



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

Stress fractures nell'arto inferiore: presentazione clinica, inquadramento diagnostico ed opzioni terapeutiche

Candidato:

Dott. Nicola Vivone

Relatore:

Dott. Diego Errico

INDICE	
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
MATERIALI E METODI	9
Ricerca e selezione degli studi	9
RISULTATI	11
Risultati della ricerca	11
Studi esclusi dall'elaborato	14
Studi inclusi nell'elaborato	16
DISCUSSIONE	26
Inquadramento clinico e diagnostico	26
Imaging	28
Opzioni terapeutiche: trattamento conservativo e chirurgico	31
CONCLUSIONI	39
BIBLIOGRAFIA	41
APPENDICE	44

ABSTRACT

Introduzione:

Le stress fractures sono delle lesioni dell'osso, parziali o complete, causate da stress ripetuti nel tempo di intensità minore rispetto allo stress necessario a determinare una frattura diretta con un singolo carico. (1)

Le fratture da stress rappresentano una delle tipologie di infortuni più importanti nello sport. Comprendono il 10% di tutti gli infortuni sport-correlati (2), con una maggiore incidenza negli sport di endurance e nel running. (3)

Il sito di insorgenza varia in base ai differenti sport e attività praticate. Circa l'80-95% di tutte le fratture da stress sono localizzate agli arti inferiori, di cui la tibia è il sito più frequentemente colpito col 50% di tutti i casi. (4) Altri comuni siti di presentazione sono i metatarsi, il collo del femore e il calcagno. (2)

Clinicalmente, le lower limb stress fractures sono difficili da diagnosticare, a causa di un ampio range di possibili diagnosi differenziali. (4)

Una precoce ed efficiente diagnosi differenziale delle stress fractures è cruciale per ottimizzare la cura del paziente e minimizzare l'impatto economico di questa problematica, oltre che per la diminuzione delle varie complicanze, come le fratture complete e le necrosi avascolari, le quali possono comportare lunghi periodi di disabilità. (5)

Obiettivi:

Obiettivo dell'elaborato è indagare le possibili presentazioni cliniche presenti in letteratura, il relativo inquadramento diagnostico, sia clinico che strumentale, e i possibili interventi, conservativi e non, nella gestione terapeutica delle Lower Limb Stress Fractures.

Materiali e metodi:

La ricerca bibliografica è stata condotta attraverso l'utilizzo del database PubMed.

Le keywords utilizzate ai fini della ricerca sono state "stress fracture", "stress fractures", "lower limb", "clinical presentation", "assessment", "diagnostic test", "therapy", "management", opportunamente combinate attraverso gli operatori booleani "AND" e "OR" e ricercate anche come termini MeSH.

Come limite alla ricerca è stato inserito esclusivamente la lingua inglese.

I criteri di inclusione comprendono: articoli che analizzano la presentazione clinica delle stress fractures, articoli che analizzano l'inquadramento diagnostico e articoli che

analizzano le opzioni terapeutiche. I criteri di esclusione comprendono: studi case report e case series.

La selezione degli articoli è avvenuta in base alla lettura del titolo, dell'abstract e del full text.

Risultati:

La ricerca iniziale ha condotto ad un numero di 236 articoli potenzialmente eleggibili. In seguito alla lettura di titolo, abstract e all'applicazione dei criteri di esclusione sono stati selezionati 38 articoli. Al termine del processo di analisi dei full text è stato possibile escludere 16 articoli, selezionando 22 articoli utili all'elaborato.

Conclusioni:

Gli studi analizzati affermano che l'anamnesi, associata alla provocazione di dolorabilità ossea attraverso la palpazione, è fondamentale per l'identificazione clinica di una potenziale stress fracture.

Diagnosi di stress fracture deve essere effettuata attraverso un imaging adeguato. La risonanza magnetica rappresenta il gold standard, grazie alla sua elevata sensibilità e specificità.

La gestione terapeutica dipende dalla localizzazione della frattura e dal rischio di progressione, generalmente con una predilezione per l'approccio chirurgico nelle high risk stress fractures e negli atleti elite, mentre nelle low risk si è orientati maggiormente per un approccio conservativo, con interruzione dell'attività sportiva e graduale recupero del carico.

INTRODUZIONE

Le stress fractures sono lesioni, parziali o complete, da overuse correlate all'osso. (4)
Questa condizione è stata riportata in letteratura per la prima volta nel 1855 da un chirurgo militare Prussiano, il quale aveva riscontrato dolore al piede in alcune reclute militari dopo aver effettuato lunghe marce. Negli atleti è stata invece descritta per la prima volta nel 1958. (6) (7).

Le fratture da stress rappresentano uno degli infortuni più seri nello sport e comprendono poco più del 10% di tutti gli infortuni sport-correlati. (2)

L'incidenza complessiva può essere approssimata dal 3 al 6% negli uomini e dal 9 al 10% nelle donne. La maggior parte di queste fratture, circa il 95%, si verifica negli arti inferiori. (5)

Le fratture da stress agli arti inferiori sono comuni in coloro che svolgono attività in endurance, attività ad alto carico, running, attività aerobica e attività militari. (8)

L'incidenza di queste fratture nei runners è del 21%, mentre nelle reclute militari del 31%. (3)

Nei militari sono molto frequenti nelle nuove reclute, poiché sono meno abituate a training ad alta intensità richiesti durante l'addestramento di base. (9)

Le stress fractures sono causate da stress ripetuti nel tempo di intensità minore rispetto a quella necessaria a determinare una frattura diretta con un singolo carico (1).

Può essere definita come un'alterazione o fallimento del rimodellamento osseo, in risposta a ripetitivi stress submassimali durante la corsa. (10)

Istologicamente è dimostrato che lo stress causato da ripetitive sollecitazioni submassimali comporta un incremento dell'attività osteoclastica, la quale supera il grado di attività osteoblastica con conseguente temporaneo indebolimento dell'osso. (1)
(6)

Importante definire le fratture da stress come infortunio da overuse, ma è altrettanto importante distinguere overuse da fatica o insufficienza. Le stress fractures da fatica si verificano quando un osso normale è incapace di resistere a richieste meccaniche eccessive. Le stress fractures da insufficienza si verificano invece con un carico meccanico non eccessivo in un osso anormale, caratterizzato da un'alterazione del suo metabolismo, come ad esempio l'osteomalacia. (3)

All'interno di questo ampio spettro di infortuni è utile distinguere due fasi temporali di sviluppo della frattura: la fase iniziale chiamata stress reaction e la fase più avanzata, in cui una linea di frattura distinta è ben visibile nell'imaging. (1)

La stress reaction rappresenta la fase iniziale del fallimento osseo. E' caratterizzata da cambiamenti reattivi dell'osso senza linea di frattura. Solo se il carico ripetitivo continua, da una stress reaction si può giungere ad una linea di frattura. Solamente in questa seconda fase si può parlare di stress fractures vera e propria. (7) (11)

I siti di comparsa sono differenti e variano in base ai diversi sport e attività. (4)

I siti più comuni sono la tibia 23.6%, il navicolare 17.6%, i metatarsi 16.2%, femore 6.6% e la pelvi 1.6%. (8)

In base alla tipologia e alla localizzazione al momento è presente una chiara classificazione in quelle che sono ritenute ad "alto rischio", con una predilezione per la progressione in frattura vera, consolidamento ritardato o non unione, e quelle definite come a "basso rischio", con un pattern di guarigione più affidabile. (2)

Le Low Risk stress fractures comprendono: diafisi femorale, tibia mediale, perone, calcagno, dal primo al quarto metatarso. Le High Risk comprendono: quinto metatarso, tibia anteriore, navicolare, collo del femore, patella e sesamoide primo metatarso.

(Tab.1)

Questo sistema di classificazione è utile per determinare la tipologia di trattamento e il periodo di recupero prima che l'atleta possa tornare all'attività. (8)

Low Risk	High risk
Diafisi femorale	V Metatarso
Tibia mediale	Tibia anteriore
Perone	Navicolare
Calcagno	Collo del femore
I-II-III-IV Metatarso	Patella
	Sesamoide primo metatarso

Tab.1

E' importante ricordare che la causa delle fratture da stress è multifattoriale. (7)

I fattori di rischio possono essere divisi in fattori intrinseci ed estrinseci. (10) (12) (Tab. 2)

I fattori intrinseci comprendono alterazioni anatomiche e cinematiche, squilibri muscolari e debolezza muscolare. (7) Tra le alterazioni cinematiche è importante considerare l'eccessiva adduzione dell'anca durante la corsa, l'intrarotazione della tibia

