orthopaedic Trauma</i> . 1997;11(5):357-362.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Berry GK, Stevens DG, Kreder HJ, McKee M, Schemitsch E, Stephen DJG. Open fractures of the calcaneus: a review of treatment and outcome. <i>Journal of Orthopaedic Trauma</i> . 2004;18(4):202-206	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Schemitsch EH. Treatment of open fractures of the shaft of the tibia. <i>Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume</i> . 2001;83(1):62-68.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Blick SS, Brumback RJ, Lakatos R, Poka A, Burgess AR. Early prophylactic bone grafting of high-energy tibial fractures. <i>Clinical Orthopaedics and Related Research</i> . 1989;(240):21-41.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Breugem CC, Strackee SD. Is there evidence-based guidance for timing of soft tissue coverage of grade III B tibia fractures? <i>International Journal of Lower Extremity Wounds</i> . 2006;5(4):261-270.	Revisione sistematica che non incontra i criteri di inclusione
Buckley SL, Smith GR, Sponseller PD, Thompson JD, Robertson WWJ, Griffin PP. Severe (type III) open fractures of the tibia in children. <i>Journal of Pediatric Orthopaedics</i> . 1996;16(5):627-634	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Burgess AR, Poka A, Brumback RJ, Flagle CL, Loeb PE, Ebraheim NA. Pedestrian tibial injuries. <i>Journal of</i>	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi

Referenza	Motivazione per esclusione
Trauma. 1987;27(6):596-601.	(ritardata).
Byrd HS, Cierny G, Tebbetts JB. The management of open tibial fractures with associated soft-tissue loss: external pin fixation with early flap coverage. Plastic and Reconstructive Surgery. 1981;68(1):73-82.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Byrd HS, Spicer TE, Cierny G III. Management of open tibial fractures. Plastic and Reconstructive Surgery. 1985;76(5):719-730.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Cierny G III, Byrd HS, Jones RE. Primary versus delayed soft tissue coverage for severe open tibial fractures. A comparison of results. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1983;(178):54-63.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Cox GW, Evans EB. Compound fracture of the tibia. Southern Medical Journal. 1970;63(12):1409-1414.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Cullen MC, Roy DR, Crawford AH, Assenmacher J, Levy MS, Wen D. Open fracture of the tibia in children. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 1996;78(7):1039-1047.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
D'Alleyrand JC, Manson TT, Dancy L, Castillo RC, Bertumen JB, Meskey T, et al. Is time to flap coverage of open tibial fractures an independent predictor of flap-related complications? Journal of Orthopaedic Trauma. 2014;28(5):288-293.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Davis Sears E, Davis MM, Chung KC. Relationship between timing of emergency procedures and limb amputation in patients with open tibia fracture in the United States, 2003 to 2009. Plastic and Reconstructive Surgery. 2012;130(2):369-378.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
DeLong WG Jr., Born CT, Wei SY, Petrik ME, Ponzio R, Schwab CW. Aggressive treatment of 119 open fracture wounds. Journal of Trauma. 1999;46(6):1049-1054.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Dong JI, Zhou DS. Management and outcome of open pelvic fractures: a retrospective study of 41 cases. Injury. 2011;42(10):1003-1007.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).

Referenza	Motivazione per esclusione
Edwards CC. Staged reconstruction of complex open tibial fractures using Hoffmann external fixation. Clinical decisions and dilemmas. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1983;(178):130-161.	No revisione sistematica
Edwards CC, Simmons SC, Browner BD, Weigel MC. Severe open tibial fractures. Results treating 202 injuries with external fixation. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1988;(230):98-115.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Erdmann MW, Court-Brown, Quaba AA. A five year review of islanded distally based fasciocutaneous flaps on the lower limb. British Journal of Plastic Surgery. 1997;50(6):421-427.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Ferrera PC, Hill DA. Good outcomes of open pelvic fractures. Injury. 1999;30(3):187-190.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Fischer MD, Gustilo RB, Varecka TF. The timing of flap coverage, bone-grafting, and intramedullary nailing in patients who have a fracture of the tibial shaft with extensive soft-tissue injury. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 1991;73(9):1316-1322.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Francel TJ, Vander Kolk CA, Hoopes JE, Manson PN, Yaremchuk MJ. Microvascular soft-tissue transplantation for reconstruction of acute open tibial fractures: timing of coverage and long-term functional results. Plastic and Reconstructive Surgery. 1992;89(3):478-487.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Glass GE, Pearse M, Nanchahal J. The ortho-plastic management of Gustilo grade IIIB fractures of the tibia in children: a systematic review of the literature. Injury. 2009;40(8):876-879.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Godina M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. Plastic and Reconstructive Surgery. 1986;78(3):285-292.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Gopal S, Majumder S, Batchelor AG, Knight SL, De Boer P, Smith RM. Fix and flap: the radical orthopaedic and plastic treatment of severe open fractures of the tibia. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume. 2000;82(7):959-966.	Inadeguato aggiustamento per confondenti

