



# Stato dell'arte e novità sul trattamento delle fratture esposte

Saverio Comitini<sup>1,a</sup> (✉), Matteo Berti<sup>2</sup>, Marco Ganci<sup>3</sup>, Luca Amendola<sup>1</sup>, Matteo Commessatti<sup>1</sup>, Paolo Barca<sup>1</sup>, Guido Grippo<sup>1</sup>, Domenico S. Tigani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Maggiore C. A. Pizzardi, Bologna, Italia

<sup>2</sup>Università degli Studi di Bologna, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italia

<sup>3</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico Vittorio Emanuele, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

<sup>a</sup>[saveriocomitini@gmail.com](mailto:saveriocomitini@gmail.com)

## ABSTRACT – OPEN FRACTURES: CLASSIFICATION, MANAGEMENT AND INNOVATIVE DEVICES

*Open fractures management has always been one of the main challenges in traumatologic surgery: definition of the most appropriate therapeutic protocol is a research and debate topic. Infectious risk minimisation, soft-tissue damage resolution, fracture reduction and fixation are the main objectives in order to recover anatomical and functional integrity of the involved district. Management protocols are characterized by the contrast between an early total care approach and a gradual damage control approach.*

*Gustilo-Anderson classification is still the most widely used in order to set open fractures management, but its limitations have led to the development of other important classifications.*

*This article, through a literature review, aims at summarising main classifications and state of the art on open fractures treatment and at highlighting latest protocols and technical solutions adopted: negative wound pressure therapy, antibacterial coated nails and other innovative devices.*

Pubblicato online: 1 febbraio 2019

© Società Italiana Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia 2019

## Introduzione

In traumatologia viene definita esposta quella lesione che presenta una soluzione di continuità tra focolaio di frattura e ambiente esterno. Seppure il quadro sia in molti casi evidente, è opportuno considerare come esposte tutte quelle fratture che presentano una lesione profonda dei tessuti e della cute sovrastante [1].

Tra le fratture esposte delle ossa lunghe, quelle della tibia sono le più frequenti, con un'incidenza annuale di 3,4 casi su 100.000 persone e un'età media all'epoca del trauma di 43,3 anni. La causa principale sono i traumi ad alta energia, in più del 50% dei casi riconducibili a incidenti stradali o a cadute dall'alto, con lesioni associate che configurano un quadro clinico di politrauma [2].

Il trattamento di queste fratture è da sempre argomento di studio e dibattito, e negli anni particolare attenzione è stata posta al perfezionamento di protocolli per la profilassi antibiotica e all'incentivazione di un approccio multidisciplinare orto-plastico per la cura dei tessuti molli. Gli obiettivi

fondamentali sono la minimizzazione del rischio infettivo, la risoluzione del danno dei tessuti molli e la riduzione e stabilizzazione della frattura al fine di recuperare l'integrità anatomica e funzionale del distretto coinvolto. Per un corretto approccio diagnostico e terapeutico è opportuno categorizzare le fratture sulla base delle classificazioni ad oggi esistenti. La contaminazione e le conseguenze possibili complicanze settiche con mancata guarigione del focolaio di frattura rappresentano un problema tuttora aperto e devono essere attentamente considerati nella scelta del tipo di osteosintesi da eseguire [3–5].

Nel presente articolo vengono riassunti i principi fondamentali del trattamento delle fratture esposte con attenzione alle caratteristiche delle moderne tecnologie a disposizione.

## Il trattamento ortopedico delle fratture esposte

### Classificazione

Per favorire il confronto scientifico e lo sviluppo di protocolli terapeutici è necessario classificare le fratture esposte [2, 4, 6].

**Tabella 1** Classificazione delle fratture esposte di Gustilo-Anderson (GA)

I	Ferita <1 cm; pulita; frattura semplice; minima lesione dei tessuti molli, comminuzione e contaminazione della frattura
II	Ferita 1–10 cm; moderata lesione dei tessuti molli, comminuzione e contaminazione della frattura
III A	Lesioni estese dei tessuti molli ma con possibile copertura dei tessuti e del piano osseo; fratture comminute, contaminate, trauma alta energia; minima deperiostrizzazione
III B	Lesioni estese dei tessuti molli; non possibile copertura dei tessuti e del piano osseo; fratture comminute, contaminate, trauma alta energia; deperiostrizzazione
III C	Frattura esposta con lesione vascolare che richiede riparazione chirurgica

La *classificazione di Gustilo-Anderson (GA)*, descritta per la prima volta nel 1976, è ancora oggi la più utilizzata e permette la categorizzazione in 3 tipi, sulla base delle dimensioni dell'area esposta, dell'entità della contaminazione, della comminuzione e delle eventuali lesioni vascolari associate (Tabella 1) [7]. I principali limiti sono rappresentati dalla variabilità inter-operatore nella valutazione clinica e la relativa povertà di criteri classificativi riferiti al danno osseo [3, 6]. Talvolta, una corretta classificazione può essere ottenuta solo dopo aver eseguito un accurato debridement, poiché è possibile che una piccola lesione dei tessuti molli, classificata inizialmente come tipo I, possa in realtà configurarsi come lesione di tipo II o III dopo aver proceduto alla rimozione dei tessuti contaminati e non più vitali [4, 6].

A gradi maggiori della classificazione di Gustilo corrisponde un maggior rischio di complicanze locali e sistemiche, elemento da tenere in considerazione nella scelta del piano di trattamento. Il rischio di infezione profonda si attesta intorno all'1,8% per le fratture di tipo I, salendo fino al 12,3% per quelle di tipo IIIB, ma sono molti i fattori che possono influire sull'outcome. Il rischio di complicanze è infatti correlato anche alle condizioni cliniche del paziente: comorbidità (es. diabete), stile di vita (es. fumo) ed età sono solo alcuni dei principali determinanti [8].

Il sistema di classificazione delle fratture esposte della *Orthopaedic Trauma Association (OTA)*, proposto da Agel et al. nel 2010 per la determinazione della gravità della lesione, tiene conto di cinque aspetti riassunti in tabella: lesioni della cute, lesioni arteriose, lesioni muscolari, contaminazione, comminuzione e perdita di sostanza ossea (Tabella 2) [9]. Questo approccio sistematico si concentra sull'anatomia patologica della lesione ed è applicabile a tutti i segmenti ossei, sia nella traumatologia dell'adulto sia in quella pediatrica. I primi studi sull'affidabilità e riproducibilità di questa classificazione hanno mostrato risultati favorevoli e buone capa-

cià predittive nel guidare il trattamento, ma è necessario più tempo per valutarne l'efficacia nella pratica clinica [10, 11]. La classificazione proposta da Agel et al. ad oggi deve essere considerata come integrazione della ben nota classificazione standard AO delle fratture e delle lesioni dei tessuti molli [2]. Nei traumi severi con lesioni complesse, un problema da sempre discusso è il salvataggio o l'amputazione primaria dell'arto. La classificazione proposta dal *Ganga Hospital (GHOIS)* nel 2004 è stata sviluppata nel tentativo di definire, sulla base della gravità delle lesioni e delle comorbidità, una più precisa prognosi sul recupero degli arti nelle fratture esposte. Tiene conto di tre parametri, assegnando un punteggio da 1 a 5 a ognuno di questi: danno cutaneo, danno muscolo-tendineo e danno osseo (Tabella 3). Con il punteggio così ottenuto è possibile avere un'indicazione sul trattamento raccomandato e sulla prognosi. Il punteggio è di particolare utilità nella valutazione delle fratture di Gustilo di tipo IIIB: un punteggio inferiore a 14 (su 29) suggerisce il salvataggio, mentre un punteggio uguale o superiore a 17 comporta generalmente l'amputazione dell'arto. In caso di punteggio uguale a 15 o 16 si rientra in una "zona grigia" in cui la decisione deve essere presa in considerazione del singolo caso clinico [12]. La classificazione GHOIS ha mostrato maggiore sensibilità e specificità nel predire la necessità di amputazione dell'arto rispetto ad altri punteggi di gravità, come il *Mangled Extremity Severity Score (MESS)*, e rispetto alla classificazione di Gustilo-Anderson [13, 14]. Indipendentemente dai metodi di classificazione utilizzati, la formulazione di una corretta indicazione non può prescindere dall'esperienza degli operatori e dalla valutazione complessiva del singolo quadro clinico.