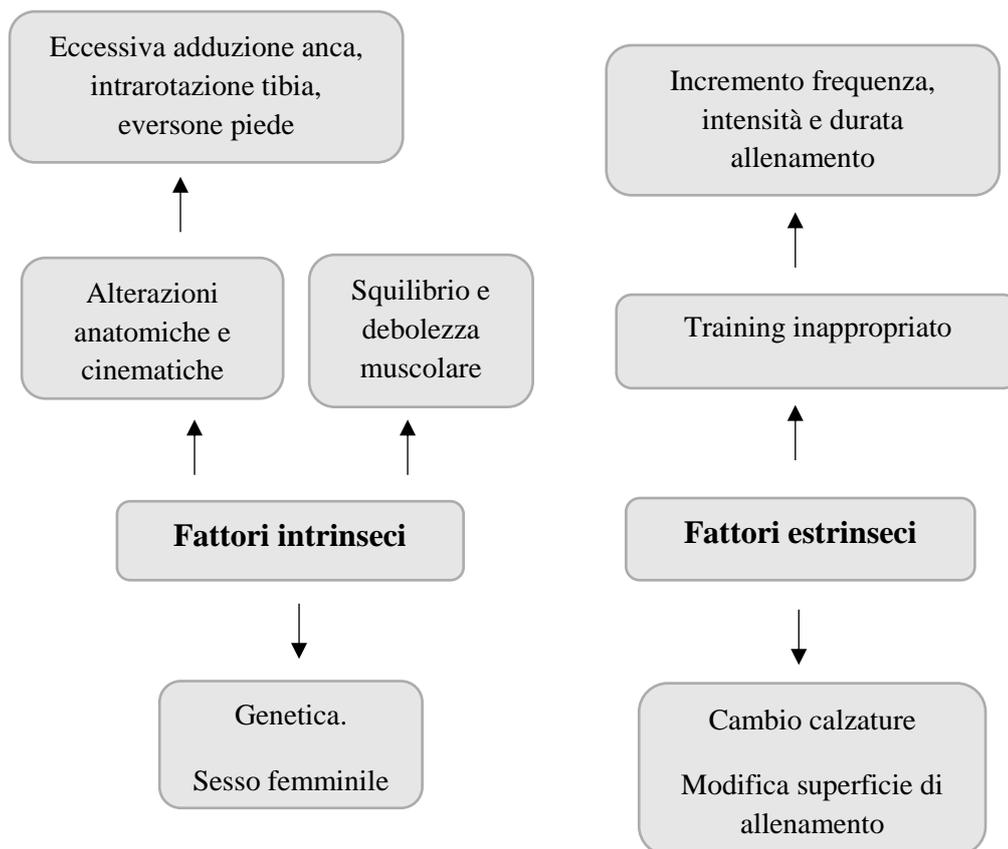
e l'eversione del piede, come fattori predittivi di fratture da stress, soprattutto della tibia. (12)

Un ruolo importante è ricoperto anche dalla genetica. Il sesso femminile sembra essere più a rischio rispetto agli uomini. Questo a causa dell'interrelazione tra i fattori che vengono definiti come triade delle atlete, e che sono la forza, la funzione mestruale e la densità minerale ossea. (10)

Tra i fattori estrinseci invece l'incremento di frequenza, durata e intensità dell'allenamento è spesso citato come fattore di rischio primario. (12)

E' stimato che il 60% di questi infortuni sono associati ad errori nella gestione dell'allenamento, da un training inappropriato. Un significativo aumento dell'incidenza infatti si verifica nelle prime due settimane dopo un incremento nella durata o intensità del training del 30%. (7)

Altro fattore estrinseco spesso associato alla comparsa di stress fractures sono il cambio di calzature o la modifica della superficie di allenamento. (7)



Tab 2

Clinicamente le lower limb stress fractures sono difficili da diagnosticare, poiché includono un ampio range di diagnosi differenziali, tra cui sindrome compartimentale, soft tissue injury, infezioni, e altre condizioni da overuse come la Medial Tibial Stress Syndrome e la periostite. (4)

Tra queste, la Medial Tibial Stress Syndrome in molti casi mima clinicamente le stress fractures, ma è importante considerarle come due entità distinte. (13)

Una precoce ed efficiente diagnosi è cruciale per ottimizzare la cura del paziente e minimizzare l'impatto economico di questa problematica, oltre che per la diminuzione delle varie complicanze, come le fratture complete e le necrosi avascolari, le quali possono comportare lunghi periodi di disabilità. (5)

Un corretto processo decisionale clinico e un trattamento adeguato in questa tipologia di pazienti è fondamentale per facilitare il ritorno al normale livello di attività e all'attività sportiva. (14)

MATERIALI E METODI

Ricerca e selezione degli studi

La ricerca degli studi è stata effettuata attraverso il motore di ricerca Pubmed.

Le keywords scelte ai fini della ricerca sono state: *stress fracture, stress fractures, lower limb, clinical presentation, assessment, diagnostic test, therapy, management.*

Le parole chiave sono state opportunamente combinate tra loro attraverso gli operatori booleani OR e AND, associando inoltre le relative MeSH Terms, ottenendo la seguente stringa di ricerca finale:

((“Stress fracture” OR "stress fractures") AND lower limb)) AND (“clinical presentation” OR “clinical presentation”[MeSH Terms] OR “assessment” OR “assessment”[MeSH Terms] OR “diagnostic test” OR “diagnostic test”[MeSH Terms] OR “therapy” OR “therapy”[MeSH Terms] OR “management” OR “management”[MeSH Terms])

La stringa è stata elaborata con lo scopo di individuare studi riguardanti l’inquadramento clinico e diagnostico delle lower limb stress fractures, la loro gestione e i possibili interventi terapeutici.

Come filtro sul database è stata inserita esclusivamente la lingua inglese.

Dopo aver utilizzato la stringa di ricerca, il totale degli articoli individuati è stato revisionato. La revisione è iniziata dalla lettura del titolo e dell’abstract per escludere gli articoli potenzialmente non pertinenti.

In un secondo momento sono stati ricercati e letti i full text.

Sono stati stabiliti i seguenti criteri di inclusione:

- Studi che analizzano le varie presentazioni cliniche delle lower limb stress fractures.
- Studi riguardanti l’inquadramento diagnostico.
- Studi che analizzano i diversi interventi terapeutici, conservativo e chirurgico.
- Articoli in lingua inglese.

Sono stati esclusi invece:

- Case Report e Case Series.
- Articoli in lingua diversa dall’inglese.
- Articoli non rilevanti ai fini dell’indagine.

Non sono stati stabiliti ulteriori limiti, come la data di pubblicazione dello studio.

La valutazione della qualità degli studi è stata effettuata prendendo in considerazione scale specifiche per il tipo di studio. La *AMSTAR 2 Checklist* è stata utilizzata come metodo di riferimento per la valutazione delle systematic review.

La *AMSTAR 2 (Appendice 1)* è una checklist che permette di valutare la qualità degli studi attraverso l'utilizzo di 16 items. Non è stata progettata per generare un punteggio globale, ma si basa sull'identificazione di domini critici. Il processo di valutazione complessiva permette di definire come Alta/Moderata/Bassa/Molto bassa la qualità di una review. Nella tabella successiva sono riportati i relativi criteri previsti dalla guida all'utilizzo della *AMSTAR 2* per la valutazione della qualità metodologica di una review.

High - Zero or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest
Moderate - More than one non-critical weakness: the systematic review has more than one weakness, but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review.
Low - One critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.
Critically low - More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.

RISULTATI

Risultati della ricerca

Attraverso i criteri di ricerca iniziali sono stati individuati 236 articoli nella banca dati di PubMed.

Viene rimosso un articolo presente in duplicato, ottenendone 235.

Sono stati analizzati il titolo e l'abstract da cui sono stati ottenuti 58 articoli. Dei 235 articoli totali, 177 sono stati esclusi per la non pertinenza all'obiettivo dell'elaborato e per lingua diversa dall'inglese.

Dei 58 articoli rimasti dopo la prima selezione è stato possibile reperire tutti i full text.

Successivamente sono stati esclusi 20 articoli, in quanto la tipologia di studio non rispettava i criteri di inclusione essendo case report o case series, giungendo quindi a 38 articoli.

In seguito all'analisi dei full text sono stati esclusi 16 articoli, includendo nella revisione un numero finale di 22 articoli.

Questi 22 articoli sono così suddivisi:

- 17 clinical review.
- 3 systematic review, di cui una con metanalisi.
- 2 RCT.

La valutazione qualitativa degli studi revisionali è stata effettuata attraverso la *AMSTAR 2 Checklist*. I risultati della valutazione sono stati riportati nella Tabella 3.

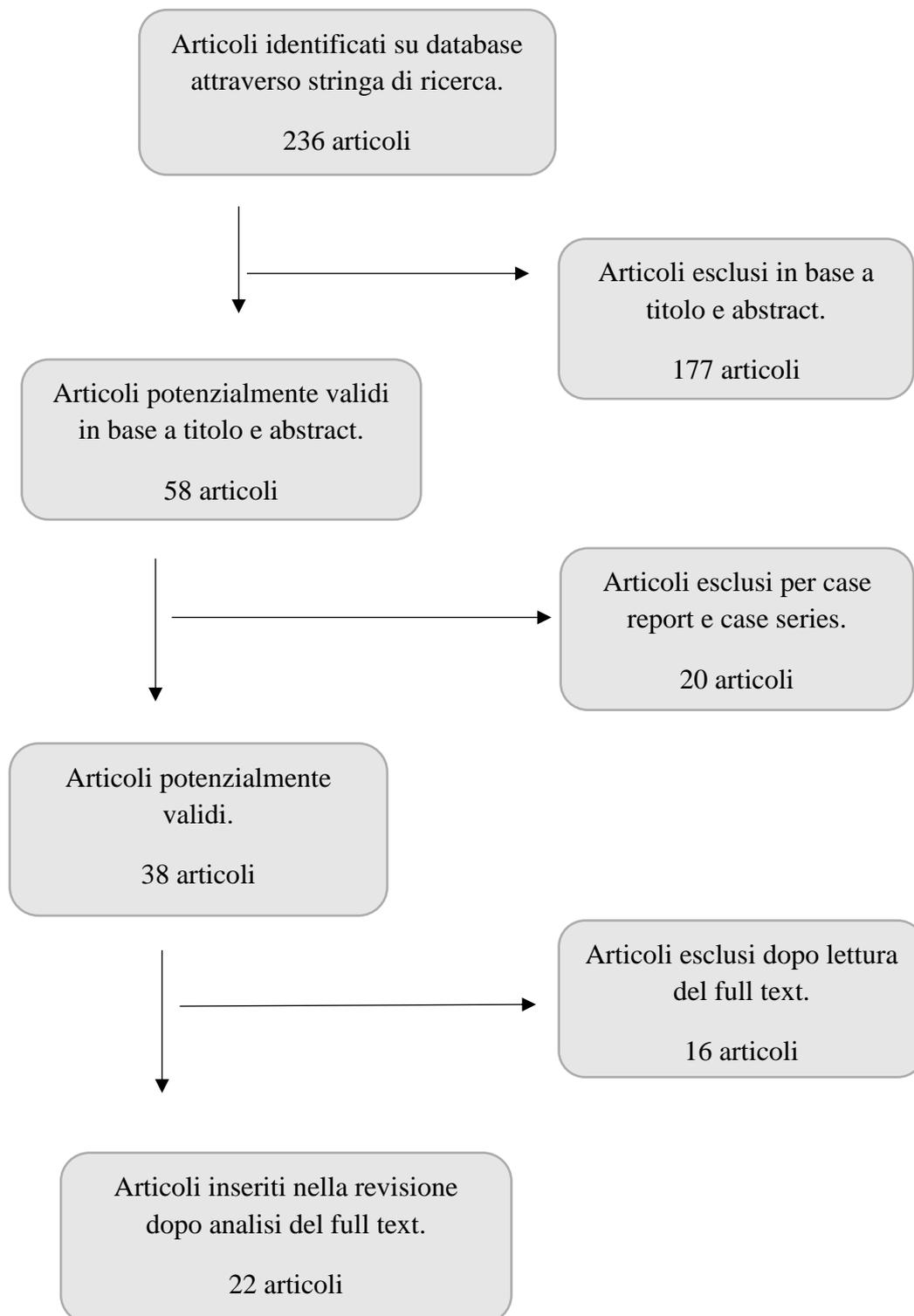
	Wright AA. (2015)	Mallee WH. (2014)	Schneiders AG. (2012)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	<i>Yes</i>	<i>Partial Yes</i>	<i>Yes</i>
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias in individual studies that were included in the review?	<i>Yes</i>	<i>Partial Yes</i>	<i>Yes</i>
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	<i>No meta-analysis conducted</i>	<i>No meta-analysis conducted</i>	<i>Yes</i>
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	<i>No meta-analysis conducted</i>	<i>No meta-analysis conducted</i>	<i>Yes</i>
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	<i>No meta-analysis conducted</i>	<i>No meta-analysis conducted</i>	<i>Yes</i>
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>