Referenza	Motivazione per esclusione
Gougoulias N, Khanna A, Maffulli N. Open tibial fractures in the paediatric population: A systematic review of the literature. British Medical Bulletin. 2009;91(1):75-85.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Greenbaum B, Zionts LE, Ebramzadeh E. Open fractures of the forearm in children. Journal of Orthopaedic Trauma. 2001;15(2):111-118.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Grimard G, Naudie D, Laberge LC, Hamdy RC. Open fractures of the tibia in children. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1996;(332):62-70.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 1976;58(4):453-458.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Haasbeek JF, Cole WG. Open fractures of the arm in children. Journal of Bone and Joint Surgery -British Volume. 1995;77(4):576-581.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Hammer R, Lidman D, Nettelblad H, Ostrup L. Team approach to tibial fracture. 37 consecutive type III cases reviewed after 2-10 years. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1992;63(5):471-476	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Harley BJ, Beaupre LA, Jones CA, Dulai SK, Weber DW. The effect of time to definitive treatment on the rate of nonunion and infection in open fractures. Journal of Orthopaedic Trauma. 2002;16(7):484-490.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Harris AM, Patterson BM, Sontich JK, Vallier HA. Results and outcomes after operative treatment of high-energy tibial plafond fractures. Foot and Ankle International. 2006;27(4):256-265.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Harvey EJ, Agel J, Selznick HS, Chapman JR, Henley MB. Deleterious effect of smoking on healing of open tibia-shaft fractures. American Journal of Orthopedics. 2002;31(9):518-521.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Harwood PJ, Giannoudis PV, Probst C, Krettek C, Pape HC. The risk of local infective complications after damage control procedures for femoral shaft fracture. Journal of Orthopaedic	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi

Referenza	Motivazione per esclusione
Trauma. 2006;20(3):181-189.	(ritardata).
Has B, Jovanovic S, Wertheimer B, Mikolasevic I, Grdic P. External fixation as a primary and definitive treatment of open limb fractures. Injury. 1995;26(4):245-248.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Hee HT, Wong HP, Low YP, Myers L. Predictors of outcome of floating knee injuries in adults: 89 patients followed for 2-12 years. Acta Orthopaedica Scandinavica. 2001;72(4):385-394.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Heier KA, Infante AF, Walling AK, Sanders RW. Open fractures of the calcaneus: soft-tissue injury determines outcome. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 2003;85-A(12):2276-2282.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Helland P, Boe A, Molster AO, Solheim E, Hordvik M. Open tibial fractures treated with the Ex-fire external fixation system. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1996;(326):209-220.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Henley MB, Chapman JR, Agel J, Harvey EJ, Whorton AM, Swiontkowski MF. Treatment of type II, IIIA, and IIIB open fractures of the tibial shaft: a prospective comparison of unreamed interlocking intramedullary nails and half-pin external fixators. Journal of Orthopaedic Trauma. 1998;12(1):1-7.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Hernigou J, Schuind F. Smoking as a predictor of negative outcome in diaphyseal fracture healing. International Orthopaedics. 2013;37(5):883-887.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Hoffmann MF, Jones CB, Sietsema DL, Tornetta P, Koenig SJ. Clinical outcomes of locked plating of distal femoral fractures in a retrospective cohort. Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2013;8:43.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Hohmann E, Tetsworth K, Radziejowski MJ, Wiesniewski TF. Comparison of delayed and primary wound closure in the treatment of open tibial fractures. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2007;127(2):131-136.	No confronto di interesse
Hong SW, Seah CS, Kuek LB, Tan KC. Soft tissue cover in compound and complicated tibial fractures using microvascular flaps. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 2000;25(1):1-6.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).