#### **La gestione del politrauma**

La gestione del paziente con frattura esposta è spesso complicata per la presenza di lesioni associate che configurano un quadro clinico di politrauma. Negli anni '80 l'approccio chirurgico al paziente politraumatizzato seguiva la filosofia dell'*Early Total Care (ETC)*, che prevedeva l'esecuzione di un unico e precoce intervento con contestuale osteosintesi definitiva delle fratture. Dagli anni '90, l'accresciuta consapevolezza dei meccanismi fisiopatologici e immunologici nel paziente politraumatizzato e dei rischi connessi a un invasivo e precoce intervento chirurgico hanno portato allo sviluppo di un approccio più graduale, definito come *Damage Control Orthopedics Surgery (DCOS)*. Il damage control è un termine coniato per la prima volta dalla Marina Militare degli USA a indicare le operazioni necessarie a evitare l'affondamento di una nave gravemente danneggiata in battaglia. In campo ortopedico, il DCOS prevede una prima fase in acuto di stabilizzazione delle funzioni vitali del paziente, seguita da una seconda fase chirurgica di controllo del sanguinamento, debridement dei tessuti e stabilizzazione temporanea della frattura [15].

**Tabella 2** Classificazione delle fratture esposte della Orthopaedic Trauma Association (OTA)

<i>Lesione cutanea</i>	Lacerazione con margini che possono essere suturati	1
	Lacerazione con margini che non possono essere suturati	2
	Lacerazione associata ad ampia lesione da sguantamento	3
<i>Lesione muscolare</i>	Lesione muscolare non apprezzabile o minima, con funzione muscolare conservata	1
	Perdita di tessuto muscolare ma con funzione conservata, parziali necrosi localizzate nella zona della lesione che richiedono escissione chirurgica, integrità della connessione muscolo-tendinea	2
	Tessuto muscolare ampiamente necrotico, perdita della funzione muscolare, avulsione parziale o completa degli spazi compartimentali, lesione completa muscolo-tendinea, lacerazione muscolare con margini che non possono essere suturati	3
<i>Lesione arteriosa</i>	Assenza di lesioni vascolari	1
	Lesione vascolare senza ischemia distale	2
	Lesione vascolare con ischemia distale	3
<i>Contaminazione</i>	Nessuna o minima contaminazione	1
	Contaminazione superficiale (senza terriccio)	2
	Contaminazione che coinvolge l'osso o i tessuti molli profondi, contaminazione susseguente a condizioni ambientali ad alto rischio (ambiente agricolo, contenuto fecale, acqua contaminata)	3
<i>Perdita di tessuto osseo</i>	Nessuna perdita	1
	Perdita di tessuto osseo o frammenti ossei non vascolarizzati, ma con possibilità di contatto tra l'estremità ossea prossimale e quella distale	2
	Perdita di interi segmenti ossei	3

Il politrauma (*first hit*) determina infatti il rilascio di mediatori proinfiammatori (come l'IL-6) che predispongono a un quadro clinico di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) con potenziale insufficienza multiorgano; a questa fase segue il rilascio di mediatori antinfiammatori che determina una progressiva riduzione della risposta immunitaria, fino a un quadro di immunodepressione. L'esecuzione di un complesso e invasivo intervento chirurgico in fase acuta (*second hit*) comporta un'accentuazione della risposta infiammatoria e della successiva immunodepressione, oltre che un aumentato rischio di complicanze da embolia grassosa e da eventi ischemici. Il periodo migliore per eseguire l'osteosintesi definitiva (*periodo finestra*) si colloca tra il quinto e il decimo giorno dal trauma, ossia quando le condizioni cliniche e immunologiche del paziente risultano generalmente più stabili [15, 16].

### Terapia antibiotica

Nel trattamento delle fratture esposte, la prevenzione delle infezioni è un caposaldo e l'importanza di una precoce antibiotico-profilassi è sostenuta da ormai salde evidenze [17]. I batteri del genere *Staphylococcus* e gli aerobi Gram negativi sono i principali agenti infettivi implicati [18]. I Gram positivi predominano nelle fratture di basso grado secondo la classificazione di Gustilo-Anderson, men-

tre nelle fratture più complesse aumenta il rischio di infezione da Gram negativi [7]. La definizione del miglior protocollo terapeutico è complicata dall'insorgenza di antibiotico-resistenze, in continuo mutamento e diverse a seconda dell'area geografica considerata: l'evolutivezza del problema rende impossibile stabilire un trattamento definitivo e condivisibile a livello globale [19]. Va infine sottolineato che, per quanto la terapia antibiotica sia di fondamentale importanza, essa non può considerarsi sostitutiva del trattamento chirurgico, ma deve essere ad esso complementare [3].

L'impiego dell'antibiotico-profilassi entrò nella pratica clinica durante il secondo conflitto mondiale con la somministrazione di penicillina ai feriti in battaglia [3, 19].

Nel 1974 Patzakis et al., con un importante studio prospettico randomizzato, confrontarono un gruppo di pazienti trattati con antibiotico-profilassi con cefalosporina di I generazione o associazione penicillina/streptomina con un gruppo di pazienti trattati con placebo, evidenziando un significativo decremento dei tassi di infezione [18]. Uno studio successivo confermò l'efficacia degli antibiotici, concludendo come ulteriori sperimentazioni con la somministrazione del solo placebo al gruppo di controllo non fossero giustificabili [17].

Per quanto riguarda il timing, una recente meta-analisi ha confrontato diversi protocolli terapeutici in termini di in-

**Tabella 3** Classificazione delle fratture esposte del Ganga Hospital (GHOIS)

<i>Strutture di copertura: cute e fascia</i>	Lesione senza perdita cutanea e lontano dal focolaio di frattura	1
	Lesione senza perdita cutanea e sul focolaio di frattura	2
	Lesione con perdita cutanea e lontano dal focolaio di frattura	3
	Lesione con perdita cutanea e sul focolaio di frattura	4
	Lesione con perdita cutanea circonferenziale	5
<i>Tessuti funzionali: unità muscolo-tendinee e nervi</i>	Lesione parziale muscolo-tendinea	1
	Lesione completa ma riparabile muscolo-tendinea	2
	Lesione irreparabile muscolo-tendinea, perdita parziale di un compartimento o lesione parziale del nervo tibiale posteriore	3
	Perdita di un compartimento muscolo-tendineo	4
	Perdita di due o più compartimenti o amputazione subtotale	5
<i>Strutture ossee: ossa e articolazioni</i>	Frattura trasversa o obliqua o frammento a farfalla <50% della circonferenza	1
	Ampio frammento a farfalla >50% della circonferenza	2
	Frattura comminuta o segmentale senza perdita ossea	3
	Perdita ossea <4 cm	4
	Perdita ossea >4 cm	5
<i>Comorbidità: aggiungere 2 punti per ogni condizione presente</i>	Debridement effettuato dopo 12 h dal trauma	
	Contaminazione da materiale fecale, acque stagnanti o terreni da allevamento	
	Età >65 anni	
	Diabete mellito insulino-dipendente o comorbidità cardiopolmonari che aumentino il rischio anestesilogico	
	Politrauma con coinvolgimento toracico o addominale con Injury Severity Score >25 o embolia grassosa	
	Ipotensione con pressione sistolica <90 mmHg	
	Altri traumi maggiori al medesimo arto o sindrome compartimentale	

cidenza di complicanze settiche, dimostrando come non vi sia differenza statisticamente significativa tra una terapia antibiotica prolungata (>72 h) e una terapia più breve (<72 h). Questo, indipendentemente dalla severità delle lesioni [2, 20]. Mentre è stato dimostrato come la somministrazione precoce della prima dose entro 3 ore dal trauma sia di fondamentale importanza per la riduzione dei tassi d'infezione [21]. Infatti, le linee guida del 2009 della British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons (BAPRAS), sulla scorta dei risultati presenti in letteratura, raccomandano l'impostazione di una terapia antibiotica ad ampio spettro entro 3 ore dal trauma, da proseguire per massimo 72 ore [6]. Queste linee guida sono poi state nuovamente ribadite nel 2016 dalla British Orthopaedic Association Standards for Trauma 4 (BOAST4). La scelta dell'antibiotico ad ampio spettro va effettuata anche sulla base dei protocolli regionali, che tengano conto dei principali patogeni diffusi nel territorio e delle antibiotico-resistenze [19].