Tab. 3

Dall'analisi qualitativa degli studi e dalla valutazione complessiva sono emerse diverse criticità nei singoli domini analizzati. Ciò permette di affermare che la qualità delle 3 systematic review analizzate è “Molto Bassa”.

Viene riportato di seguito il diagramma di flusso che mostra la procedura utilizzata per giungere alla selezione dei 22 articoli ritenuti utili per presente lavoro.



Studi esclusi dall'elaborato

Viene riportata di seguito la lista degli articoli esclusi dopo la lettura del full text e il motivo dell'esclusione.

Articoli esclusi	Motivo dell'esclusione
Mucha MD. <i>Hip abductor strenght and lower extremity running related injury in distance runners: a systematic review.</i> Journal of Science and Medicine in Sport. 2016	Non appropriato all'obiettivo dell'elaborato.
Wright AA. <i>Risk factors associated with lower extremity stress fractures in runners: a systematic review with meta-analysis.</i> British Journal of Sports Medicine. 2015	Si focalizza sui fattori di rischio.
Reinking MF <i>Lower extremity overuse bone injury risk factors in collegiate athletes: a pilot study.</i> The International Journal of Sports Physical Therapy. 2015	Si focalizza sui fattori di rischio.
Roberts CL. <i>Improving the management of tibia stress fractures.</i> Orthopaedic Nursing. 2014	Non appropriato all'obiettivo dell'elaborato.
Pegrum J. <i>Diagnosis and management of bone stress injury of the lower limb in athletes.</i> TheBMJ. 2012	Non specifico circa l'obiettivo dell'elaborato.
Meardon SA. <i>Effects of custom and semi-custom foot orthotics on second metatarsal bon strain during gait simulation.</i> Foot & Ankle International. 2009	Non appropriato all'obiettivo dell'elaborato.

<p>Heyworth BE.</p> <p><i>Lower extremity stress fractures in pediatric and adolescent athletes.</i></p> <p>Current Opinion in Pediatrics. 2008</p>	<p>Non appropriato all'obiettivo dell'elaborato.</p>
<p>Hetsroni I.</p> <p><i>The role of foot pronation in the development of femoral and tibial stress fractures: a prospective biomechanical study.</i></p> <p>Clinical Journal of Sport Medicine. 2008</p>	<p>Si concentra sui fattori di rischio.</p>
<p>Berger FH.</p> <p><i>Stress fractures in the lower extremity. The importance of increasing awareness among radiologists.</i></p> <p>European Journal of Radiology. 2007</p>	<p>Non appropriato all'obiettivo dell'elaborato.</p>
<p>Milner CE.</p> <p><i>Biomechanical factors associated with tibial stress fracture in female runners.</i></p> <p>Medicine & Science in Sports & Exercise. 2006</p>	<p>Si focalizza sui fattori biomeccanici.</p>
<p>Sanderlin BW.</p> <p><i>Common stress fractures.</i></p> <p>American Family Physician. 2003</p>	<p>Non specifico all'obiettivo dell'elaborato.</p>
<p>Lassus J.</p> <p><i>Bone stress injury of the lower extremity.</i></p> <p>Acta Orthopedic Scandinavia. 2002</p>	<p>Non specifico.</p>
<p>Bennell KL.</p> <p><i>Risk factors for stress fractures in track and field athletes.</i></p> <p>The American Journal of Sports Medicine. 1996</p>	<p>Si concentra sui fattori di rischio.</p>
<p>O'Malley MJ.</p> <p><i>Stress fractures at the base of the second metatarsal in ballet dancers.</i></p>	<p>Non specifico.</p>

Foot & Ankle International. 1996	
McKeag DB. <i>Oversuse syndromes of the lower extremity.</i> The Physician and Sportsmedicine. 1989	Non appropriato all'obiettivo dell'elaborato.
Boden BP. <i>Low-risk stress fractures.</i> The American Journal of Sports Medicine. 2001	Non appropriato all'obiettivo dell'elaborato.

Studi inclusi nell'elaborato

Articoli inclusi	Tipo di studio	Obiettivo	Conclusioni e Risultati
DeFroda SF. <i>Bone stress injuries in the military: diagnosis, management and prevention.</i> The American Journal of Orthopedics. 2017 (9)	Review	Fornire maggiori informazioni sulle fratture da stress nei militari rispetto alla popolazione generale, la loro diagnosi e la gestione.	In confronto alla popolazione generale i militari, soprattutto le nuove reclute, hanno un maggior rischio di stress injury.
Robertson GAJ. <i>Lower limb stress fractures in sport: optimising their management and outcome.</i> World Journal of Orthopedics. 2017 (2)	Review	Offrire una prospettiva attuale sul trattamento delle fratture da stress negli atleti, focalizzando l'attenzione sulla differenziazione nella gestione tra fratture da stress ad alto e basso rischio.	Deve essere la natura della lesione e la classificazione in base al sito specifico a guidare il trattamento e la prognosi di questi infortuni. Nelle High Risk stress fractures si predilige un approccio di tipo chirurgico, soprattutto nei casi in cui il trattamento conservativo non ha avuto successo.

<p>Nye NS. <i>Improving Diagnostic accuracy and efficiency of suspected bone stress injuries: algorithm and clinical prediction rule.</i> Sports Health. 2016 (15)</p>	<p>Clinical review</p>	<p>Valutare varie modalità di imaging. Presentare un algoritmo per la diagnosi e la gestione iniziale delle fratture da stress.</p>	<p>La risonanza magnetica è l'esame di scelta nei pazienti che soddisfano i criteri per l'imaging avanzato. Quando si sospetta una frattura a basso rischio è consigliato un "triage by time" di 4-7 giorni.</p>
<p>Tenforde AS. <i>Bone stress injuries in runners.</i> Physician Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2016 (10)</p>	<p>Review</p>	<p>Discutere la valutazione e la gestione delle fratture da stress.</p>	<p>Nella valutazione è importante un'analisi della storia di running. Devono essere ottenute informazioni su cambiamenti di frequenza, intensità e strategie di corsa, tipo di scarpe e durata di utilizzo.</p> <p>Durante l'esame fisico bisogna riscontrare dolorabilità focale ossea alla palpazione.</p> <p>Single-leg hop test può essere utilizzato per evocare il dolore.</p> <p>Dopo la fase iniziale di gestione tramite deambulazione con carico parziale e assenza di dolore ai test provocativi, si può iniziare attività in carico per mantenere la forma e la forza, come corsa in acqua alta e antigravity treadmill, fino a recupero completo e attività in carico totale.</p>