Referenza	Motivazione per esclusione
Singapore. 1998;27(2):182-187.	
Hou Z, Irgit K, Strohecker KA, Matzko ME, Wingert NC, DeSantis JG, et al. Delayed flap reconstruction with vacuum-assisted closure management of the open IIIB tibial fracture. <i>Journal of Trauma</i> . 2011;71(6):1705-1708.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Hull P. The management of open tibial fractures. <i>European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology</i> . 2008;18(6):441-447.	Revisione non sistematica
Hulsker CC, Kleinveld S, Zonnenberg CB, Hogervorst M, Bekerom MP. Evidence-based treatment of open ankle fractures. <i>Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery</i> . 2011;(3):1545-1553.	No study design
Hutchinson AJP, Frampton AE, Bhattacharya R. Operative fixation for complex tibial fractures. <i>Annals of the Royal College of Surgeons of England</i> . 2012;94(1):34-38.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Hutson JJJ, Dayicioglu D, Oeltjen JC, Panthaki ZJ, Armstrong MB. The treatment of Gustilo grade IIIB tibia fractures with application of antibiotic spacer, flap, and sequential distraction osteogenesis. <i>Annals of Plastic Surgery</i> . 2010;64(5):541-552.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Jones BG, Duncan RDD. Open tibial fractures in children under 13 years of age--10 years experience. <i>Injury</i> . 2003;34(10):776-780.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Joshi D, Singh D, Ansari J, Lal Y. Immediate open reduction and internal fixation in open ankle fractures. <i>Journal of the American Podiatric Medical Association</i> . 2006;96(2):120-124.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Kai H, Yokoyama K, Shindo M, Itoman M. Problems of various fixation methods for open tibia fractures: experience in a Japanese level I trauma center. <i>American Journal of Orthopedics</i> . 1998;27(9):631-636.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Kakar S, Tornetta P. Segmental tibia fractures: a prospective evaluation. <i>Clinical Orthopaedics and Related Research</i> . 2007;460:196-201.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).

Referenza	Motivazione per esclusione
Kamath JB, Shetty MS, Joshua TV, Kumar A, Harshvardhan, Naik DM. Soft tissue coverage in open fractures of tibia. Indian Journal of Orthopaedics. 2012;46(4):462-469.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Keeling JJ, Gwinn DE, Tittle SM, Andersen RC, McGuigan FX. Short-term outcomes of severe open wartime tibial fractures treated with ring external fixation. Journal of Bone and Joint Surgery -American Volume. 2008;90(12):2643-2651.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Kesemenli CC, Kapukaya A, Subasi M, Arslan H, Necmioglu S, Kayikci C. Early prophylactic autogenous bone grafting in type III open tibial fractures. Acta Orthopaedica Belgica. 2004;70(4):327-331.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Kim JW, Oh CW, Jung WJ, Kim JS. Minimally invasive plate osteosynthesis for open fractures of the proximal tibia. Clinics in Orthopedic Surgery. 2012;4(4):313-320.	No outcome di interesse
Kinzel V, Skirving AP, Wren MN, Zellweger R. Sideswipe injuries to the elbow in Western Australia. Medical Journal of Australia. 2006;184(9):447-450.	No study design di interesse
Kreder HJ, Armstrong P. A review of open tibia fractures in children. Journal of Pediatric Orthopaedics. 1995;15(4):482-488.	No outcome di interesse
Kulshrestha V. Incidence of infection after early intramedullary nailing of open tibial shaft fractures stabilized with pinless external fixators. Indian Journal of Orthopaedics. 2008;42(4):401-409.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Laughlin RT, Smith KL, Russell RC, Hayes JM. Late functional outcome in patients with tibia fractures covered with free muscle flaps. Journal of Orthopaedic Trauma. 1993;7(2):123-129.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Lenarz CJ, Watson JT, Moed BR, Israel H, Mullen JD, Macdonald JB. Timing of wound closure in open fractures based on cultures obtained after debridement. Journal of Bone and Joint Surgery -American Volume. 2010;92(10):1921-1926.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Leong CM, Leong AP, Low BY. Management of open tibia fractures. Singapore Medical Journal. 1988;29(1):42-44.	Inadeguato aggiustamento per confondenti