Per le fratture di Gustilo tipo I e II è oggi comune l'utilizzo di una monoterapia con una cefalosporina di I generazione (es. cefazolin) o un fluorochinolone (es. ciprofloxacina). In caso di allergia ai beta-lattamici, è accettata la sostituzione con clindamicina [3, 22].

La terapia da impostare per le fratture di Gustilo di tipo III rimane ad oggi controversa. Gustilo e collaboratori, riscontrando in questi casi una maggior incidenza di infezioni da batteri Gram negativi, suggerì l'associazione di un aminoglicoside a una cefalosporina di I generazione o, in sostituzione, l'utilizzo di una cefalosporina di III generazione [7], ma la necessità di una copertura contro i Gram negativi rimane controversa [3].

Questi concetti già consolidati in letteratura sono stati dettagliatamente revisionati nel 2017 da Zalavras e Chalalampos (USA) [23] nel tentativo di razionalizzare le indicazioni all'antibiotico-profilassi (Tabella 4).

L'esecuzione di prelievi tissutali pre-debridement da destinare all'esame colturale era pratica comune fino agli anni

**Tabella 4** Indicazioni all'antibiotico-profilassi

Classificazione Gustilo-Anderson	Spettro batterico	Antibiotico-profilassi
Tipo I e II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gram +</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gram + e Gram –</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporina I generazione</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporina I generazione associata ad aminoglicosidi (chinolonici come alternativa per i Gram –)</li> </ul>
Tipo III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gram + e Gram –</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporina I generazione associata ad aminoglicosidi (chinolonici come alternativa per i Gram –)</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperacillina/tazobactam</li> </ul>
Contaminazione a rischio Clostridi—danno vascolare	Associare copertura verso gli anaerobi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicillina</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• clindamicina</li> </ul> <i>oppure</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metronidazolo</li> </ul>

'80 allo scopo di identificare i principali patogeni implicati e impostare un'antibiotico-terapia mirata. Negli ultimi decenni la loro utilità è stata messa in dubbio. Alcuni studi hanno infatti evidenziato come l'indagine colturale pre-debridement porti all'identificazione del patogeno responsabile delle eventuali complicazioni settiche solo nel 22–29% dei casi [24–27].

### Debridement

Già Ippocrate (469–377 a.C.) riconobbe che la prima ed essenziale fase chirurgica fosse, come ancora oggi è, un'accurata pulizia della lesione al fine di prevenire l'infezione del sito e gettare le basi per una completa guarigione [27].

Tuttavia, fino all'Ottocento la maggior parte delle fratture esposte veniva trattata con l'amputazione dell'arto per prevenire la sepsi e la gangrena, complicanze allora molto frequenti in mancanza di farmaci antibiotici. Sul finire del diciannovesimo secolo, Lister fu il primo a riconoscere l'importanza di un approccio asettico, ai tempi ottenuto spruzzando acido carbonico sugli indumenti, sullo strumentario e sulla lesione, ottenendo così una riduzione dei tassi di mortalità postoperatoria [28, 29].

Oggi, l'amputazione primaria dell'arto può essere considerata in caso di emorragia non controllabile, ischemia prolungata e ampia perdita di tessuto osseo e muscolare. L'amputazione secondaria trova invece indicazione in caso di complicanze non altrimenti risolvibili, quali le infezioni profonde ad alto rischio di importanti complicanze sistemiche e i deficit funzionali che compromettano significativamente la qualità di vita del paziente [2].

Il *debridement*, termine coniato da Desault a indicare un allargamento chirurgico dei margini della lesione, prevede la rimozione di ogni contaminante esterno, la disinfezione del sito e l'asportazione di tutti i tessuti non vascolarizzati e necrotici [2, 30]. Per un accurato debridement è necessario rimuovere i frammenti ossei e tutti i tessuti privi di vascolarizzazione e le porzioni muscolari che mostrano, secondo i criteri individuati nel 1956 da Artz et al., segni di sofferenza, quali una riduzione del colore, della consistenza al tatto, della contrattilità e della capacità di sanguinamento [31]. L'asportazione dei tessuti necrotici prevede la possibilità di un'estensione longitudinale dei margini della lesione e porta a una riduzione del rischio di contaminazione batterica e dei tempi di guarigione.

Il timing ideale per intervenire chirurgicamente è ancora oggi argomento di forte dibattito scientifico. Nel 1898 Freidrich osservò come nei porcellini d'India un debridement effettuato dopo le 6 ore dal trauma non fosse efficace e non apportasse alcun vantaggio in termini di rischio infettivo. Tradizionalmente, sulla base dei suoi studi sperimentali e delle successive indicazioni dettate da Gustilo e Anderson, l'indicazione è dunque quella di eseguire il debridement entro 6 ore dal trauma (*six hours rule*) [30].

Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che se viene imposta precocemente un'adeguata terapia antibiotica ad ampio spettro, il debridement può essere procrastinato senza un aumento statisticamente significativo del rischio infettivo [2, 27, 30, 32]. La British Orthopaedic Association (BOA) raccomanda comunque di eseguirlo entro 24 ore dall'evento [2].

La pulizia chirurgica della lesione non può prescindere da un accurato lavaggio. Nel 1990 Gustilo e colleghi raccomandavano per tutte le fratture esposte l'utilizzo da 5 fino a 10 litri di soluzione salina seguito dall'irrigazione con 2 litri di soluzione contenente bacitracina [33].

Oggi non vi è un uniforme consenso sul tipo di soluzione da utilizzare e sulle pressioni più idonee [2]. Il "FLOW trial" (*fluid lavage of open wounds*) è un recente studio finalizzato all'analisi degli effetti di differenti soluzioni di lavaggio e dell'utilizzo di differenti pressioni di irrigazione sul tasso di revisione chirurgica per infezione del sito. Le soluzioni saline si sono rivelate più idonee delle soluzioni con additivi, mentre non sono emerse differenze significative in relazione al tipo di pressione utilizzata, smentendo diverse credenze a riguardo [2, 34]. L'indicazione attuale è quella di effettuare i lavaggi con soluzione salina isotonica priva di additivi che potrebbero rivelarsi aggressivi, senza peraltro apportare beneficio, su tessuti già di per sé fragili [34–36]. L'utilizzo di basse pressioni rappresenta una valida ed economica alternativa ai flussi pulsati ad alta pressione [34] che, peraltro, potrebbero facilitare la penetrazione in profondità di eventuali batteri o contaminanti esterni e risultare più traumatici sui tegumenti [5, 37].

### **Riparazione dei tessuti molli**

La chiusura precoce dei tessuti molli previene ulteriori contaminazioni esterne. Nei pazienti ospedalizzati il rischio maggiore è di sovrainfezione da batteri Gram negativi del genere *Pseudomonas* ed *Enterobacter* e da Gram positivi del genere *Staphylococcus* meticillino-resistente [27]. Nel 1976 Gustilo e Anderson dettarono le linee guida osservando una netta riduzione dell'incidenza di infezioni con l'esecuzione di una chiusura primaria dei tessuti molli nelle fratture di tipo I, II e IIIA. Requisito essenziale era però l'assoluta certezza di aver effettuato un completo e accurato debridement, che non vi fosse contaminazione da parte di terriccio, materiale fecale e acque stagnanti e che la terapia antibiotica fosse stata assunta entro 12 ore dal trauma [30, 38]. Queste linee guida sono ancora oggi valide [3, 32].