<p>Kahanov L.</p> <p><i>Diagnosis, treatment and rehabilitation of stress fractures in the lower extremity in runners.</i></p> <p>Open Access Journal of Sport Medicine. 2015</p> <p>(8)</p>	<p>Review</p>	<p>Fornire una panoramica aggiornata circa diagnosi, trattamento e riabilitazione.</p>	<p>Diagnosi, riabilitazione e ritorno alle attività di corsa richiedono valutazione e progressione simili per molte delle stress fractures degli arti inferiori.</p> <p>A prescindere da ciò, una diagnosi tempestiva è indispensabile per iniziare il piano di trattamento adeguato.</p> <p>I professionisti dovrebbero gestire i fattori di rischio in atto per minimizzare le recidive.</p>
<p>Wright AA.</p> <p><i>Diagnostic Accuracy of various imaging modalities for suspected low extremity stress fractures.</i></p> <p>The American Journal of Sports Medicine. 2015</p> <p>(5)</p>	<p>Systematic Review</p>	<p>Indagare la letteratura sulla precisione diagnostica delle varie modalità di imaging utilizzate per diagnosticare fratture da stress all'arto inferiore.</p>	<p>La metodica di imaging raccomandata è la risonanza magnetica, per la sua alta sensibilità e specificità.</p> <p>La scintigrafia risulta avere scarsa specificità.</p> <p>La radiografia tradizionale risulta essere poco sensibile nelle fasi iniziali.</p>
<p>Pegrum J.</p> <p><i>The Pathophysiology, diagnosis and management of foot stress fractures.</i></p> <p>The Physician and Sportsmedicine. 2014</p> <p>(3)</p>	<p>Review</p>	<p>Presentare un algoritmo per la gestione delle fratture da stress nel piede.</p>	<p>Stress fractures del piede richiedono una valutazione e gestione attenta.</p> <p>Le High Risk stress fractures sono gestite con assenza di carico in attesa di valutazione con imaging. Le Low Risk sono gestite clinicamente, a seconda di come il sintomo si presenta</p>

			durante le attività quotidiane e l'esercizio.
<p>Mayer SW.</p> <p><i>Stress fractures of the foot and ankle in athletes.</i></p> <p>Sports Health. 2013</p> <p>(11)</p>	Review	Fornire una panoramica circa fratture da stress di caviglia e piede, sia high risk che low risk, e la relativa gestione.	Le Low Risk stress fractures generalmente richiedono modificazione dell'attività mentre le High Risk necessitano un intervento più aggressivo. Il trattamento specifico varia in base alla localizzazione e agli obiettivi del paziente.
<p>Jacobs JM.</p> <p><i>Lower extremity stress fractures in the military.</i></p> <p>Clinics in Sport Medicine. 2014</p> <p>(16)</p>	Review	Analizzare l'epidemiologia e la patogenesi, con un focus particolare sulla revisione di valutazione, diagnosi e gestione clinica delle fratture da stress nella popolazione militare.	Stress fractures agli arti inferiori sono molto comuni nella popolazione militare. Sia fattori intrinseci che estrinseci giocano un ruolo fondamentale nel loro sviluppo. Molte stress fractures sono gestibili non chirurgicamente con un periodo di immobilizzazione e non carico, seguito da riabilitazione. Fratture complete possono richiedere intervento chirurgico.
<p>Mallee WH.</p> <p><i>Surgical Versus conservative treatment for high risk stress fractures of the lower leg (anterior tibial cortex, navicular and fifth metatarsal base): a systematic review.</i></p>	Systematic review	Comparare il tempo di ritorno allo sport, attività e lavoro dopo trattamento conservativo o chirurgico delle fratture da stress di tibia, navicolare e quinto metatarso.	Non possono essere stabilite conclusioni definitive per trattamento chirurgico o conservativo. Outcome insoddisfacenti nel trattamento

<p>British Journal of Sports Medicine. 2014 (14)</p>			<p>conservativo nella tibia.</p> <p>Nel navicolare la chirurgia ha provato un precoce ritorno allo sport, e quando trattata conservativamente il carico deve essere evitato.</p> <p>Per il quinto metatarso la chirurgia ha mostrato i risultati migliori.</p>
<p>Gan TY. <i>Low-Intensity pulsed ultrasound in lower limb bone stress injuries: a randomized controlled trial.</i> Clinical Journal of Sport Medicine. 2013 (17)</p>	<p>RCT</p>	<p>Valutare l'efficacia degli ultrasuoni pulsati a bassa intensità nel trattamento degli infortuni da stress degli arti inferiori.</p>	<p>Non risulta essere un trattamento efficace per le stress fractures degli arti inferiori.</p>
<p>Liem BC. <i>Rehabilitation and return to running after lower limb stress fractures.</i> American College of Sport Medicine. 2013 (18)</p>	<p>Review</p>	<p>Fornire al clinico una guida pratica per le gestione del runner nella riabilitazione funzionale e nel ritorno alla corsa dopo uno stress injury.</p>	<p>Running in acqua profonda e l'Antigravity treadmill training rappresentano dei metodi validi nel trattamento dei runners.</p>
<p>Liong SY. <i>Lower extremity and pelvic stress fractures in athletes.</i> The British Journal of Radiology. 2012 (6)</p>	<p>Review</p>	<p>Revisionare le varie presentazioni e i diversi reperti radiologici riguardo le stress fractures dell'arto inferiore negli atleti.</p>	<p>L'imaging, in associazione alla valutazione clinica, gioca un ruolo molto importante nella rilevazione delle fratture da stress. E' fondamentale la conoscenza delle localizzazioni specifiche per facilitare temporalmente la diagnosi.</p>

<p>Schneiders AG. <i>The ability of clinical test to diagnose stress fractures: a systematic review and meta-analysis.</i> Journal of Orthopaedic e Sports Physical Therapy. 2012 (4)</p>	<p>Systematic review e meta-analysis.</p>	<p>Valutare la precisione diagnostica dei test clinici, tra cui ultrasuoni e tuning fork test, per identificare le stress fractures nell'arto inferiore.</p>	<p>L'utilizzo degli ultrasuoni non è supportato dai risultati degli studi. La letteratura supporta l'uso del Tuning Fork Test, i cui risultati devono essere interpretati con cautela. Nel complesso la precisione diagnostica dei test clinici non è forte. E' raccomandato l'utilizzo dell'imaging per la conferma diagnostica.</p>
<p>Mohan HK. <i>Value of lateral blood pool imaging in patients with suspected stress fractures of the tibia.</i> Clinical Nuclear Medicine. 2011 (13)</p>	<p>RCT</p>	<p>Valutare l'efficacia della scintigrafia nella valutazione della vascolarizzazione della tibia, ed effettuare diagnosi differenziale tra stress fractures e Medial Tibial Stress Syndrome.</p>	<p>L'utilizzo della scintigrafia rappresenta un buon metodo di valutazione della vascolarizzazione nei pazienti con sospetto di stress fractures. Consente di effettuare diagnosi differenziale con la Medial Tibial Stress Syndrome.</p>
<p>Keading CC. <i>Stress fractures: classification and management.</i> The Physician and Sportsmedicine. 2010 (7)</p>	<p>Review</p>	<p>Delineare diagnosi e trattamento delle fratture da stress per permettere al clinico di riconoscere l'algoritmo di trattamento ideale per questi infortuni.</p>	<p>L'algoritmo di trattamento che guida la gestione delle stress fractures deve considerare la localizzazione anatomica (low vs high risk), il grado dell'infortunio e il livello individuale di partecipazione sportiva.</p>

<p>Harrast MA. <i>Stress fractures in runners.</i> Clinics in Sports Medicine. 2010 (12)</p>	<p>Review</p>	<p>Fornire linee generali che riguardano le lesioni da stress dell'arto inferiore, e le strategie di valutazione e trattamento per i runners.</p>	<p>Stress fractures del collo femore è associata ad alto grado di complicazioni. Il trattamento è preferibilmente chirurgico con fissazione interna per prevenire instabilità e dislocazione.</p> <p>Tibia anteriore. Alto rischio di non unione. Il trattamento consiste in un referral chirurgico, soprattutto negli sportivi, per diminuire i tempi di recupero.</p> <p>Malleolo mediale. Trattamento è generalmente conservativo con utilizzo di tutore.</p> <p>Navicolare. Alto rischio di complicazione. Assenza di carico fino alla guarigione della frattura. Nelle lesioni del corpo del navicolare è necessaria fissazione chirurgica.</p> <p>Quinto metatarso prossimale. Trattamento con deambulazione in scarico. Carico parziale ha mostrato alto rischio di non unione. Nei casi di atleti professionisti può essere indicato</p>
--	---------------	---	--

			<p>l'intervento chirurgico.</p> <p>Tibia posteromediale. Da differenziare con la Medial Tibial Stress Syndrome. E' raccomandato periodo di riposo da 2 a 6 settimane, con ripresa delle attività in assenza di dolore in carico.</p> <p>Perone, frequente nel terzo distale e definita come "runner's fractures". Il trattamento conservativo è generalmente appropriato, similmente alle altre Low Risk stress fractures.</p>
<p>Fredericson M. <i>Stress fractures in athletes.</i> Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2006 (1)</p>	Review	<p>Focalizzare l'attenzione sull'utilizzo dell'imaging quale strumento chiave nella gestione delle stress fractures dell'arto inferiore.</p>	<p>La chiave della valutazione è l'anamnesi e l'esame obiettivo.</p> <p>A diagnosi fatta, il clinico deve classificare l'infortunio in critico, poco critico o non critico per fornire un trattamento adeguato.</p> <p>La risonanza magnetica gioca un ruolo chiave nella rilevazione e nella stadiazione degli stress injury. La TC è utile per confermare la linea di frattura e valutare la</p>

			guarigione in pazienti selezionati.
<p>Wall J. <i>Imaging of stress fractures in runners.</i> Clinics in Sport Medicine. 2006 (19)</p>	Review.	Fornire una panoramica circa l'imaging riguardo le stress fractures, analizzando le varie localizzazioni.	La risonanza magnetica può essere particolarmente d'aiuto per la diagnosi e la caratterizzazione degli stress injury nei runners.
<p>DeFranco MJ. <i>Stress fractures of the femur in athletes.</i> Clinics in Sports Medicine. 2006 (20)</p>	Review	Definire le fratture da stress del femore e analizzare i principi di diagnosi e trattamento.	E' richiesta una attenta valutazione dell'arto inferiore coinvolto e del controlaterale per effettuare diagnosi. Trattamento specifico dipende dalla valutazione del singolo caso. In molti casi una gestione non chirurgica comporta outcome eccellenti. Fratture certe richiedono trattamento chirurgico per prevenire dislocazioni.