Referenza	Motivazione per esclusione
Lowenberg DW, Feibel RJ, Louie KW, Eshima I. Combined muscle flap and Ilizarov reconstruction for bone and soft tissue defects. <i>Clinical Orthopaedics and Related Research</i> . 1996;(332):37-51.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Mack AW, Freedman BA, Groth AT, Kirk KL, Keeling JJ, Andersen RC. Treatment of open proximal femoral fractures sustained in combat. <i>Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume</i> . 2013;95(3):e13.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Metsemakers WJ, Handojo K, Reynders P, Sermon A, Vanderschot P, Nijs S. Individual risk factors for deep infection and compromised fracture healing after intramedullary nailing of tibial shaft fractures: A single centre experience of 480 patients. <i>Injury</i> . 2015;46(4):740-745.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Min W, Ding BC, Tejwani NC. Staged versus acute definitive management of open distal humerus fractures. <i>Journal of Trauma</i> . 2011;71(4):944-947.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Moda SK, Kalra GS, Gupta RS, Maggu NK, Gupta RK, Kalra MK. The role of early flap coverage in the management of open fractures of both bones of the leg. <i>Injury</i> . 1994;25(2):83-85.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Naique SB, Pearse M, Nanchahal J. Management of severe open tibial fractures: the need for combined orthopaedic and plastic surgical treatment in specialist centres. <i>Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume</i> . 2006;88(3):351-357.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Papakostidis C, Kanakaris NK, Pretel J, Faour O, Morell DJ, Giannoudis PV. Prevalence of complications of open tibial shaft fractures stratified as per the Gustilo-Anderson classification. <i>Injury</i> . 2011;42(12):1408-1415.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Park HJ, Uchino M, Nakamura M, Ueno M, Kojima Y, Itoman M, et al. Immediate interlocking nailing versus external fixation followed by delayed interlocking nailing for Gustilo type IIIB open tibial fractures. <i>Journal of Orthopaedic Surgery</i> . 2007;15(2):131-136.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Parrett BM, Matros E, Pribaz JJ, Orgill DP. Lower extremity trauma: trends in the management of soft-tissue reconstruction of open tibia-fibula fractures. <i>Plastic and Reconstructive Surgery</i> . 2006;117(4):1315-4.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).

Referenza	Motivazione per esclusione
Pollak AN, McCarthy ML, Burgess AR. Short-term wound complications after application of flaps for coverage of traumatic soft-tissue defects about the tibia. The Lower Extremity Assessment Project (LEAP) Study Group. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 2000;82-A(12):1681-1691.	No intervento di interesse
Pollak AN, Jones AL, Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, LEAP Study Group. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 2010;92(1):7-15.	No outcomes di interesse
Radoicic D, Micic I, Dasic Z, Kosutic M. Does timing of surgery affect the outcome of open articular distal humerus fractures. European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology. 2014;24(5):777-782.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Rajasekaran S, Dheenadhayalan J, Babu JN, Sundararajan SR, Venkatramani H, Sabapathy SR. Immediate primary skin closure in type-III A and B open fractures: results after a minimum of five years. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume. 2009;91(2):217-224.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Rao P, Schaverien MV, Stewart KJ. Soft tissue management of children's open tibial fractures--a review of seventy children over twenty years. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2010;92(4):320-325.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Rinker B, Valerio IL, Stewart DH, Pu LLQ, Vasconez HC. Microvascular free flap reconstruction in pediatric lower extremity trauma: a 10-year review. Plastic and Reconstructive Surgery. 2005;115(6):1618-1624.	No popolazione di interesse
Rinker B, Amspacher JC, Wilson PC, Vasconez HC. Subatmospheric pressure dressing as a bridge to free tissue transfer in the treatment of open tibia fractures. Plastic and Reconstructive Surgery. 2008;121(5):1664-1673.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Rommens P, Broos P, Gruwez JA. Operative results in 124 open fractures of the tibial shaft. Der Unfallchirurg. 1986;89(3):127-131.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Russell GG, Henderson R, Arnett G. Primary or delayed closure for open tibial fractures. Journal of Bone and Joint	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi

Referenza	Motivazione per esclusione
Surgery - British Volume. 1990;72(1):125-128.	(ritardata).
Shepherd LE, Costigan WM, Gardocki RJ, Ghiassi AD, Patzakis MJ, Stevanovic MV. Local or free muscle flaps and unreamed interlocked nails for open tibial fractures. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1998;(350):90-96.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Stalekar H, Fuckar Z, Ekl D, Sustic A, Loncarek K, Ledic D. Primary vs secondary wound reconstruction in Gustilo type III open tibial shaft fractures: follow-up study of 35 cases. Croatian Medical Journal. 2003;44(6):746-755.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Stannard JP, Singanamala N, Volgas DA. Fix and flap in the era of vacuum suction devices: What do we know in terms of evidence-based medicine? Injury. 2010;41(8):780-786.	No revisione sistematica
Steiert AE, Gohritz A, Schreiber TC, Krettek C, Vogt PM. Delayed flap coverage of open extremity fractures after previous vacuum-assisted closure (VAC) therapy - worse or worth? Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2009;62(5):675-683.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Swanson TV, Szabo RM, Anderson DD. Open hand fractures: prognosis and classification. Journal of Hand Surgery - American Volume. 1991;16(1):101-107.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Tho KS, Chiu PL, Krishnamoorthy S. Grade III open ankle fractures--a review of the outcome of treatment. Singapore Medical Journal. 1994;35(1):57-58.	No outcomes di interesse
Torchia ME, Lewallen DG. Open fractures of the patella. Journal of Orthopaedic Trauma. 1996;10(6):403-409.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Townley WA, Nguyen DQA, Rooker JC, Dickson JK, Goroszeniuk DZ, Khan MS, et al. Management of open tibial fractures - a regional experience. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2010;92(8):693-696.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Webb LX, Bosse MJ, Castillo RC, MacKenzie EJ, Kellam JE, Trivison TG, et al. Analysis of surgeon-controlled variables in the treatment of limb-threatening type-III open tibial diaphyseal fracture. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume. 2007;89(5):923-928.	No outcomes di interesse