L'approccio definito "*fix and flap*" prevede l'esecuzione di un intervento precoce che unisca all'osteosintesi ortopedica della frattura la ricostruzione dei tessuti molli da parte del chirurgo plastico con lembi fascio-cutanei vascolarizzati [39]. Tale approccio si è rivelato ottimale per le fratture esposte dell'arto inferiore [2, 40], ma non sempre le condizioni cliniche del paziente e le caratteristiche della lesione ne consentono l'esecuzione.

Le fratture di Gustilo di tipo IIIB e IIIC presentano invece una perdita di tessuti molli tale da impedire una chiusura primaria per eccessiva tensione dei lembi e per la difficoltà di eseguire un efficace debridement, comportando un'aumentata incidenza di infezioni e di insuccesso chirurgico. La BOA

raccomanda la chiusura dei lembi entro 72 ore dal trauma e, comunque, non oltre 7 giorni [2].

In casi selezionati, la chiusura dei tessuti molli può essere ottenuta praticando un'osteotomia trasversale di accorciamento della componente ossea che, oltre a permettere l'exeresi dei frammenti ossei non vascolarizzati (debridement), porta a un accorciamento dell'arto e, dunque, a una riduzione della tensione dei tegumenti. L'osteotomia viene poi stabilizzata con un fissatore esterno o un fissatore di Ilizarov. Viene quindi eseguita una corticotomia, prossimale o distale alla frattura, che permetterà una progressiva distrazione osteogenetica fino al recupero della lunghezza. La corticotomia può essere effettuata contestualmente all'osteotomia trasversale o, laddove non ritenuto opportuno, può essere procrastinata; è importante effettuarla distalmente all'altezza che eventualmente verrebbe considerata per un'amputazione di salvataggio.

Il principale vantaggio di questa tecnica è legato alla mancata necessità di ricostruzione dei tessuti molli mediante lembi, riducendo il rischio di fallimento in caso di pazienti anziani, diabetici e fumatori. I principali svantaggi sono dovuti all'osteotomia e al debridement trasversali che, diversamente dai longitudinali, comportano un aumentato rischio di interruzione dei fasci vascolo-nervosi e delle arterie perforanti mediali e laterali alla frattura, che costituiscono una base fondamentale per la guarigione dei tessuti. Per tale ragione, è opportuno studiare accuratamente il singolo caso e valutare la possibilità di tale approccio con il parere di un chirurgo plastico esperto [41].

### **Aspirazione a pressione negativa**

Lo sviluppo di tecnologie di aspirazione a pressione negativa (*negative wound pressure therapy*, NWST) ha permesso di migliorare l'outcome delle lesioni per le quali non è possibile effettuare un'immediata ricostruzione dei tessuti molli [10, 11]. La *vacuum-assisted-closure* (VAC) therapy è un device costituito da una spugna sterile che deve essere modellata e adagiata sulla ferita fino a ricoprirla per la sua interezza, senza superarne i margini. Viene poi posizionata l'aspirazione e l'intera area viene ricoperta con un film plastico che la isola dall'ambiente esterno.

Alla classica spugna in poliuretano con porosità da 400 a 600 µm, oggi si affiancano spugne poliviniliche con porosità di 60–270 µm che riducono la diffusione del tessuto di granulazione alla spugna stessa, e spugne rivestite di argento che riducono l'emanazione di sgradevoli odori (il loro utilizzo è limitato alle ferite infette). Il sistema di aspirazione è portatile ed è dotato di allarme che avverte in caso di sanguinamento, eccessiva aspirazione di materiale e perdita dell'isolamento. Sviluppata per il trattamento delle ferite croniche, la NWST trova oggi applicazione anche nel trattamento delle fratture. Può essere posizionata immediatamente dopo

il debridement come ponte al successivo intervento di osteosintesi e chiusura dei tessuti molli o come ponte tra debridement seriat: uno strumento dunque valido anche nella gestione del paziente politraumatizzato nel contesto di un approccio DCOS.

La NWST riduce la contaminazione da agenti batterici nosocomiali, riduce l'edema, aumenta la tensione dell'ossigeno e favorisce la rivascularizzazione e la guarigione per seconda intenzione della ferita.

Diversi studi (CIT) hanno però evidenziato che, nonostante l'applicazione della NWST, una mancata ricostruzione dei tessuti molli entro 7 giorni dal trauma si correla a un'augmentata incidenza di complicazioni a breve e lungo termine, quali la necrosi dei lembi, l'infezione profonda e la pseudoartrosi.

In letteratura, le sole complicanze della NWST segnalate sono un temporaneo rash cutaneo, prevenibile posizionando accuratamente la spugna all'interno dei margini della ferita, e il sanguinamento che può essere minimizzato proteggendo i vasi esposti e ottimizzando la profilassi antitromboembolica [16, 42].

### **Mezzi di sintesi**

#### *Fissatore esterno*

Importante terreno di confronto è la scelta della tecnica e del momento più opportuno per effettuare la sintesi della frattura. Una stabilizzazione precoce si è dimostrata fondamentale nel contenimento della risposta infiammatoria e del sanguinamento, nella salvaguardia dei tessuti molli da ulteriori lesioni, nel controllo del dolore e per una precoce mobilizzazione e riabilitazione del paziente. Tuttavia, l'impossibilità d'immobilizzare l'arto in apparecchi gessati per poter mantenere un facile accesso alla lesione e l'alto rischio infettivologico connesso a un'osteosintesi interna precoce, hanno portato allo sviluppo di soluzioni temporanee, quali i fissatori esterni. La loro semplicità di impianto, la mini-invasività con scarse perdite ematiche e il basso rischio di infezioni profonde ne fanno ancora oggi un importante strumento nel contesto di un approccio di DCOS, ossia di intervento ortopedico finalizzato al controllo del danno tissutale in previsione di un successivo intervento di stabilizzazione definitiva, da effettuarsi preferibilmente nel "periodo finestra" [38]. Altro vantaggio è rappresentato dalla possibilità di gestione e controllo delle lesioni dei tegumenti e dall'opportunità di associare device per la terapia a pressione negativa.

In casi selezionati il fissatore esterno adeguatamente configurato può essere sfruttato come mezzo di sintesi definitivo (Fig. 1).

Edwards e collaboratori hanno osservato una consolidazione ossea a 9 mesi nel 93% dei pazienti che presentavano una frattura tibiale esposta di Gustilo di tipo III trattata con il solo fissatore esterno [43]. Una recente revisione della letteratura sulle fratture esposte di gamba non ha riscontrato

una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di infezioni e di pseudoartrosi rispetto all'osteosintesi interna, mentre hanno evidenziato un aumento significativo in termini di malallineamento e necessità di revisione chirurgica [44]. È in corso uno studio prospettico randomizzato su un'ampia casistica di pazienti tra i 18 e i 64 anni, denominato "FIXIT study", che mira a confrontare l'outcome ad un anno di fratture esposte di tibia trattate con fissatore esterno circolare oppure con sintesi interna (chiodo endomidollare o placca) [45].