<p>Rome K.</p> <p><i>Interventions for preventing and treating stress fractures and stress reactions of bone of the lower limbs in young adults.</i></p> <p>Cochrane Database of Systematic Review. 2005</p> <p>(21)</p>	<p>Review</p>	<p>Valutare le evidenze da trial randomizzati e semi randomizzati circa il trattamento e i programmi di prevenzione e management delle fratture da stress dell'arto inferiore nei giovani adulti attivi.</p>	<p>Evidenze non sufficienti per trarre conclusioni definitive.</p> <p>Evidenze limitate suggeriscono che l'utilizzo di solette ammortizzanti negli stivali delle reclute militari potrebbero ridurre l'incidenza di stress fractures.</p> <p>Alcune evidenze indicano una mancanza di protezione dallo stretching muscolare durante il riscaldamento prima dell'esercizio.</p> <p>Ci sono evidenze limitate che dopo diagnosi di frattura da stress alla tibia, mobilizzazione precoce col supporto di un tutore pneumatico possa velocizzare il ritorno all'attività.</p>
<p>Weber JM.</p> <p><i>Calcaneal stress fractures.</i></p> <p>Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. 2004</p> <p>(22)</p>	<p>Review</p>	<p>Fornire una panoramica su diagnosi e trattamento delle fratture da stress del calcagno</p>	<p>Due fasi di trattamento. Prima fase di riposo per diminuire i sintomi e proteggere l'area da ulteriori infortuni, e carico protetto. La seconda fase consiste in un graduale ritorno all'attività entro 6-12 settimane.</p> <p>L'intervento chirurgico è indicato solo per i casi più gravi che non rispondono al trattamento conservativo.</p>

DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa revisione è indagare, tramite l'analisi della letteratura, la presentazione clinica, l'inquadramento diagnostico dal punto di vista clinico e strumentale, evidenziando le migliori opzioni in termini di imaging, e le varie possibilità terapeutiche, sia conservative che chirurgiche, nella gestione delle Lower Limb Stress Fractures.

Inquadramento clinico e diagnostico

Le stress fractures sono una tipologia di infortunio che può essere difficile da diagnosticare e gestire, in quanto l'esordio è spesso insidioso. (4)

Una precoce rilevazione è fondamentale per fornire un'appropriata gestione, così come una diagnostica tardiva può condurre ad un aumento di morbilità e possibile progressione a frattura completa. L'abilità di rule out di una stress fractures è un beneficio molto significativo e deve essere una priorità per il clinico. (4)

L'importanza di una precoce diagnosi è fondamentale. Tra i giovani atleti che hanno subito fratture da stress, quelli a cui è stata diagnosticata entro 3 settimane dalla comparsa dei sintomi sono ritornati all'attività sportiva in circa 10.4 settimane in confronto ad un tempo di 18.4 settimane per coloro a cui è stata fatta diagnosi successivamente alle prime 3 settimane (15). Ciò è comunque da considerare in relazione alla specifica localizzazione della frattura.

Le stress fractures spesso evolvono da un inizio insidioso che si presenta tipicamente alla fine dell'attività fisica con un punto focale di dolorabilità. La progressione della frattura comporta in una seconda fase la presenza di dolore anche durante l'attività fisica fino ad arrivare ad una condizione di dolore persistente anche dopo l'attività e con la normale deambulazione. (8)

Se l'attività continua e i sintomi persistono, il dolore può ostacolare la performance e rendere non possibili ulteriori attività. (7)

Il referral per indagine radiologica richiede un adeguato esame clinico che giustifichi queste a volte costose indagini. (4)

La valutazione clinica nel caso si sospetta una frattura da stress si basa principalmente su anamnesi, esame fisico e test speciali. (8)

Durante l'anamnesi bisogna individuare recenti modifiche o un incremento dell'attività fisica, oppure l'aver svolto esercizi ripetitivi con minimo tempo di recupero. (8)

Harrast nella sua review ci suggerisce una serie di domande utili durante l'anamnesi per facilitare l'individuazione di una possibile frattura da stress: "Che cambiamenti

nell'allenamento si sono verificati?" "C'è stato un aumento di frequenza, intensità, o distanza della corsa?" "L'atleta ha effettuato un adeguato riposo dal training intenso?" "Ha modificato recentemente la superficie di allenamento, tecnica o scarpe?" Le risposte a queste domande possono fornire utili indicazioni. (12)

La seconda fase dell'indagine comprende l'esame clinico. Tutti gli studi concordano che durante l'esame fisico è fondamentale l'identificazione dell'area di massima dolorabilità. (9)

L'area di dolorabilità ossea può essere ricercata sia attraverso uno stress diretto che indiretto. (10)

Direttamente può essere evocata attraverso la palpazione, la quale riproduce il dolore massimo in una singola area focale. Il dolore locale è sempre presente ma a volte è possibile riscontrare dolorabilità anche leggermente oltre l'area ossea coinvolta. (8)

Indirettamente invece, il dolore può essere evocato sia attraverso il carico, sia sfruttando il range of motion dell'articolazione vicina alla possibile stress fractures. (11)

Oltre al dolore durante la mobilizzazione può essere anche presente una dolorosa diminuzione del ROM in articolazioni vicine all'infortunio (7)

Altri segni oltre la dolorabilità ossea che possono essere riscontrati nel sito di frattura sono gonfiore più o meno diffuso, calore o presenza di un palpabile callo osseo. (7) (11)

Durante l'esame fisico infine possono essere utilizzati test specifici in base al singolo distretto per migliorare l'individuazione di stress fractures.

Schneiders nella sua metanalisi propone delle comuni procedure, non radiologiche, usate in fisioterapia come mezzo per determinare la presenza di una stress fractures indipendentemente dall'indagine diagnostica. In ogni caso, queste procedure devono ancora essere completamente validate. E' stata indagata l'utilità degli ultrasuoni e il Tuning Fork test, applicati sul sito di evocazione del dolore. I risultati della meta-analisi indicano per gli ultrasuoni una sensibilità del test del 64% e specificità 63%. Ciò suggerisce una bassa performance di questa misura in caso di un test positivo per identificare una stress fractures e per escluderla in caso di test negativo. Per quanto riguarda il Tuning Fork test la metanalisi riporta una sensibilità del test del 75% e una specificità del 67%, dimostrando una bassa ma talvolta utile abilità nell'identificare una stress fractures. (4)

Altri test possono aiutare la rilevazione clinica, come l'Hop Test per la tibia e il Fulcrum Test per la diafisi femorale, ma sono poco sensibili e non affidabili rispetto alla palpazione diretta. (1) (12)

L'Hop Test e il Fulcrum Test sono usati per esacerbare il dolore e localizzare il sito della stress fracture. L'Hop Test viene eseguito chiedendo al paziente di effettuare un salto sull'arto inferiore coinvolto, in caso di positività si può sospettare un interessamento della tibia, con localizzazione in base al sito di evocazione del dolore stesso. Il Fulcrum Test invece aiuta nella diagnosi della frattura da stress della diafisi femorale. Per condurre il test il paziente è seduto mentre l'esaminatore applica una leggera pressione verso il basso del ginocchio, e nello stesso tempo l'altro arto è usato come fulcro nella zona posteriore della coscia. (20)

A livello sacrale e pelvico invece, in aggiunta all'individuazione di dolorabilità locale attraverso la palpazione, sono utili, anche se non specifiche, le manovre articolari di provocazione del dolore, come il Thigh Thrust, Pelvic Distraction, Pelvic Compression e il test di FABER. (10)

Nel femore, sia a livello prossimale che più distale, il punto di massima dolorabilità con la palpazione è più difficile da localizzare rispetto agli altri distretti come tibia e metatarsi, poiché più profondo.

A livello della testa del femore il dolore può essere provocato con la rotazione interna dell'anca e il test FADIR. (10) Dolore agli estremi gradi del range of motion dell'anca è un altro segno che può ricondurre a frattura prossimale del femore. L'Heel Strike e il Percussion Test invece sono scarsamente correlati a frattura da stress del collo femore. Comunque, la palpazione dell'inguine sopra l'anca può in alcuni casi riprodurre i sintomi del paziente correlati a stress fractures della testa del femore. (20)

Nella diafisi femorale, oltre al Fulcrum Test, uno stress laterale o torsionale può essere di aiuto per evocare il dolore. (20)

Nel femore distale invece, essendo più superficiale, è possibile palpare direttamente le aree di dolorabilità ossea. (20)

Nel piede e nella caviglia è utile eseguire una mobilizzazione articolare. Queste manovre possono causare dolore nell'articolazione in prossimità della frattura. (1)

Nelle fratture da stress del calcagno il dolore può essere evocato con una compressione mediale o laterale del calcagno col Calcaneal Squeeze Test. Questo test è tipicamente eseguito schiacciando il terzo posteriore del calcagno tra il pollice e l'indice. (22) (10)

Imaging

Oltre anamnesi ed esame fisico, l'elemento più importante per la diagnosi delle stress fractures è senza dubbio l'imaging.

La radiografia tradizionale è tipicamente utilizzata come esame iniziale in caso di sospetto infortunio da stress. (9)

L'esito dell'esame può apparire normale per settimane o più dall'inizio dei sintomi. I segni radiografici sono solitamente visibili dopo circa 2-8 settimane. (1)

La radiografia ha infatti una bassa sensibilità, compresa in un range tra 12 e 56% e una specificità tra 88 e 96%. (5) Nello specifico, nelle fasi iniziali la sensibilità dell'esame radiografico è del 10%, al follow up invece dal 30 al 70%. (1).