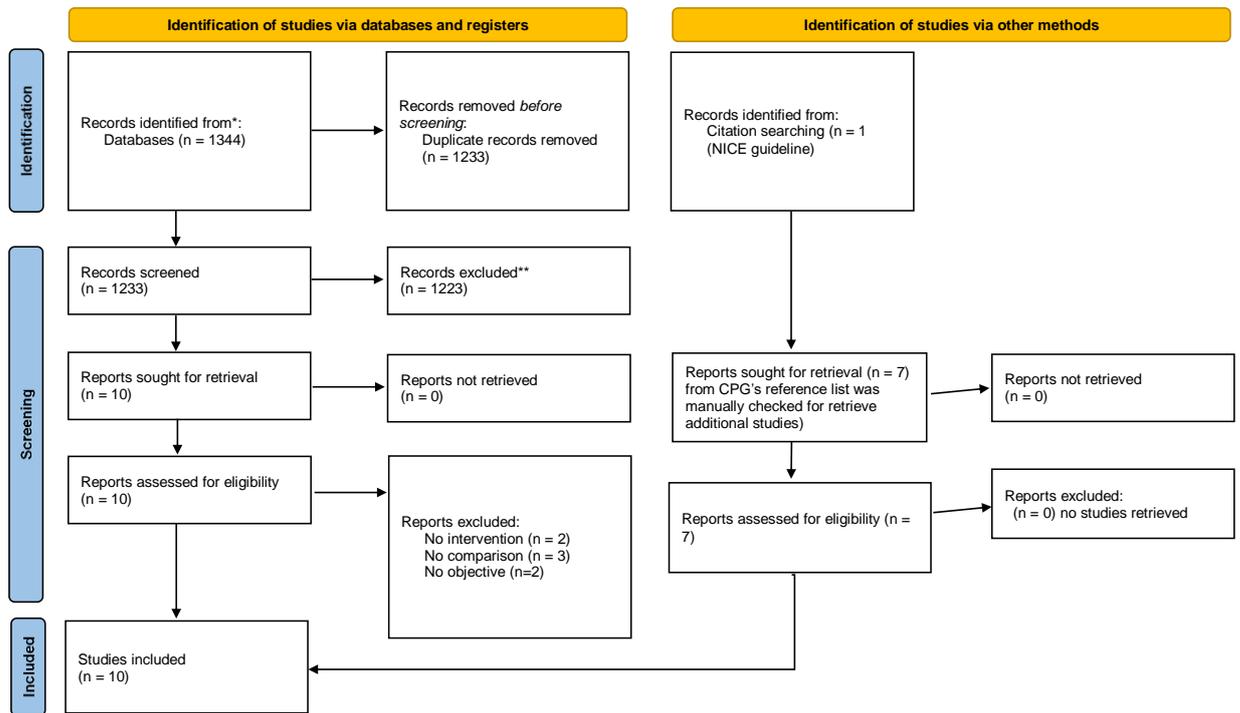
Referenza	Motivazione per esclusione
Widenfalk B, Ponten B, Karlstrom G. Open fractures of the shaft of the tibia: analysis of wound and fracture treatment. <i>Injury</i> . 1979;11(2):136-143.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Wood T, Sameem M, Avram R, Bhandari M, Petrisor B. A systematic review of early versus delayed wound closure in patients with open fractures requiring flap coverage. <i>Journal of Trauma and Acute Care Surgery</i> . 2012;72(4):1078-1085.	Revisione sistematica che non incontra i criteri di inclusione.
Yokoyama K, Itoman M, Shindo M, Kai H. Contributing factors influencing type III open tibial fractures. <i>Journal of Trauma</i> . 1995;38(5):788-793.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Yokoyama K, Uchino M, Nakamura K, Ohtsuka H, Suzuki T, Boku T, et al. Risk factors for deep infection in secondary intramedullary nailing after external fixation for open tibial fractures. <i>Injury</i> . 2006;37(6):554-560.	Inadeguato aggiustamento per confondenti
Yusof NM, Khalid KA, Zulkifly AH, Zakaria Z, Amin MAM, Awang MS, et al. Factors associated with the outcome of open tibial fractures. <i>Malaysian Journal of Medical Sciences</i> . 2013;20(5):47-53.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Zatti G, Bini A, Surace MF, Cherubino P. The surgical treatment of fractures of the proximal end of the tibia: a review of cases as related to prognostic factors. <i>La Chirurgia Degli Organi Di Movimento</i> . 2000;85(4):371-380.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).
Ziran BH, Darowish M, Klatt BA, Agudelo JF, Smith WR. Intramedullary nailing in open tibia fractures: a comparison of two techniques. <i>International Orthopaedics</i> . 2004;28(4):235-238.	Nessun confronto tra procedura immediata (precoce) e procedura a stadi (ritardata).