#### **Osteosintesi interna**

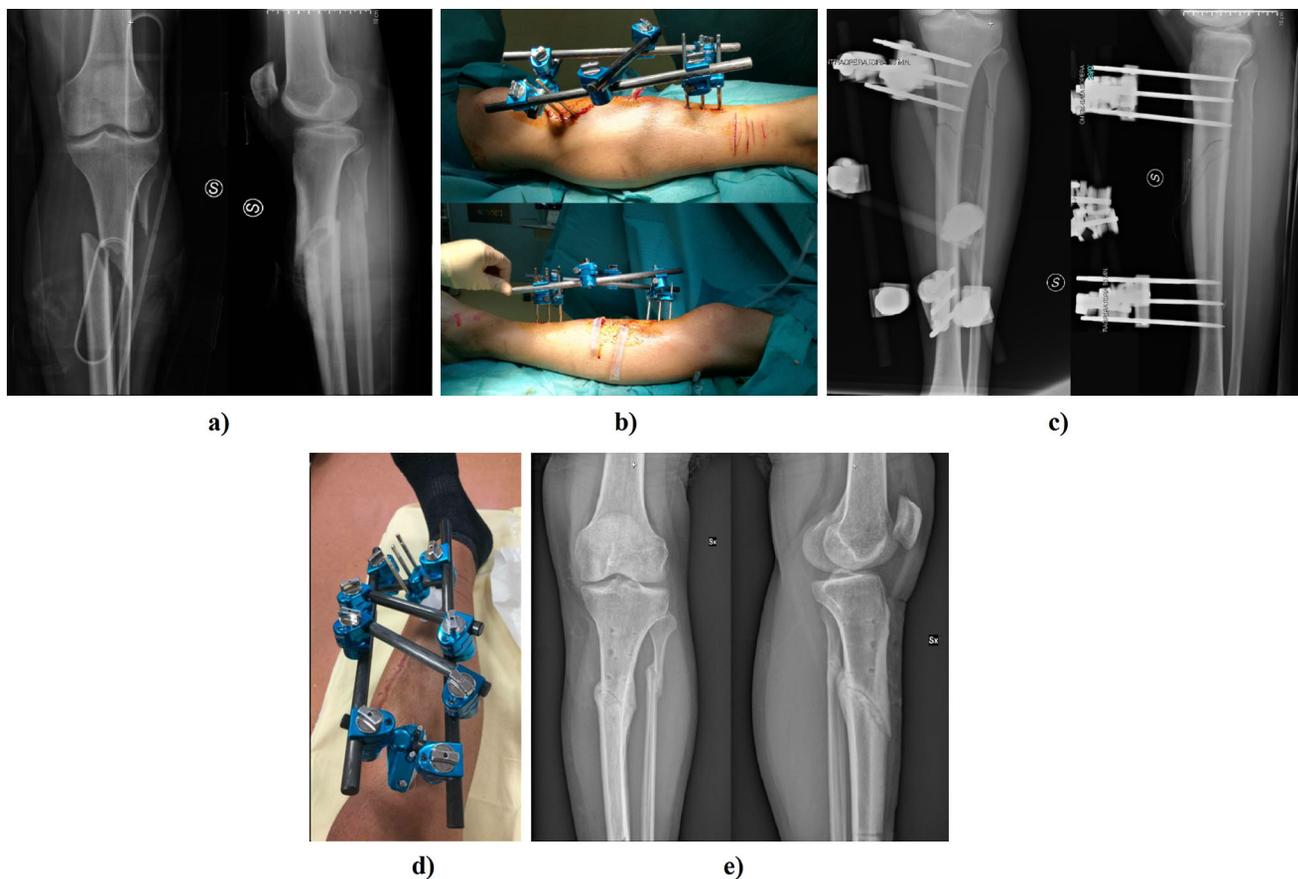
Come in ortopedia ricostruttiva, anche in traumatologia la complicanza più temibile è quella di incorrere in infezioni profonde sostenute da batteri che, grazie alla formazione di un biofilm, aderiscono saldamente alla superficie dei device impiantati. Nel biofilm i batteri tendono a mantenersi in una fase di ridotta attività metabolica, protetti sia dalla fagocitosi sia dall'azione di eventuali antibiotici. Tale evenienza comporta la necessità di revisione chirurgica del sito con rimozione dei mezzi di sintesi e aumento del rischio di complicanze perioperatorie [46, 47].

Per ridurre l'incidenza di complicanze settiche, è dunque opportuno procedere alla fissazione interna solo qualora sia stato possibile ottenere un completo ed accurato debridement dei tessuti avitali e contaminanti e che quindi sia possibile ottenere un'adeguata copertura una volta effettuata l'osteosintesi [38].

#### *Chiodi endomidollari*

Negli ultimi decenni gli sforzi si sono concentrati sul perfezionamento di tecniche e strumentazioni chirurgiche che, laddove indicate, permettano un'osteosintesi interna primaria ed efficace delle ossa lunghe, come l'inchiodamento endomidollare. Questi consentono un migliore allineamento osseo, una maggiore stabilità post-riduzione con una precoce ripresa del carico e significativa riduzione dei tempi di allettamento, un minor tasso di revisioni e una maggior compliance da parte del paziente [27].

In passato era opinione diffusa che l'inchiodamento endomidollare di una frattura esposta avrebbe comportato un aumentato rischio di infezione profonda. Vari studi hanno dimostrato che il rischio di infezione dopo inchiodamento endomidollare è soprattutto correlato al danno dei tessuti molli. Il rischio di infezione è basso nelle fratture di Gustilo di I e II grado sale al 7% circa nelle fratture di grado IIIA e a oltre il 15% in quelle di grado IIIB [48]. L'inchiodamento endomidollare accompagnato da debridement e lavaggio eseguiti nelle prime 6-8 ore dal trauma è un trattamento sicuro ed efficace delle fratture diafisarie esposte di tibia di grado I, II e IIIA. L'incidenza di infezione è sovrapponibile al trattamento con fissatore esterno ma, rispetto ad esso, l'inchiodamento endomidollare ha percentuali inferiori di ritardo di consolidazione e mal allineamento [49].



**Fig. 1 - Trauma motociclistico con frattura esposta biossea di gamba sinistra, Gustilo IIIA (a), trattata con debridement e sutura della breccia, riduzione e stabilizzazione con fissatore esterno (b, c). La stabilità ot-**

**tenuta e la configurazione del mezzo di sintesi hanno permesso di proseguire il trattamento (d) fino a guarigione della frattura. (e) Controllo radiografico a 5 mesi dal trauma)**

Negli anni '90, per il trattamento delle fratture esposte di tibia sono stati sviluppati chiodi endomidollari di ridotto diametro che, senza compromettere la stabilità primaria, permettono di limitare l'invasività connessa all'alesaggio del canale endomidollare. Il mancato o ridotto alesaggio preserva infatti l'endostio e la sua vascolarizzazione e, in pazienti politraumatizzati (*first hit*), consente di evitare un ulteriore rilascio di mediatori dell'infiammazione (*second hit*) e di ridurre il rischio di complicanze sistemiche quali la sindrome da distress respiratorio.

Diversi studi non hanno evidenziato differenze statisticamente significative in termini di incidenza di infezioni, pseudoartrosi e necessità di revisione tra chiodi alesati e non alesati [27, 50]. Altri studi hanno invece evidenziato un aumento di complicanze sistemiche in caso di alesaggio del canale endomidollare [51]. Una differenza risiede tuttavia nei tempi di consolidazione della frattura che, per quanto riguarda le fratture di tibia, risultano inferiori in caso di alesaggio poiché, consentendo l'inserimento di un chiodo di maggior

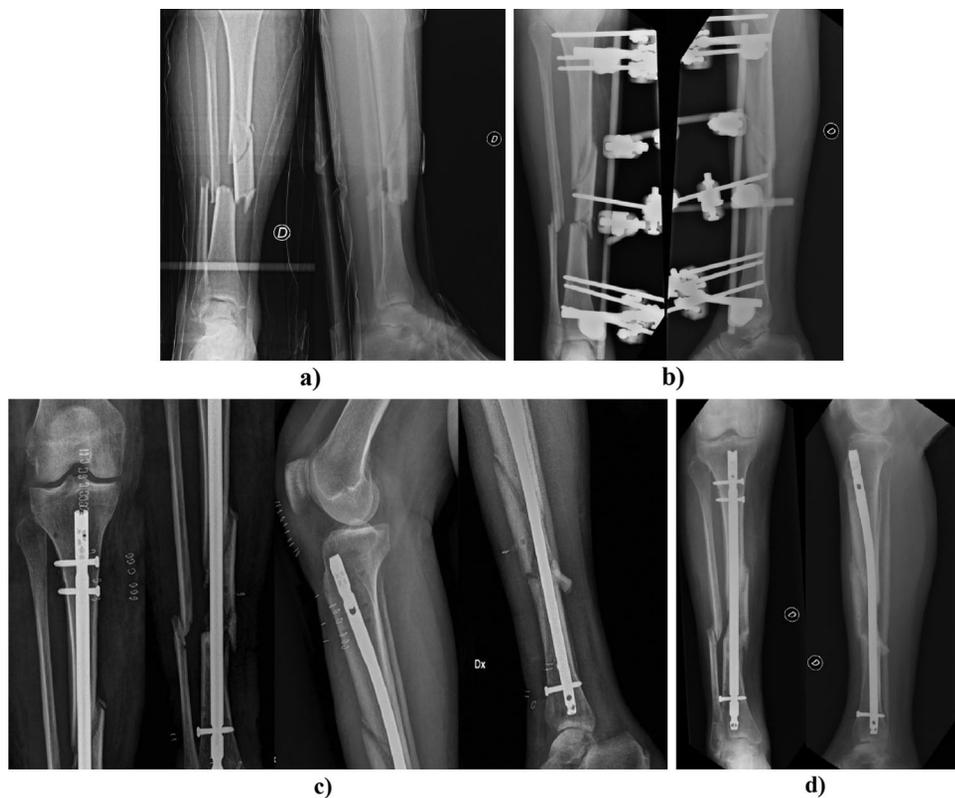
diametro, viene garantita una superiore stabilità primaria e dunque un precoce e completo carico sull'arto [50].