La radiografia ha una più alta specificità che sensibilità, e ciò comporta un basso numero di falsi positivi ma molto alto numero di possibili falsi negativi, con molte fratture da stress che possono non essere correttamente individuate dall'esame. (5) Quindi una radiografia negativa richiede comunque ulteriori indagini se i sintomi valutati durante anamnesi ed esame clinico lo richiedono. (3)

Il segno più comune nelle fasi iniziali della stress fracture visibile all'Rx è la presenza di una regione focale di formazione ossea periostale. Il "gray cortex sign", un'area corticale di diminuita densità, può essere presente, e rappresenta un importante segno iniziale di stress fracture. (1)

Wright nella sua revisione sistematica supporta l'utilizzo della risonanza magnetica come Gold Standard per la diagnosi di sospetta frattura da stress nell'arto inferiore. (5)

La risonanza magnetica è la modalità di imaging più accurata, con un alto range di sensibilità dall'86% al 100%, e una specificità che si avvicina al 100%. (9)

Altri vantaggi oltre l'alta sensibilità e specificità dell'esame sono il vantaggio della capacità multiplanare, l'abilità nel definire precisamente la localizzazione e l'estensione dell'infortunio, la non esposizione a radiazioni ionizzanti, e il tempo di esecuzione relativamente inferiore rispetto ad altre metodiche. (1)

Nye propone nella sua review un algoritmo diagnostico basato su principi derivati dalla letteratura da lui analizzata. Il primo, e più importante, è l'utilizzo della risonanza magnetica nei casi in cui è richiesto l'imaging avanzato rispetto alla sola radiografia. Il secondo punto, nel caso di low-risk stress fractures qualsiasi decisione riguardo l'imaging avanzata deve essere ritardata di alcuni giorni, mentre il riposo relativo è importante. Questo metodo di "triage by time" è progettato per evitare l'esecuzione di esami non necessari in presenza di lesioni meno significative, come indolenzimento muscolare ad insorgenza ritardata o dolore causato da calzature inadeguate. La risonanza magnetica deve essere dunque effettuata dai 4 ai 7 giorni dopo la visita se la presentazione clinica suggerisce la presenza di frattura da stress. Invece, in pazienti con

sospetto di high risk stress fractures, con andatura antalgica o dolorosa, la risonanza magnetica deve essere eseguita entro le 72 ore. (15)

Questa metodica di imaging può inoltre essere utilizzata come misura di outcome per identificare la risoluzione della frattura. (3)

La risonanza magnetica si è mostrata utile anche come metodo di classificazione delle fasi di severità di questo tipo di fratture. *Fredericson* ha sviluppato un sistema di classificazione a 4 gradi per gli infortuni della tibia, ma questo metodo può essere esteso anche per altri tipi di fratture. La stadiazione comprende: infortuni di Grado 1, dove è presente semplicemente edema periostale nelle immagini in T2; Grado 2, con anormale incremento dell'intensità del segnale all'interno della cavità del midollo o lungo la superficie endostale in T2; Grado 3, le anomalie del segnale sono presenti anche in T1; negli infortuni di Grado 4 è ben visibile la linea di frattura sia nelle immagini in T1 che T2. (1) (Tab.4)

MRI grading of tibial stress injuries. <i>Fredericson M.</i>	
Grade 1	Periosteal edema on fat-suppressed T2 images
Grade 2	Grade 1 + marrow edema on fat-suppressed T2 images
Grade 3	Grade 2 + marrow edema on T1 images.
Grade 4	Grade 3 + clearly visible fracture line

Tab. 4

Altre due metodiche di imaging che possono essere utilizzate in caso di sospetta frattura da stress sono la tomografia computerizzata (TC) e la scintigrafia ossea.

La TC è solitamente utile per indagare la struttura ossea. Riguardo le fratture da stress però ha sorprendentemente scarsa sensibilità se comparata con la risonanza magnetica, tra 32 e 34%. Inoltre il suo utilizzo implica l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Ciò nonostante, la TC può essere utilizzata nei casi in cui la risonanza magnetica non fornisce una diagnosi definitiva. (5)

La scintigrafia ossea è un esame altamente sensibile per indagare patologie scheletriche. Questo esame può essere utilizzato per effettuare una diagnosi differenziale tra stress fractures e Medial Tibial Stress Syndrome. *Mohan* valuta in tal senso il suo utilizzo, concludendo anche che la vista laterale della tibia fornisce immagini di più alta qualità per la valutazione della vascolarizzazione. E' proprio un incremento della

vascolarizzazione ad essere riscontrato dopo una frattura da stress, elemento che tende poi a tornare nei parametri normali nel corso del tempo. Questa alterazione della vascolarizzazione non è osservata invece nella Medial Tibial Stress Syndrome e la sua assenza è considerata come un fattore importante nella differenziazione scintigrafica tra le due patologie. (13)

L'ecografia infine ha un valore diagnostico molto limitato negli infortuni da stress. (1)

Opzioni terapeutiche: trattamento conservativo e chirurgico

La scelta riguardo il tipo di gestione nelle lower limb stress fractures dipende da diversi fattori, tra cui durata dei sintomi, localizzazione e severità della frattura, rischio di progressione o non unione. (9)

In linea generale gli infortuni con un basso rischio di non unione (low risk) possono essere gestiti con un periodo di modifica o sospensione dell'attività fisica, deambulazione con arto sintomatico in scarico con canadesi o con utilizzo di ortesi. Gli infortuni con un alto rischio (high risk) in generale richiedono più frequentemente l'intervento chirurgico. (9).

Gli atleti di alto livello rappresentano una popolazione in cui è raccomandato un management dell'infortunio più aggressivo, con una maggiore predilezione all'approccio di tipo chirurgico per ripristinare il livello pre-infortunio nel minor tempo possibile e con il minor rischio di complicazioni (7)

Nell'unica revisione sistematica riguardante le opzioni terapeutiche, *Mallee* ha come obiettivo comparare il tempo di ritorno allo sport, all'attività e al lavoro; confrontando trattamento conservativo e chirurgico nelle stress fractures di tibia anteriore, navicolare e quinto metatarso. Non individua nella sua review però RCT che abbiano effettuato una comparazione diretta tra trattamento conservativo e chirurgico. La qualità degli studi è inoltre abbastanza bassa.

Per quanto riguarda la tibia anteriore i pochi risultati riguardanti il trattamento conservativo mostrano outcome preoccupanti, con molti pazienti che non ritornano al loro precedente livello di attività sportiva ed è stato trovato un alto rischio di non unione della linea di frattura.

Nelle fratture da stress del navicolare differenze statisticamente significative tra trattamento conservativo e chirurgico non sono state individuate. Comunque i dati correnti suggeriscono che la gestione chirurgica comporta un più rapido ritorno allo sport, 16.4 settimane contro 21.7 settimane del trattamento conservativo. Tra i pazienti trattati conservativamente il rischio di complicazioni è comunque alto.

Anche nelle fratture del quinto metatarso differenze significative non sono state riscontrate. Il trattamento chirurgico comporta anche in questo caso un più rapido ritorno all'attività sportiva, 13.8 settimane vs 19.2. I problemi di unione e rifratture sembrano meno frequenti dopo approccio chirurgico. (14)

Fredericson ha descritto un protocollo costituito da due fasi per la riabilitazione degli atleti con lower limb stress fracture. La prima fase si focalizza primariamente su riposo e controllo della sintomatologia dolorosa. Durante questo periodo, è consigliabile mantenere l'attività aerobica attraverso attività che includono cyclette o nuoto. Inoltre i pazienti possono essere gradualmente introdotti alla corsa con l'utilizzo di modalità di training in scarico come corsa in acqua o tramite l'utilizzo dell'Antigravity Treadmill. (18) Ciò è possibile con atleti di alto livello.

Un graduale incremento delle attività in carico deve iniziare in assenza di dolore e quando nel sito di frattura non si evoca dolorabilità alla palpazione. In aggiunta è importante considerare l'utilizzo di diverse modalità di immobilizzazione. (7)

Il programma di riabilitazione dovrebbe essere individualizzato in base alle esigenze del paziente. (7)

La seconda fase secondo *Fredericson* consiste in un progressivo ritorno alla corsa. Questa progressione deve essere associata ad un programma di riabilitazione che include potenziamento dell'arto inferiore, con esercizi specifici mirati al recupero del controllo neuromuscolare; stretching e training propriocettivo con l'obiettivo di migliorare ogni fattore di rischio che possa aver contribuito all'insorgenza dell'infortunio. (18)

Un programma di potenziamento e di stretching, determinato in base alla valutazione dei fattori di rischio, può aiutare a ristabilire flessibilità e alleviare le forze che hanno contribuito al generare l'infortunio. (7)

Il ritorno all'attività dell'atleta dovrebbe essere gestito a bassa intensità. E' utile utilizzare quella che viene definita regola del 30:10. L'atleta può iniziare la corsa ad un terzo del suo ritmo abituale e per un terzo della distanza percorsa settimanalmente, con giorni di riposo e periodizzazione del lavoro. Questo lavoro deve essere poi incrementato settimanalmente solo del 10%. (3)

L'utilizzo di un metodo di periodizzazione dell'allenamento ottimizza la performance minimizzando il rischio di un nuovo infortunio (3)

Harrast nella sua review ci illustra un tipico programma di ritorno alla corsa in atleti non elite dopo un periodo iniziale di riposo e in assenza di complicazioni. (12) (Tab. 5)

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Week 1	5 min	A	10 min	A	15 min	A	A
Week 2	15 min	A	20 min	A	25 min	A	A
Week 3	25 min	30 min	A	30 min	35 min	40 min	A
Week 4	45 min	B	-	-	-	-	-

A) Attività a basso impatto nei giorni di riposo.

B) Graduale incremento nella distanza e nell'intensità dopo le 4-6 settimane.