#### DA AGGIORNAMENTO:

Autore (anno)	Ragione per esclusione
Bendon CL, Giele HP. Success of free flap anastomoses performed within the zone of trauma in acute lower limb reconstruction. <i>J Plast Reconstr Aesthet Surg</i> . 2016 Jul;69(7):888-93. doi: 10.1016/j.bjps.2016.02.017. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27108076.	No obiettivo di interesse
Duteille F, Velik M, Nguyen JM, Merle M, Dautel G. Les lambeaux libres dans la couverture des pertes de substance des membres: analyse des facteurs prédictifs des résultats sur une série de 67 cas [Free flap for soft tissue loss of the limbs in trauma victims]. <i>Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot</i> .	No obiettivo di interesse

2003 Nov;89(7):574-9. French. PMID: 14703635.	
Franco MJ, Nicoson MC, Parikh RP, Tung TH. Lower Extremity Reconstruction with Free Gracilis Flaps. <i>J Reconstr Microsurg.</i> 2017 Mar;33(3):218-224. doi: 10.1055/s-0036-1597568. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28024305; PMCID: PMC5338471.	No obiettivo di interesse
Lee SY, Seong IH, Park BY. When is the Critical Time for Soft Tissue Reconstruction of Open Tibia Fracture Patients? <i>J Reconstr Microsurg.</i> 2021 Mar;37(3):249-255. doi: 10.1055/s-0040-1717151. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33058097.	No obiettivo di interesse
Liu DS, Sofiadellis F, Ashton M, MacGill K, Webb A. Early soft tissue coverage and negative pressure wound therapy optimises patient outcomes in lower limb trauma. <i>Injury.</i> 2012 Jun;43(6):772-8. doi: 10.1016/j.injury.2011.09.003. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22001504.	No obiettivo di interesse
Othman S, Stranix JT, Piwnica-Worms W, Bauder A, Azoury SC, Elfanagely O, Klifto KM, Levin LS, Kovach SJ. Microvascular free tissue transfer for reconstruction of complex lower extremity trauma: Predictors of complications and flap failure. <i>Microsurgery.</i> 2023 Jan;43(1):5-12. doi: 10.1002/micr.30785. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228378.	No obiettivo di interesse
Renom M, Feuvrier D, Obert L, Sergent AP, Loisel F, Pluvy I. Reconstruction des pertes de substance des membres inférieurs par lambeau libre en urgence: à propos de 23 cas sur 11 ans [Emergency free flap in reconstruction of the lower limb: About 23 cases over 11 years]. <i>Ann Chir Plast Esthet.</i> 2023 Aug;68(4):326-332. French. doi: 10.1016/j.anplas.2022.11.002. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36463023. open lower-limb fractures: a study using TARN data 2007-2014. <i>Ann R Coll Surg Engl.</i> 2018 Mar;100(3):203-208. doi: 10.1308/rcsann.2017.0222. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29364004; PMCID: PMC5930102.	No obiettivo di interesse

## APPENDICE C – SINTESI DELLE EVIDENZE



\*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

\*\*If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Figura 1. Diagramma di flusso della selezione degli studi.

## **SINTESI DELLE EVIDENZE**

### ***Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione definitiva immediata e copertura posticipata***

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio randomizzato comprendente 76 pazienti suggeriscono che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di infezione profonda inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, sebbene un'importante imprecisione.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da tre studi di coorte comprendenti 256 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di infezione profonda inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, senza importante imprecisione.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 806 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di amputazione inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, senza importante imprecisione.

Prove di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 392 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso di interventi non pianificati significativamente inferiore rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata, sebbene un'importante imprecisione.

### ***Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione e copertura entrambe posticipate***

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso clinicamente importante di infezione profonda inferiore rispetto alla fissazione con chiusura posticipata sebbene un'importante imprecisione.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da due studi di coorte comprendenti 100 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tasso significativamente inferiore di flap failure rispetto alla fissazione definitiva con chiusura posticipata.

Evidenze di qualità molto bassa derivanti da uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un numero clinicamente importante di ulteriori operazioni non pianificate rispetto alla fissazione con chiusura posticipata.

Prove di qualità molto bassa provenienti da uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata ha un tempo clinicamente importante inferiore per tornare alla normale attività di supporto del peso, rispetto alla fissazione a stadi con chiusura a stadi, con imprecisione non chiara.

Le evidenze di qualità molto bassa di uno studio di coorte comprendente 29 pazienti hanno suggerito che la fissazione definitiva con chiusura immediata e la fissazione a stadi con chiusura a stadi non differiscono nei loro effetti sull'amputazione, poiché non si sono verificati eventi in nessuno dei due gruppi.

Lo studio di Aljawadi et al. del 2022 ha analizzato i dati da 102 pazienti con fratture Gustilo–Anderson IIIB e sottoposti a fissazione e copertura contemporaneamente. La tibia è stata la sede più

frequente della lesione (60%). Il 55,9% delle lesioni era dovuto a incidenti stradali (RTA). 102 pazienti su 120 hanno avuto 12 mesi di follow-up (durata media del follow-up 25 mesi). Il tempo trascorso dall'infortunio all'intervento chirurgico definitivo è stato di 7,71 giorni. Trentadue pazienti (26,6%) sono stati operati entro 72 h dall'infortunio, 76 pazienti (63,3%) entro 7 giorni, 106 pazienti (88,33%) entro 14 giorni. Questo ritardo era legato alla situazione medica dei pazienti, al ritardo nel trasferimento dagli ospedali locali oppure a causa della mancata disponibilità di competenze ortopediche e chirurgiche combinate. I risultati non hanno mostrato alcuna correlazione statisticamente significativa tra l'esito positivo dell'intervento e il tempo trascorso dall'incidente all'intervento definitivo. I risultati, inoltre, non hanno mostrato alcuna correlazione statisticamente significativa tra il tasso di infezione delle ferite superficiali ed il tempo trascorso tra l'incidente e l'intervento definitivo.

Lo studio di Cao et al. del 2022 ha analizzato retrospettivamente i dati di 394 casi di fratture Gustilo-Anderson IIIB. Queste ultime sono state suddivise in due gruppi in base al numero di debridements a cui sono state sottoposte: gruppo precoce (< 2 debridements) rispetto a gruppo posticipato (> 2 debridements). L'intervallo medio tra l'incidente e la ricostruzione completa del lembo nel gruppo soggetto ad intervento precoce è stato di  $6,15 \pm 1,82$  giorni dall'operazione, significativamente più breve rispetto al gruppo di pazienti soggetti ad intervento ritardato in cui si sono calcolati  $16,46 \pm 4,09$  giorni tra l'operazione e la ricostruzione completa del lembo. A causa delle condizioni delle ferite e dei diversi schemi chirurgici condotti, gli intervalli ricostruttivi medi ed i tempi delle procedure ricostruttive sono stati significativamente più lunghi nel gruppo ad intervento posticipato ( $16,46 \pm 4,09$  giorni) rispetto al gruppo soggetto ad intervento precoce ( $6,15 \pm 1,82$  giorni).

Lo studio di Liu 2023 ha analizzato retrospettivamente i dati di 244 pazienti. In base alla classificazione di Gustilo-Anderson, le fratture analizzate erano così suddivise: 38 casi di tipo II, 61 casi di tipo IIIA, 80 casi di tipo IIIB e 65 casi di fratture di tipo IIIC. Il tempo dalla lesione alla copertura del lembo è stato entro 72 ore in 67 casi, da 72 h a 7 giorni in 96 casi e più di 7 giorni in 81 casi. L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che il tempo dalla lesione alla copertura del lembo >7 giorni ( $p = 0,003$ ; OR = 12,3; 95% CI = 2,3-65,1) risulta come fattore di rischio statisticamente significativo per la necrosi del lembo.