I risultati contrastanti della letteratura fanno sì che la scelta dell'approccio con o senza alesaggio del canale endomidollare rimanga una decisione del chirurgo rispetto al singolo caso clinico.

Nei casi in cui l'inchiodamento endomidollare è successivo a un periodo in fissazione esterna può essere utile un ulteriore debridement endomidollare.

Un device innovativo è il *reamer-irrigator-aspirator* (RIA) (Synthes®, Inc. West Chester, Philadelphia), uno strumento in grado di alesare il canale midollare e, al contempo, effettuare il lavaggio della cavità e l'aspirazione del materiale mobilizzato. L'irrigazione e l'aspirazione continue consentono di evitare il raggiungimento di elevate temperature durante l'alesaggio, di allontanare eventuali elementi di contaminazione e di ridurre il rischio di embolia grassosa. Il sistema dispone di misure dai 12 ai 19 mm; pertanto, in fase preoperatoria è opportuno valutare radiograficamente il

**Fig. 2 - (a) Politrauma con frattura ossea di gamba destra di tipo Gustilo IIIA. (b) Trattamento in damage control con fissatore esterno. (c) Osteosintesi definitiva con chiodo endomidollare antibiotato. (d) Controllo a 4 mesi dall'osteosintesi definitiva**



diametro minimo dell'osso per evitare di forzare l'alesaggio e incorrere in fratture iatrogene. L'efficacia di questo sistema nel trattamento delle fratture esposte non è tuttavia ancora supportato da una robusta evidenza in letteratura [52].

#### *Chiodi endomidollari con rivestimento antibiotato*

Il danno vascolare conseguente al trauma può compromettere la diffusione della terapia antibiotica sistemica ai tessuti danneggiati, impedendo il raggiungimento della concentrazione minima inibente (MIC) e favorendo così l'insorgenza di antibiotico-resistenze. L'efficacia della terapia sistemica è inoltre ostacolata dal lento metabolismo del biofilm batterico [17].

Lo sviluppo di sostanze antibatteriche applicabili sulla superficie dei mezzi di sintesi consente il rilascio in sito del principio attivo e contribuisce significativamente a ridurre l'adesione e la proliferazione batterica.

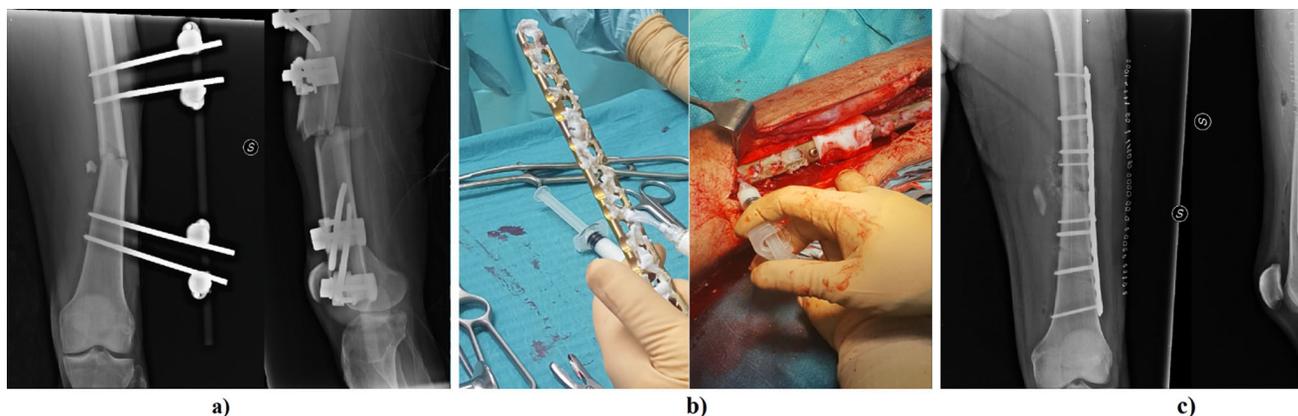
Negli ultimi anni sono stati sviluppati anche chiodi endomidollari con superficie antibiotata (Fig. 2).

Con una recente revisione della letteratura, Craig et al. hanno messo a confronto i tassi di incidenza di infezione profonda tra pazienti trattati per fratture esposte di tibia con sola terapia antibiotica sistemica e pazienti trattati con antibiotico-terapia sistemica associata a osteosintesi con chiodo endomidollare antibiotato. Ne è emersa una riduzione dell'incidenza di infezione per tutti i gradi di Gustilo-

Anderson; in termini percentuali, il maggior beneficio è stato ottenuto per le lesioni più gravi (Gustilo IIIB e C) con una riduzione del tasso di incidenza dal 31% con la sola terapia antibiotica sistemica, al 9% associando anche la terapia antibiotica locale (chiodo antibiotato). Non è inoltre stata evidenziata alcuna reazione avversa all'utilizzo del chiodo antibiotato [8].

Con una recente analisi retrospettiva, Metsemakers e colleghi [46] hanno valutato in termini di incidenza di infezioni e pseudoartrosi 16 pazienti trattati con terapia antibiotica sistemica (cefalosporina, con associazione di un aminoglicosidico in caso di fratture di tipo III di Gustilo) e chiodo endomidollare antibiotato con gentamicina (*expert tibial nail*, ETN PROtect™™, DepuySynthes, Johnson/Johson company, Inc New Jersey, USA) per fratture chiuse di tibia trattate precedentemente con fissatore esterno (2 pazienti), fratture esposte di tibia di grado II di Gustilo (4 pazienti), fratture di grado III (5 pazienti, dei quali 2 classificati come IIIA e 3 come IIIB), revisioni complesse di pseudoartrosi di natura infettiva (4 pazienti) e una pseudoartrosi asettica con danno ai tessuti molli. In tutti i casi è stato effettuato l'alesaggio del canale endomidollare prima dell'inserimento del chiodo antibiotato.

Il chiodo ETN PROtect™™ è rivestito da una matrice completamente riassorbibile di poly(D, L-lactide) e gentamicina solfato con un rilascio di circa il 40% del principio attivo en-



**Fig. 3 - (a) Politrauma con frattura di femore sinistro di Gustilo tipo II, trattata con fissatore esterno in damage control. Paziente clinicamente instabile con complicanze che hanno ritardato l'intervento di osteo-**

**sintesi definitiva. A un mese dal trauma si è resa necessaria revisione chirurgica per riduzione cruenta e osteosintesi con placca e viti. (b) Applicazione di DAC sul mezzo di sintesi. (c) Controllo postoperatorio**

tro la prima ora, del 70% entro le prime 24 ore e dell'80% entro le 48 ore, periodo critico per la formazione del biofilm batterico. La quantità assoluta di antibiotico dipende dalle dimensioni dell'impianto, ma in ogni caso sembra garantire quella concentrazione minima inibente che previene la formazione di pericolose antibiotico-resistenze.

Nei successivi 18 mesi di follow-up nessun paziente ha sviluppato infezioni profonde. In 4 casi si è incorsi in pseudoartrosi, definita come mancata consolidazione a 9 mesi dall'intervento, dei quali un paziente era stato trattato per pseudoartrosi infetta, 2 pazienti per frattura di grado IIIB e un paziente per frattura di grado II. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti da Schmidmaier et al. [53] utilizzando i medesimi chiodi ETN, e da Fuchs e collaboratori [54] a 6 mesi di follow-up utilizzando il chiodo predecessore, l'*unreamed tibial nail* (UTN), che presenta identico rivestimento superficiale PROtect [55].

Gli studi sono incoraggianti per l'utilizzo del chiodo endomidollare antibiotato per la conversione definitiva di fratture precedentemente trattate con fissatore esterno, per la revisione di fratture complesse ma, soprattutto, per l'osteosintesi delle fratture esposte in acuto.

#### *Placca e viti*

La sintesi con placca e viti è un ulteriore strumento a disposizione del chirurgo, ma è gravato da una maggiore incidenza di infezioni, specialmente nei traumi ad alta energia, e comporta una compressione della vascolarizzazione periostale con possibili ripercussioni ischemiche [2, 56]. Tuttavia, in casi selezionati, come le fratture articolari, l'osteosintesi con placca e viti in compressione e a stabilità angolare trova indicazione per poter ottenere un'accurata riduzione anatomica.

In caso di frattura esposta l'osteosintesi interna può essere presa in considerazione solo se vi siano minime lacerazioni tissutali e assente contaminazione di materiale ambientale. L'intervento andrebbe eseguito il prima possibile e compatibilmente con la valutazione clinica-laboratoristica di assenza di flogosi e infezione o, comunque, dopo una relativa risoluzione con terapia antibiotica e chirurgica.

In determinati casi può essere indicato un approccio combinato ortopedico e plastico per ottenere un'adeguata copertura dei mezzi di sintesi. Come accennato in precedenza, la complicanza più temibile è l'infezione che, come ben noto, comporta la formazione di un biofilm protettivo di difficile eradicazione.

Il *defensive antibacterial coating* (DAC<sup>®</sup>, Novagenit Srl, Mezzolombardo, Italy) è un idrogel a base di acido ialuronico e poly(D, L-lactide) in grado di veicolare molecole antibiotiche. È applicabile dal chirurgo sulla superficie delle protesi e dei mezzi di sintesi prima del loro impianto e la sua degradazione idrolitica avviene in 48-72 ore dall'applicazione, rilasciando i principi attivi in un periodo cruciale per la colonizzazione batterica del sito. In vitro e sul modello animale il DAC si è rivelato utile nel contrastare la formazione del biofilm [57, 58]. Un recente studio ne ha valutato l'efficacia anche nell'uomo come gel di rivestimento dei mezzi di sintesi interna per il trattamento di fratture chiuse, ottenendo risultati promettenti. Dopo un follow-up di 18 mesi, si è infatti assistito a una riduzione dell'incidenza di complicanze settiche precoci, senza riscontro di effetti avversi legati al suo utilizzo [59].

Come per i chiodi antibiotati, l'applicazione di questo idrogel sul mezzo di sintesi può trovare indicazione per la conversione definitiva di fratture precedentemente trattate con fissatore esterno e per la revisione di fratture complesse o

per ridurre ulteriormente il rischio di infezione nel trattamento in acuto di fratture esposte per le quali sia indicata l'osteosintesi con placca (Fig. 3).

Ulteriori studi sperimentali saranno necessari per confermare se il DAC possa a tutti gli effetti rappresentare un'efficace ed economica tecnologia per ridurre il rischio infettivo in chirurgia protesica e nel trattamento delle fratture chiuse ed esposte [59, 60].

## Conclusioni

In traumatologia le fratture esposte rappresentano un quadro di frequente riscontro e di complessa gestione. L'approccio è guidato da una serie di principi generali mirati alla riduzione del rischio infettivo e alla salvaguardia dei tessuti molli allo scopo di favorire la guarigione ossea e di scongiurare il rischio di pseudoartrosi. Ancora oggi, alcuni aspetti del trattamento rimangono tuttavia discussi e controversi. Lo specifico regime di profilassi antibiotica e la sua durata sono da decenni argomento di dibattito, ma la natura dinamica del problema non permette la definizione di un protocollo univoco e definitivo. Il dogma delle sei ore (*six hours rule*) per eseguire il debridement della lesione lascia spazio, grazie all'impostazione di una precoce terapia antibiotica, alla possibilità di intervenire entro 24 ore dal trauma senza significativo aumento del rischio infettivo.

La gestione dei tessuti molli e del focolaio di frattura vede contrapporsi l'osteosintesi interna primaria con chiusura dei lembi a un approccio più graduale di sintesi temporanea che permetta di procrastinare l'intervento definitivo in considerazione delle condizioni cliniche generali del paziente e delle condizioni dell'area traumatizzata.

Particolare attenzione è rivolta allo sviluppo di tecnologie in grado di migliorare l'outcome di queste fratture, quali nuovi device per il lavaggio del sito e l'alesatura del canale midollare, chiodi endomidollari antibiotati, molecole di rivestimento che contrastino la formazione del biogel e sistemi di aspirazione a pressione negativa. I risultati descritti in letteratura appaiono promettenti, ma le complicanze rimangono tutt'altro che rare. Ulteriori studi, basati su ampie casistiche e su classificazioni standardizzate, sono necessari per convalidarne l'efficacia e promuoverne il miglioramento.

**CONFLITTO DI INTERESSE** Gli autori Saverio Comitini, Matteo Berti, Marco Ganci, Luca Amendola, Matteo Commessatti, Paolo Barca, Guido Grippo e Domenico S. Tigani dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

**CONSENSO INFORMATO E CONFORMITÀ AGLI STANDARD ETICI** Tutte le procedure descritte nello studio e che hanno coinvolto esseri umani sono state attuate in conformità alle norme etiche stabilite dalla dichiarazione di Helsinki del 1975 e successive modifiche. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti inclusi nello studio.

**HUMAN AND ANIMAL RIGHTS** L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

## Bibliografia

1. Nogueira Giglio P, Fogaça Cristante A, Ricardo Pécora J et al (2015) Advances in treating exposed fractures. *Rev Bras Ortop* 50(2):125–130
2. Elniel AR, Giannoudis PV (2018) Open fractures of the lower extremity: current management and clinical outcomes. *EFORT Open Rev* 3(5):316–325
3. O'Brien CL, Menon M, Jomha NM (2014) Controversies in the management of open fractures. *Open Orthop J* 8:178–184
4. Ryan SP, Pugliano V (2014) Controversies in initial management of open fractures. *Scand J Surg* 103(2):132–137
5. Hannigan GD, Pulos N, Grice EA, Mehta S (2015) Current concepts and ongoing research in the prevention and treatment of open fracture infections. *Adv Wound Care* 4(1):59–74
6. Nanchahal J, Nayagam S, Khan U et al British Association of Plastic (2009) Standards for the management of open fractures of the lower limb. Royal Society of Medicine Press, London
7. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN (1984) Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 24(8):742–746
8. Craig J, Fuchs T, Jenks M et al (2014) Systematic review and meta-analysis of the additional benefit of local prophylactic antibiotic therapy for infection rates in open tibia fractures treated with intramedullary nailing. *Int Orthop* 38(5):1025–1030
9. Orthopaedic Trauma Association, Open Fracture Study Group (2010) A new classification scheme for open fractures. *J Orthop Trauma* 24(8):457–464
10. Agel J, Evans AR, Marsh JL et al (2013) The OTA open fracture classification: a study of reliability and agreement. *J Orthop Trauma* 27(7):379–384
11. Agel J, Rockwood T, Barber R, Marsh JL (2014) Potential predictive ability of the orthopaedic trauma association open fracture classification. *J Orthop Trauma* 28(5):300–306
12. Rajasekaran S, Sabapathy SR, Dheenadhayalan J et al (2015) Ganga hospital open injury score in management of open injuries. *Eur J Trauma Emerg Surg* 41(1):3–15
13. Johansen K, Daines M, Howey T et al (1990) Objective criteria accurately predict amputation following lower extremity trauma. *J Trauma* 30(5):568–572
14. Venkatadass K, Grandhi TS, Rajasekaran S (2017) Use of Ganga Hospital Open Injury Severity Scoring for determination of salvage versus amputation in open type IIIB injuries of lower limbs in children-an analysis of 52 type IIIB open fractures. *Injury* 48(11):2509–2514
15. Nicola R (2013) Early total care versus damage control: current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients. *ISRN Orthop* 2013:329452
16. Cherubino M, Valdatta L, Tos P et al (2017) Role of negative pressure therapy as damage control in soft tissue reconstruction for open tibial fractures. *J Reconstr Microsurg* 33(Suppl 1):S08–S13
17. Gosselin RA, Roberts I, Gillespie WJ (2004) Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003764
18. Patzakis MJ, Harvey JP, Ivler D (1974) The role of antibiotics in the management of open fractures. *J Bone Jt Surg, Am* 56(3):532–541
19. Saveli CC, Belknap RW, Morgan SJ, Price CS (2011) The role of prophylactic antibiotics in open fractures in an era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Orthopedics* 34(8):611–616

20. Duration of administration of antibiotic agents for open fractures: meta-analysis of the existing evidence. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.unibo.it/pubmed/?term=Duration+of+administration+of+antibiotic+agents+for+open+fractures%3A+meta-analysis+of+the+existing+evidence>. Accessed on 12 October 2018
21. Patzakis MJ, Wilkins J (1989) Factors influencing infection rate in open fracture wounds. *Clin Orthop Relat Res* 243:36–40
22. Vasenius J, Tulikoura I, Vainionpää S, Rokkanen P (1998) Clindamycin versus cloxacillin in the treatment of 240 open fractures. a randomized prospective study. *Ann Chir Gynaecol* 87(3):224–228
23. Zalavras CG (2017) Prevention of infection in open fractures. *Infect Dis Clin North Am* 31(2):339–352
24. Kreder HJ, Armstrong P (1994) The significance of perioperative cultures in open pediatric lower-extremity fractures. *Clin Orthop Relat Res* 302:206–212
25. Lee J (1997) Efficacy of cultures in the management of open fractures. *Clin Orthop Relat Res* 339:71–75
26. Valenziano CP, Chattar-Cora D, O'Neill A et al (2002) Efficacy of primary wound cultures in long bone open extremity fractures: are they of any value? *Arch Orthop Trauma Surg* 122(5):259–261
27. Halawi MJ, Morwood MP (2015) Acute management of open fractures: an evidence-based review. *Orthopedics* 38(11):e1025–33. 2015
28. Lister BJ (1867) The classic: on the antiseptic principle in the practice of surgery. *Clin Orthop Relat Res* 468(8):2012–2016. 2010
29. Buckwalter JA (2000) Advancing the science and art of orthopaedics. Lessons from history. *J Bone Jt Surg Am* 82-A(12):1782–1803
30. Crowley DJ, Kanakaris NK, Giannoudis PV (2007) Debridement and wound closure of open fractures: the impact of the time factor on infection rates. *Injury* 38(8):879–889
31. Artz CP, Sako Y, Scully RE (1956) An evaluation of the surgeon's criteria for determining the viability of muscle during debridement. *AMA Arch Surg* 73(6):1031–1035
32. Trionfo A, Cavanaugh PK, Herman MJ (2016) Pediatric open fractures. *Orthop Clin N Am* 47(3):565–578
33. Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D (1990) The management of open fractures. *J Bone Jt Surg, Am* 72(2):299–304
34. Investigators FLOW (2015) A trial of wound irrigation in the initial management of open fracture wounds. *N Engl J Med* 373(27):2629–2641
35. Fernandez R, Griffiths R (2012) Water for wound cleansing. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003861
36. Crowley DJ, Kanakaris NK, Giannoudis PV (2007) Irrigation of the wounds in open fractures. *J Bone Jt Surg, Br* 89(5):580–585
37. Draeger RW, Dahners LE (2006) Traumatic wound debridement: a comparison of irrigation methods. *J Orthop Trauma* 20(2):83–88
38. Hofmann A, Dietz S-O, Pairon P, Rommens PM (2015) The role of intramedullary nailing in treatment of open fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg* 41(1):39–47
39. Gopal S, Majumder S, Batchelor AG et al (2000) Fix and flap: the radical orthopaedic and plastic treatment of severe open fractures of the tibia. *J Bone Jt Surg, Br* 82(7):959–966
40. Ramasamy PR (2017) Management of Gustilo Anderson III B open tibial fractures by primary fascio-septo-cutaneous local flap and primary fixation: the “fix and shift” technique. *Indian J Orthop* 51(1):55–68
41. Salih S, Mills E, McGregor-Riley J et al (2018) Transverse debridement and acute shortening followed by distraction histogenesis in the treatment of open tibial fractures with bone and soft tissue loss. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 13(3):129–135
42. Stannard JP, Singanamala N, Volgas DA (2010) Fix and flap in the era of vacuum suction devices: What do we know in terms of evidence based medicine? *Injury* 41(8):780–786
43. Edwards CC, Simmons SC, Browner BD, Weigel MC (1988) Severe open tibial fractures. Results treating 202 injuries with external fixation. *Clin Orthop Relat Res* 230:98–115
44. Giotakis N, Narayan B (2007) Stability with unilateral external fixation in the tibia. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 2(1):13–20
45. O'Toole RV, Gary JL, Reider L et al (2017) A prospective randomized trial to assess fixation strategies for severe open tibia fractures: modern ring external fixators versus internal fixation (FIXIT Study). *J Orthop Trauma* 31(Suppl 1):S10–S17
46. Metsemakers WJ, Reul M, Nijs S (2015) The use of gentamicin-coated nails in complex open tibia fracture and revision cases: a retrospective analysis of a single centre case series and review of the literature. *Injury* 46(12):2433–2437
47. Bonneville P (2017) Operative treatment of early infection after internal fixation of limb fractures (exclusive of severe open fractures). *Orthop Traumatol Surg Res* 103(1S):S67–S73
48. Henley MB, Chapman JR, Agel J et al (1998) 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. *J Orthop Trauma* 12(1):1–7
49. Buzzi R (2005) Il trattamento delle fratture esposte di tibia con inchiodamento endomidollare bloccato. *GIOT* 31:224–229
50. Duan X, Al-Qwbani M, Zeng Y et al (2012) Intramedullary nailing for tibial shaft fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD008241
51. Schemitsch EH, Bhandari M, Guyatt G et al (2012) Prognostic factors for predicting outcomes after intramedullary nailing of the tibia. *J Bone Jt Surg, Am* 94(19):1786–1793
52. Tosounidis TH, Calori GM, Giannoudis PV (2016) The use of Reamer-irrigator-aspirator in the management of long bone osteomyelitis: an update. *Eur J Trauma Emerg Surg* 42(4):417–423
53. Schmidmaier G, Kerstan M, Schwabe P et al (2017) Clinical experiences in the use of a gentamicin-coated titanium nail in tibia fractures. *Injury* 48(10):2235–2241
54. Fuchs T, Stange R, Schmidmaier G, Raschke MJ (2011) The use of gentamicin-coated nails in the tibia: preliminary results of a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 131(10):1419–1425
55. Alt V (2017) Antimicrobial coated implants in trauma and orthopaedics—a clinical review and risk-benefit analysis. *Injury* 48(3):599–607
56. Melvin JS, Dombroski DG, Torbert JT et al (2010) Open tibial shaft fractures: II. Definitive management and limb salvage. *J Am Acad Orthop Surg* 18(2):108–117
57. Drago L, Boot W, Dimas K et al (2014) Does implant coating with antibacterial-loaded hydrogel reduce bacterial colonization and biofilm formation in vitro? *Clin Orthop Relat Res* 472(11):3311–3323
58. Giavaresi G, Meani E, Sartori M et al (2014) Efficacy of antibacterial-loaded coating in an in vivo model of acutely highly contaminated implant. *Int Orthop* 38(7):1505–1512
59. Malizos K, Blauth M, Danita A et al (2017) Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol* 18(2):159–169
60. Trentinaglia MT, Van Der Straeten C, Morelli I et al (2018) Economic evaluation of antibacterial coatings on healthcare costs in first year following total joint arthroplasty. *J Arthroplast* 33(6):1656–1662