Tab.5

Gan nel suo trial clinico valuta l'efficacia degli ultrasuoni a bassa intensità come metodo di trattamento, ma i risultati mostrano una non efficacia e viene quindi sconsigliato il loro utilizzo come metodo di trattamento (17)

Verranno di seguito analizzate, in base alle più frequenti localizzazioni nell'arto inferiore, le indicazioni presenti in letteratura circa le modalità di gestione e di trattamento sia dal punto di vista conservativo che chirurgico delle stress fractures.

Pelvi e sacro

Fratture da stress della pelvi sono rare, dall'1.6% al 7.1%. Tipicamente coinvolgono il ramo pubico superiore o inferiore, o il sacro. Sono a fratture classificate come low risk e quindi la maggior parte sono gestite con trattamento conservativo e modifica dell'attività dalle 8 alle 12 settimane. (9)

Canadesi e altri ausili per garantire una mobilità in assenza di dolore sono importanti nelle fasi iniziali del decorso clinico e possono essere rimosse nel momento in cui la deambulazione risulta indolore. (10)

Se la frattura riguarda il ramo pubico un periodo iniziale di assenza dal carico potrebbe risultare utile. (12)

Femore

Le fratture da stress del femore sono relativamente non comuni (10% di tutte le stress fractures). A seconda della loro posizione, queste fratture possono essere ad alto rischio di progressione, non unione e significativa morbidità, specialmente le fratture da stress del collo del femore.

Le fratture dal collo del femore possono essere di due tipi: “tension side” quando si presentano nella corteccia laterale, o “compression side” nella corteccia mediale. (9)
Un sospetto di stress fractures della collo del femore richiede un immediata sospensione dal carico. Un rapido riconoscimento di questa frattura è cruciale perché nel caso si verifichi una dislocazione le complicazioni possono essere elevate.

In caso di fratture “compression side” la gestione comprende assenza di carico per 4-6 settimane, con una lenta progressione alle attività in carico, per poi ritornare ad attività a leggero impatto tra i 3 e 4 mesi.

In contrapposizione, le fratture “tension side” hanno meno probabilità di risoluzione con un trattamento conservativo. Tutte le “tension side” e le “compression side” che comprendono una lesione maggiore del 50% della larghezza del collo del femore devono essere trattate chirurgicamente con posizionamento percutaneo di viti.

Fratture dislocate devono essere invece immediatamente indirizzate ad intervento di riduzione e fissazione interna per evitare complicazioni come necrosi della testa del femore. (9)

Per quanto riguarda le “tension side” i protocolli di gestione attuali richiedono una fissazione chirurgica urgente di questo tipo di fratture, per prevenire dislocazioni o rischio di necrosi avascolare della testa del femore. In letteratura sono presenti dati limitati circa il tempo ritorno all’attività sportiva dopo questa tipologia di infortuni. Il tempo di recupero può variare dai 3 ai 12 mesi. (2)

Il programma di riabilitazione raccomandato consiglia deambulazione con canadesi per 6 settimane, seguito da un carico parziale per ulteriori 6 settimane. In seguito a ciò il carico è concesso a tolleranza, con l’avvio della fisioterapia focalizzata sul potenziamento della muscolatura dell’anca per ulteriore 6 settimane. (2)

Per le “compression side” i protocolli attuali indicano che per fratture inferiori al 50% dello spessore del collo del femore potrebbe essere adeguato il trattamento conservativo, con carico limitato con canadesi seguito da un graduale programma di riabilitazione. *Ramey* riporta un ritorno all’attività sportiva del 100% con una gestione conservativa, con un tempo in media di 14.1 settimane. (2)

Le stress fractures della diafisi femorale sono poco frequenti, circa il 3%. (9)

La tipologia di approccio terapeutico dipende dall’estensione, dalla natura e dalla localizzazione della frattura. Solitamente si ottengono buoni outcome con l’interruzione dell’attività, carico parziale con canadesi per 6 settimane, seguito da graduale ritorno all’attività. Il tempo di ritorno è normalmente intorno alle 12 settimane. L’intervento chirurgico viene considerato solo in quei pochi casi di dislocazione o non unione. (2)

Tibia

Le fratture da stress della tibia sono le più comuni, e corrispondono a circa il 50%. Possono essere a localizzazione posteromediale o anteriore. La maggior parte sono posteromediali e sono considerate a basso rischio, mentre quelle a localizzazione tibiale anteriore hanno un alto rischio di non unione. (2)

La gestione delle fratture posteromediali è generalmente conservativa.

Stress fractures posteromediali con dislocazione e fratture in cui il trattamento conservativo non è andato a buon fine necessitano di intervento chirurgico. Il chiodo endomidollare è considerato il gold standard per la gestione di questi infortuni. (9)

Con la chirurgia, la percentuale di recupero è del 100%, con il paziente che ritorna all'attività in una media di 4 mesi. (9)

I protocolli di trattamento attuali per la diafisi anteriore invece sostengono una fase iniziale di gestione conservativa per le prime 3-6 settimane. Le fratture di grado da 1 a 3 secondo *Fredericson* sono gestite con deambulazione assistita con canadesi fino alla risoluzione del dolore, per il grado 4 invece il periodo è aumentato a 6 settimane. (2)

Se i sintomi persistono successivamente al management conservativo, il trattamento chirurgico è consigliato.

Nella sua review *Robertson* sostiene che il trattamento conservativo di questi infortuni risulta in un tasso di ritorno all'attività sportiva minore comparato al trattamento chirurgico. La percentuale di ritorno all'attività sportiva per il trattamento conservativo è del 71%, contro il 96% nei casi in cui la frattura viene approcciata chirurgicamente. (2)

Malleolo mediale

I protocolli di gestione delle stress fractures del malleolo mediale si basano sulla possibile presenza di dislocamento e del livello dell'atleta.

Tutte le fratture con dislocamento devono essere gestite con riduzione chirurgica e fissazione per aiutare l'unione della frattura. Nelle fratture senza dislocamento in atleti di non alto livello è raccomandato il trattamento conservativo, carico parziale con canadesi e apparecchio gessato "short leg cast" per 6-8 settimane. Nelle fratture non dislocate in atleti di alto livello invece è comunque raccomandato il trattamento chirurgico, poiché è dimostrato che riduce i tempi di recupero comparato col trattamento conservativo.

Una recente review di *Iron* sottolinea un tasso di ritorno allo sport equivalente al 100% per entrambe le tipologie di approccio, ma una sostanziale differenza nei tempi di

recupero dove col trattamento conservativo risulta essere tre volte maggiore, 7.6 settimane contro le 2.4 settimane dell'intervento chirurgico (2)

Successivamente ad intervento di fissazione interna è raccomandato un periodo di riabilitazione compreso tra 1 e 3 settimane con carico limitato, seguito da un progressivo programma di potenziamento muscolare, miglioramento dell'articolari  e propriocezione, con graduale ritorno allo sport. (2)

Perone distale

Il terzo distale   il sito pi  comune di frattura da stress del perone.

I protocolli attuali suggeriscono un trattamento conservativo per questa tipologia di infortunio, essendo classificata come una low risk. La gestione comprende interruzione dell'attivit  sportiva, modifica delle attivit  e utilizzo di un tutore per circa 6 settimane, seguito da un graduale ritorno alle attivit  in carico alla scomparsa dei sintomi. (2)

L'immobilizzazione   preferibile eseguirla con tutore in modo tale da consentire l'inizio della fisioterapia nel corso del trattamento. In letteratura   riportato un ritorno all'attivit  sportiva in circa 13 settimane.

L'approccio riabilitativo raccomandato comprende carico limitato con canadesi per 6/8 settimane seguito dal progressivo recupero del carico. (2)

Astragalo

I pazienti con frattura da stress dell'astragalo vengono trattati conservativamente, con riposo relativo, e carico parziale a tolleranza fino alla risoluzione della sintomatologia, con una raccomandazione di almeno 6 settimane di non carico per evitare complicanze come la necrosi avascolare. (11)

Non   presente in letteratura un algoritmo di trattamento per le fratture da stress dell'astragalo data la mancanza di analisi e risultati scientifici. (11)

Nonostante ci ,   raccomandato un periodo di circa 4-6 settimane di carico protetto con tutore dopo le prime 6 settimane di assenza dal carico. (3)

Navicolare

La stress fracture del navicolare   considerata ad alto rischio di complicazioni, a causa della sua vulnerabilit  dovuta alla localizzazione anatomica e alla particolare vascolarizzazione.

Questa tipologia di frattura ha un'alta probabilità di fallimento se trattata solo con diminuzione delle attività e mantenimento del carico. Per questa ragione è consigliata una assenza dal carico con tutore walker fino a consolidamento della frattura. (12)

Saxena et all ha creato una classificazione radiografica che descrive la severità della frattura. Il tipo 1 coinvolge solo la corteccia ossea, mentre il tipo 2 e 3 coinvolge il corpo del navicolare e la corteccia distale. Il tipo 2 e 3 richiedono un trattamento chirurgico precoce per il rischio elevato di necrosi avascolare e unione ritardata. (3)

Il trattamento chirurgico comprende un intervento di fissazione percutanea. (12)

Il ritorno all'attività sportiva solitamente avviene entro 4 mesi. (3)

Il management conservativo, riguardante le fratture di tipo 1 invece, comprende una restrizione del carico e modifica delle attività per almeno 6 settimane. Ma anche in questo caso il rischio di fallimento del trattamento conservativo è elevato a circa il 74%. (3)

Metatarsi

Fratture da stress dei metatarsi comprendono circa il 16%.

La testa del secondo metatarso è il sito di localizzazione più frequente, seguito dal terzo e dal quarto e con il quinto metatarso meno comune. (9)

Nei pazienti con sospetto o confermata frattura da stress di secondo, terzo o quarto metatarso il trattamento è tipicamente conservativo con assenza di carico e immobilizzazione per circa 4 settimane.