## APPENDICE D – VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI INCLUSI

Valutazione del rischio di bias per gli studi inclusi dopo aggiornamento con “**Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form**” per studi di coorte:

Studio	ITEM 1	ITEM 2	ITEM 3	ITEM 4	ITEM 5A	ITEM 5B	ITEM 6	ITEM 7	ITEM 8	Punteggio
Aljawadi_2020	*	*	ND	ND	*	*	*	*	*	7
Cao_2022	*	*	ND	ND	*		*	*	*	6
Liu_2023	*	*	ND	ND	*		*	*	*	6

Items negli studi di coorte: 1, rappresentatività della coorte degli esposti; 2, selezione della coorte dei non esposti; 3, accertamento dell'esposizione; 4, dimostrazione che l'esito di interesse non era presente all'inizio dello studio; 5A, comparabilità delle coorti (sulla base del disegno o dell'analisi) per quanto riguarda l'età; 5B, comparabilità delle coorti per quanto riguarda l'estensione e la durata della malattia; 6, valutazione dell'esito; 7, il follow-up è stato sufficientemente lungo da consentire il verificarsi degli esiti; 8, adeguatezza del follow-up delle coorti; ND, non disponibile.

## APPENDICE E – TABELLE DELLE EVIDENZE

### Evidenze cliniche da LG NICE:

#### ***Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione definitiva immediata e copertura posticipata***

Solo un RCT ha soddisfatto i criteri di inclusione ed è stato incluso nella revisione.

Poiché si è ritenuto che questo studio avesse una popolazione molto specifica (basso tasso di contaminazione), per questo confronto sono stati inclusi anche studi di coorte per consentire di considerare una popolazione più ampia e clinicamente rilevante. Sono stati quindi inclusi altri quattro studi di coorte retrospettivi, la maggior parte dei quali comprendeva pazienti con un alto tasso di contaminazione.

#### Evidenze cliniche da RCT incluso:

Outcome	Number of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute difference	Control event rate (per 1000)	Control mean (for continuous outcomes)
Deep surgical site infection– overall	1 (n=76)	Very serious	VERY LOW	49 fewer per 1000 (from 55 fewer to 47 more)	56	

#### Evidenze cliniche dagli studi di coorte retrospettivi:

Outcome	Number of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute Difference	Control event rate (per 1000) for binary outcomes	Control mean (for continuous outcomes)

Outcome	Number of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute Difference	Control event rate (per 1000) for binary outcomes	Control mean (for continuous outcomes)
Deep infection	3 (n=225)	Serious imprecision	VERY LOW	112 fewer per 1000 (from 36 fewer to 146 fewer)	178	
Further unplanned surgery	1 (n=49)	Very serious	VERY LOW	Not available Adjusted OR (95% CIs), estimated using indirect treatment comparison methods: 0.62 (0.23 to 1.70)	-	
Amputation	1 (n=49)	Very serious imprecision	VERY LOW	99 fewer per 1000 (132 fewer to 194 more)	136	

### ***Fissazione definitiva e copertura della ferita entrambe immediate rispetto a fissazione e copertura entrambe posticipate***

Non sono stati identificati RCT includibili, pertanto sono stati analizzati solo due studi di coorte.

#### **Evidenze cliniche dagli studi di coorte:**

Outcome	No. of studies (participants)	Imprecision	GRADE rating	Absolute difference	Control event rate (per 1000) for binary outcomes OR Control mean (for continuous outcomes)	Control mean (for continuous outcomes)
---------	-------------------------------	-------------	--------------	---------------------	---	--

<b>Outcome</b>	<b>No. of studies (participants)</b>	<b>Imprecision</b>	<b>GRADE rating</b>	<b>Absolute difference</b>	<b>Control event rate (per 1000) for binary outcomes OR Control mean (for continuous outcomes)</b>	<b>Control mean (for continuous outcomes)</b>
Deep infection	1 (n=29)	No serious imprecision	VERY LOW	270 fewer per 1000 (from 500 fewer to 30 fewer)	267	
Flap failure (total or partial)	2 (n=28)	No serious imprecision	VERY LOW	500 fewer per 1000 (from 770 lower to 230 lower) [based on raw, unadjusted, data] Adjusted OR (95% CIs): 0.09 (0.01 to 0.59)	0	
Number of further treatments	1(n=29)	Only range given for each group, so imprecision unclear	VERY LOW	-2.3 operations		3.9 operations
Return to weight bearing	1 (n=29)	Only range given for each group, so imprecision unclear	VERY LOW	-4.6 months		9.6 months
Amputation	1 (n=29)	Unclear	VERY LOW	Not estimable	0	