Il quinto metatarso è tipicamente gestito diversamente per il suo alto rischio di non unione. La sua gestione consiste in 6 settimane in assenza di carico e in caso del fallimento del trattamento conservativo e in presenza di evidenti segni di non unione, si ricorre ad intervento chirurgico con fissazione di vite intramidollare. (9)

C'è un tendenza alla gestione chirurgica negli atleti di alto livello. E' dimostrato un comprovato beneficio della gestione chirurgica in termini di tempo di recupero e ritorno all'attività sportiva. *Robertson* nella sua review riporta un tasso di ritorno all'attività sportiva nei pazienti gestiti chirurgicamente in un range dal 75% al 100%, con un tempo di recupero di 13.8 settimane, mentre nel trattamento conservativo da 33% a 100% con tempo di recupero di 19.2 settimane.

La gestione conservativa rimane comunque una opzione realistica per atleti di non alto livello. (2)

Calcagno

La gestione attuale comprende trattamento conservativo per la maggior parte degli infortuni. Questo comprende cessazione dell'attività sportiva, con un periodo di carico limitato da 4 a 8 settimane. Il ritorno all'attività sportiva conseguente al successo del trattamento conservativo è del 100%, con un tempo di recupero in un range da 3 settimane ad 1 anno, in base al tipo di infortunio.

L'approccio chirurgico viene considerato nei casi in cui la sintomatologia persiste dopo 3/6 mesi di trattamento conservativo. (2)

CONCLUSIONI

La non elevata qualità metodologica degli studi analizzati mette in luce come il livello delle evidenze risulti piuttosto basso.

In particolare si evidenzia la scarsa presenza di revisioni sistematiche in letteratura sull'argomento, ma soprattutto l'assenza di studi che vadano a comparare in modo diretto il trattamento conservativo con il trattamento chirurgico in base alla tipologia di stress fracture.

Nonostante ciò i risultati ottenuti rappresentano la migliore letteratura attualmente disponibile rispetto all'obiettivo prefissato in questo studio.

Per quanto riguarda la presentazione clinica e l'inquadramento diagnostico gli studi ci suggeriscono che il miglior modo per individuare una potenziale stress fractures è l'anamnesi, valutando le variazioni effettuate durante l'attività fisica nei tempi recenti e soprattutto l'area di massima dolorabilità ossea. La conoscenza da parte del clinico delle aree di maggior probabilità di presentazione, associata alla presenza di dolorabilità focale, è elemento fondamentale per una rapida individuazione e corretto indirizzamento verso l'esecuzione di adeguate indagini strumentali. Accanto all'individuazione dell'area di dolorabilità tramite la palpazione possono essere utili altri test di provocazione del dolore, ma la loro efficacia risulta essere ancora non completamente validata.

Riguardo le modalità di imaging gli autori sono tutti concordi nell'affermare che la risonanza magnetica rappresenta il gold standard nella diagnosi delle stress fractures, con un'alta sensibilità e specificità. La radiografia tradizionale può essere utilizzata come indagine preliminare, ma per la sua sensibilità non elevata comporta un alto numero di falsi negativi, soprattutto nelle prime settimane di insorgenza della sintomatologia dolorosa, e necessita frequentemente di ulteriori indagini.

Riguardo la gestione terapeutica, ciò che manca in letteratura è la presenza di trial clinici che dimostrano la superiorità del trattamento chirurgico o conservativo in base alla singola tipologia di frattura.

La linea di indirizzo più utilizzata consiste nell'avvalersi dell'approccio di tipo chirurgico nelle fratture a più alto rischio di complicazioni e progressione verso una non unione, cioè nelle high risk stress fractures. Risulta inoltre importante considerare il livello agonistico dell'atleta. In atleti di alto livello si predilige più frequentemente un

approccio chirurgico in modo tale da diminuire i tempi di recupero e limitare il rischio di recidive.

Il trattamento conservativo invece, caratterizzato in linea generale da riposo, deambulazione in scarico dell'arto interessato con canadesi, progressiva ripresa del carico e dell'attività sportiva, è invece maggiormente indicato nelle low risk stress fractures e in atleti di non alto livello il cui infortunio non presenta rischio di progressione.

Dalla letteratura analizzata risulta chiaro quindi che la scelta circa la tipologia di gestione terapeutica dipende dalla valutazione da parte del clinico della localizzazione della stress fracture e del rischio potenziale di progressione in frattura vera.

BIBLIOGRAFIA

1. Fredericson M, Jennings F, Beaulieu C, Matheson GO. Stress fractures in athletes. *Top Magn Reson Imaging*. 2006; 17(5):309-25.

2. Robertson GA, Wood AM. Lower limb stress fractures in sport: optimising their management and outcome. *World J Orthop*. 2017; 18;8(3):242-255.

3. Pegrum J, Dixit V, Padhiar N, Nugent I. The pathophysiology, diagnosis, and management of foot stress fractures. *Phys Sportsmed*. 2014; 42(4):87-99.

4. Schneiders AG, Sullivan SJ, Hendrick PA, Hones BD, McMaster AR, Sugden BA, Tomlinson C. The ability of clinical tests to diagnose stress fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012; 42(9):760-71.

5. Wright AA, Hegedus EJ, Lenchik L, Kuhn KJ, Santiago L, Smoliga JM. Diagnostic Accuracy of Various Imaging Modalities for Suspected Lower Extremity Stress Fractures: A Systematic Review With Evidence-Based Recommendations for Clinical Practice. *Am J Sports Med*. 2016; 44(1):255-63.

6. Liong SY, Whitehouse RW. Lower extremity and pelvic stress fractures in athletes. *Br J Radiol*. 2012; 85(1016):1148-56.

7. Kaeding CC, Najarian RG. Stress fractures: classification and management. *Phys Sportsmed*. 2010; 38(3):45-54.

8. Kahanov L, Eberman LE, Games KE, Wasik M. Diagnosis, treatment, and rehabilitation of stress fractures in the lower extremity in runners. *Open Access J Sports Med*. 2015; 6:87-95.

9. DeFroda SF, Cameron KL, Posner M, Kriz PK, Owens BD. Bone Stress Injuries in the Military: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am J Orthop*. 2017; 46(4):176-183.
- 10 Tenforde AS, Kraus E, Fredericson M. Bone Stress Injuries in Runners. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016; 27(1):139-49.
11. Mayer SW, Joyner PW, Almekinders LC, Parekh SG. Stress fractures of the foot and ankle in athletes. *Sports Health*. 2014; 6(6):481-91.
12. Harrast MA, Colonno D. Stress fractures in runners. *Clin Sports Med*. 2010; 29(3):399-416.
13. Mohan HK, Clarke SE, Centenara M, Lucarelli A, Baron D, Fogelman I. Value of lateral blood pool imaging in patients with suspected stress fractures of the tibia. *Clin Nucl Med*. 2011; 36(3):173-7.
14. Mallee WH, Weel H, van Dijk CN, van Tulder MW, Kerkhoffs GM, Lin CW. Surgical versus conservative treatment for high-risk stress fractures of the lower leg (anterior tibial cortex, navicular and fifth metatarsal base): a systematic review. *Br J Sports Med*. 2015; 49(6):370-6.
15. Nye NS, Covey CJ, Sheldon L, Webber B, Pawlak M, Boden B, Beutler A. Improving Diagnostic Accuracy and Efficiency of Suspected Bone Stress Injuries. *Sports Health*. 2016; 8(3):278-283.
16. Jacobs JM, Cameron KL, Bojescul JA. Lower extremity stress fractures in the military. *Clin Sports Med*. 2014; 33(4):591-613.

17. Gan TY, Kuah DE, Graham KS, Markson G. Low-intensity pulsed ultrasound in lower limb bone stress injuries: a randomized controlled trial. *Clin J Sport Med.* 2014; 24(6):457-60.

18. Liem BC, Truswell HJ, Harrast MA. Rehabilitation and return to running after lower limb stress fractures. *Curr Sports Med Rep.* 2013; 12(3):200-7.

19. Wall J, Feller JF. Imaging of stress fractures in runners. *Clin Sports Med.* 2006; 25(4):781-802.

20. DeFranco MJ, Recht M, Schils J, Parker RD. Stress fractures of the femur in athletes. *Clin Sports Med.* 2006; 25(1):89-103.

21. Rome K, Handoll HH, Ashford R. Interventions for preventing and treating stress fractures and stress reactions of bone of the lower limbs in young adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18;(2):CD000450.

22. Weber JM, Vidt LG, Gehl RS, Montgomery T. Calcaneal stress fractures. *Clin Podiatr Med Surg.* 2005; 22(1):45-54.

APPENDICE

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> Population</p> <p><input type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including only NRSI</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i></p>		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input type="checkbox"/> <i>OR</i> two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p>		
<p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies</p>		<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>
<p><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p>		
<p>For Partial Yes:</p>		<p>For Yes, must also have:</p>
<p><input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p>		
<p>For Partial Yes (ALL the following):</p>		<p>For Yes, should also have ALL the following:</p>
<p><input type="checkbox"/> described populations</p>	<p><input type="checkbox"/> described population in detail</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> described interventions</p>	<p><input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</p>	<p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> described comparators</p>	<p><input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><input type="checkbox"/> described outcomes</p>	<p><input type="checkbox"/> described study's setting</p>	
<p><input type="checkbox"/> described research designs</p>	<p><input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p>	
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p>		
<p>RCTs</p>		
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB from</p>		<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p>
<p><input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></p>	<p><input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p>	<p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p>
<p>NRSI</p>		
<p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p>		<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p>
<p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></p>	<p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p>
<p><input type="checkbox"/> from selection bias</p>	<p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p>		
<p>For Yes</p>		
<p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies</p>		<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p> <p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> No</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |