



Raccomandazioni 5-7 della Linea Guida per la gestione integrata del trauma maggiore dalla scena dell'evento alla cura definitiva

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

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

Luglio 2020

INDICE

| | |
|--|----|
| Lista delle raccomandazioni formulate | 3 |
| EtD Framework - Quesito clinico n.3: gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero ... | 5 |
| Appendice A – Quesito clinico e strategia di ricerca | 19 |
| Appendice B -Caratteristiche degli studi inclusi ed elenco degli studi esclusi con motivazione..... | 29 |
| Appendice C - Sintesi delle evidenze | 54 |
| Appendice D - Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi | 80 |
| Appendice E -Tabelle delle evidenze | 82 |
| Appendice F - Bibliografia degli studi inclusi | 90 |
| Appendice G - Risorse necessarie/costi..... | 92 |
| Algoritmo - Indicazione a Intubazione sulla scena..... | 94 |

Lista delle raccomandazioni formulate

Quesito 3: Quali sono gli interventi (strategie) più efficaci per la gestione delle vie aeree nei pazienti con trauma pre-ospedaliero?

Statement. È necessario garantire una adeguata ossigenazione e ventilazione nel paziente con trauma maggiore che necessita di gestione delle vie aeree sulla scena.

Raccomandazione 5. Nel paziente con trauma incapace di ventilare e mantenere pervie le vie aeree per una adeguata ossigenazione utilizzare l'intubazione con rapida induzione dell'anestesia (RSI) come manovra definitiva per mettere in sicurezza le vie aeree e garantire ventilazione e ossigenazione [raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

Raccomandazione 6. Se l'intubazione RSI fallisce, utilizzare le manovre di base, cannule oro o naso-faringee e/o dispositivi sovraglottici fino al posizionamento di tubo tracheale o via aerea chirurgica [raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove].

Raccomandazione 7. Se indicata, eseguire l'intubazione RSI, il prima possibile ed in ogni caso entro 45 minuti dalla chiamata alla centrale operativa, preferibilmente sulla scena [raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove].

Note

Se l'intubazione non può essere effettuata:

- Considerare un dispositivo sovraglottico se i riflessi delle vie aeree sono assenti.
- Utilizzare le manovre di base per la gestione delle vie aeree e/o dei dispositivi specifici (aspirazione, cannule oro o naso faringee, bag valve /mask) se i riflessi sono presenti o non è possibile il posizionamento di un dispositivo sovraglottico.
- Trasportare il paziente ad un Trauma Center se il tempo di trasporto stimato non è superiore a 45 minuti a partire dalla chiamata alla centrale operativa.
- Trasportare il paziente nel punto di Pronto Soccorso più vicino per una intubazione – RSI se non possibile garantire vie aeree pervie con manovre di base o con dispositivi sopraglottici o se il tempo di trasporto stimato al trauma center sia, in condizioni ottimali, superiore a 45 minuti a partire dalla chiamata alla centrale operativa

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

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

Di seguito si riportano l'**EtD framework** e le seguenti appendici:

- Appendice A – Quesito clinico e strategia di ricerca
- Appendice B – Caratteristiche degli studi inclusi ed elenco degli studi esclusi con motivazione
- Appendice C – Sintesi delle evidenze
- Appendice D – Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi
- Appendice E – Tabelle delle evidenze
- Appendice F – Bibliografia degli studi inclusi
- Appendice G – Risorse e costi
- Algoritmo - Indicazione a Intubazione sulla scena.

Per i dettagli su: Gruppo di sviluppo della LG, Policy per la gestione del Conflitto di Interesse (CdI), Scope e Metodologia fare riferimento al documento **LGTM_Racc1_4_def** scaricabile dal seguente link:

https://www.iss.it/documents/20126/8404212/LGTM_Racc1_4_def

EtD Framework - Quesito clinico n.3: gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

| Quali sono le strategie più efficaci per la gestione delle vie aeree nei pazienti con trauma pre-ospedaliero? | |
|---|---|
| POPOLAZIONE: | <ul style="list-style-type: none"> Bambini, giovani e adulti che hanno avuto un incidente traumatico, tra cui: Persone in grado di essere intubate senza farmaci (GCS = 3), Persone incapaci di mantenere pervie o proteggere le proprie vie aeree (GCS <9, <12 e <15) Persone che sono in grado di mantenere pervie le proprie vie aeree, ma che devono essere intubate per altri motivi (ad esempio, persone che potrebbero perdere la pervietà delle vie aeree durante il trasporto o persone che necessitano di supporto ventilatorio per la gestione di un trauma toracico o cranico) |
| INTERVENTO: | <ul style="list-style-type: none"> Intubazione tracheale con farmaci Intubazione tracheale senza l'utilizzo di farmaci Induzione a rapida sequenza (RSI) Dispositivi sopraglottici Intubazione chirurgica / posizionamento assistito di tubo tracheale |
| CONFRONTO: | <ul style="list-style-type: none"> Accessori di base per le vie aeree (come maschera a valvola, cannula naso e oro-faringea) Nessun intervento Una comparazione fra gli interventi sopra elencati |
| ESITI PRINCIPALI: | <ul style="list-style-type: none"> Mortalità a 48 ore, 30 giorni/1 mese Qualità della vita (Glasgow Outcome Scale o altri score funzionali; SF-36, Functional Independence Measure (FIM), Rehabilitation Complexity Scale, SF-12, EQ5D) Gestione dei pazienti con lesioni cerebrali (ossigenazione, controllo dei livelli di anidride carbonica) Episodi di aspirazione Mancata intubazione o protezione delle vie aeree Eventi avversi (ipotensione, intubazione esofagea) Mortalità a 12 mesi Durata della degenza in ospedale Durata della degenza in terapia intensiva |
| SETTING: | Pre-ospedaliero |
| PROSPETTIVA: | Popolazione, SSN: <ul style="list-style-type: none"> organizzazione ed erogazione de servizi per la gestione dei pazienti con trauma; rete regionale per il trauma; personale sanitario dei servizi di emergenza territoriale |
| SOTTOGRUPPI: | - |
| CONFLITTI DI INTERESSE | La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione. |

VALUTAZIONE

| Problema | | |
|---|---|---------------------------|
| Il problema è una priorità? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so | <p>La corretta e tempestiva gestione del trauma sulla scena spesso richiede la necessità di effettuare interventi di intubazione tracheale per la gestione delle vie aeree che, se compromesse, sono significativamente correlate ad esiti negativi (Lockey et al., 2015).</p> <p>L'ostruzione delle vie aeree, infatti, rappresenta una condizione di emergenza cui conseguono alterazioni della ventilazione e della ossigenazione. Perciò, assicurare la pervietà delle vie aeree in modo definitivo è l'obiettivo prioritario per ridurre la mortalità e la morbilità correlate all'evento traumatico. Si possono inoltre individuare diverse variabili cliniche tempo-dipendenti (ipossia severa, instabilità emodinamica, ipo-perfusione), che richiedono interventi immediati ed efficaci e una conseguente necessità di adottare misure ed effettuare manovre specifiche da parte degli operatori. In particolare, l'ipossia pre-ospedaliera e l'ipotensione sono predittori di outcome negativi per il paziente e risultano avere un più alto rischio di mortalità, causando danni cerebrali con conseguenti implicazioni a lungo termine sulla qualità di vita del paziente (Sunde Geir et al., 2015).</p> <p>L'intervento di intubazione tracheale è considerato il gold standard (ATLS, 2013). In alternativa, quando variabili quali, per esempio, il setting dove è avvenuto il trauma, le condizioni del paziente, l'abilità degli operatori non sono favorevoli ad un intervento invasivo come l'intubazione tracheale, interventi più conservativi possono essere utilizzati fino all'arrivo in Pronto Soccorso (es. maschera facciale o altro presidio extraglottico).</p> <p>L'intubazione tracheale è spesso un intervento salvavita. Tuttavia, complicazioni procedurali sono comuni, quali per esempio: ipossia, ipotensione, mal posizionamento del tubo tracheale, intubazione esofagea, vomito e aspirazione, aritmia cardiaca e sanguinamento (Lockey et al., 2015). In particolare, è noto che l'ipotensione è associata ad un aumento della mortalità nei pazienti con concomitante trauma cranico (Elmer, Brown, Martin-Gill, & Guyette Francis, 2019).</p> <p>L'intubazione tracheale è ampiamente utilizzata nella gestione pre-ospedaliera delle vie aeree, tuttavia in letteratura mancano studi che dimostrino con chiarezza l'effetto positivo di questa procedura sulla sopravvivenza e/o sugli outcome neurologici così come mancano evidenze univoche rispetto a confronti multipli tra i diversi approcci per la più efficace e adeguata gestione delle vie aeree. Una revisione Cochrane pubblicata nel 2009 (Lecky, Bryden, Little, Tong, & Moulton, 2008) concluse che, nel sottogruppo dei pazienti traumatizzati, l'evidenza non indica un uso imperativo dell'intubazione pre-ospedaliera e sostiene che il livello di esperienza dell'operatore potrebbe essere la chiave di una efficace gestione delle vie aeree. La mancanza di evidenze sull'applicazione dell'intubazione pre-ospedaliera e quindi su quali interventi possano garantire un'efficace gestione delle vie aeree sottolinea la necessità di far luce su questa questione che riveste una primaria importanza nella gestione pre-ospedaliera del trauma.</p> | |
| Effetti desiderabili | | |
| Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi? | | |
| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variato | <p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Medline e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 1611 record, da cui sono stati selezionati 8 studi primari ed una 1 revisione sistematica (Fevang 2017) dalla quale sono stati estratti 8 studi che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione ad eccezione del criterio temporale (2015-2020).</p> <p>Inoltre, sono stati considerati i dati della letteratura grigia provenienti dal Registro Traumi AREU inerenti al contesto italiano, precisamente della regione Lombardia. In totale, 17 studi soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, tra cui 16 studi sono stati inseriti</p> | |

| | | |
|-----------------|--|--|
| <p>o Non so</p> | <p>nella sintesi quantitativa mentre la fonte proveniente da letteratura grigia, il registro traumi AREU, è stato inserito qualitativamente solo attraverso un'analisi descrittiva.</p> <p>Tra i 16 studi inclusi nella sintesi quantitativa, uno studio è randomizzato e controllato (Bernard 2010) e 15 sono studi osservazionali retrospettivi di cui: 11 studi riportano dati ricavati da registri di trauma (Bendinelli 2018, Chou 2016, Gabler 2019, Haltmerier 2016, Al-thani 2014, Schauer 2018, Bukur 2011, Davis 2005, Irvin 2010, Shafi 2005, Wang 2004), 3 studi includono una revisione di cartelle mediche (Eckstein 2000, Kempema 2015, Lyon 2015), infine, uno studio presenta un'analisi secondaria di dati provenienti da una coorte selezionata da uno studio randomizzato controllato (PROTECT III trial) (Dennighoff 2017).</p> <p>Gli effetti desiderabili più importanti legati alla corretta gestione delle vie aeree nel setting pre-ospedaliero, considerando i problemi di ipossiemia e della perfusione nel trauma maggiore sono la riduzione della mortalità, prevenzione della disabilità e miglioramento della qualità della vita.</p> <p>In letteratura non sono state trovate revisioni sistematiche con network meta-analysis che permettono di confrontare tutti gli interventi contemporaneamente. Perciò, i risultati si concentrano su comparazione testa-testa di interventi di gestione delle vie aeree sulla scena. La ricerca sistematica ha identificato 4 principali comparazioni di intervento:</p> <p>Comparazione 1: intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (no-PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso</p> <p>Mortalità: 12 studi di cui 1 solo studio randomizzato controllato (Appendice C, tabella 1; Figure 2, 3,4). 11 studi osservazionali sono stati inclusi per rispondere al quesito di efficacia dell'intervento di intubazione endotracheale effettuato sulla scena rispetto al non intervento, cioè intervenire intubando in pronto soccorso. (Chou 2016 , Haltmeier 2017, Denninghoff 2017, Schauer 2018, Al-thani 2014, Bukur 2011, Davis 2005, Irvin 2010, Shafi 2005, Wang 2004).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualità della vita- disabilità (Appendice C, tabella 3; Figura 10 (RCT), Figura 11 (studi osservazionali)) • Durata della degenza in ospedale (Appendice C, tabella 5) • Durata della degenza in terapia intensiva (Appendice C, tabella 6) • Durata della ventilazione (Appendice C, tabella 7) <p>Gli interventi e le comparazioni studiate in letteratura sono state raggruppate per disegno di studio e sottogruppo di popolazione (trauma generico, trauma cranico, shock emorragico e trauma in popolazione pediatrica).</p> <p>Comparazione 2: intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso altro intervento di intubazione PH (maschera a valvola, presidi respiratori sopraglottici per il controllo delle vie aeree): 2 studi (Eckstein 2000, Kempema2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalità: 2 studi (Appendice C tabella 1; Figure 5,6) • Durata della degenza in ospedale (Appendice C, tabella 5) • Durata della degenza in terapia intensiva (Appendice C, tabella 6) • Durata della ventilazione (Appendice C, tabella 7) <p>Gli interventi e le comparazioni studiate in letteratura sono identificate in entrambi gli studi nel trauma generico.</p> <p>Comparazione 3: protocollo con RSI (Induzione a rapida sequenza (RSI) vs altro protocollo di intervento (non -RSI): 1 studio (Bendinelli 2018)</p> <p>Lo studio osservazionale di Bendinelli et al. (Trauma Register), di qualità molto bassa, si svolge in Australia, e osserva due coorti di due aree diverse, Victoria e New South Wales (NSW). In Victoria, i paramedici utilizzano la Rapid Sequence Induction (RSI) assistita da farmaco per facilitare l'intubazione pre-ospedaliera (PHI), mentre in NSW i paramedici non hanno accesso ad agenti paralizzanti/farmaci durante l'intubazione. Lo studio conclude che i paramedici che utilizzano la RSI ottengono intubazioni pre-ospedaliere su pazienti con trauma cranico con un più alto tasso di successo. Tuttavia, questo tasso di successo in PHI non è associato a un miglioramento né del tasso di mortalità né della degenza nell'unità di terapia intensiva. Tabella 8, Appendice C, riporta i dati rispetto agli outcome: mortalità, successo di intubazione, pressione sistolica e saturazione nel post intervento. Figura 7 e 8 riportano i dati crudi e aggiustati per mortalità.</p> <p>Comparazione 4: intubazione assistita da farmaco versus intubazione assistita da altro farmaco: 2 studi (Gabler 2019 e Lyon 2015).</p> <p>Lo studio osservazionale di Gabler et al. (Trauma Register), di qualità molto bassa, svolto in Germania, presenta RSI+ etomidate (gruppo 1) vs RSI+ other agents than etomidate (gruppo 2). La mortalità ospedaliera era simile in entrambi i gruppi (18.9% versus 18.2%; p = 0.71). Tabella 9, Appendice C, riportano gli outcome di interesse: mortalità, durata della degenza in terapia intensiva, durata della degenza in ospedale.</p> <p>Lo studio osservazionale di Lyon et al. (studio retrospettivo su cartelle mediche), di qualità bassa, svolto in un setting militare, compara RSI+etomidate and suxamethonium (gruppo 1) verso RSI+fentanyl, ketamine and rocuronium (gruppo 2). Rispetto al gruppo 1 (n = 116), le RSI</p> | |
|-----------------|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>del gruppo 2 (n = 145) hanno prodotto migliori visualizzazione della laringe in modo statisticamente significativo (p = 0,013) e ha portato a un successo di intubazione di primo passaggio significativamente più elevato (95% contro 100%; p = 0,007). Dopo aver aggiustato le stime per alcune variabilità di confondimento, solo età, GCS iniziale e ISS sono rimasti indipendentemente associati alla mortalità ma lo studio non riporta un'analisi separata per i due gruppi (Tabella 11, Appendice C).</p> <p>Figura 9 riporta i dati crudi per mortalità.</p> | |
|--|--|--|

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so | <p>È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Medline e Cochrane CENTRAL. È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Medline e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 1611 record, da cui sono stati selezionati 8 studi primari ed una 1 revisione sistematica (Fevang 2017) dalla quale sono stati estratti 8 studi che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione ad eccezione del criterio temporale (2015-2020).</p> <p>Inoltre, sono stati considerati i dati della letteratura grigia provenienti dal Registro Traumi AREU inerenti al contesto italiano, precisamente della regione Lombardia. In totale, 17 studi soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, tra cui 16 studi sono stati inseriti nella sintesi quantitativa mentre la fonte proveniente da letteratura grigia, il registro traumi AREU, è stato inserito qualitativamente solo attraverso un'analisi descrittiva.</p> <p>Tra i 16 studi inclusi nella sintesi quantitativa, uno studio è randomizzato e controllato (Bernard 2010) e 15 studi osservazionali retrospettivi di cui: 11 studi riportano dati ricavati da registri di trauma (Bendinelli 2018, Chou 2016, Gabler 2019, Haltmerier 2016, Al-thani 2014, Schauer 2018, Bukur 2011, Davis 2005, Irvin 2010, Shafi 2005, Wang 2004), 3 studi includono una revisione di cartelle mediche (Eckstein 2000, Kempema 2015, Lyon 2015), infine, uno studio presenta un'analisi secondaria di dati provenienti da una coorte selezionata da uno studio randomizzato controllato (PROTECT III trial) (Dennighoff 2017). (Diagramma di flusso nell'Appendice C Figura 1; Appendice F: Lista degli studi inclusi).</p> <p>Gli effetti indesiderabili sono considerevoli perché i tentativi di intubazione possono ritardare l'arrivo del paziente in ospedale con peggioramento dell'outcome per problematiche tempo dipendenti. Inoltre l'intubazione non condotta correttamente può determinare ipossia, ipotensione, intubazione esofagea, esitando in eventi sfavorevoli gravi o letali. Ci possono essere inoltre complicanze legate a ipossia ed ipossiemia date dalla manovra o da problemi correlati alle condizioni del paziente (esempio, secrezioni sangue, apertura bocca) o problemi ambientali (esempio, visuale luce, confort dell'operatore) o problemi di skills dell'operatore stesso.</p> <p>La ricerca sistematica ha identificato 4 principali comparazioni di intervento:</p> <p>Comparazione 1. Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso (ED – emergency department).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Eventi avversi (Appendice C, tabella 4, Figura 12 (RCT), Figura 13 (studi osservazionali)) ● Glasgow Coma Scale (GCS) in pronto soccorso <ul style="list-style-type: none"> ○ Shafi et al. 2005: Glasgow Coma Scale in emergency department (mean±sd) Gruppo 1: 3.8 ± 0.06 Gruppo 2: 4.3 ± 0.03 ○ Denninghoff 2017: Glasgow Coma Scale in pronto soccorso: (median, range) Gruppo 1: 3, 0 Gruppo 2: 5, 6 ● Saturazione in pronto soccorso <ul style="list-style-type: none"> ○ Denninghoff 2017: Group 1: ED desaturation <90%, 4.6%; Group 2: ED desaturation <90%, 5.8% ● Ipotensione in pronto soccorso | |

- Bukur 2011: Group 1 SBP<90mmHg 73.8%; Group 2 SBP<90mmHg 4.5%
- Wang 2004: Group 1 SBP<100mmHg 32.1%; Group 2 SBP<100mmHg 16.6%
- Denninghoff 2017: Group 1 SBP<90mmHg 7.2%; Group 2 SBP<90mmHg 4.6%

Gli interventi e le comparazioni studiate in letteratura sono state raggruppate per setting (pre-ospedaliero verso pronto soccorso e solo in pre-ospedaliero) e sottogruppo di popolazione (trauma generico, trauma cranico, shock emorragico e trauma in popolazione pediatrica).

Comparazione 2. Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso altro intervento di intubazione PH (maschera a valvola, presidi respiratori sopraglottici per il controllo delle vie aeree): 2 studi (Eckstein 2000, Kempema 2016)

- Eventi avversi (Appendice C, tabella 4, Figura 14 (studi osservazionali))
- Glasgow Coma Scale (GCS) in ED
 - Eckstein 2000: Glasgow Coma Scale in ED: (median, IQR) Gruppo 1: 3, (3 – 3); Gruppo 2: 3 (3 – 3)
- Saturazione in pronto soccorso
 - Eckstein 2000: Group 1 SBP median (IQR) 95 (50-124); Group 2 SBP median (IQR) 87 (0-145)

Gli interventi e le comparazioni studiate in letteratura sono stati raggruppati per setting e sottogruppo di popolazione.

Comparazione 3: RSI (Induzione a rapida sequenza) vs altro protocollo di intervento (non -RSI): 1 studio (Bendinelli)

Lo studio incluso, di qualità molto bassa, presenta dati rispetto a pressione sistolica e saturazione in pronto soccorso. Tabella 9, Appendice C. Non ci sono dati relativi a eventi avversi.

Comparazione 4. Intubazione assistita da farmaco versus intubazione assistita da altro farmaco: 2 studi (Gabler e Lyon).

Eventi avversi (es. insufficienza d'organo, sepsi)

Tra gli studi inclusi, Gabler et al., di qualità molto bassa, riporta gli eventi avversi correlati all'intubazione. Non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi in manifestazione di eventi avversi nonostante i dati non siano presenti per tutta la popolazione. Tabella 10, Appendice C riporta gli outcome: Eventi avversi (insufficienza d'organo, sepsi e trasfusione).

Ipotensione post intubazione

Lo studio di Lyon et al., di qualità molto bassa, svolto in un setting militare, che compara RSI+etomidate and suxamethonium (gruppo 1) verso RSI+fentanyl, ketamine and rocuronium (gruppo 2)., riporta una risposta ipertensiva alla laringoscopia e all'intubazione tracheale meno frequente nel gruppo 2 (79% versus 37%; p < 0.0001). Mentre la risposta ipotensiva è stata simile in entrambi i gruppi e di lieve entità (1% versus 6%; p = 0.05). Tabella 12, Appendice C.

Letteratura grigia:

Nel contesto italiano, nello specifico nell'area lombarda, il Registro Traumi AREU riporta la prevalenza della difficoltà di accesso alla via aerea nella fase pre-ospedaliera. Appendice C, Figura 15.

I dati sono stati inseriti nel periodo tra il 01/07/2018 al 30/10/2019 da parte degli ospedali Centro Traumi di Alta Specializzazione (CTS) e Centro Traumi di Zona (CTZ) con Neurochirurgia della Regione Lombardia con progressiva partecipazione dei differenti Centri. Il campione pertanto non si riferisce a dati forniti da tutti gli ospedali sin dal 01/07/2018 ma con progressiva adesione al data set in timing differenti.

Il data set riporta l'evento avverso inteso come segnalazione di "difficoltà di accesso alla via aerea" indipendentemente dall'effettiva successo nel garantire in modo definitivo la via aerea stessa. Tale dato risulta pertanto un proxy della prevalenza di accesso alla via aerea. Si stima pertanto una prevalenza di difficile accesso alla via aerea del 3,3% in un contesto che offre la presenza del massimo livello di competenza sulla via aerea nel 90% dei casi (medici anestesisti sulla scena). Questa prevalenza sovrastima l'effettiva impossibilità di messa in sicurezza della via aerea poiché comprende condizioni in cui viene posizionato un presidio sopraglottico.

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso | <p>Comparazione 1. Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso (ED – emergency department): 11 studi (Bernard 2010, Chou 2016, Dennighoff 2017, Haltmerier 2016, Al-thani 2014, Schauer 2018, Bukur 2011, Davis 2005, Irvin 2010, Shafi 2005, Wang 2004)</p> <p>La qualità delle prove è moderata nello studio randomizzato controllato (abbassata per imprecisione della stima dell'effetto del trattamento), mentre molto bassa negli studi osservazionali (qualità abbassata per rischio di bias molto serio, inconsistenza e plausibili effetti di confondimento).</p> <p>Comparazione 2. Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso altro intervento di intubazione PH (maschera a valvola, presidi respiratori sopraglottici per il controllo delle vie aeree): 2 studi (Eckstein 2000, Kempema 2016)</p> <p>La qualità delle prove è molto bassa negli studi osservazionali; si è proceduto per abbassare il livello di qualità per rischio di bias molto serio, imprecisione della stima e plausibili effetti di confondimento.</p> <p>Comparazione 3: RSI (Induzione a rapida sequenza) vs altro protocollo di intervento (non -RSI): 1 studio (Bendinelli 2018)</p> <p>La qualità delle prove è molto bassa (la qualità è stata abbassata per imprecisione della stima e plausibili effetti di confondimento)</p> <p>Comparazione 4. Intubazione assistita da farmaco versus intubazione assistita da altro farmaco: 2 studi (Gabler 2019, Lyon 2015)</p> <p>La qualità delle prove è molto bassa (la qualità è stata abbassata per trasferibilità a causa del setting statunitense, imprecisione della stima e plausibili effetti di confondimento).</p> <p>Le tabelle della qualità delle evidenze sono riportate in Appendice E.</p> | |

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|-------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ● Nessuna incertezza o variabilità importante | <p>Non applicabile.</p> | <p>Il panel ritiene non applicabile questo dominio in quanto l'intervento è potenzialmente salvavita.</p> |

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|--|
| <p>○ È in favore del confronto</p> <p>○ Probabilmente è in favore del confronto</p> <p>○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto</p> <p>● Probabilmente è in favore dell'intervento</p> <p>○ È in favore dell'intervento</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non lo so</p> | <p>Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento come hanno evidenziato i risultati quali: parametri vitali (e.g., ipossiemia, GCS pre-hospital – vedi Tabella 2 Appendice C), skills/esperienza/qualificazione/confort degli operatori, fattori ambientali (vicinanza, impervietà del luogo, condizioni di luce etc.) come evidenzia l'overview di revisioni di sistematiche di Valentin et al, pubblicata nel 2017 (Valentin & Jensen, 2019).</p> | <p>Gli eventi avversi dell'intubazione non eccedono i benefici dell'intervento, se correttamente eseguito.</p> |

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|--|--|
| <p>○ Costi elevati</p> <p>● Costi moderati</p> <p>○ Costi e risparmi irrilevanti</p> <p>○ Risparmi moderati</p> <p>○ Risparmi elevati</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p> | <p>Costi e risorse degli interventi di gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero</p> <p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase, che ha portato ad individuare 12 record relativi al costo-efficacia della gestione delle vie aeree nel setting pre-ospedaliero. Tuttavia, nessuno studio è stato incluso per rispondere al dominio considerato.</p> <p>Contesto Italiano da letteratura grigia registro traumi (Lombardia)</p> <p>Il registro lombardo riporta i seguenti dati: 7.4% pazienti intubati sulla scena (n totale= 4743 pazienti allertati per potenziale trauma grave) di cui il 70% con utilizzo di farmacie 1.8% con maschera laringea. Considerando il costo dell'uscita dell'automedica con personale medico 900.000 euro/anno, il costo 6.660.000 euro.</p> <p>In Italia, i costi di intubazione che sono stato riferiti dal Trauma Center di Niguarda sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kit per laringoscopia (fonte luce, 4 lame intercambiabili): 100-120 € • un tubo cuffiato: 10-15 euro. • considerare il costo orario di un'automedica (Milano: 114 € all'ora) <p>Tali costi sono da rivedersi nelle altre aree e regioni italiane.</p> <p>Contesto internazionale:</p> <p>La linea guida NG39 (NICE, 2016) sul trauma maggiore pubblicata dal NICE nel 2016 riporta i costi e le risorse necessarie per l'applicazione di una intubazione oro-tracheale e/o degli altri strumenti di gestione delle vie aeree in Inghilterra. In Appendice G sono riportate le Tabelle con i relativi costi e le risorse del contesto internazionale.</p> <p>La Linea Guida NICE riporta che "i costi unitari sono stati presentati mostrando che i dispositivi di base per le vie aeree avevano i costi d'intervento più bassi (£ 1,88), i dispositivi sovraglottici avevano un costo basso (£ 5,55) e l'intubazione tracheale assistita da farmaci e l'RSI avevano il costo unitario più alto (£ 34,52). Il differenziale del costo unitario per i dispositivi si espanderà probabilmente una volta aggiunti i</p> | <p>Valutati i costi diretti dell'intubazione pre-ospedaliera da quelli indiretti legati alla disponibilità di un provider in grado di effettuare la manovra (es implementazione di un sistema di emergenza basato su personale sanitario non medico vs medico).</p> <p>Poiché il servizio di emergenza pre-ospedaliero è già fornito di supporto medico al bisogno, si è prestata attenzione ai costi diretti della manovra ed all'ottenimento e mantenimento delle abilità necessarie. Gli effetti downstream degli eventi indesiderati legati alla gestione delle vie aeree non sono stati quantificati.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>costi del personale, in quanto gli interventi più economici richiedono anche una competenza più bassa, mentre RSI e intubazione tracheale assistita da farmaci necessitano di maggiori competenze "... Nel complesso, quando si tiene conto delle implicazioni 'contestuali' legate agli accessi, l'efficacia in termini di costi-efficacia rimane poco chiara. Secondo il gruppo di sviluppo della linea guida (GDG), l'intubazione tracheale con induzione a sequenza rapida (RSI) (se intrapresa da personale competente), tenendo conto degli eventi avversi, assicura un'efficace e sicura ventilazione evitando ulteriori costi aggiuntivi".</p> | |
|--|---|--|

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

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

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate in Inghilterra e pubblicate dalla LG NG39 del NICE. Essendo il contesto inglese differente dal contesto italiano in termini di sistema sanitario nazionale, disponibilità di risorse economiche, la qualità delle prove risente di trasferibilità (indirectness), perciò con limitata applicabilità al contesto italiano.</p> | <p>I dati italiani sono abbastanza consistenti in termini di costi diretti, con la limitazione che provengono da una sola area geografica. Limitandosi ai costi diretti, questo è stato ritenuto fattore non limitante.</p> |

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso | <p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 12 record relativi alla costo-efficacia della gestione delle vie aeree nel setting pre-ospedaliero. Tuttavia, nessuno studio è stato incluso per rispondere al dominio considerato.</p> <p>Perciò, si richiamano le prove che la linea guida NG39 sul trauma maggiore pubblicata dal NICE nel 2016 riporta in termini i costi e risorse necessarie per l'applicazione di una intubazione oro-tracheale e/o degli altri strumenti di gestione delle vie aeree in Inghilterra. La linea guida afferma:</p> <p><i>"Molti dei costi e dei benefici analizzati in ciascuna strategia dipendono; dalla casistica (per esempio, più pazienti necessitano di intubazione a rapida sequenza d'induzione (RSI) sulla scena, minori saranno i tempi di inattività del personale specialista), dalle competenze del personale (per esempio la capacità del personale di gestire clinicamente altri aspetti del trauma insieme alla gestione delle vie aeree) e dalle circostanze locali. Pertanto, l'opzione più vantaggiosa può essere diversa sulla base delle circostanze locali. Praticamente, se per massimizzare il guadagno di salute si mantiene come valore soglia un Qaly £ 20.000, ciò può significare che differenti circostanze locali possono determinare differenti prestazioni sanitarie (con conseguente differente guadagno di salute)" (NICE, 2016)."</i></p> <p>E ancora: <i>"Nel complesso, quando si tiene conto delle implicazioni 'contestuali' legate agli accessi, l'efficacia in termini di costi-efficacia rimane poco chiara. Secondo il gruppo di sviluppo della linea guida (GDG), l'intubazione tracheale con induzione a sequenza rapida (RSI)(se intrapresa da personale competente), nonostante gli eventi avversi, assicura un'efficace e sicura ventilazione evitando ulteriori costi aggiuntivi"</i></p> | |

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so | <p>Non sono stati identificati studi relativi al contesto internazionale e italiano. Nessun impatto.</p> | <p>Il panel ritiene che viste le disuguaglianze della gestione del problema sul territorio nazionale la raccomandazione può aumentare l'equità.</p> |

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Sì ○ Varia ○ Non so | <p>Il numero di interventi avanzati di gestione delle vie aeree nel setting pre-ospedaliero è aumentato in modo statisticamente significativo negli ultimi anni. Una meta-analisi pubblicata nel 2010 riporta un totale di 54,933 tentativi di intubazione. Successivamente, un'altra meta-analisi che ha analizzato il trend tra il 2006 e il 2016 ha identificato un totale di 125,177 tentativi di intubazione. E' probabile che uno dei maggiori fattori che contribuiscono a queste caratteristiche è l'aumento del coinvolgimento dei medici nella gestione delle vie aeree, in particolare in Europa. Questa osservazione scaturisce da altri dati di una meta-analisi che riporta soltanto 127 tentativi di intubazione da medici fino al 2009 comparate con 23738 tentativi fatti da medici tra il 2006 e il 2016. (Crewdson, Lockey, Roislien, Lossius, & Rehn, 2017; Hubble et al., 2010)</p> <p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato ad individuare 246 records relativi alla accettabilità della gestione delle vie aeree nel setting pre-ospedaliero da parte degli stakeholders (es. pazienti/operatori).</p> <p>E' stata identificata una revisione della letteratura che si focalizza sulle priorità nella gestione delle vie aeree riportando il trend negli anni (Crewdson, Rehn, & Lockey, 2018) In questa revisione si analizza l'evidenza contro o a favore l'intervento di intubazione. Sono stati estratti 3 studi che possono dare informazioni rispetto a questo dominio (Lockey et al., 2015; Sise et al., 2009; Stephens, Kahntroff, & Dutton, 2009).</p> <p>È necessaria la gestione avanzata delle vie aeree pre-ospedaliera? Un metodo per valutare se sono effettivamente necessari interventi avanzati sulle vie aeree eseguiti in ambito pre-ospedaliero è valutare se vi sia una necessità insoddisfatta di intubazione pre-ospedaliera. Ciò può essere determinato identificando il numero di pazienti che arrivano in pronto soccorso con indicazioni per intubazione tracheale urgente. Uno studio inglese, che analizza il sistema pre-ospedaliero per pazienti traumatizzati con necessità di intubazione, ha trovato che nonostante la presenza di personale paramedico sull'ambulanza, il 57% dei pazienti presentavano ancora le vie aeree compromesse all'arrivo del medico di trauma team sulla scena (Lockey et al., 2015). Negli Stati Uniti, circa il 10% degli accessi in pronto soccorso per trauma richiede un intervento di gestione avanzata delle vie aeree entro 5 ore dall'arrivo in pronto soccorso; più della metà dei soggetti ha indicazioni di una urgente intubazione a causa dei ridotti livelli di coscienza, ipoventilazione o ipossiemia o vie aeree ostruite (Sise et al., 2009; Stephens et al., 2009).</p> | <p>Il panel ha considerato e discusso l'impatto verosimile della raccomandazione sulle pratiche correnti del personale dell'emergenza pre-ospedaliera e ospedaliera.</p> |

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì ○ Varia ○ Non so | <p>Sono stati identificati tre studi che affrontano argomenti relativi all'applicabilità della gestione delle vie aeree.</p> <p>In particolare, una overview di revisioni sistematiche pubblicata nel 2019 (Valentin & Jensen, 2019) ha analizzato e sintetizzato l'evidenza proveniente da revisioni sistematiche sull'impatto del coinvolgimento di medici nel setting pre-ospedaliero per pazienti con necessità di assistenza critica in acuto. Sono state incluse dieci revisioni sistematiche pubblicate tra il 2009 e il 2017 contenenti 217 studi primari, osservazionali. Le revisioni non presentano risultati contrastanti, sebbene la qualità dell'evidenza è bassa e derivante da soli studi osservazionali. La overview constata che, nei seguenti setting:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Physician-based versus non-physician-based pre-hospital treatment.</i> Il coinvolgimento del medico sulla scena sarebbe correlato ad un aumento della sopravvivenza rispetto alla gestione pre-ospedaliera in senso lato di un professionista non medico nei gruppi di soggetti selezionati (arresto cardiaco, trauma). 2. <i>Prehospital endotracheal intubation by provider group.</i> Quattro revisioni valutavano questo aspetto. L'intubazione tracheale effettuata da medici è associata ad una più alta percentuale di successi rispetto all'intubazione endotracheale effettuata da paramedici. Nei pazienti con trauma cranico, l'intubazione endotracheale effettuata dai paramedici senza competenze specifiche aumenta notevolmente la mortalità. Di seguito, gli estratti dei risultati delle meta-analisi corrispondenti al quesito: <p><i>“L'intubazione endotracheale (ETI) è un intervento complesso, il target di pazienti è eterogeneo e ci sono grandi differenze nel personale e nell'infrastruttura dei servizi medici di emergenza (EMS). Solo in 1 studio, nella meta-analisi considerata, descrive che i pazienti che sono stati sottoposti all'intubazione pre-ospedaliera avevano un accesso ai farmaci d'induzione all'anestesia, ciò riflette la realtà clinica, ma indebolisce il confronto diretto tra intubazione pre-ospedaliera (PHI) ed intubazione in pronto soccorso (EDI). La maggior parte degli studi nella nostra analisi proveniva da servizi medici di emergenza (EMS) americani, in cui il personale sanitario esegue la maggior parte delle intubazioni pre-ospedaliere; ciò differisce dai contesti europei, dove i medici di emergenza e gli anestesisti eseguono la maggior parte delle intubazioni pre-ospedaliere con risultati difforni. Una recente meta-analisi che ha esaminato i tassi di successo delle intubazioni pre-ospedaliere ha riscontrato un tasso di successo della manovra eseguita da personale medico significativamente più elevato (98,8% vs 91,7%, p = 0,003) rispetto a quella eseguita da personale non- medico (Crewdson et al., 2017). I dati della letteratura grigia su AREU (Registro della Lombardia) in Italia hanno evidenziato che l'80% dei medici di emergenza sulla scena sono anestesisti. In un'altra revisione sistematica l'esperienza nell'intubazione endotracheale pre-ospedaliera ha influenzato in modo significativo la mortalità dei pazienti con gravi lesioni cerebrali traumatiche. L'intubazione pre-ospedaliera effettuata da personale non adeguatamente competente, si è associata ad un aumento doppio della probabilità di morte (OR 2,33, IC 95% da 1,61 a 3,38, p <0,001). Al contrario, tale aumento nelle mortalità non è emerso per quelle intubazioni effettuate da personale qualificato e competente (OR 0,75, IC 95% da 0,52 a 1,08, p = 0,126). La regressione ha confermato che l'esperienza è un fattore predittivo significativo di mortalità (p = 0,009) (Bossers et al., 2015). In conclusione, il personale medico effettuata una intubazione a rapida sequenza d'induzione pre-ospedaliera con maggior successo e con un inferiore tasso di eventi avversi (Fouche Pieter, Stein, Simpson, Carlson Jestin e Doi Suhail, 2017)”.</i></p> <p>A sostegno delle evidenze che scaturiscono dalle revisioni sistematiche trovate, nel contesto Italiano, nello specifico nell'area metropolitana di Milano – Brianza, la gestione delle vie aeree sulla scena è gestita principalmente da personale medico (90% di anestesisti).</p> | |

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

| | GIUDIZI | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---|---|--|--------------------------|-------|------------------------|
| PROBLEMA | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| EFFETTI DESIDERABILI | Irrilevanti | Piccoli | Moderati | Grandi | | Varia | Non so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi | Moderati | Piccoli | Irrilevanti | | Varia | Non so |
| QUALITA' DELLE PROVE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| VALORI | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | Nessuna importante incertezza o variabilità | | | |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Non so |
| RISORSE NECESSARIE | Costi elevati | Costi moderati | Costi e risparmi irrilevanti | Risparmi moderati | Grandi risparmi | Varia | Non so |
| QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa | Bassa | Moderata | Alta | | | Nessuno studio incluso |
| COSTO EFFICACIA | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |
| EQUITA' | Riduce l'equità | Probabilmente riduce l'equità | Probabilmente nessun impatto sull'equità | Probabilmente aumenta l'equità | Aumenta l'equità | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | Probabilmente si | Si | | Varia | Non so |

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

| | | | | |
|--|---|---|--|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> |
|--|---|---|--|---|

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Statement: è necessario garantire una adeguata ossigenazione e ventilazione nel paziente con trauma maggiore che necessita di gestione delle vie aeree sulla scena.

5. Nel paziente con trauma incapace di ventilare e mantenere pervie le vie aeree per una adeguata ossigenazione va utilizzata l'intubazione assistita da farmaci (RSI-Rapid Sequence Induction) come manovra definitiva per mettere in sicurezza le vie aeree e garantire ventilazione e ossigenazione [raccomandazione forte a favore, prove di qualità moderata].

6. Se l'intubazione RSI fallisce, utilizzare le manovre di base, cannule oro o naso-faringee e/o dispositivi sovraglottici fino al posizionamento di tubo tracheale o via aerea chirurgica [raccomandazione forte a favore, prove di bassa qualità].

7. Se indicata, eseguire l'intubazione RSI, il prima possibile ed in ogni caso entro 45 minuti dalla chiamata alla centrale operativa, preferibilmente sulla scena [raccomandazione forte a favore, prove di qualità moderata].

Se indicata, eseguire l'intubazione RSI il prima possibile, preferibilmente sulla scena, non superando il numero massimo di tre tentativi. Se l'RSI fallisce:

- Considerare un dispositivo sovraglottico se i riflessi delle vie aeree sono assenti.
- Usare manovre di base per la gestione delle vie aeree e/o dei dispositivi specifici (aspirazione, cannule oro o naso faringee, bag valve /mask) se i riflessi sono presenti o non è possibile il posizionamento di un dispositivo sovraglottico.
- Trasportare il paziente ad un Trauma Center se il tempo di trasporto stimato non è superiore a **45 minuti** a partire dalla chiamata alla centrale operativa
- Trasportare il paziente nel punto di Pronto Soccorso più vicino per una intubazione – RSI se non possibile garantire vie aeree pervie con manovre di base o con dispositivi sovraglottici o se il tempo di trasporto stimato al trauma center sia, in condizioni ottimali, superiore a **45 minuti** a partire dalla chiamata alla centrale operativa.

Giustificazione

Raccomandazione 5: deriva dall'unico RCT disponibile (beneficio probabile della intubazione pre- ospedaliera sulla mortalità a 6 mesi nei casi selezionati, e significativo outcome neurologico più favorevole a 6 mesi – vedi tabella 3, Appendice C, studio Bernard et al. 2010). Inoltre, nell'RCT l'intubazione pre-ospedaliera è eseguita da personale non medico, e quindi, nel contesto italiano dove la manovra è eseguita da personale medico adeguatamente addestrato è ragionevole pensare che l'effetto possa essere maggiormente favorevole). Negli studi osservazionali il rischio di bias legato alla maggiore severità dei pazienti intubati nel pre-ospedaliero ed all'eterogeneità dei fattori di confondimento considerati nei vari studi non può essere eliminato.

I benefici dell'intervento se adeguatamente effettuato e con adeguate skills (disponibili nel contesto italiano) superano di gran lunga i rischi.

Raccomandazione 6: (raccomandazione forte a favore, prove di qualità bassa): vedi metanalisi figura 6, Appendice C.

Raccomandazione 7: raccomandazione forte a favore, prove di qualità moderata (studio di Bernard et al 2010-RCT) (tempi: consistenti con i dati dell'RCT); dispositivi sovraglottici o basici (vedi raccomandazione 6).

I tempi raccomandati sono congrui con quanto dimostrato nell'unico trial disponibile (45 minuti dalla chiamata, tentativo di intubazione o manovre alternative).

Vedi algoritmo.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nessuna.

Considerazioni per l'implementazione

Le raccomandazioni richiedono un adeguato livello di competenze ed un loro continuo aggiornamento.

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Bibliografia

- ATLS. (2013). ATLS Subcommittee. American College of Surgeons' Committee on Trauma, International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *J Trauma Acute Care Surg.*, 74, 1363–1366.
- Bossers, S. M., Schwarte, L. A., Loer, S. A., Twisk, J. W., Boer, C., & Schober, P. (2015). Experience in Prehospital Endotracheal Intubation Significantly Influences Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(10), e0141034. doi:10.1371/journal.pone.0141034
- Crewdson, K., Lockey, D. J., Roislien, J., Lossius, H. M., & Rehn, M. (2017). The success of pre-hospital tracheal intubation by different pre-hospital providers: a systematic literature review and meta-analysis. *Crit Care*, 21(1), 31. doi:10.1186/s13054-017-1603-7
- Crewdson, K., Rehn, M., & Lockey, D. (2018). Airway management in pre-hospital critical care: a review of the evidence for a 'top five' research priority. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 26(1), 89. doi:10.1186/s13049-018-0556-4

- Elmer, J., Brown, F., Martin-Gill, C., & Guyette Francis, X. (2019). Prevalence and Predictors of Post- Intubation Hypotension in Prehospital Trauma Care. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors*, ***, 22, 1-9.
- Fevang, E., Jeppesen, E., Lossius Hans, M., <https://orcid.org/---957X>, I. O., Fevang, E., <https://orcid.org/---957X>, I. O., . . . Lossius Hans, M. (2017). A systematic review and meta-analysis comparing mortality in pre - hospital tracheal intubation to emergency department intubation in trauma patients. *Critical Care*, 21(1), 1364-8535. doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1787-x>
- Fouche Pieter, F., Stein, C., Simpson, P., Carlson Justin, N., & Doi Suhail, A. (2017). Nonphysician Out -of- Hospital Rapid Sequence Intubation Success and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of emergency medicine*, ***, 70(4), 449-459.
- Hubble, M. W., Brown, L., Wilfong, D. A., Hertelendy, A., Benner, R. W., & Richards, M. E. (2010). A meta-analysis of prehospital airway control techniques part I: orotracheal and nasotracheal intubation success rates. *Prehosp Emerg Care*, 14(3), 377-401. doi:10.3109/10903121003790173
- Lecky, F., Bryden, D., Little, R., Tong, N., & Moulton, C. (2008). Emergency intubation for acutely ill and injured patients. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD001429. doi:10.1002/14651858.CD001429.pub2
- Lockey, D. J., Healey, B., Crewdson, K., Chalk, G., Weaver, A. E., & Davies, G. E. (2015). Advanced airway management is necessary in prehospital trauma patients. *Br J Anaesth*, 114(4), 657-662. doi:10.1093/bja/aeu412
- NICE. (2016). NICE guideline [NG39]. Major trauma: assessment and initial management.
- Sise, M. J., Shackford, S. R., Sise, C. B., Sack, D. I., Paci, G. M., Yale, R. S., . . . Peck, K. A. (2009). Early intubation in the management of trauma patients: indications and outcomes in 1,000 consecutive patients. *J Trauma*, 66(1), 32-39; discussion 39-40. doi:10.1097/TA.0b013e318191bb0c
- Stephens, C. T., Kahntroff, S., & Dutton, R. P. (2009). The success of emergency endotracheal intubation in trauma patients: a 10-year experience at a major adult trauma referral center. *Anesth Analg*, 109(3), 866-872. doi:10.1213/ane.0b013e3181ad87b0
- Sunde Geir, A., Sollid Stephen, J. M., Sunde Geir, A., Heltne, J.-K., Sunde Geir, A., Lockey, D., . . . Sunde Geir, A. (2015). Airway management by physician-staffed Helicopter Emergency Medical Services - a prospective, multicentre, observational study of 2,327 patients. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, ***, 23, MC-PMC4528299.
- Valentin, G., & Jensen, L. G. (2019). What is the impact of physicians in prehospital treatment for patients in need of acute critical care? - An overview of reviews. *Int J Technol Assess Health Care*, 35(1), 27-35. doi:10.1017/S0266462318003616

Appendice A – Quesito clinico e strategia di ricerca

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

What is the most clinically effective strategy for managing the airway in patients with major trauma in the pre-hospital setting?

PICO CHARACTERISTICS

| | |
|------------------------|---|
| Population | Children, young people and adults experiencing a traumatic incident, including: <ul style="list-style-type: none"> – people able to be intubated without drugs (GCS=3), – people unable to maintain or protect their own airway (GCS <9, <12 and <15), – people who are able to maintain their own airway, but who need to be intubated for other reasons (for example, people who may lose their airway during transport and people who require ventilatory support for chest or head trauma management, or adequate oxygenation) |
| Interventions | <ul style="list-style-type: none"> – Drug-assisted tracheal intubation – Non-drug assisted tracheal intubation – Rapid sequence induction of anaesthesia (RSI) – Supraglottic devices – Surgical airway/ assisted tracheal placement |
| Comparators | <ul style="list-style-type: none"> – Basic airway adjuncts (including bag-valve mask, naso- and oropharyngeal airway) – No intervention – A comparison of those listed above |
| Outcomes | <p>Critical:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mortality at 48 hours, 30 days/1 month, – Health-related quality of life (Glasgow outcome scale or their functional outcome score; SF-36, functional independence measure (FIM), rehabilitation complexity scale, SF-12, EQ5D) – Brain injury management (oxygenation, control of carbon dioxide levels) – Aspiration events – Failure to intubate or secure airway – Adverse events (hypotension, unrecognised oesophageal intubation) <p>Important:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 year mortality – Patient reported outcomes (psychological wellbeing) |
| Study design | Systematic reviews of RCTs or RCTs or observational studies (cohort studies that use multivariate analysis to adjust for key confounders (injury severity, age, depth of shock, degree of head injury) or were matched at baseline) |
| Exclusion | People with a major trauma resulting from burns. |
| Search strategy | Databases: Medline, Embase, the Cochrane Library Date: 2015-2020 (update NG39) Grey literature Language: English , Italian, French, Spanish, German Study designs: RCTs or Systematic reviews of RCTs, and cohort studies |

Standard major trauma population

Medline search terms

| | |
|----|---|
| 1. | (trauma* or polytrauma*).ti,ab. |
| 2. | ((serious* or severe* or major or life threaten*) adj3 (accident* or injur* or fall*)).ti,ab. |
| 3. | multiple trauma/ |
| 4. | wounds, gunshot/ or wounds, stab/ or accidents, traffic/ or accidental falls/ or blast injuries/ or accidents, aviation/ |
| 5. | ((motor* or motorbike* or vehicle* or road or traffic or car or cars or cycling or bicycle* or automobile* or bike* or head on or pile up) adj3 (accident* or crash* or collision* or smash*)).ti,ab. |
| 6. | (mvas or mva or rtas or rta).ti,ab. |
| 7. | (stabbed or stabbing or stab or gunshot* or gun or gunfire or firearm* or bullet* or knife* or knives or dagger).ti,ab. |
| 8. | or/1-7 |

Embase search terms

| | |
|----|---|
| 1. | (trauma* or polytrauma*).ti,ab. |
| 2. | ((serious* or severe* or major or life threaten*) adj3 (accident* or injur* or fall*)).ti,ab. |
| 3. | multiple trauma/ |
| 4. | gunshot injury/ or stab wound/ or traffic accident/ or falling/ or blast injury/ or aircraft accident/ |
| 5. | ((motor* or motorbike* or vehicle* or road or traffic or car or cars or cycling or bicycle* or automobile* or bike* or head on or pile up) adj3 (accident* or crash* or collision* or smash*)).ti,ab. |
| 6. | (mvas or mva or rtas or rta).ti,ab. |
| 7. | (stabbed or stabbing or stab or gunshot* or gun or gunfire or firearm* or bullet* or knife* or knives or dagger).ti,ab. |
| 8. | or/1-7 |

Cochrane search terms

| | |
|-----|--|
| #1. | MeSH descriptor: [multiple trauma] this term only |
| #2. | (trauma* or polytrauma*):ti,ab |
| #3. | ((serious* or severe* or major) near/3 (accident* or injur* or fall*)):ti,ab |
| #4. | MeSH descriptor: [wounds, gunshot] this term only |
| #5. | MeSH descriptor: [wounds, stab] this term only |
| #6. | MeSH descriptor: [accidents, traffic] this term only |

| | |
|------|--|
| #7. | MeSH descriptor: [accidental falls] this term only |
| #8. | MeSH descriptor: [blast injuries] this term only |
| #9. | MeSH descriptor: [accidents, aviation] this term only |
| #10. | ((motor* or motorbike* or vehicle* or road or traffic or car or cars or cycling or bicycle* or automobile* or bike*) near/3 (accident* or crash* or collision* or smash*)):ti,ab |
| #11. | (mvas or mva or rtas or rta):ti,ab |
| #12. | (stabbed or stabbing or stab or gunshot or gun or gunfire or firearm* or bullet or knife* or knives or dagger or shot):ti,ab |
| #13. | {or #1-#12} |

Cinahl search terms

| | |
|------|---|
| S1. | (trauma* or polytrauma*) |
| S2. | ((serious* or severe* or major or life threaten*) and (accident* or injur* or fall*)) ¹ |
| S3. | (MH "trauma") or (MH "multiple trauma") |
| S4. | (MH "wounds, gunshot") |
| S5. | (MH "wounds, stab") |
| S6. | (MH "accidents, traffic") |
| S7. | (MH "accidental falls") |
| S8. | (MH "blast injuries") |
| S9. | (MH "accidents, aviation") |
| S10. | ((motor* or motorbike* or vehicle* or road or traffic or car or cars or cycling or bicycle* or automobile* or bike* or head on or pile up) and (accident* or crash* or collision* or smash*)) |
| S11. | (mvas or mva or rtas or rta) |
| S12. | (stabbed or stabbing or stab or gunshot* or gun or gunfire or firearm* or bullet* or knife* or knives or dagger) |
| S13. | S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 |

Intervention. Airway management.

Medline search terms

| | |
|----|--|
| 1. | <i>standard trauma population (see F.2.1)</i> |
| 2. | emergency medical services/ or advanced trauma life support care/ or emergency service, hospital/ or triage/ |
| 3. | (prehospital* or pre hospital* or roadside* or road side* or triage* or triaging).ti,ab. |
| 4. | ((accident* or trauma) adj2 (site* or scene* or location*)):ti,ab. |
| 5. | ((outside or out) adj2 hospital).ti,ab. |

| | |
|-----|--|
| 6. | ((in or on) adj2 field).ti,ab. |
| 7. | (ambulance* or helicopter* or paramedic* or emergency medic* or emergency service* or emergency care or first respon*).ti,ab. |
| 8. | (transport* or transfer* or transit or extricat*).ti,ab. |
| 9. | (extract* adj2 (patient* or casual*)).ti,ab. |
| 10. | or/2-9 |
| 11. | airway management/ or intubation, intratracheal/ or laryngeal masks/ |
| 12. | intubat*.ti,ab. |
| 13. | ((emergenc* or manag* or stabili* or drug assist*) adj3 (airway* or ventilat*)).ti,ab. |
| 14. | ((tracheal or endotracheal) adj3 tube*).ti,ab. |
| 15. | (rapid* adj3 sequence* adj3 induction*).ti,ab. |
| 16. | rsi.ti,ab. |
| 17. | ((supralaryngeal or supraglottic or supra glottic or laryngeal or guedel or oropharyngeal or nasopharyngeal or oesophageal or esophageal or perilaryngeal or pharyngeal) adj3 (airway* or device* or mask* or tube* or sealer* or ventilat*)).ti,ab. |
| 18. | (igel or proseal or combitube or preshaped sealers or king lt-d or king lts-d or king lad or king lt).ti,ab. |
| 19. | (surgical adj3 (airway* or ventilat*)).ti,ab. |
| 20. | (cricothyrot* or cricothyroidot* or thyrocricot* or inferior laryngot* or intercricothyro* or coniot*).ti,ab. |
| 21. | or/11-20 |
| 22. | 1 and 10 and 21 |

Embase search terms

| | |
|-----|---|
| 1. | <i>standard trauma population (see F.2.1)</i> |
| 2. | emergency care/ or emergency health service/ or rescue personnel/ or emergency patient/ or emergency treatment/ |
| 3. | (prehospital* or pre hospital* or roadside* or road side* or triage* or triaging).ti,ab. |
| 4. | ((accident* or trauma) adj2 (site* or scene* or location*)).ti,ab. |
| 5. | ((outside or out) adj2 hospital).ti,ab. |
| 6. | ((in or on) adj2 field).ti,ab. |
| 7. | (ambulance* or helicopter* or paramedic* or emergency medic* or emergency service* or emergency care or first respon*).ti,ab. |
| 8. | (transport* or transfer* or transit or extricat*).ti,ab. |
| 9. | (extract* adj2 (patient* or casual*)).ti,ab. |
| 10. | or/2-9 |
| 11. | respiration control/ or intubation/ or exp respiratory tract intubation/ or laryngeal mask/ or tracheotomy/ |

| | |
|-----|--|
| 12. | intubat*.ti,ab. |
| 13. | ((emergenc* or manag* or stabili* or drug assist*) adj3 (airway* or ventilat*)).ti,ab. |
| 14. | ((tracheal or endotracheal) adj3 tube*).ti,ab. |
| 15. | (rapid* adj3 sequence* adj3 induction*).ti,ab. |
| 16. | rsi.ti,ab. |
| 17. | ((supralaryngeal or supraglottic or supra glottic or laryngeal or guedel or oropharyngeal or nasopharyngeal or oesophageal or esophageal or perilaryngeal or pharyngeal) adj3 (airway* or device* or mask* or tube* or sealer* or ventilat*)).ti,ab. |
| 18. | (igel or proseal or combitube or preshaped sealers or king lt-d or king lts-d or king lad or king lt).ti,ab. |
| 19. | (surgical adj3 (airway* or ventilat*)).ti,ab. |
| 20. | (cricothyrot* or cricothyroidot* or thyrocricot* or inferior laryngot* or intercricothyro* or coniot*).ti,ab. |
| 21. | or/11-20 |
| 22. | 1 and 10 and 21 |

Cochrane search terms

| | |
|------|--|
| #1. | <i>standard trauma population (see F.2.1)</i> |
| #2. | MeSH descriptor: [emergency medical services] this term only |
| #3. | MeSH descriptor: [advanced trauma life support care] this term only |
| #4. | MeSH descriptor: [emergency service, hospital] this term only |
| #5. | MeSH descriptor: [triage] this term only |
| #6. | (prehospital* or pre hospital* or roadside* or road side* or triage* or triaging):ti,ab |
| #7. | ((accident* or trauma) near/2 (site* or scene* or location*)):ti,ab |
| #8. | ((outside or out) near/2 hospital):ti,ab |
| #9. | ((in or on) near/2 field):ti,ab |
| #10. | (ambulance* or helicopter* or paramedic* or emergency medic* or emergency service* or emergency care or first respon*):ti,ab |
| #11. | (transport* or transfer* or transit or extricat*):ti,ab |
| #12. | (extract* near/2 (patient* or casual*)):ti,ab |
| #13. | {or #2-12} |
| #14. | MeSH descriptor: [airway management] this term only |
| #15. | MeSH descriptor: [intubation, intratracheal] this term only |
| #16. | MeSH descriptor: [laryngeal masks] this term only |
| #17. | intubat*.ti,ab |
| #18. | ((emergenc* or manag* or stabili* or drug assist*) near/3 (airway* or ventilat*)):ti,ab |
| #19. | ((tracheal or endotracheal) near/3 tube*):ti,ab |

| | |
|------|---|
| #20. | (rapid* near/3 sequence* near/3 induction*):ti,ab |
| #21. | rsi:ti,ab |
| #22. | ((supralaryngeal or supraglottic or supra glottic or laryngeal or guedel or oropharyngeal or nasopharyngeal or oesophageal or esophageal or perilaryngeal or pharyngeal) near/3 (airway* or device* or mask* or tube* or sealer* or ventilat*)):ti,ab |
| #23. | (igel or proseal or combitube or preshaped sealers or king lt-d or king lts-d or king lad or king lt):ti,ab |
| #24. | (surgical near/3 (airway* or ventilat*)):ti,ab |
| #25. | (cricothyrot* or cricothyroidot* or thyrocricot* or inferior laryngot* or intercricothyro* or coniot*):ti,ab |
| #26. | {or #14-#25} |
| #27. | #1 and #13 and #26 |

Filters

Systematic review (SR) search terms

Medline search terms

| | |
|-----|--|
| 1. | meta-analysis/ |
| 2. | meta-analysis as topic/ |
| 3. | (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab. |
| 4. | ((systematic* or evidence*) adj3 (review* or overview*)):ti,ab. |
| 5. | (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab. |
| 6. | (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab. |
| 7. | (search* adj4 literature).ab. |
| 8. | (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab. |
| 9. | cochrane.jw. |
| 10. | ((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab. |
| 11. | or/1-10 |

Embase search terms

| | |
|----|--|
| 1. | systematic review/ |
| 2. | meta-analysis/ |
| 3. | (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab. |
| 4. | ((systematic or evidence) adj3 (review* or overview*)):ti,ab. |
| 5. | (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab. |

| | |
|-----|--|
| 6. | (search strategy or search criteria or systematic search or study selection or data extraction).ab. |
| 7. | (search* adj4 literature).ab. |
| 8. | (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab. |
| 9. | ((pool* or combined) adj2 (data or trials or studies or results)).ab. |
| 10. | cochrane.jw. |
| 11. | ((multiple treatment* or indirect or mixed) adj2 comparison*).ti,ab. |
| 12. | or/1-11 |

Randomised controlled trials (RCTs) search terms

Medline search terms

| | |
|----|---------------------------------|
| 1. | randomized controlled trial.pt. |
| 2. | controlled clinical trial.pt. |
| 3. | randomi#ed.ab. |
| 4. | placebo.ab. |
| 5. | randomly.ab. |
| 6. | clinical trials as topic.sh. |
| 7. | trial.ti. |
| 8. | or/1-7 |

Embase search terms

| | |
|-----|--|
| 1. | random*.ti,ab. |
| 2. | factorial*.ti,ab. |
| 3. | (crossover* or cross over*).ti,ab. |
| 4. | ((doubl* or singl*) adj blind*).ti,ab. |
| 5. | (assign* or allocat* or volunteer* or placebo*).ti,ab. |
| 6. | crossover procedure/ |
| 7. | double blind procedure/ |
| 8. | single blind procedure/ |
| 9. | randomized controlled trial/ |
| 10. | or/1-9 |

Observational studies (OBS) search terms

Medline search terms

| | |
|----|---|
| 1. | epidemiologic studies/ |
| 2. | exp case control studies/ |
| 3. | exp cohort studies/ |
| 4. | cross-sectional studies/ |
| 5. | case control.ti,ab. |
| 6. | (cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab. |
| 7. | ((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab. |
| 8. | ((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab. |
| 9. | or/1-8 |

Embase search terms

| | |
|-----|---|
| 1. | clinical study/ |
| 2. | exp case control study/ |
| 3. | family study/ |
| 4. | longitudinal study/ |
| 5. | retrospective study/ |
| 6. | prospective study/ |
| 7. | cross-sectional study/ |
| 8. | cohort analysis/ |
| 9. | follow-up/ |
| 10. | cohort*.ti,ab. |
| 11. | 9 and 10 |
| 12. | case control.ti,ab. |
| 13. | (cohort adj (study or studies or analys*)).ti,ab. |
| 14. | ((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ti,ab. |
| 15. | ((longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional) and (study or studies or review or analys* or cohort*)).ti,ab. |
| 16. | or/1-8,11-15 |

Excluded study designs and publication types

The following study designs and publication types were removed from retrieved results using the NOT operator.

Medline search terms

| | |
|-----|--|
| 1. | letter/ |
| 2. | editorial/ |
| 3. | news/ |
| 4. | exp historical article/ |
| 5. | anecdotes as topic/ |
| 6. | comment/ |
| 7. | case report/ |
| 8. | (letter or comment*).ti. |
| 9. | or/1-8 |
| 10. | randomized controlled trial/ or random*.ti,ab. |
| 11. | 9 not 10 |
| 12. | animals/ not humans/ |
| 13. | exp animals, laboratory/ |
| 14. | exp animal experimentation/ |
| 15. | exp models, animal/ |
| 16. | exp rodentia/ |
| 17. | (rat or rats or mouse or mice).ti. |
| 18. | or/11-17 |

Embase search terms

| | |
|-----|--|
| 1. | letter.pt. or letter/ |
| 2. | note.pt. |
| 3. | editorial.pt. |
| 4. | case report/ or case study/ |
| 5. | (letter or comment*).ti. |
| 6. | or/1-5 |
| 7. | randomized controlled trial/ or random*.ti,ab. |
| 8. | 6 not 7 |
| 9. | animal/ not human/ |
| 10. | nonhuman/ |
| 11. | exp animal experiment/ |
| 12. | exp experimental animal/ |
| 13. | animal model/ |

| | |
|-----|------------------------------------|
| 14. | exp rodent/ |
| 15. | (rat or rats or mouse or mice).ti. |
| 16. | or/8-15 |

CINAHL search terms

| | |
|-----|--|
| S1. | PT anecdote or PT audiovisual or PT bibliography or PT biography or PT book or PT book review or PT brief item or PT cartoon or PT commentary or PT computer program or PT editorial or PT games or PT glossary or PT historical material or PT interview or PT letter or PT listservs or PT masters thesis or PT obituary or PT pamphlet or PT pamphlet chapter or PT pictorial or PT poetry or PT proceedings or PT "questions and answers" or PT response or PT software or PT teaching materials or PT website |
|-----|--|

Appendice B -Caratteristiche degli studi inclusi ed elenco degli studi esclusi con motivazione.

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

Caratteristiche degli studi inclusi

| Study | Bernard 2010 |
|--|---|
| Study type | Randomized Controlled Trial |
| Number of studies/ number of participants | Traumatic Brain Injury 312: 160 in Group 1, 152 in Group 2 |
| Countries and Settings | Australia |
| Funding | The National Health and Medical Research Council of Australia and the Victorian Transport Accident Commission. Monash University School of Public Health and Preventive Medicine |
| Duration of study | 2004 to 2008 |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %): Group 1: 120 (75), Group 2: 117 (77). Age (mean, standard deviation): Group 1: 40.0 ± 22, Group 2: 41.4 ± 23; Ethnicity: Not reported |
| Patient characteristics | Traumatic brain injury with evidence of head trauma, Glasgow Coma Score ≤9, age ≥15 years, and intact airway reflexes. |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (the majority of patients received RSI drug assisted) Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department. |
| Outcomes | Mortality at Discharge destination from ED and at 6 Months After Injury Hospital Length of stay ICU length of stay ICU admission Adverse events Disability/Functional Impairments/Good neurologic outcome (GOSe 5–8) |

| Study | Bandinelli 2018 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Traumatic Brain Injury 283: 191 group 1 and 91 in group 2 |
| Countries and Settings | Australia |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 2009 to 2011 |
| Age, gender, ethnicity | (M:F): 3:4; Age (median, IQR): Group 1: 34 (18–88) Group 2: 33 (18–85); Ethnicity: Not reported |
| Patient characteristics | All adult trauma patients: prehospital GCS below nine and AIS H/N above two. |
| Intervention | Group 1. RSI protocol Group 2. No RSI Protocol |
| Outcomes | Successful prehospital endotracheal intubation (PETI) Hypotension Saturation Mortality GCS ICU Length of stay |

| Study | Chou 2016 |
|---|---|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Haemorrhagic Shock requiring massive transfusion 552 patients (Group 1: 63; Group 2: 489) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 2012 to 2014 |
| Age, gender, ethnicity | M: Group 1: 55 (87.3), Group 2: 403 (82.4); Age median (range): Group 1: 29 (21 to 49); Group 2: 35 (24 to 51); Ethnicity: Not reported |
| Patient characteristics | Hemorrhagic shock was defined by the need for massive transfusion of six or more units of packed red blood cells (PRBCs) within 24 hours of hospital admission. Group 1: ISS median (IQR) 41.0 (27.0 -50.0); Group 2: 29.0 (20.0 - 41.0) |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention - endotracheal tube insertion, laryngeal tube insertion, or surgical airway placement/cricothyroidotomy) Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department. |
| Outcomes | Mortality ICU Length of stay Hospital Length of stay Length of ventilation |

| Study | Gabler 2019 |
|---|---|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | All Trauma 1697 patients (Group 1: 762; Group 2: 935) |
| Countries and Settings | Germany |
| Funding | No funding |
| Duration of study | 2008 to 2012 |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %): Group 1: 551 (72.3%); Group 2: 711 (76.0%); Age: Group 1: Mean age 46 ± 20;47; Group 2: 43 ± 21; Ethnicity: Not reported |
| Patient characteristics | All trauma patients. Group 1: ISS (points; mean ± SD; median) 27 ± 13; Group 2: ISS 26 ± 13;. |
| Intervention | Group 1. RSI drug assisted (etomidate) Group 2. RSI drug assisted (other than etomidate) |
| Outcomes | Mortality ICU Length of stay Hospital Length of stay Organ failure (multiple organ failure) Adverse events (sepsi) Length of ventilation |

| Study | Haltmeier 2016 |
|---|---|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Trauma 27414 patients (Group 1: 8139; Group 2: 8139) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 2008 to 2012 |
| Age, gender, ethnicity | (M:F) Group 1: 6133/2006 (75.4%/24.6%), Group 2: 6133/2006 (75.4%/24.6%); Age: median (IQR) Group 1: 42.0 (35.0), Group 2 42.0 (35.0); Ethnicity: Not reported |
| Patient characteristics | Patients with isolated severe blunt TBI and a GCS \leq 8. Isolated TBI was defined as an AIS head score \geq 3 and an AIS chest and abdomen score $<$ 3. |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention - Endotracheal prehospital intubation). Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department.(Not endotracheal prehospital intubation) |
| Outcomes | Hypotension Saturation Mortality GCS ICU Length of stay Hospital Length of stay Length of ventilation |

| Study | Denninghoff 2017 |
|---|--|
| Study type | secondary analysis with a selected cohort from a clinical trial (PROTECT III) |
| Number of studies (number of participants) | Traumatic Brain Injury 882 patients (Group 1: 349; Group 2: 553) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | Not reported (referred to clinical trial PROTECT III) |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %) Group 1: 264 (75.6), Group 2: 386 (72.4); Age: median (range) Group 1: 36 (17 – 85) Group 2: 35 (17 – 94); Ethnicity: Group 1: Black (6%), Hispanics (13.2%) and non-hispanics, Group 2: Black (21.2%), Hispanics (14.8%) and non-hispanics |
| Patient characteristics | Adults with severe, moderate-to-severe, or moderate TBI due to blunt mechanism of trauma, with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 4 to 12. |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention). Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department. |
| Outcomes | Mortality Disability/Functional Impairments/Good neurologic outcome (GOSe 5–8) |

| Study | Kempema 2015 |
|---|---|
| Study type | Retrospective cohort study (Medical records) |
| Number of studies (number of participants) | Blunt trauma 162 patients (Group 1: 88; Group 2: 74) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | No funding |
| Duration of study | 2006 - 2014 |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %) Group 1: 55 (62.5), Group 2: 55 (74.3); Age: median (range) Group 1: 38 (24-54) Group 2: 37 (25-56); Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | All blunt trauma patients with Glasgow Coma Scale (GCS) score less than or equal to 8 |
| Intervention | Group 1. Endotracheal intubation (rapid sequence induction (RSI) is available in some, but not all of the systems) Group 2. Extraglottic airway device |
| Outcomes | Mortality ICU Length of stay Hospital Length of stay Adverse events (cardiac arrest) Length of ventilation |

| Study | Lyon 2015 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Medical records) |
| Number of studies (number of participants) | Trauma 261 patients (Group 1: 116; Group 2: 145) |
| Countries and Settings | UK - prehospital military setting |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | Group 1: 2007 to 2008; Group 2: 2012 to 2013. |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %) Group 1: 86 (74), Group 2: 102 (70); Age: median (range) Group 1: 39 (2 to 99), Group 2: 45 (3 to 83) Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | All trauma patients. Injury severity score median (range): Group 1: 22 (13 to 34) Group 2: 26 (20 to 38) |
| Intervention | Group 1. RSI drug assisted (etomidate and suxamethonium) Group 2. RSI drug assisted (fentanyl, ketamine and rocuronium) |
| Outcomes | Mortality Hospital Length of stay |

| Study | Schauer 2018 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma register) |
| Number of studies (number of participants) | Trauma pediatric population 802 patients (Group 1: 211; Group 2: 591) |
| Countries and Settings | USA - prehospital military setting (Iraq and Afghanistan) |
| Funding | No funding |
| Duration of study | 2007 to 2016 |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %) Group 1: 160 (75.9), Group 2: 453 (76.7); Age: 1 year, Group 1: 1.4% (3), Group 2: 2.0% (12); 1–4 years: Group 1: 14.7% (31), Group 2: 21.5% (127); 5–9 years: Group 1: 26.1% (55), Group 2: 34.9% (206); 10–14 years: Group 1: 45.0% (95), Group 2: 28.6% (169). Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | Pediatric trauma patients |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention). Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department. |
| Outcomes | Mortality ICU Length of stay Hospital length of stay Length of ventilation |

| Study | Al-thani 2014 |
|---|---|
| Study type | Retrospective cohort study (Medical records) |
| Number of studies (number of participants) | All intubated trauma patients between 2010 and 2011 570 intubated patients; 482 patients (239 in group 1 and 243 in group 2) |
| Countries and Settings | Qatar |
| Funding | Nil |
| Duration of study | 2010 to 2011 |
| Age, gender, ethnicity | M (%) Group 1: 95% M; Gorup 2: 95% M; Age: Mean age of 32 ± 14.6 years; Ethnicity: Not reported |
| Patient characteristics | Any traumatic injury that required intubation [i.e. low Glasgow coma scale (GCS), and desaturation]. The mean injury severity scoring was 22 ± 11. |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention). Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department. All the intubation procedures were performed using RSI and oral endotracheal tubes. |
| Outcomes | Mortality Hospital Length of stay ICU Length of stay Ventilation days |

| Study | Bukur 2011 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Traumatic brain injury 2366 (Group 1: 61 and Group 2: 2305) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 2005 to 2009 |
| Age, gender, ethnicity | M (%) Group 1: 82%, Group 2: 76.3%; Age: mean (standard deviation) Group 1: 35.9 (18.2), Group 2: 38.1 (24.2) Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | all patients presenting with isolated moderate to severe TBI (head AIS \geq 3, all other AIS < 3) |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention). Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department. |
| Outcomes | Mortality Adverse events |

| Study | Davis 2005 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Moderate to severe traumatic brain injurt 4247 patients (Group 1: 2414 and Group 2: 1833) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 1987 to 2003 |
| Age, gender, ethnicity | M (%) not reported; Age: Not reported; Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | all patients in the registry with a Head/Neck AIS score of 3 or greater; patients in whom the Head/Neck AIS value is defined by a neck injury are excluded |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention - 18.1% endotracheal, 0.2% nasotracheal, 0.6% Combitube, and 0.4% cricothyrotomy) Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department. |
| Outcomes | Mortality |

| Study | Eckstein 2000 |
|---|---|
| Study type | Retrospective cohort study (Medical Records) |
| Number of studies (number of participants) | Trauma 496 patients (Group 1:93 and Group 2:403) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 1993 to 1995 |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %) Group 1: 342 (85%), Group 2: 84 (90%); Age: median (range) Group 1: 28 (0 - 91), Group 2: 29 (12 - 74) Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | All trauma patients. ISS median (range): Group 1: 25 (1 – 75), Group 2: 26 (1 – 75) |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention) (Bag valve mask) Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department (endotracheal intubation) |
| Outcomes | Mortality |

| Study | Irvin 2010 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Trauma 10948 patients (Group 1:2491 and Group 2:8457) |
| Countries and Settings | USA and Portorico |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 2000 to 2005 |
| Age, gender, ethnicity | M (%) not reported; Age: mean (standard deviation) Group 1: 37.9 ±20.8, Group 2: 37.7 ±20.0; Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | All trauma patients. ISS mean (sd) Group 1: 31.5 ± 16.2, Group 2: 24.2 ±16.0 |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention) Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department |
| Outcomes | Mortality |

| Study | Shafi 2000 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Trauma 8186 patients (Group 1:1185 and Group 2:7601) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Not reported |
| Duration of study | 1994 to 2001 |
| Age, gender, ethnicity | M (%) Group 1: 77%, Group 2: 73%; Age: mean (standard deviation) Group 1: 37 (0.7), Group 2: 35 (0.2) Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | All trauma patients with Glasgow Coma Scale (GCS) of 8 or less, injury severity score of 16 or more. |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention) Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department |
| Outcomes | Mortality/survival Hospital length of stay Adverse events |

| Study | Wang 2004 |
|---|--|
| Study type | Retrospective cohort study (Trauma Register) |
| Number of studies (number of participants) | Trauma Brain Injury 4098 patients (Group 1:1797 and Group 2:2301) |
| Countries and Settings | USA |
| Funding | Mary Ann Spott, MPA, MSIS, Pennsylvania Trauma Systems Foundation |
| Duration of study | 2000 to 2002 |
| Age, gender, ethnicity | M (n, %) Group 1: 1,324 (73.7), Group 2: 1,725 (75.0); Age: There were higher proportions of patients aged 18 to 30 years and 31 to 40 years in the out-of hospital endotracheal intubation group. Ethnicity: not reported |
| Patient characteristics | Severe traumatic brain injury: adult patients with head/neck Abbreviated Injury Scale score of 3 or greater |
| Intervention | Group 1. Intubation was carried on location of injury on the scene (Pre hospital intervention- Combitube [esophageal-tracheal twin-lumen airway device; Kendall-Sheridan Catheter Corporation, Argyle, NY], cricothyroidotomy) Group 2. Intubation was carried on arrival to the Emergency Department |
| Outcomes | Mortality Disability/Functional Impairments |

Elenco degli studi esclusi con motivazione

| ID | REFERENCES | REASON OF EXCLUSION |
|----|--|---------------------|
| 1 | Subramanian, A., Garcia-Marcinkiewicz, A. G., Brown, D. R., Brown, M. J., & Diedrich, D. A. (2015). Definitive airway management of patients presenting with a pre-hospital inserted King LT(S)-D™ laryngeal tube airway: a historical cohort study. <i>Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie</i> , 63(3), 275–282. doi:10.1007/s12630-015-0493-x | POPULATION |
| 2 | Garner 2013. The study protocol for the Head Injury Retrieval Trial (HIRT): a single centre randomised controlled trial of physician prehospital management of severe blunt head injury compared with management by paramedics | STUDY DESIGN |
| 3 | Continuous Positive Airway Pressure for the treatment of severe respiratory distress in the pre-hospital setting B. http www who int trialssearch Trial.aspx TrialID Actrn | STUDY DESIGN |
| 4 | Alstrom, H.B., Pedersen, N.E. & Moller, A.M. Clinical findings leading to pre - hospital intubation. <i>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</i> 59, 21-22. | STUDY DESIGN |
| 5 | Alstrom, H.B., Pedersen, N.E. & Moller, A.M. Pre - hospital interventions and on-scene time. <i>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</i> 59, 21. | STUDY DESIGN |
| 6 | Anderson, K.L., Bloom, A.D., Mora, A.G., et al. Cardiopulmonary resuscitation for trauma patients in the combat theater: An assessment for survivors. <i>Annals of Emergency Medicine</i> 66, S110-S111. | OUT OF SCOPE |
| 7 | Arumugam Suresh, K., Mudali, I., Str, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients: A descriptive analysis. <i>World journal of emergency medicine</i> , *** 9, 203-210 (2018). | OUT OF SCOPE |
| 8 | Barnhart, B.J., Perez, O., Hu, C., et al. Prehospital oxygen delivery method and nasal cannula end-tidal CO2 patterns in non- intubated major traumatic brain injury patients. <i>Circulation</i> 136, 2017-2013 (2017). | STUDY DESIGN |
| 9 | Baekgaard, J.S., Eskesen, T.G., Ottosen, C.I., et al. Ketamine for rapid sequence intubation in trauma patients. <i>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</i> 63, e30. | STUDY DESIGN |
| 10 | Driven, et al. Effect of Use of a Bougie vs Endotracheal Tube Stylet on First-Attempt Intubation Success Among Patients With Difficult Airways Undergoing Emergency Intubation: a, R.omized Clinical Trial, B. <i>Jama</i> | SETTING (ED) |

| | | |
|----|---|--------------|
| 11 | Arulkumaran, N., Lowe, J., Ions, R., Ruano, M.M. & Dunser, M. Video laryngoscopy versus direct laryngoscopy for emergency orotracheal intubation outside the operating room - A systematic review and meta-analysis. <i>Critical Care</i> 22, 174 (2018). | POPULATION |
| 12 | Bernhard, M., Gries, A., Ramshorn-Zimmer, A., et al. Insertion Success of the Laryngeal Tube in Emergency Airway Management. <i>BioMed research international</i> , *** 2016, MC-PMC5013225 (2016). | POPULATION |
| 13 | Bigham, M., Schwartz, H., Gothard, M., Gothard, M. & Parrish, P. Tracheal intubation in critical care transport : Global consensus quality metric performance. <i>Critical Care Medicine</i> 44, 310. | POPULATION |
| 14 | Blackburn Megan, B., April Michael, D., Brown Derek, J., et al. Prehospital airway procedures performed in trauma patients by ground forces in Afghanistan. <i>The journal of trauma and acute care surgery</i> , *** 85, S154-S160 (2163). | OUT OF SCOPE |
| 15 | Burns, B., Habig, K., Ware, S., ra & Eason, H. Difficult Intubation Factors in Prehospital Rapid Sequence Intubation by an Australian Helicopter Emergency Medical Service. <i>Air medical journal</i> , *** 35, 28-32 (2016). | OUT OF SCOPE |
| 16 | Butcher, A., Hafner Jr, J.W., Khan, I., Wang, H., Cox, K. & Price, B. Effectiveness of two rescue airway devices for difficult intubations in a helicopter emergency medical service setting. <i>Annals of Emergency Medicine</i> 66, S11. | POPULATION |
| 17 | Groombridge 2016. Assessment of Common Preoxygenation Strategies Outside of the Operating Room Environment B. <i>Academic emergency medicine</i> | POPULATION |
| 18 | Caruana, E., Chevret, S., Caruana, E., Pirracchio, R., Pirracchio, R. & Pirracchio, R. Effect of cricoid pressure on laryngeal view during prehospital tracheal intubation : a propensity-based analysis. <i>Emergency medicine journal : EMJ</i> , *** 34, 132-137 (2017). | POPULATION |
| 19 | Caruana, E., Duchateau, F.-X., Cornaglia, C., Devaud, M.-L. & Pirracchio, R. Tracheal intubation related complications in the prehospital setting. <i>Emergency medicine journal : EMJ</i> , *** 32, 882-887 (2015). | POPULATION |
| 20 | Chesters, A., Davies, G. & Wilson, A. Four years of pre - hospital simple thoracostomy performed by a physician-paramedic helicopter emergency medical service team: A description and review of practice. <i>Trauma (United Kingdom)</i> 18, 124-128. | INTERVENTION |
| 21 | Sequential therapy effects of HFNC on Patients with Thoracic Trauma combined with ARDS From Weaning: a prospective single-centered randomized controled study: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023296 | STUDY DESIGN |
| 22 | Choffat 2019. Effect of pre - hospital intubation in patients with severe traumatic brain injury on outcome: A prospective cohort study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 8, 2077-0383 (2019). | STUDY DESIGN |
| 23 | Cretallaz, P., Mermillod-Blondin, R., Richard, J.-C. & Savary, D. Analysis of invasive mechanical ventilation as managed by French pre - hospital emergency physicians. <i>Annals of Intensive Care</i> 7, 25-26. | STUDY DESIGN |

| | | |
|----|--|----------------------------|
| 24 | Crewdson, K., Lockey, D., Crewdson, K. & Lockey, D. Advanced airway management for pre - hospital trauma patients. <i>Trauma (United Kingdom)</i> 18, 111-118. | STUDY DESIGN |
| 25 | Curry, B.W., Ward, S., Hart, K., Lindsell, C.J. & McMullan, J. The effect of mechanical ventilation of TBI patients in the prehospital setting. <i>Academic Emergency Medicine</i> 23, S88-S89. | STUDY DESIGN |
| 26 | Simmons, Nmba vs sedation-only facilitated emergent intubation impacts on post- E. T. I. hypotension mortality, B. <i>Critical care medicine</i> | POPULATION |
| 27 | Steinmann, Comparison of airway management techniques for different access in a simulated motor vehicle entrapment scenario B. <i>European journal of emergency medicine</i> | STUDY SIMULATION |
| 28 | Delorenzo, A., St Clair, T., Andrew, E., Bernard, S., Smith, K. & https://orcid.org , I.O. Prehospital Rapid Sequence Intubation by Intensive Care Flight Paramedics. <i>Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors</i> , *** 22, 595-601 (2018). | STUDY DESIGN |
| 29 | Delorenzo, A., St Clair, T., Smith, K., et al. Characteristics of patients undergoing prehospital rapid sequence intubation by intensive care flight paramedics in Victoria, Australia. <i>BMJ Open</i> 7, A13. | referred to delorenzo 2018 |
| 30 | Slon 2014. Emergency Resuscitation of Patients Enrolled in the U. S. Diaspirin Cross-linked Hemoglobin Clinical Efficacy Trial | OUT OF SCOPE |
| 31 | Escobar, A.M.R., Avila, M., Echeverry, R., et al. Cost-effectiveness of pre - hospital intubation in severe TBI patients in Colombia. <i>Brain Injury</i> 30, 748-749 (2016). | STUDY DESIGN |
| 32 | Everhart, K.K., Venticinqu, S.G. & Joffe, A.M. Video Versus Direct Laryngoscopy for Initial Trauma Airway Management: Is There a Winner? <i>Current Anesthesiology Reports</i> 8, 78-85. | STUDY DESIGN |
| 33 | Gaither, J. B., Stolz, U., Ennis, J., Moiser, J., & Sakles, J. C. (2015). Association Between Difficult Airway Predictors and Failed Prehospital Endotracheal Intubation. <i>Air Medical Journal</i> , 34(6), 343–347. doi:10.1016/j.amj.2015.06.001 | OUT OF SCOPE |
| 34 | Gamberini, L., Giugni, A., Ranieri, S., Meconi, T., Coniglio, C., Gordini, G., & Bardi, T. (2019). Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Severe Traumatic Brain Injury: is There a Relationship with Prehospital Airway Management? <i>The Journal of Emergency Medicine</i> . doi:10.1016/j.jemermed.2019.02.005 | STUDY DESIGN |
| 35 | Green, R.M., Fergusson, D.A., Turgeon, A.F., et al. Emergent endotracheal intubation : Medications and device choices by Canadian resuscitation physicians. <i>Canadian Journal of Emergency Medicine</i> 17, S65-S66. | STUDY DESIGN |
| 36 | Guo, Y. & Li, R. The effect of pre - hospital intubation on prognosis in infants, children and adolescents with severe traumatic brain injury : A protocol of systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> , *** 98, 1536-5964 (2019). | STUDY DESIGN |

| | | |
|----|---|--------------|
| 37 | Hafner John, W., Perkins Blake, W., Korosac Joshua, D., Bucher Alayna, K., Aldag Jean, C. & Cox Kelly, L. Intubation Performance of Advanced Airway Devices in a Helicopter Emergency Medical Service Setting. Air medical journal, *** 35, 132-137 (2016). | OUT OF SCOPE |
| 38 | Haltmeier, T.D., Benjamin, E.R., Siboni, S., Dilektasli, E., Inaba, K. & Demetriades, D. Prehospital intubation for isolated severe blunt traumatic brain injury : Worse outcomes and higher mortality. Journal of the American College of Surgeons 221, S97. | STUDY DESIGN |
| 39 | Hansen, M.L., Lambert, W., Guise, J.-M., Warden, C., Mann, N.C. & Wang, H. Out -of- hospital pediatric airway management in the United States. Academic Emergency Medicine 22, S41. | POPULATION |
| 40 | Hansen, M.L., Le, N., Lin, A., Daya, M.R., Wang, H. & Rosen, T. A prospective observational study of airway management in pediatric out -of- hospital cardiac arrest. Academic Emergency Medicine 26, S137. | POPULATION |
| 41 | Haske, D.M.M.B.A., https://orcid.org , I.O., Haske, D.M.M.B.A., Schempf, B., Niederberger, C. & Gaier, G. I-gel as alternative airway tool for difficult airway in severely injured patients. American Journal of Emergency Medicine 34, 340e341-340e344. | STUDY DESIGN |
| 42 | WANG 2016 Design implementation of the Resuscitation Outcomes Consortium Pragmatic Airway Resuscitation Trial | STUDY DESIGN |
| 43 | High, K., Brywczyński, J. & Han Jin, H. Cricothyrotomy in Helicopter Emergency Medical Service Transport. Air medical journal, *** 37, 51-53 (2018). | STUDY DESIGN |
| 44 | Hsu, Shu-Hsien. Prehospital endotracheal intubation increases survival of patients with out of hospital cardiac arrest. Circulation 134, 2016-2016 (2016). | POPULATION |
| 45 | Ismail, S., Samad, K., Raza, A., et al. Prehospital Airway Management in Emergency and Trauma Patients: A Cross-sectional Study of Ambulance Service Providers and Staff in a Low- and Middle-income Country. Prehospital and disaster medicine, *** 30, 606-612 (2015). | OUT OF SCOPE |
| 46 | Airway management in out of hospital cardiac arrest patients B. http://www.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=Isrctn | POPULATION |
| 47 | Early cryoprecipitate in major trauma haemorrhage Cryostat- B. http://www.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=Isrctn | POPULATION |
| 48 | Benger 2016. Randomised comparison of the effectiveness of the laryngeal mask airway supreme, i-gel current practice in the initial airway management of out of hospital cardiac arrest: a feasibility study | POPULATION |
| 49 | Jarvis Jeffrey, L., Barton, D. & Wang, H. Defining the plateau point: When are further attempts futile in out -of- hospital advanced airway management? Resuscitation, *** 130, 57-60 (2018). | OUT OF SCOPE |
| 50 | Jarvis Jeffrey, L., Gonzales, J., Johns, D. & Sager, L. Implementation of a Clinical Bundle to Reduce Out -of- Hospital Peri- intubation Hypoxia. Annals of emergency medicine, *** 72, 272-279 (2018). | POPULATION |

| | | |
|----|--|-----------------------|
| 51 | Jazayeri-Moghaddas Omeed, P., Tse, W., Herzing Karen, A., Markert Ronald, J., Gans Alyssa, J. & McCarthy Mary, C. Is nasotracheal intubation safe in facial trauma patients? American journal of surgery, *** 213, 572-574 (2017). | STUDY DESIGN |
| 52 | Kr, D., T, N., Q, P., et al. | DUPLICATE Denninghoff |
| 53 | Ochs 2002. Paramedic-performed rapid sequence intubation of patients with severe head injuries B. Annals of emergency medicine | anno pubblicazione |
| 54 | McLachlan, B., Bilbrey, C., Mausner, K. & Lenz Timothy, J. Effectiveness of Manual Ventilation in Intubated Helicopter Emergency Services - Transported Trauma Patients. Air medical journal, *** 38, 273-275 (2019). | STUDY DESIGN |
| 55 | N, Irct T. comparison of three drugs to prevent hemodynamic response of orotracheal intubation B. http www who int trialsearch Trial.aspx TrialID Irct N. | OUT OF SCOPE |
| 56 | Mohr 2016 Prehospital oral chlorhexidine does not reduce the rate of ventilator-associated pneumonia among critically ill trauma patients a prospective concurrent-control study B. Journal of critical care | OUT OF SCOPE |
| 57 | Olives Travis, D., Cole Jon, B., https://orcid.org , I.O., Nystrom Paul, C., Dodd Kenneth, W. & Ho Jeffrey, D. Intubation of Profoundly Agitated Patients Treated with Prehospital Ketamine. Prehospital and disaster medicine, *** 31, 593-602 (2016). | STUDY DESIGN |
| 58 | Pakkanen, T., Virkkunen, I., Pakkanen, T., et al. Pre - hospital severe traumatic brain injury - comparison of outcome in paramedic versus physician staffed emergency medical services. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine, *** 24, MC-PMC4850640 (2016). | OUT OF SCOPE |
| 59 | Parida, S., Varadharajan, R., Bidkar Prasanna, U., et al. A survey of a population of anaesthesiologists from South India regarding practices for rapid sequence intubation in patients with head injury. Indian journal of anaesthesia, *** 60, 258-263 (2016). | OUT OF SCOPE |
| 60 | Pugh Harry, E.J., LeClerc, S. & McLennan, J. A review of pre-admission advanced airway management in combat casualties, Helmand Province 2013. Journal of the Royal Army Medical Corps, *** 161, 121-126 (2015). | STUDY DESIGN |
| 61 | Riyapan, S. & Lubin, J. Apneic Oxygenation May Not Prevent Severe Hypoxemia During Rapid Sequence Intubation : A Retrospective Helicopter Emergency Medical Service Study. Air medical journal, *** 35, 365-368 (2016). | POPULATION |
| 62 | Bernard 2006 Paramedic intubation of patients with severe head injury a review of current Australian practice recommendations for change | STUDY DESIGN |
| 63 | Schauer, S.G., April, M.D., Cunningham, C.W., Long, A.N. & Carter, R. Prehospital Cricothyrotomy Kits Used in Combat. Journal of special operations medicine : a peer reviewed journal for SOF medical professionals 17, 18-20. | NOT AVAILABLE |

| | | |
|----|---|------------------|
| 64 | Schauer Steven, G., Bellamy Michael, A., Mabry Robert, L. & Bebartá Vikhyat, S. A comparison of the incidence of cricothyrotomy in the deployed setting to the emergency department at a level 1 military trauma center: a descriptive analysis. <i>Military medicine</i> , *** 180, 60-63 (2015). | STUDY DESIGN |
| 65 | Schauer Steven, G., Naylor Jason, F., Chow Annie, L., et al. Survival of Casualties Undergoing Prehospital Supraglottic Airway Placement Versus Cricothyrotomy. <i>Journal of special operations medicine : a peer reviewed journal for SOF medical professionals</i> , *** 19, 91-94 (2019). | NOT AVAILABLE |
| 66 | Schauer Steven, G., Naylor Jason, F., Maddry Joseph, K., et al. Prehospital Airway Management in Iraq and Afghanistan: A Descriptive Analysis. <i>Southern medical journal</i> , *** 111, 707-713 (1541). | NOT AVAILABLE |
| 67 | Shavit, I., Aviram, E., Biton, O., et al. Laryngeal mask airway as a rescue device for failed endotracheal intubation during scene-to-hospital air transport of combat casualties. <i>European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine</i> , *** 25, 368-371 (2018). | STUDY DESIGN |
| 68 | Lewis 2016 Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation B. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> | POPULATION |
| 69 | Stanke, L., Nakajima, S., Zimmerman, L.H., Collopy, K., Fales, C. & Powers, W. Hemodynamic effects of ketamine versus etomidate for prehospital rapid sequence intubation. <i>Critical Care Medicine</i> 46, 475. | STUDY DESIGN |
| 70 | Subramanian, A., Garcia-Marcinkiewicz Annerly, G., Brown Daniel, R., Brown Michael, J. & Diedrich Daniel, A. Definitive airway management of patients presenting with a pre - hospital inserted King LT (S)-D laryngeal tube airway : a historical cohort study. <i>Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie</i> , *** 63, 275-282 (2016). | DUPLICATE |
| 71 | Sunde Geir, A., Sollid Stephen, J.M., Sunde Geir, A., et al. Airway management by physician-staffed Helicopter Emergency Medical Services - a prospective, multicentre, observational study of 2,327 patients. <i>Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine</i> , *** 23, MC-PMC4528299 (2015). | DUPLICATE |
| 72 | Efficacy of i-gel blind intubation in prehospital ground intubation of major trauma patient randomized simulation study, B. http://www.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=K.C.T. | SIMULATION STUDY |
| 73 | Padilla, et al. Is prehospital endobronchial intubation a risk factor for subsequent ventilator associated pneumonia? <i>Plos one</i> 2019 | POPULATION |
| 74 | Valentin, G. & Jensen Lotte, G. What is the impact of physicians in prehospital treatment for patients in need of acute critical care? - An overview of reviews. <i>International journal of technology assessment in health care</i> , *** 35, 27-35 (2019). | OUT OF SCOPE |
| 75 | van Sambeek 2019. Endotracheal intubation skills of pediatricians versus anesthetists in neonates and children. <i>European Journal of Pediatrics</i> 178, 1219-1227. | OUT OF SCOPE |

| | | |
|----|--|-------------------|
| 76 | Wimalasena, Y., Habig, K., Ware, S., ra & Eason, H. Factors associated with difficult intubation in prehospital rapid sequence intubation by aeromedical physician/ paramedic teams. EMA Emergency Medicine Australasia 28, 48. | STUDY DESIGN |
| 77 | Wnent, J., Franz, R., Seewald, S., et al. Difficult intubation and outcome after out -of- hospital cardiac arrest: a registry-based analysis. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine, *** 23, MC-PMC4457979 (2015). | POPULATION |
| 78 | Truszewski. A comparison of a traditional endotracheal tube versus ETVIEW S. L. in endotracheal intubation during different emergency conditions A. r omized, crossover cadaver trial | SIMULATION STUDY |
| 79 | Bossers 2015. Experience in Prehospital Endotracheal Intubation Significantly Influences Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta- Analysis (review fattibilità) | OUT OF SCOPE |
| 80 | Crewdson 2017. The success of pre-hospital tracheal intubation by different pre-hospital providers: a systematic literature review and meta-analysis | OUT OF SCOPE |
| 81 | Denninghoff 2017. Prehospital intubation is associated with favorable outcomes in protect III | DUPLICATE |
| 82 | Duchateau 2010. Prehospital noninvasive ventilation can help in management of patients with limitations of life-sustaining treatments | OUT OF DATE |
| 83 | GARLAND 2018 | POPULATION |
| 84 | Gravesteijn 2019. Variation in the practice of tracheal intubation in Europe after traumatic brain injury: a prospective cohort study | STUDY DESIGN |
| 85 | Espino-Núñez 2020. Physician Prehospital Care in Mexico City: Retrospective Analysis of Endotracheal Intubation in Patients with Severe Head Trauma | STUDY DESIGN |
| 86 | Schober 2019. Prehospital cricothyrotomies in a helicopter emergency medical service: analysis of 19,382 dispatches. BMC emergency medicine, (20190123) Vol. 19, No. 1, pp. 12. Electronic Publication Date: 23 Jan 2019 | STUDY DESIGN |
| 87 | Szarpak 2017. Comparison of Macintosh and Intubrite laryngoscopes for intubation performed by novice physicians in a difficult airway scenario | STUDY DESIGN |
| 88 | Elmer, J., Brown, F., Martin-Gill, C. & Guyette Francis, X. Prevalence and Predictors of Post- Intubation Hypotension in Prehospital Trauma Care. Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors, *** 22, 1-9 (2019). | DATA NOT ADJUSTED |
| 89 | Fawcett 2015 et al. Pre - hospital aspiration is associated with increased pulmonary complications. Surgical infections, *** 16, 159-164 (2015). | DATA NOT ADJUSTED |
| 90 | Fouche Pieter, F., Stein, C., Simpson, P., Carlson Justin, N. & Doi Suhail, A. Nonphysician Out -of- Hospital Rapid Sequence Intubation Success and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Annals of emergency | SR OUT OF SCOPE |

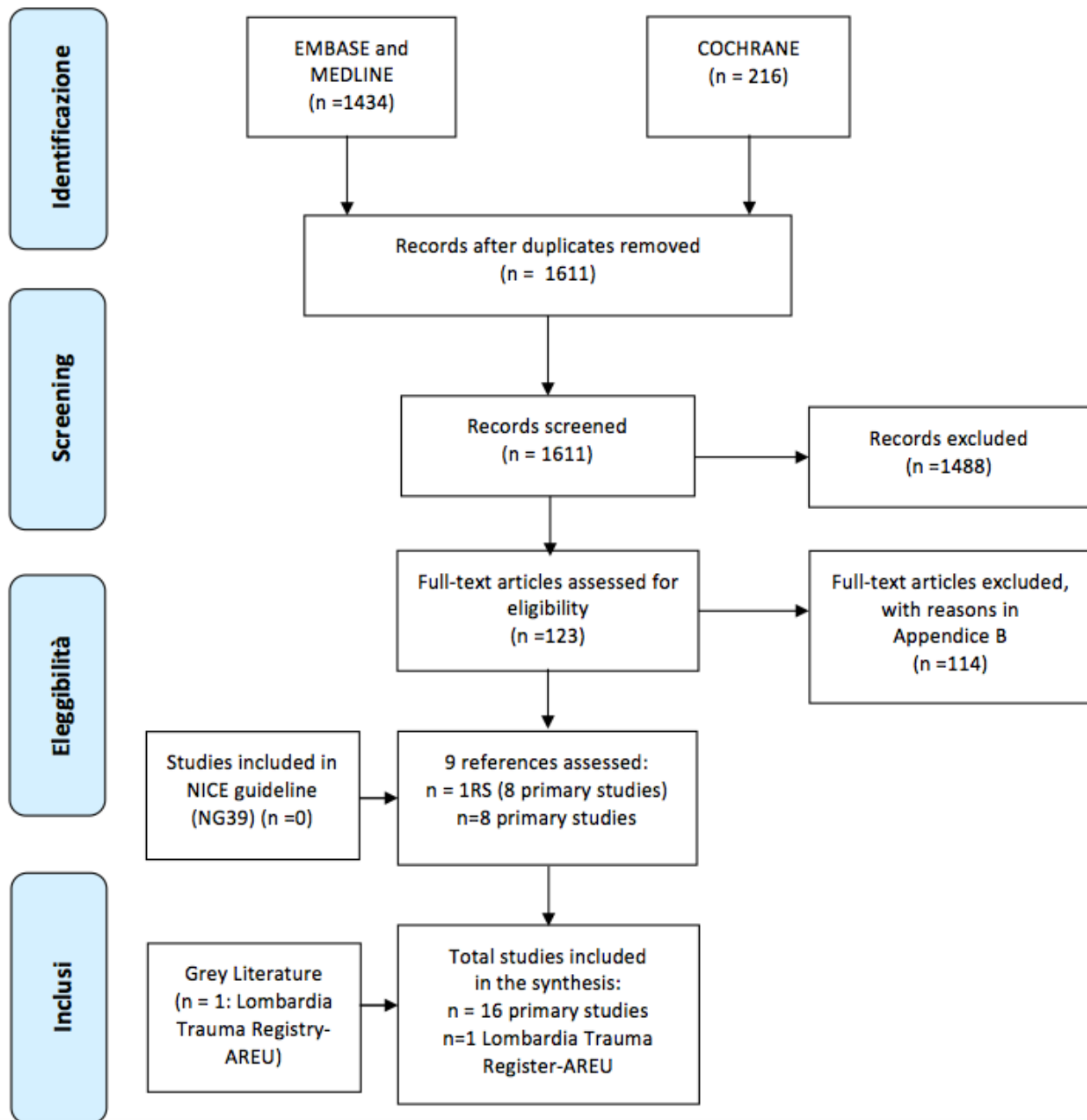
| | | |
|-----|--|----------------------------|
| | medicine, *** 70, 449-459 (2017). | |
| 91 | Sunde 2017, Sunde, G. A., Sandberg, M., Lyon, R., Fredriksen, K., Burns, B., Hufthammer, K. O., ... Sollid, S. J. M. (2017). Hypoxia and hypotension in patients intubated by physician staffed helicopter emergency medical services - a prospective observational multi-centre study. BMC Emergency Medicine, 17(1). doi:10.1186/s12873-017-0134-5 | DATA NOT ADJUSTED |
| 92 | Hawkins Russell, B., Raymond Steven, L., Taylor Janice, A., et al. Outcomes After Prehospital Endotracheal Intubation in Suburban/Rural Pediatric Trauma. The Journal of surgical research, *** 249, 138-144 (2020). | DATA NOT ADJUSTED |
| 93 | Hernandez Matthew, C., Zielinski Martin, D., Antiel Ryan, M., Klinkner Denise, B. & Balakrishnan, K. Definitive airway management after prehospital supraglottic rescue airway in pediatric trauma. Journal of pediatric surgery, *** 53, 352-356 (2018). | DATA NOT ADJUSTED |
| 94 | Heschl, S., Meadley, B., Andrew, E., Butt, W., Bernard, S. & Smith, K. Efficacy of pre - hospital rapid sequence intubation in paediatric traumatic brain injury: A 9-year observational study. Injury, *** 49, 916-920 (2018). | DATA NOT ADJUSTED |
| 95 | Hoffmann, M., Czorlich, P., Lehmann, W., et al. The Impact of Prehospital Intubation With and Without Sedation on Outcome in Trauma Patients With a GCS of 8 or Less. Journal of neurosurgical anesthesiology, *** 29, 161-167 (2017). | DATA NOT ADJUSTED |
| 96 | Lansom, J.D.M.M., Lansom, J.D.M.M., Curtis, K., et al. The Effect of Prehospital Intubation on Treatment Times in Patients With Suspected Traumatic Brain Injury. Air Medical Journal 35, 1532-6497 (2016). | DATA NOT ADJUSTED |
| 97 | Ono, Y., Kikuchi, H., Mori, Y., et al. Expert-Performed Endotracheal Intubation -Related Complications in Trauma Patients: Incidence, Possible Risk Factors, and Outcomes in the Prehospital Setting and Emergency Department. Emergency medicine international, *** 2018, MC-PMC6015695 (2018). | DATA NOT ADJUSTED |
| 98 | Ozkurtul, O., Fakler, J., Seinen, S., et al. Physician-based on-scene airway management in severely injured patients and in-hospital consequences: is the misplaced intubation an underestimated danger in trauma management? Trauma surgery & acute care open, *** 4, 2397-5776 (2019). | DATA NOT ADJUSTED |
| 99 | Pelcl, T., Lesjak, V.B., Vujanovic, V., Strnad, M. & Pelcl, T. Impact of prehospital rapid sequence intubation and mechanical ventilation on prehospital vital signs and outcome in trauma patients. Signa Vitae 13, 51-55 (2017). | DATA NOT ADJUSTED |
| 100 | Radu Raluca, R., Kaserer, A., er, et al. Prevalence and in-hospital outcome of aspiration in out -of- hospital intubated trauma patients. European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine, *** 25, 362-367 (1473). | DATA NOT ADJUSTED |
| 101 | Schauer Steven, G., April Michael, D., Tannenbaum Lloyd, I., et al. A Comparison of Prehospital Versus Emergency Department Intubations in Iraq and Afghanistan. Journal of special operations medicine : a peer reviewed journal for SOF medical professionals, *** 19, 87-90 (2019). | DATA NOT ADJUSTED |
| 102 | Schoeneberg, C., Lendemans, S., Wegner, A., Kauther, M.D., Stuermer, M. & Probst, T. [No improved survival rate in severely injured patients by prehospital intubation : A retrospective data analysis and matched-pair analysis]. Kein verbessertes Überleben bei schwerstverletzten Patienten durch die präklinische Intubation : Eine | AWAITING ASSESSMENT GERMAN |

| | | |
|-----|---|--|
| | retrospektive Datenanalyse mit Matched-pair-Analyse. Der Unfallchirurg, *** 119, 314-322 (2016). | |
| 103 | Schwaiger, P., Schochl, H., Oberladstatter, D., et al. Postponing intubation in spontaneously breathing major trauma patients upon emergency room admission does not impair outcome. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine, *** 27, 1757-7241 (2019). | WRONG POPULATION |
| 104 | Steuerwald Michael, T., Robinson Bryce, R.H., Hanseman Dennis, J., Makley, A. & Pritts Timothy, A. Prehospital airway technique does not influence incidence of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. The journal of trauma and acute care surgery, *** 80, 283-288 (2016). | WRONG STUDY SEDIGN |
| 105 | Comparison of the efficacy of a bougie and stylet in patients with endotracheal intubation: A meta-analysis of randomized controlled trials: Sheu YJ, Yu SW, Huang TW, et al. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2019;86(5):902-908. | STUDY DESIGN |
| 106 | ClinicalTrials.gov: Comparison Between Three Supraglottic Airway Devices ProSeal Laryngeal Mask Airway Air- Q. L. M. A. Ambu AuraGain. https clinicaltrials gov | STUDY PROTOCOL –WRONG POPULATION |
| 107 | ClinicalTrials.gov: Comparing Between Air- Q. Intubating Laryngeal Airway Ambu® AuraGain™, B. https clinicaltrials gov | STUDY PROTOCOL –WRONG POPULATION |
| 108 | ClinicalTrials.gov: Evaluating the Hemodynamic Effects of Ketamine Versus Etomidate During Rapid Sequence Intubation B. https clinicaltrials gov | WRONG POPULATION (MIXED) |
| 109 | ClinicalTrials.gov: Impact of a Prehospital Identification of Trauma Patients in Need for Damage Control Resuscitation B. https clinicaltrials gov | OUT OF SCOPE |
| 110 | ClinicalTrials.gov: Laryngeal Tube vs Laryngeal Mask Airway B. https clinicaltrials gov | WRONG POPULATION |
| 111 | ClinicalTrials.gov: Out-of-Hospital Intubation With Metal Single Use Laryngoscope Blades. https clinicaltrials gov | WRONG POPULATION (MIXED) |
| 112 | ClinicalTrials.gov: Prehospital Airway Control Trial. https clinicaltrials gov | STUDY PROTOCOL WITH NO YET RECRUITING PARTICIPANTS |
| 113 | ClinicalTrials.gov: Philadelphia Immediate Transport in Penetrating Trauma Trial. https clinicaltrials gov | OUT OF SCOPE |
| 114 | ClinicalTrials.gov: Succinylcholine vs Rocuronium for Prehospital Emergency Intubation B. https clinicaltrials gov | WRONG POPULATION (MIXED) |

Appendice C - Sintesi delle evidenze

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

Figure 1. Flow Chart of study selection (searching evidence from 2015 to 2020-update NG39)



E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Medline e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 1611 records da cui sono stati selezionati 8 studi primari e una 1 revisione sistematica (Fevang 2017) dalla quale sono stati estratti 8 studi che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione ad eccezione del criterio temporale (2015-2020). Inoltre, sono stati considerati i dati di letteratura grigia provenienti dal Registro Traumi AREU del contesto italiano, precisamente della regione Lombardia.

Tra i 16 studi primari inclusi, uno studio è randomizzato e controllato (Bernard 2010) e 15 studi osservazionali retrospettivi di cui: 11 studi riportano dati ricavati da registri di trauma (Bendinelli 2018, Chou 2016, Gabler 2019, Haltmerier 2016, Al-thani 2014, Schauer 2018, Bukur 2011, Davis 2005, Irvin 2010, Shafi 2005, Wang 2004), 3 studi includono una revisione di cartelle mediche (Eckstein 2000, Kempema 2015, Lyon 2015), infine, uno studio presenta un'analisi secondaria di dati provenienti da una coorte selezionata da uno studio randomizzato controllato (PROTECT III trial) (Denninghoff 2017).

Gli studi inclusi permettono di rispondere alle seguenti comparazioni:

- **Comparazione 1. Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso (ED – emergency department):** 11 studi (Bernard 2010, Chou 2016, Denninghoff 2017, Haltmerier 2016, Al-thani 2014, Schauer 2018, Bukur 2011, Davis 2005, Irvin 2010, Shafi 2005, Wang 2004);
- **Comparazione 2. PHI verso altro intervento di intubazione PH (bag valve mask, extraglottic airway device):** 2 studi (Eckstein 2000, Kempema 2016);
- **Comparazione 3: protocollo RSI (rapid sequence induction) vs altro protocollo di intervento (non -RSI):** 1 studio (Bendinelli 2018);
- **Comparazione 4. RSI assistita da farmaco versus RSI assistita da altro farmaco:** 2 studi (Gabler 2019, Lyon 2015).

INTERVENTO SULLA SCENA

Outcome - MORTALITÀ

In totale, 1 studio randomizzato controllato e 11 studi osservazionali sono stati inclusi per rispondere al quesito di efficacia dell'intervento di intubazione effettuato sulla scena rispetto al non intervento, cioè intervenire intubando in pronto soccorso per l'outcome mortalità. (Chou 2016, Haltmeier 2017, Denninghoff 2017, Schauer 2018, Al-thani 2014, Bukur 2011, Davis 2005, Eckstein 2000, Irvin 2010, Shafi 2005, Wang 2004). –Solo 1 studio, essendo un RCT, parte da alta qualità metodologica, i suoi risultati mostrano nessuna differenza statisticamente significativa per il tasso di mortalità fra PHI and EDI.

In tabella 1 sono riportati i dati di tutti gli studi (1 RCT e 11 osservazionali) sull'outcome mortalità. Per la comparazione intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso nessuna intubazione pre-ospedaliera (no-PHI)/ intubazione in pronto soccorso(ED), si presentano le analisi quantitative separate per disegno di studio: RCT in **figura 2**, gli studi osservazionali con il tasso di mortalità crudo in **figura 3** ed il tasso di mortalità aggiustato per le relative variabili di confondimento in **figura 4**.

Per la comparazione intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso altri interventi pre-ospedalieri (bag valve mask/extraglottic airway device) si presenta l'analisi quantitativa degli studi osservazionali con il tasso di mortalità crudo in **figura 5** ed il tasso di mortalità aggiustato per le relative variabili di confondimento in **figura 6**.

Lo studio randomizzato controllato, che minimizza il bias di selezione, mostra risultati diversi da quelli studi osservazionali. Il tasso di mortalità nel trial è simile in entrambi i gruppi. Inoltre, la stima è statisticamente non significativa ma potrebbe essere imprecisa pensando che molti pazienti potrebbero beneficiare dell'intervento pre-ospedaliero dato il largo intervallo di confidenza spostato verso il gruppo PHI a 6 mesi dall'evento critico (**figure 2**). Gli autori discutono infatti i punti forza dell'intubazione pre-ospedaliera per l'ossigenazione che è ottimizzata e la ventilazione controllata con vie aeree sicure.

Nonostante le differenze tra gli studi osservazionali inclusi, i forest plot hanno mostrato in modo abbastanza coerente un tasso di mortalità più elevato per PHI rispetto a EDI. Quando sono stati considerati tutti i dati disponibili, sia aggiustati che non aggiustati, nessuno studio ha identificato un effetto positivo sul tasso di mortalità quando il PHI è stato confrontato con EDI. Tuttavia, ci sono alcune importanti obiezioni su questa meta-analisi: soprattutto un alto rischio di selezione, un elevato livello di eterogeneità negli studi inclusi che soffrono, probabilmente, nonostante le stime aggiustate, di importanti fattori di confondimento che condizionano l'effetto del PHI. L'indice di gravità nei pazienti sottoposti a PHI era più elevato rispetto ai pazienti intubati in pronto soccorso (ED intubation) (figura 2, figura 3). La mancanza di parametri fisiologici è stata sollevata come obiezione alla validità dell'ISS nel confronto tra pazienti.

Table.1 Outcome data for the comparisons of mortality.

| RCT: PHI versus no-PHI/ED intubation | | | | | | |
|---|------------|------------|-----------------------------|------------|-------------------|---|
| | RSI | | no PHI/ED intubation | | time point | variable adjusted for |
| | n | tot | n | tot | | |
| RSI in general trauma included | | | | | | |
| Bernard 2010 | 17 | 160 | 14 | 152 | | Discharge ED |
| Bernard 2010 | 53 | 160 | 55 | 152 | 6 months | |
| Observational studies: PHI versus no-PHI/ED intubation | | | | | | |
| | PHI | | no PHI/ED intubation | | | variable adjusted for |
| | n | tot | n | tot | | |
| 1 subgroup: RSI in general trauma | | | | | | |
| Al-Thani 2014 | 126 | 239 | 45 | 243 | NR | GCS, ISS, head injury |
| 2 subgroup: general trauma | | | | | | |
| Irvin 2010 | 1539 | 2491 | 2985 | 8457 | NR | ISS, SBP, penetrating or blunt trauma, age, head injuries, GCS en route |
| Shafi 2005 | 818 | 1185 | 4105 | 7601 | NR | age, ISS, specific injuries, pre-existing conditions, PH-fluids and CPR |
| 3 subgroup: hemorrhagic shock * | | | | | | |
| Chou 2016 | 52 | 63 | 211 | 489 | 24 h | age, sex, ISS, field GCS score, field vital signs (HR, HR, and SBP), blunt (vs. penetrating) injury, total field time, and units of blood products administered in the first 24 hours of ED |
| 4 subgroup: traumatic brain injuries | | | | | | |
| Bukur 2011 | 55 | 61 | 286 | 2305 | NR | mechanism of injury, mean admission SBP, hypotension on admission (SBP < 90 mmHg), mean admission GCS, admission GCS ≥ 8, head AIS, mean injury severity (mean ISS), and ISS > 16 |
| Wang 2004 † | 871 | 1797 | 649 | 2301 | NR | SS, AIS-head and admission SBP |
| Davis 2005 † | 1390 | 2414 | 537 | 1833 | NR | age, gender, mechanism, Glasgow Coma Scale score, Head/Neck AIS score, Injury Severity Score, and hypotension |
| Haltmeier 2017 | 2553 | 8139 | 2235 | 8139 | NR | sex, age, field hypotension, field GCS score, ISS |

| | | | | | | |
|--|------------|------------|---------------------------|------------|----------|---|
| Denninghoff 2017 | 48 | 349 | 104 | 533 | 6 months | transport method, index GCS score at randomization, age, and race/ethnicity |
| 5 subgroup: pediatric trauma | | | | | | |
| Schauer 2018 | 70 | 211 | 119 | 591 | NR | injury severity scores, age group, location and mechanism of injury |
| Observational studies: PHI versus other PH intervention | | | | | | |
| | PHI | | other intervention | | | variable adjusted for |
| general trauma | n | tot | n | tot | | |
| Eckstein 2000 | 87 | 93 | 268 | 403 | NR | sex, mechanism of injury and ISS |
| Kempema 2016 | 62 | 88 | 56 | 74 | NR | age, sex, EMS experience, characteristics of patients |

PHI= pre-hospital intubation;

ED= Emergency department;

EMS=emergency medical services

† in Wang 2004 e Davis 2005 non tutti i soggetti del gruppo PHI sono sottoposti a intubazione entrotracheale

* 6 Months After Injury

** hemorrhagic shock requiring massive transfusion (≥ 6 U of PRBCs)

Table.2 Outcome data for the comparisons of mortality with study and clinical characteristics in pre hospital setting.

| | Prehospital intubation (PHI) | | | | | | no PHI/ED intubation | | | | | |
|--|------------------------------|---------------|----------------|------------------------------------|-----------------|-----------|----------------------|-----------------|----------------|------------------------------------|-------------|----------|
| | ISS | GCS | Saturatio n | Systolic Blood Pressure | N death s | tot | ISS | GCS | Saturatio n | Systolic Blood Pressure | N deaths | tot |
| RCT: PHI versus no-PHI/ED intubation | | | | | | | | | | | | |
| RSI in general trauma included | 30.5 ± 14.8 | 5 (3-7)* | 96 ± 3.9 | 134 ± 36 | 17 | 160 | 30.1 ± 14.5 | 5 (3-7)* | 96 ± 4.8 | 129 ± 38 | 14 | 152 |
| Bendinelli 2010 (Australia) | | | | | | | | | | | | |
| Observational studies: PHI versus no-PHI/ED intubation | | | | | | | | | | | | |
| 1 subgroup: RSI in general trauma | | | | | | | | | | | | |
| Al-Thani 2014 (Qatar) | 25.3±10.5 | 6.9±4.4 | 92.1±10. 7 | 127.9±27.4 | 126 | 239 | 21.3±10.6 | 12.1±3.8 | 95.6±6.9 | 129.4±28.7 | 45 | 243 |
| 2 subgroup: general trauma | | | | | | | | | | | | |
| Irvin 2010 (USA and Portorico) | 31.6 ±16.2 | na | na | 121.3 ±39.9 | 1539 | 249 1 | 24.2 ±16.0 | na | na | 130.1 ±35.6 | 2985 | 845 7 |
| Shafi 2005 (USA) | 35 ± 0.5 | 3.7 ± 0.04 | na | na | 818 | 5 118 | 33 ± 0.2 | 4.1 ± 0.02 | na | na | 4105 | 1 760 |
| 3 subgroup: hemorrhagic shock requiring massive transfusion (≥6 U of PRBCs) | | | | | | | | | | | | |
| Chou 2016 (USA) | 41 (27 - 50)* | 3 (3 - 3)* | na | 86 (0 - 127)* | 52 | 63 | 29 (20 - 41)* | 14 (4 - 15)* | na | 103.5 (82- 130)* | 211 | 489 |
| 4 subgroup: severe traumatic brain injuries | | | | | | | | | | | | |
| Bukur 2011 (USA) | 26.7 ± 8.4 | 3.3 ± 1.1 | na | 45.0 ± 63.2 | 55 | 61 179 | 18.4 ± 7.0 | 11.7 ± 4.2 | na | 137.2 ± 34.5 | 286 | 230 5 |
| Wang 2004 (USA)† | na | na | na | na | 871 | 7 241 | na | na | na | na | 649 | 230 1 |
| Davis 2005 (USA)† | 36,60 | 4,4 | na | na | 1390 | 4 241 | 28,3 | 8 | na | na | 537 | 183 3 |
| Haltmeier 2017(USA) | 3.0 (5.0)** | na | na | SBP <90 mmHg: n, % 296 (3.6) | 2553 | 9 813 | 3.0 (5.0)** | na | na | SBP <90 mmHg: n, % 296 (3.6) | 2235 | 813 9 |
| Denninghoff 2017 (USA) | 24.8 ± 11.8 | na | na | na | 48 | 349 | 24.2 ± 11.1 | na | na | na | 104 | 533 |
| 5 subgroup: pediatric | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------|------------|------------------------|--|---------------------|------------|---------------------------|------------|------------------------|------------------------------------|---------------------|------------|
| Schauer 2018 (Iraq and Afghanistan) | 17 (11-25)* | na | na | na | 70 | 211 | 16 (10-25)* | na | na | na | 119 | 591 |
| Observational studies: PHI versus other PH intervention | | | | | | | | | | | | |
| PHI versus other PH intervention | PHI | | | | | | other intervention | | | | | |
| | ISS | GCS | Saturatio n | Systolic Blood Pressure | N deaths | tot | ISS | GCS | Saturatio n | Systolic Blood Pressure | N deaths | tot |
| general trauma included | | | | | | | | | | | | |
| Eckstein 2000 (USA) | 25 (1-75)* | na | na | na | 87 | 93 | 26 (1-75)* | na | na | na | 268 | 403 |
| Kempema 2016 (USA) | 34 (25-44)* | | | 100 (62-122)* | 62 | 88 | 38 (30-48)* | | | 84 (0-134)* | 56 | 74 |

PHI= pre-hospital intubation;

ED= Emergency department;

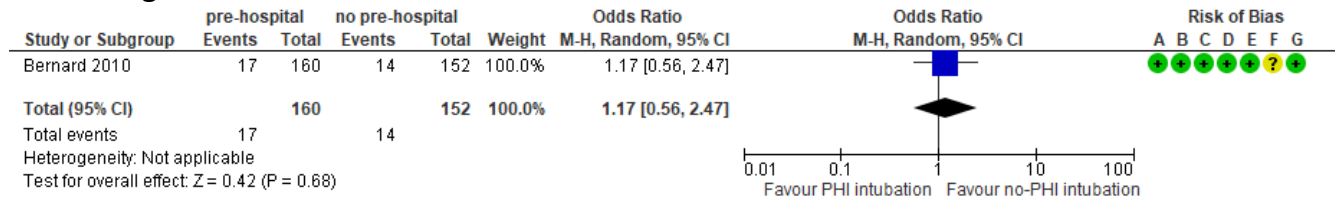
EMS=emergency medical services

† in Wang 2004 e Davis 2005 non tutti i soggetti del gruppo PHI sono sottoposti a intubazione entrotracheale

* Data are in median and interquartile range

** Data are in median and range

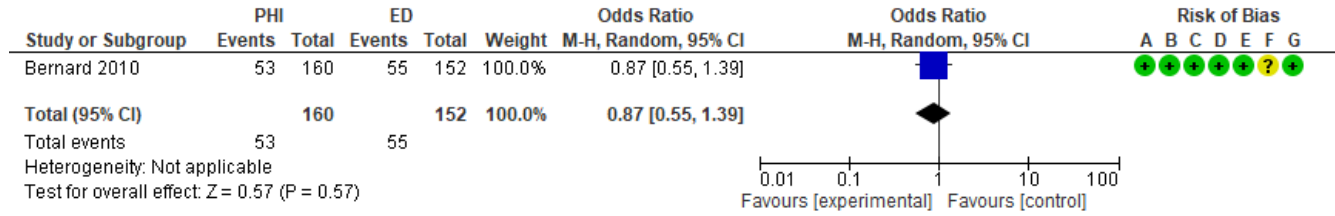
Figure 2. Mortality rate for PHI versus no-PHI/ED intubation in RCT at Discharge destination from ED



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

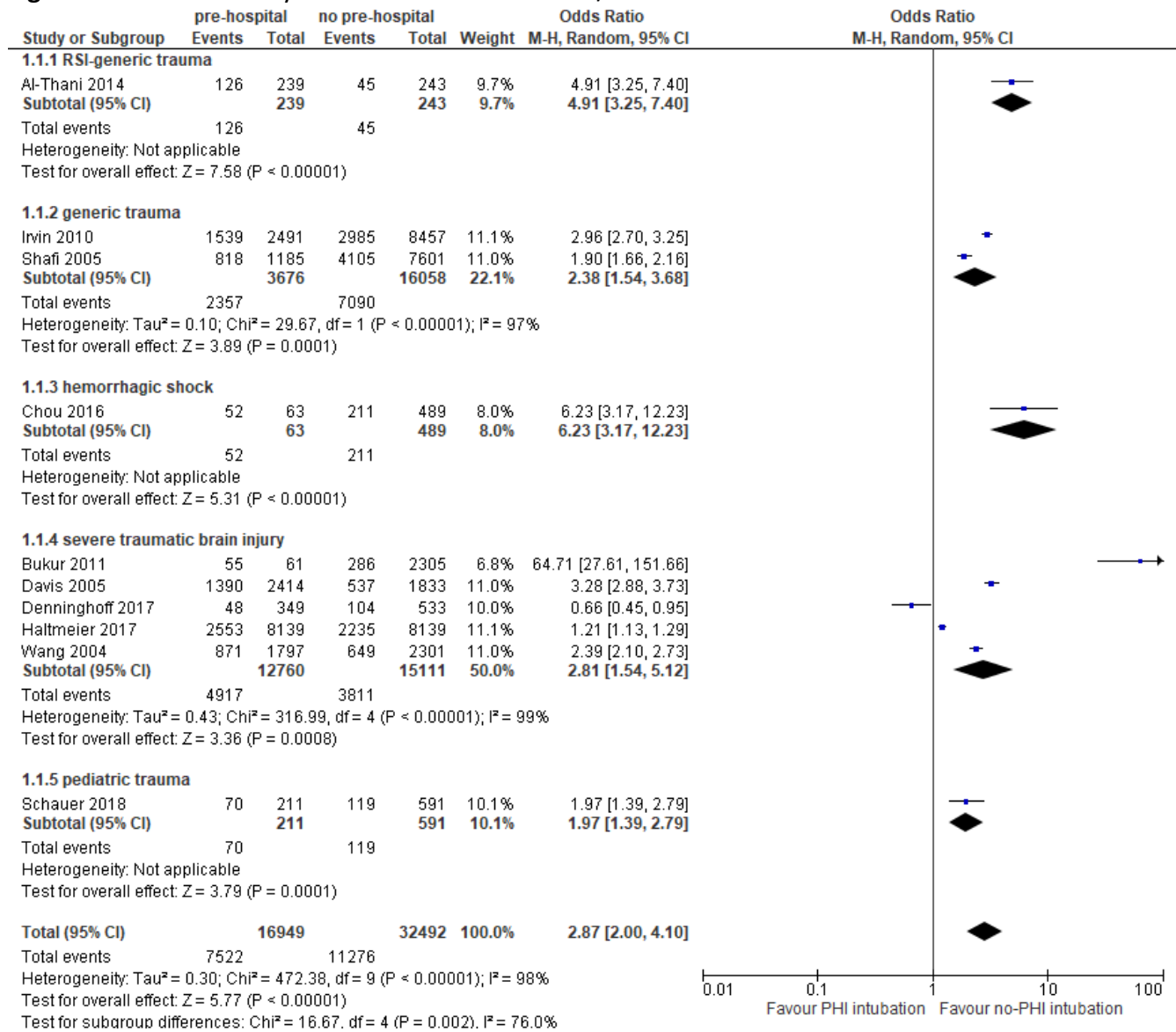
FU at 6 months



Risk of bias legend

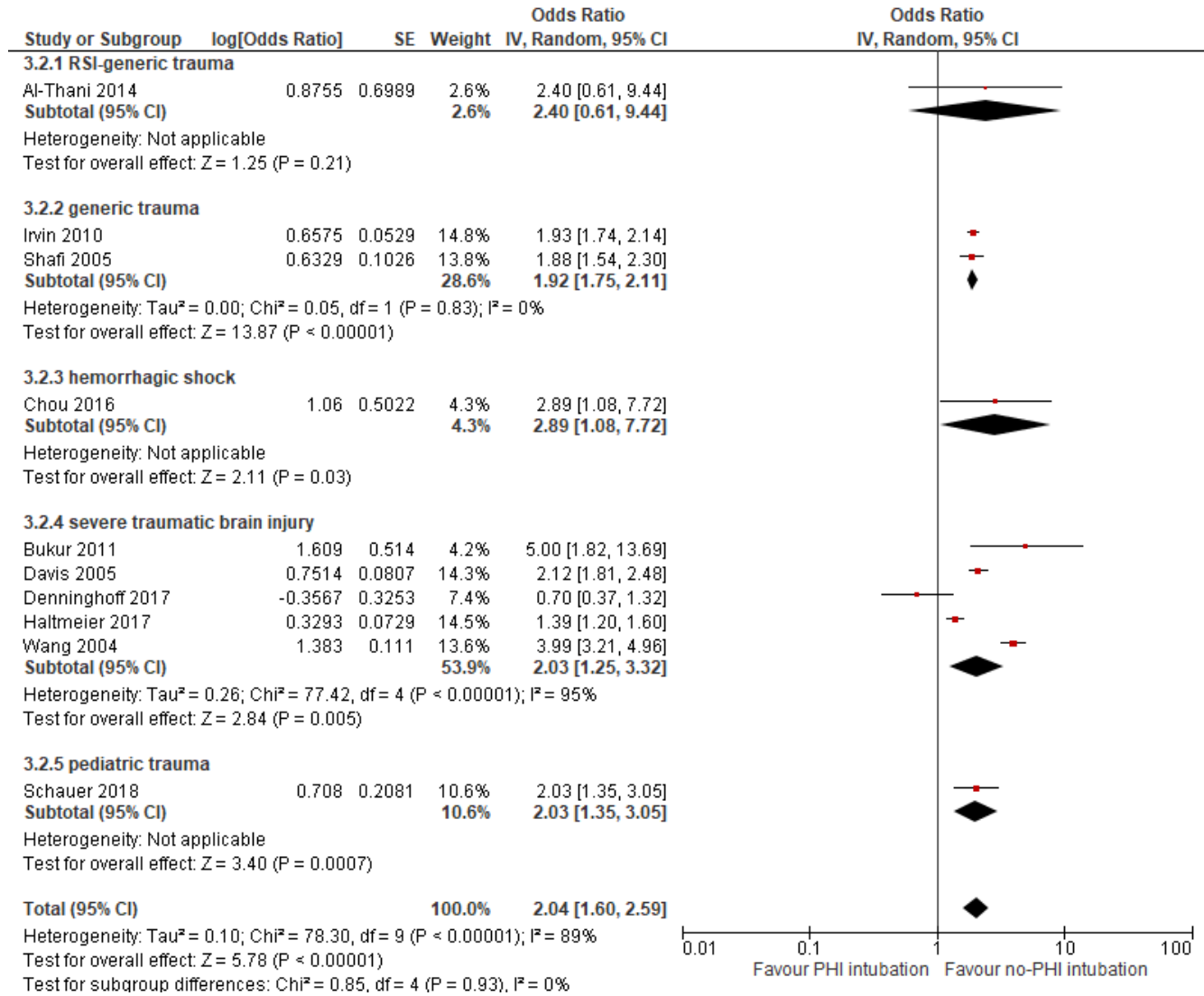
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figure 3. Crude mortality rate for PHI versus no-PHI/ED intubation in observational studies



In Wang 2004 e Davis 2005 non tutti i soggetti del gruppo PHI sono sottoposti a intubazione entrotracheale.

Figure 4. Adjusted odds ratios for mortality rates of PHI versus no-PHI/ED intubation in observational studies



In Wang 2004 e Davis 2005 non tutti i soggetti del gruppo PHI sono sottoposti a intubazione entrotracheale.

Figure 5. Crude mortality rate for PHI versus other PH intervention (bag valve mask/extraglottic airway device) in observational studies

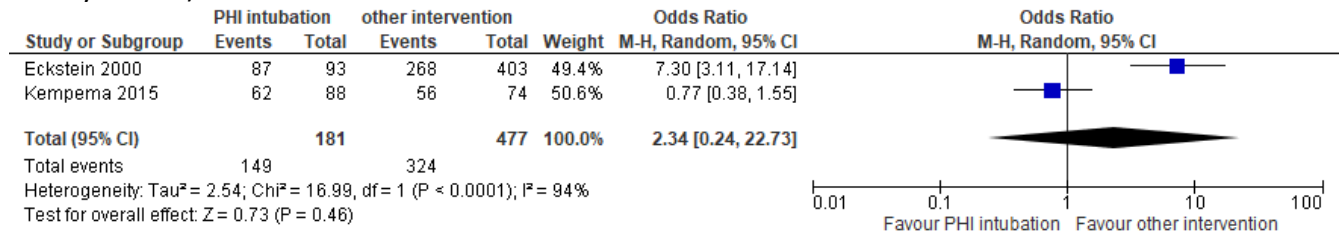


Figure 6. Adjusted odds ratios for mortality rates of PHI versus other PH intervention (bag valve mask/extraglottic airway device) in observational studies

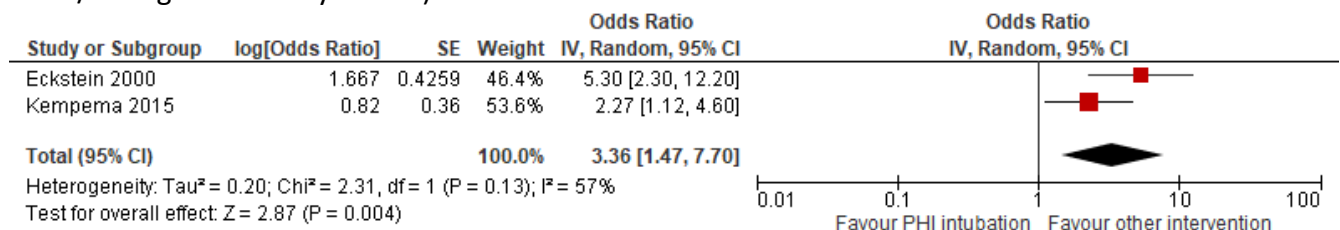


Figure 7. Crude mortality rate of comparison 3: protocol RSI-PHI versus other protocol

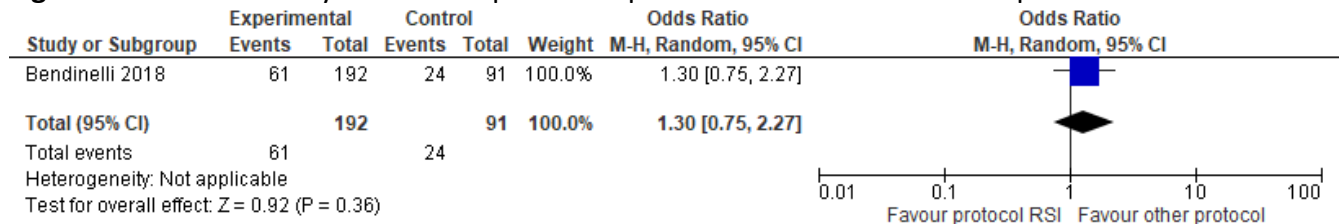


Figure 8. Adjusted odds ratios of comparison 3: protocol RSI-PHI versus other protocol

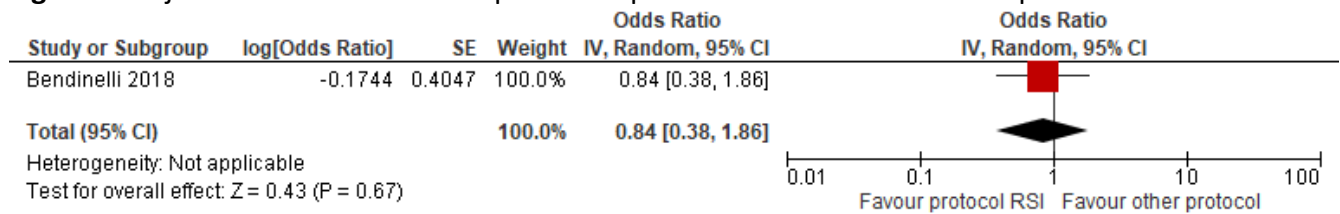
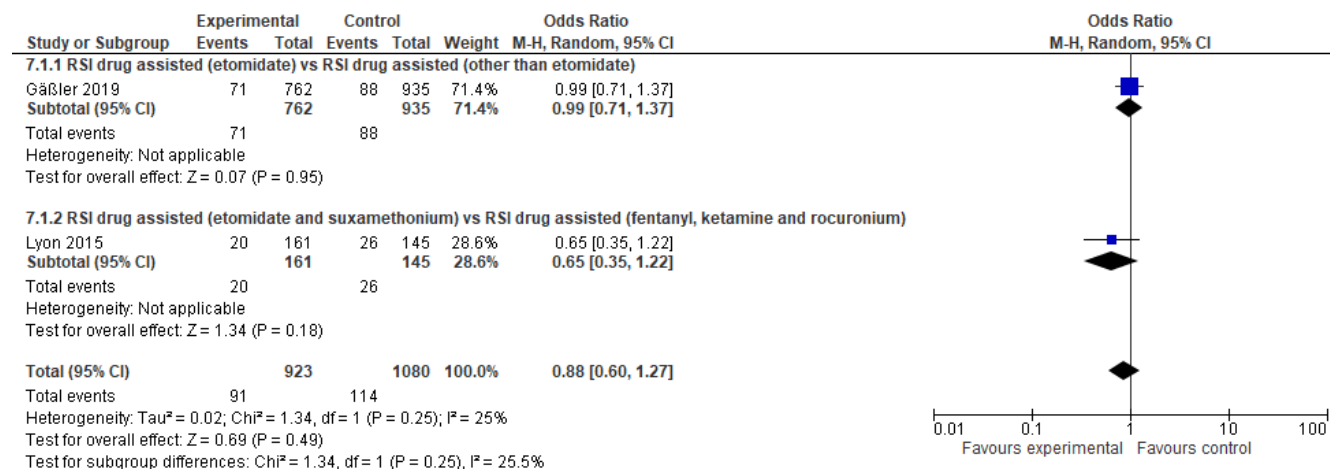


Figure 9. Crude mortality rate of comparison 4: RSI-PHI drug assisted versus other RSI-PHI drug assisted



HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (Disability, Functional Impairments, Good Neurological Outcome)

Table 3. Health-related quality of life of PHI versus no-PHI/ED intubation in sever traumatic brain injuries

| PHI versus no-PHI/ED intubation in sever traumatic brain injuries | | | | | | | | |
|---|-----------|---------------------|---|-----|------|----------------------|------|--|
| study | country | study design | outcome measurement | PHI | | no PHI/ED intubation | | |
| | | | | n | tot | n | tot | |
| Bernard 2010 | Australia | RCT | 1.Extended coma scale (severe) | 24 | 160 | 31 | 152 | |
| | | | 2.Good neurologic outcome (GOSe 5–8) extended | 80 | 160 | 56 | 152 | |
| Denninghoff 2017 | USA | observational study | Favorable outcome * | 200 | 349 | 245 | 533 | |
| Wang 2004 | USA | observational study | Severe impariments scale (0-15)** | 966 | 1797 | 413 | 2301 | |

PHI= pre-hospital intubation

ED= Emergency department

GOSe=Glasgow Coma Scale Extended

* A favorable outcome was defined with the use of a stratified dichotomy of the GOS-E scores in which the definition of favorable outcome depended on the severity of the initial injury.

** Mild impairment (functional impairment score 0–5)

Figure 10. Health related Quality of Life -Good neurologic outcome (GOSe 5–8) of PHI versus no-PHI/ED intubation on sever traumatic brain injuries in RCT

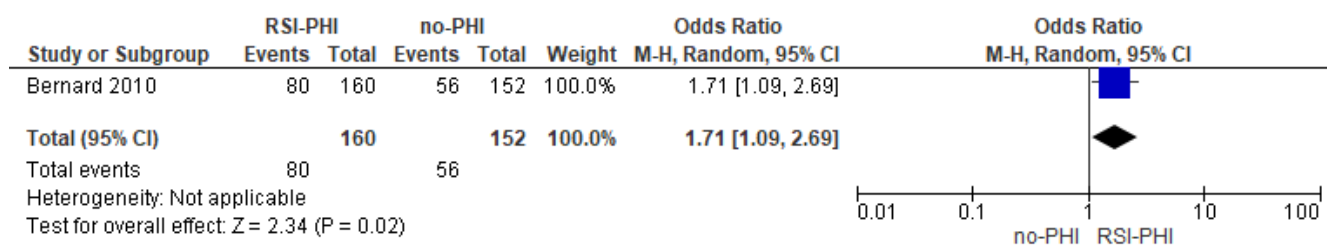
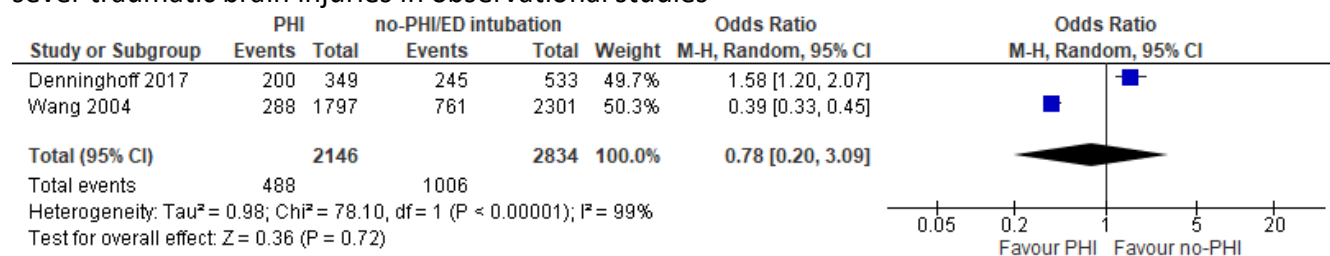


Figure 11. Health related Quality of Life (mild impairment) of PHI versus no-PHI/ED intubation on sever traumatic brain injuries in observational studies



ADVERSE EVENTS

Table 4. Number of Adverse Events

| RCT: PHI versus no-PHI/ED intubation | | | | | |
|--|--------------------------|------------|----------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | | RSI | | no PHI/ED intubation | |
| | | n | tot | n | tot |
| RSI in traumatic brain injury | | | | | |
| Bernard 2010 (Australia) | Cardiopulmonary arrest | 10 | 160 | 2 | 152 |
| Observational studies: PHI versus no-PHI/ED intubation | | | | | |
| | | n | PHI tot | n | no PHI/ED intubation tot |
| 1 subgroup general trauma | | | | | |
| Shafi 2005 (USA) | Infectious complications | 71 | 1185 | 988 | 7601 |
| 2 traumatic brain injuries | | | | | |
| Bukur 2011 (USA) | Overall complications | 7 | 61 | 249 | 2305 |
| Observational studies: PHI versus other PH intervention | | | | | |
| | | n | PHI tot | n | other PH intervention tot |
| general trauma | | | | | |
| Kempema 2016 (USA) | Cardiac arrest in ED | 15 | 88 | 27 | 74 |

PHI= pre-hospital intubation
ED= Emergency department

Figure 12. Adverse Event of RSI-PHI versus no-PHI/ED intubation in RCT

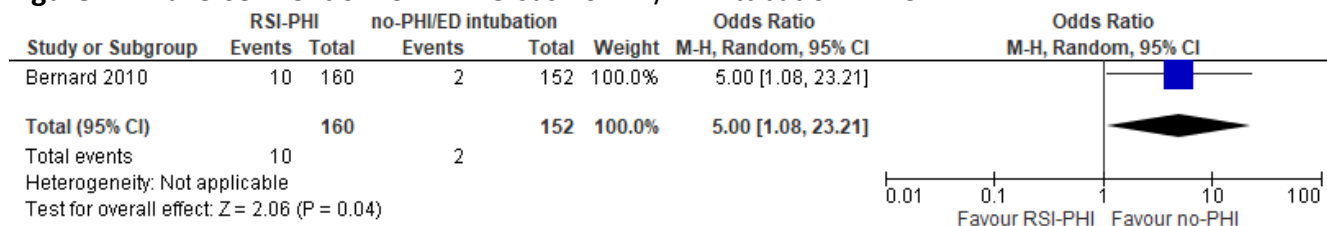


Figure 13. Adverse Event of RSI-PHI versus no-PHI/ED intubation in observational studies

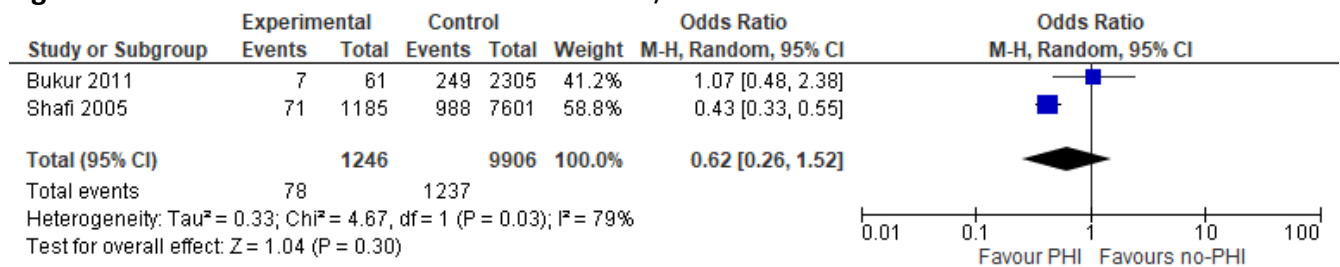
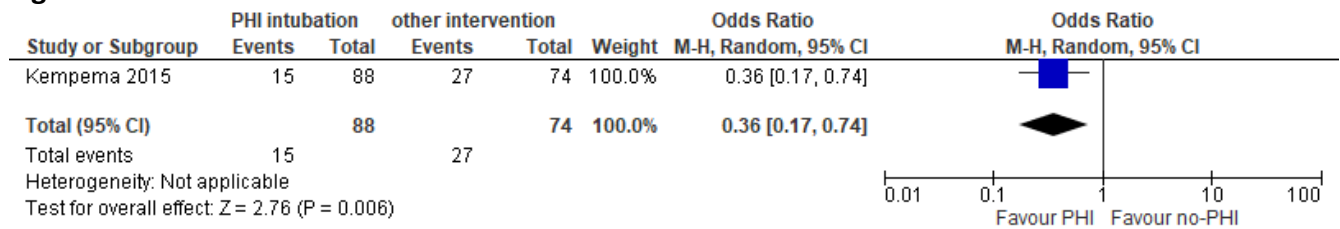


Figure 14. Adverse Event of PHI versus other PH intervention in observational studies



Letteratura grigia

Nel contesto italiano, nello specifico nell’area lombarda, il Registro Traumi AREU riporta la prevalenza della difficoltà di accesso alla via aerea nella fase pre ospedaliera.

I dati dei pazienti con sospetto trauma maggiore sono stati inseriti nel periodo tra il 01/07/2018 al 30/10/2019 da parte di AREU e degli ospedali Centro Traumi di Alta Specializzazione (CTS) e Centro Traumi di Zona (CTZ) con Neurochirurgia dell’area nord-occidentale della Regione Lombardia con progressiva adesione dei differenti Centri. Il campione pertanto si riferisce ad una popolazione di circa 5 milioni di abitanti, comprendente l’area metropolitana milanese e quella di Varese-Como.

Il data set riporta l’evento avverso inteso come segnalazione di “difficoltà di accesso alla via aerea” indipendentemente dall’ effettivo successo nel garantire in modo definitivo la via aerea stessa. Tale dato risulta pertanto un proxy della prevalenza di accesso alla via aerea. Sulla base dei dati riportati in figura 15 si stima pertanto una prevalenza di difficile accesso alla via aerea del 3,3% in un contesto che offre la presenza del massimo livello di competenza sulla via aerea nel 90% dei casi (medici anestesisti sulla scena). Questa prevalenza sovrastima l’effettiva impossibilità di messa in sicurezza della via aerea poiché comprende condizioni in cui viene posizionato un presidio sovraglottico.

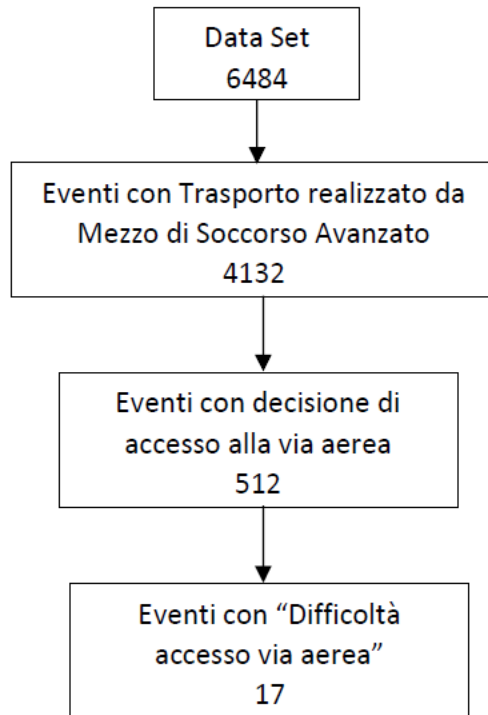


Figure 15. Diagramma di flusso degli eventi con Difficoltà nel Registro Traumi Lombardia

HOSPITAL LENGTH OF STAY

Table 5. Hospital Length of Stay (LOS)

| RCT: PHI versus no-PHI/ED intubation | | |
|--|--------------------------------|--|
| | RSI PHI median days | no-PHI/ED intubation median days |
| RSI in general trauma included | | |
| Bernard 2010 | 11 (5–19) | 11 (3.5–21) |
| Observational studies: PHI versus no-PHI/ED intubation | | |
| | PHI median days | no-PHI/ED intubation median days |
| 1 subgroup: RSI in general trauma included | | |
| Al-Thani 2014* | 19(1-447) | 17(1-272) |
| 2 subgroup: general trauma | | |
| Shafi 2005** | 8 (0.5) | 11(0.2) |
| 3 subgroup: hemorrhagic shock *** | | |
| Chou 2016 | 1(1-4) | 9(2-25.5) |
| 4 subgroup: traumatic brain injuries | | |
| Haltmeier 2017**** | 10 | 9 |
| 5 subgroup: pediatric trauma | | |
| Schauer 2018 | 4(1-10) | 5(2-10) |
| Observational studies: PHI versus other PH intervention | | |
| | PHI median days | other PH intervention median days |
| general trauma included | | |
| Kempema 2016 | 3(1-10) | 1(0-10) |

PHI= pre-hospital intubation

ED= Emergency department

*min-max

** median and sd

***hemorrhagic shock requiring massive transfusion (≥ 6 U of PRBCs)

****IQR not reported

Dati non cumulabili in quanto espressi prevalentemente con statistica descrittiva (esempio, mix-max, mediana e range interquartile)

ICU LENGTH OF STAY

Table 6. ICU Length of Stay (LOS)

| RCT: PHI versus no-PHI/ED intubation | | |
|--|--------------------------------|--|
| | RSI PHI median days | no-PHI/ED intubation median days |
| RSI in general trauma included | | |
| Bernard 2010 | 107 (32–240) | 103 (36–261) |
| Observational studies: PHI versus no-PHI/ED intubation | | |
| | PHI median days | no-PHI/ED intubation median days |
| 1 subgroup: RSI general trauma included | | |
| Al-Thani 2014* | 8.5(1-175) | 5(1-150) |
| 2 subgroup: hemorrhagic shock ** | | |
| Chou 2016 | 3(2-15.3) | 6(3-14) |
| 3 traumatic brain injuries | | |
| Haltmeier 2017*** | 6 | 5 |
| 4 pediatric trauma | | |
| Schauer 2018 | 3(1-5) | 3(2-6) |
| Observational studies: PHI versus other PH intervention | | |
| | PHI median days | other PH intervention median days |
| general trauma | | |
| Kempema 2016 | 2(0-7) | 1(0-9) |

PHI= pre-hospital intubation

ED= Emergency department

*min-max

** hemorrhagic shock requiring massive transfusion (≥ 6 U of PRBCs)

***IQR not reported

Dati non cumulabili in quanto espressi prevalentemente con statistica descrittiva (esempio, mix-max, mediana e range interquartile)

VENTILATION LENGTH

Table 7. Ventilation Length

| Observational studies: PHI versus no-PHI/ED intubation | | |
|--|--------------------|------------------------------|
| | PHI | no-PHI/ED intubation |
| | median days | median days |
| 1 subgroup: RSI in general trauma | | |
| Al-Thani 2014* | 4(1-163) | 3(1-96) |
| 2 subgroup: hemorrhagic shock** | | |
| Chou 2016 | 2(1-6.8) | 4(1-9) |
| 3 subgroup: traumatic brain injuries | | |
| Haltmeier 2017*** | 4 | 4 |
| 4 subgroup: pediatric trauma | | |
| Schauer 2018 | 2(1-4) | 2(1-4) |
| Observational studies: PHI versus other PH intervention | | |
| | PHI | other PH intervention |
| | median days | median days |
| general trauma included | | |
| Kempema 2016 | 2(1-7) | 1(0-8) |

PHI= pre-hospital intubation

ED= Emergency department

* min/max

**hemorrhagic shock requiring massive transfusion (≥ 6 U of PRBCs)

*** IQR not reported

Dati non cumulabili in quanto espressi prevalentemente con statistica descrittiva (esempio, mix-max, mediana e range interquartile)

SUCCESSO DI INTUBAZIONE

Bandinelli 2018

Table 8. Outcomes data: mortality, ED systolic pressure, ED saturation, ICU length of stay.

Univariate analysis of demographics, clinical characteristics and outcomes of patients with prehospital GCS below nine and AIS H/N higher or equal to three stratified by location of trauma centre

| | Victoria | NSW | P-value |
|---|---------------|--------------|---------|
| Patients | 192 | 91 | |
| Male, <i>n</i> (%) | 148 (77) | 72 (79) | 0.7 |
| Age, median (IQR) | 34 (18–88) | 33 (18–85) | 0.75 |
| ISS, median (IQR) | 38 (26–75) | 35 (18–75) | 0.09 |
| AIS H/N, median (IQR) | 5 (4–5) | 5 (4–5) | 0.04 |
| Prehospital systolic below 90 mmHg, <i>n</i> (%) | 27 (15.4) | 10 (11.7) | 0.53 |
| Prehospital SaO ₂ below 90, <i>n</i> (%) | 28 (14.6) | 16 (17.5) | 0.59 |
| Prehospital GCS, median (IQR) | 3 (3–8) | 5 (3–8) | 0.07 |
| Successful PETI, <i>n</i> (%) | 164 (85.4) | 20 (22.2) | <0.05 |
| ED systolic below 90, <i>n</i> (%) | 20 (11.7) | 8 (9.0) | 0.83 |
| ED SaO ₂ below 90, <i>n</i> (%) | 21 (11.2) | 7 (8.2) | 0.52 |
| Hours in ICU, median (IQR) | 275 (24–1046) | 120 (24–960) | <0.05 |
| Hours in ICU for survivors, median (IQR) | 364 (231–486) | 144 (60–336) | <0.05 |
| Mortality, <i>n</i> (%) | 61 (31.7) | 24 (26.3) | 0.34 |

AIS H/N, abbreviated injury score head and neck; ED, first recorded in emergency department; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; ISS, injury severity score; PETI, prehospital endotracheal intubation; Prehospital GCS, prehospital first recorded Glasgow Coma Scale.

Lyon 2015

In both groups, all tracheal intubations were successful within three attempts. However, first attempt intubation success was significantly higher in group 2 compared to group 1 (95% versus 100%, $P = 0.007$).

Eckstein 2000

The number of patients who had airway support by means of BVM was 403 patients (81%), and 93 patients (19%) underwent successful ETI. There were 148 cases with at least 1 documented attempt at ETI, with 93 attempts (63%) resulting in success. One patient arrived in the emergency department with an unrecognized esophageal intubation.

MALPOSIZIONAMENTO IN ESOFAGO DEL TUBO TRACHEALE

Eckstein 2000

The number of patients who had airway support by means of BVM was 403 patients (81%), and 93 patients (19%) underwent successful ETI. There were 148 cases with at least 1 documented attempt at ETI, with 93 attempts (63%) resulting in success. One patient arrived in the emergency department with an unrecognized esophageal intubation.

Bernard 2010

In our study (312 patients), confirmation of endotracheal tube placement required observation of the characteristic waveform on a capnograph. Using this approach, no patient arrived at the emergency department with unrecognised esophageal intubation.

ANALISI DESCRITTIVE

Bendinelli et al. 2010

Table 8. Outcomes data: mortality, ED systolic pressure, ED saturation, ICU length of stay.

Univariate analysis of demographics, clinical characteristics and outcomes of patients with prehospital GCS below nine and AIS H/N higher or equal to three stratified by location of trauma centre

| | Victoria | NSW | P-value |
|---|---------------|--------------|---------|
| Patients | 192 | 91 | |
| Male, <i>n</i> (%) | 148 (77) | 72 (79) | 0.7 |
| Age, median (IQR) | 34 (18–88) | 33 (18–85) | 0.75 |
| ISS, median (IQR) | 38 (26–75) | 35 (18–75) | 0.09 |
| AIS H/N, median (IQR) | 5 (4–5) | 5 (4–5) | 0.04 |
| Prehospital systolic below 90 mmHg, <i>n</i> (%) | 27 (15.4) | 10 (11.7) | 0.53 |
| Prehospital SaO ₂ below 90, <i>n</i> (%) | 28 (14.6) | 16 (17.5) | 0.59 |
| Prehospital GCS, median (IQR) | 3 (3–8) | 5 (3–8) | 0.07 |
| Successful PETI, <i>n</i> (%) | 164 (85.4) | 20 (22.2) | <0.05 |
| ED systolic below 90, <i>n</i> (%) | 20 (11.7) | 8 (9.0) | 0.83 |
| ED SaO ₂ below 90, <i>n</i> (%) | 21 (11.2) | 7 (8.2) | 0.52 |
| Hours in ICU, median (IQR) | 275 (24–1046) | 120 (24–960) | <0.05 |
| Hours in ICU for survivors, median (IQR) | 364 (231–486) | 144 (60–336) | <0.05 |
| Mortality, <i>n</i> (%) | 61 (31.7) | 24 (26.3) | 0.34 |

AIS H/N, abbreviated injury score head and neck; ED, first recorded in emergency department; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; ISS, injury severity score; PETI, prehospital endotracheal intubation; Prehospital GCS, prehospital first recorded Glasgow Coma Scale.

Gabler et al. 2019

Table 9. Mortality and length of stay data.

| | ETO | NON-ETO | p value |
|--|---------------------|---------------------|---------|
| n (total) | 762 | 935 | |
| In-hospital mortality overall (% <i>,n</i>) | 18.9 (144) | 18.2 (170) | 0.71 |
| 24-h mortality (% <i>,n</i>) | 9.3 (71) | 9.4 (88) | 1.00 |
| ICU-LOS (days: mean \pm SD; median) | 12.9 \pm 15.2; 8 | 11.2 \pm 13.3; 6 | 0.002 |
| ICU-LOV (days: mean \pm SD; median) | 8.0 \pm 12.8; 3 | 6.8 \pm 9.7; 2 | 0.005 |
| HOS-LOS (days: mean \pm SD; median) | 27.9 \pm 28.7; 22 | 24.7 \pm 25.7; 19 | 0.014 |

ICU-LOS=Intensive Care unit length of stay; ICU-LOV = Intensive care unit length of ventilation; HOS-LOS=Hospital length of stay
The entries in boldface give the number of patients in the column

Table 10. Adverse events, Organ failures, sepsis and transfusion in the ETO and NON-ETO group.

| | ETO | NON-ETO | p value |
|-------------------------------------|----------------|----------------|---------|
| n (total) | 762 | 935 | |
| Multiple organ failure (n, %) | 175/453 (38.6) | 239/548 (43.6) | 0.12 |
| Organ failure lung (n, %) | 150/453 (33.1) | 172/550 (31.3) | 0.54 |
| Organ failure coagulopathy (n, %) | 99/453 (21.9) | 102/550 (18.5) | 0.21 |
| Organ failure liver /hepatic (n, %) | 15/453 (3.3) | 15/550 (2.7) | 0.71 |
| Organ failure cardiovascular (n, %) | 157/453 (34.7) | 241/550 (43.8) | 0.004 |
| Organ failure CNS (n, %) | 149/453 (32.9) | 202/550 (36.7) | 0.21 |
| Organ failure renal (n, %) | 37/453 (8.2) | 38/550 (6.9) | 0.47 |
| Sepsis (n, %) | 44/447 (9.8) | 57/540 (10.6) | 0.75 |
| pRBC transfusion (n, <i>%</i>) | 184/758 (24.3) | 222/925 (24.0) | 0.91 |

As values were partially missing, the respective population is documented in brackets for continuous variables and in the denominator for categorical variables.
pRBC = packed red blood cells
The entries in boldface give the number of patients in the column

Lyon et al. 2015

Tabella 11. A multivariable logistic regression model to compare patient, injury, and RSI factors associated with mortality.

Table 3 Univariate and multivariate analysis of factors associated with mortality in 261 injured patients undergoing pre-hospital rapid sequence induction of anaesthesia by a helicopter emergency medicine service

| Factor | Survived (n = 193) | Died (n = 46) | Univariate analysis | | Multivariable analysis | |
|--|-----------------------|------------------|---------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| | | | Crude odds ratio (95% CI) | P-value | Adjusted odds ratio (95% CI) | P-value |
| Age, years | 39 (23 to 55) | 51 (40 to 63) | 1.029 (1.012, 1.047) | 0.001 | 1.032 (1.006, 1.059) | 0.016 |
| Gender | | | | | | |
| Male | 140 (80.9) | 33 (19.1) | 1.041 (0.509, 2.128) | 0.913 | | |
| Female | 53 (80.3) | 13 (19.7) | | | | |
| Mechanism of injury | | | | | | |
| Blunt | 183 (79.9) | 46 (20.1) | - | 0.216 | | |
| Penetrating | 10 (100.0) | 0 | | | | |
| Initial physiology | | | | | | |
| Glasgow coma scale | 10 (7 to 13) | 4 (3 to 10) | 0.759 (0.724, 0.874) | <0.0001 | 0.780 (0.680, 0.896) | <0.0001 |
| Heart rate | 90 (76 to 107) | 95 (68 to 125) | 1.006 (0.993, 1.018) | 0.363 | | |
| Systolic blood pressure | 127 (112 to 144) | 120 (101 to 144) | 0.994 (0.981, 1.007) | 0.361 | | |
| Injury severity score | 21 (13 to 34) | 34 (27 to 43) | 1.077 (1.041, 1.114) | <0.0001 | 1.054 (1.013, 1.098) | 0.009 |
| Rapid sequence induction dose | | | | | | |
| Full | 148 (86.6) | 23 (13.4) | 3.289 (1.687, 6.410) | <0.0001 | 1.901 (0.685, 5.272) | 0.217 |
| Reduced | 45 (66.2) | 23 (33.8) | | | | |
| Rapid sequence induction protocol | | | | | | |
| ES | 85 (81.0) | 20 (19.0) | 1.023 (0.535, 1.869) | 1.000 | | |
| FKR | 108 (80.6) | 26 (19.4) | | | | |
| Haemodynamic response* | | | | | | |
| Normal | 79 (88.8) | 10 (11.2) | 1.541 (0.660, 3.601) | 0.317 | | |
| Abnormal | 82 (83.7) | 16 (16.3) | | | | |

Data are presented as median (range), number (percent), or odds ratio (95%). Categorical variables are presented with each state on a separate row. The odds ratio represents the odds of survival when the first state (first row) is present compared to when the second state (second row) is present. *Calculated for 187 patients with measurable haemodynamic response. Normal (within 20% of baseline blood pressure), Abnormal (not within 20% of baseline blood pressure). Bold values indicate $P < 0.05$. ES, etomidate suxamethonium; FKR, fentanyl ketamine rocuronium.

Tabella 12. The haemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation in patients anaesthetised using etomidate/suxamethonium (Group 1) and fentanyl/ketamine/rocuronium (Group 2), stratified by dose administered

| A) Full-dose RSI protocol | | | | |
|--|------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------|
| | Baseline | Procedural | Absolute difference (95% CI) | P-value |
| Group 1 | | | | |
| Heart rate, bpm ^a | 89 (72 to 104) | 111 (98 to 132) | 22 (14 to 38) | <0.0001 |
| Mean arterial pressure, mmHg ^b | 98 (90 to 108) | 128 (113 to 145) | 31 (15 to 48) | <0.0001 |
| Systolic blood pressure, mmHg ^b | 129 (114 to 144) | 170 (151 to 196) | 44 (22 to 61) | <0.0001 |
| Group 2 | | | | |
| Heart rate, bpm ^c | 87 (74 to 101) | 112 (97 to 125) | 25 (18 to 30) | <0.0001 |
| Mean arterial pressure, mmHg ^d | 102 (90 to 113) | 107 (91 to 121) | 5 (-1 to 10) | 0.148 |
| Systolic blood pressure, mmHg ^d | 133 (120 to 149) | 140 (120 to 155) | 7 (-3 to 11) | 0.257 |
| B) Reduced-dose protocol | | | | |
| | Baseline | Procedural | Absolute difference (95% CI) | P-value |
| Group 1 | | | | |
| Heart rate, bpm ^e | 107 (84 to 121) | 122 (111 to 137) | 15 (4 to 27) | 0.009 |
| Mean arterial pressure, mmHg ^f | 79 (54 to 95) | 99 (78 to 117) | 20 (6 to 36) | 0.004 |
| Systolic blood pressure, mmHg ^f | 100 (71 to 115) | 129 (100 to 147) | 29 (13 to 48) | 0.001 |
| Group 2 | | | | |
| Heart rate, bpm ^g | 106 (91 to 131) | 123 (105 to 143) | 17 (-2 to 28) | 0.095 |
| Mean arterial pressure, mmHg ^f | 95 (70 to 109) | 101 (89 to 126) | 6 (-3 to 28) | 0.117 |
| Systolic blood pressure, mmHg ^f | 117 (104 to 145) | 129 (110 to 149) | 9 (-7 to 28) | 0.256 |

Data are presented as median (IQR). Analysis based on ^a74, ^b66, ^c104 and ^d95, ^e36, ^f24 and ^g31 patients with complete sets of haemodynamic data. **A)** Full-dose rapid sequence induction (RSI) protocol and **B)** reduced-dose RSI protocol.

Tabella 13. Treatment and progress.

| Variable | Paramedic RSI Group (n = 160) | Hospital Intubation Group (n = 152) | P† |
|---|----------------------------------|--|---------|
| Prehospital | | | |
| Time at scene, min | 35 ± 12 | 23 ± 10 | <0.0005 |
| Transport time, min | 24 ± 13 | 23 ± 11 | 0.35 |
| IV fluid, mL | 1775 ± 957 | 1235 ± 912 | <0.0005 |
| Cardiopulmonary arrest | 10 (6.3) | 2 (1.3) | 0.023 |
| Emergency department | | | |
| Vital Signs on arrival | | | |
| Body temperature, °C | 35.0 ± 1.5 | 35.6 ± 1.4 | <0.0005 |
| Systolic BP, mm Hg | 128 ± 31 | 129 ± 38 | 0.68 |
| Heart rate, beats/min | 102 ± 28 | 96 ± 27 | 0.068 |
| Oxygen saturation, % | 96 ± 12.6 | 96 ± 4.8 | 0.98 |
| First arterial blood gas | | | |
| pH | 7.29 ± 0.14 | 7.29 ± 0.16 | 0.73 |
| PaO ₂ , mm Hg | 317 ± 180 | 327 ± 165 | 0.63 |
| PaCO ₂ , mm Hg | 46 ± 12 | 46 ± 11 | 0.63 |
| Hemoglobin, mg/L | 123 ± 25 | 124 ± 27 | 0.66 |
| Time between ED arrival and CT brain, min | 45 ± 37 | 52 ± 41 | 0.12 |
| Discharge destination from ED, no. (%) | | | |
| ICU | 127 (79) | 124 (82) | |
| Ward | 11 (7.0) | 10 (6.6) | |
| Another hospital | 3 (1.9) | 0 | |
| Died | 17 (11) | 14 (9.2) | |
| Home | 2 (1.3) | 4 (2.6) | |
| Hospitalization | | | |
| Craniotomy within 6 h of ED arrival | 41 (26) | 32 (21) | 0.31 |
| ICP monitoring, no. (%) | 73 (46) | 71 (47) | 0.80 |
| ICU stay—median (IQR) h | 107 (32–240) | 103 (36–261) | 0.74 |
| Hospital stay—median (IQR) days | 11 (5–19) | 11 (3.5–21) | 0.75 |
| Survival to hospital discharge, no. (%) | 107 (67) | 97 (64) | 0.57 |

*Plus-minus values are means ± SD.

†P values are calculated by *t* test, χ^2 or Mann-Whitney *U* test.

IQR indicates interquartile range; IV, intravenous; ED, emergency department; BP, blood pressure; ICU, intensive care unit; ICP, intracranial pressure.

Appendice D - Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

Studi randomizzati controllati:

Un solo studio risulta essere randomizzato e controllato e di alta qualità.

Bernard 2010

| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
|--|--------------------|---|
| Random sequence generation (selection bias) | LOW RISK | Eligible patients were randomized by the attending paramedic opening an opaque, sealed envelope that indicated treatment allocation. The allocation was computer randomized and allocated in blocks of 10 to each paramedic ambulance unit. |
| Allocation concealment (selection bias) | LOW RISK | Eligible patients were randomized by the attending paramedic opening an opaque, sealed envelope that indicated treatment allocation. The allocation was computer randomized and allocated in blocks of 10 to each paramedic ambulance unit. |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | LOW RISK | not influence the absence of blinding on outcome measurements |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | LOW RISK | The interviewer was blinded to the treatment allocation. However, objective outcomes such as mortality are not influenced by the absence of blinding outcome assessment |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | LOW RISK | see FIGURE 1. Trial profile. ED indicates emergency department, RSI, rapid sequence intubation |
| Selective reporting (reporting bias) | UNCLEAR RISK | no reporting bias is present in the manuscript. The study protocol was approved by ethics committee of Monash University, Victoria, Australia, and the institutional ethics committees at each receiving hospital. However, no trial protocol was published. |
| Other bias | LOW RISK | - <u>Funding</u> : The National Health and Medical Research Council of Australia and the Victorian Transport Accident Commission provided funding for the trial. - <u>Similarity at baseline</u> : The 2 groups were similar in all the major characteristics associated with outcome after severe TBI, including age, mechanism of injury, initial Glasgow Coma Score (GCS), degree of intracranial injury shown in the first CT head scan (Marshall score) and the Abbreviated Injury Score (head). The mean Injury Severity Score >25 indicates that many patients had multiple injuries. |

Studi osservazionali:

La qualità degli studi sembra essere molto simile fra tutti gli inclusi con un minimo di Lyon ed un massimo di Shafi. Tutti gli studi dimostrano uno scarso reporting degli outcome data non indicando il follow-up della valutazione (e.g., mortalità ospedaliera 48 h o 6 mesi?).

| Cohort study | selection | | | comparability | | outcome | | tot |
|--------------------|--|-------------------------------------|---------------------------|--|---|-----------------------|---|-----|
| | Representativeness of the exposed cohort | Selection of the non exposed cohort | Ascertainment of exposure | Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis | Assessment of outcome | Was follow-up long enough for outcomes to occur | |
| 1_Bandinelli 2018 | * | | * | | * | * | * | 5 |
| 2_Chou 2016 | * | * | * | | * | * | * | 6 |
| 3_Gäßler 2019 | * | * | * | | * | * | * | 6 |
| 4_Haltmeier 2016 | | * | * | | * | * | * | 5 |
| 5_Denninghoff 2019 | | * | * | | * | * | * | 5 |
| 6_Kempema 2015 | * | * | * | | * | * | * | 6 |
| 7_Lyon 2015 | | | * | | * | * | * | 4 |
| 8_Schauer 2018 | * | | * | | * | * | * | 5 |
| 9_Al-Thani 2014 | * | * | * | | * | * | * | 6 |
| 10_Bukur 2011 | * | | * | | * | * | * | 5 |
| 11_Davis 2005 | * | * | * | | * | * | * | 6 |
| 12_Eckstein 2000 | * | * | * | | * | * | * | 6 |
| 13_Irvin 2010 | * | * | * | | * | * | * | 6 |
| 14_Shafi 2000 | * | | * | * | ** | * | * | 7 |
| 15_Wang 2004 | | | * | | ** | * | * | 5 |

Appendice E -Tabelle delle evidenze

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

Table 1A. Comparazione 1: Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso (ED – emergency department), RCT study design

| N° of studies | Study design | Risk of bias | Certainty assessment | | | | N° of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|--|--------------------------------|---|------------------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | RCT RSI pre-hospital intubation | no pre-hospital intubation/ED intubation | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Mortality at discharge ED | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious ^a | none | 17/160 (10.6%) | 14/152 (9.2%) | OR 1.17 (0.56 to 2.47) | 14 more per 1.000 (from 38 fewer to 108 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Mortality 6 months | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious ^a | none | 53/160 (33.1%) | 55/152 (36.2%) | OR 0.87 (0.55 to 1.39) | 32 fewer per 1.000 (from 124 fewer to 79 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT |
| Adverse Events | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious ^a | none | 10/160 (6.3%) | 2/152 (1.3%) | OR 5.00 (1.08 to 23.21) | 49 more per 1.000 (from 1 more to 223 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Extended coma scale (severe) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious ^a | none | 23/160 (14.4%) | 28/152 (18.4%) | OR 0.74 (0.41 to 1.36) | 41 fewer per 1.000 (from 99 fewer to 51 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |

| Certainty assessment | | | | | | | Nº of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|--|-------------------|--------------|---------------|--------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|--|------------------|------------|
| Nº of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | RCT RSI pre-hospital intubation | no pre-hospital intubation/ED intubation | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Good neurologic outcome extended (GOSe 5–8) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | not serious | not serious | not serious | serious ^a | none | 80/160 (50.0%) | 56/152 (36.8%) | OR 1.71 (1.09 to 2.69) | 131 more per 1.000 (from 20 more to 242 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Explanations

a. number of participants <400

Table 1B. Comparazione 1: Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso (ED – emergency department), RCT study design. Interactive SOF: Chance of mortality at Discharge destination from ED

With RCT RSI pre-hospital intubation, 106 out of 1000 patients will develop an outcome.

WITH no pre-hospital intubation/ED intubation: **92 out of 1000** patients will develop an outcome



WITH RCT RSI pre-hospital intubation: **106 out of 1000** patients will develop an outcome

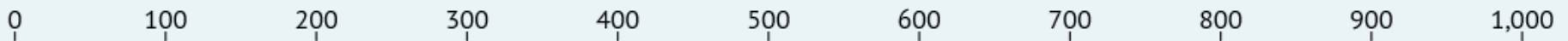


Table 1C. Comparazione 1: Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso (ED – emergency department), RCT study design. Interactive SOF: Chance of mortality mortality at 6 Months After Injury

With RCT RSI pre-hospital intubation, **330 out of 1000** patients will develop an outcome.

WITH no pre-hospital intubation/ED intubation: **362 out of 1000** patients will develop an outcome



WITH RCT RSI pre-hospital intubation: **330 out of 1000** patients will develop an outcome



Table 1D. Comparazione 1: Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso no-intubazione (PHI) pre-ospedaliera/intubazione in pronto soccorso (ED – emergency department), observational studies

| Certainty assessment | | | | | | | Summary of findings | | | | |
|---|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|-------------------------------|---|--|----------------------------------|--|--|
| Nº of participants (studies) Follow-up | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Publication bias | Overall certainty of evidence | Study event rates (%) | | Relative effect (95% CI) | Anticipated absolute effects | |
| | | | | | | | With no pre-hospital intubation/ED intubation | With Adjusted ODDs pre-hospital intubation | | Risk with no pre-hospital intubation/ED intubation | Risk difference with Adjusted ODDs pre-hospital intubation |
| Mortality 49441 (10 observational studies) | very serious a,b,c | serious ^d | serious ^e | not serious | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect | ⊕○○○ VERY LOW | 11276/32492 (34.7%) | 7522/16949 (44.4%) | OR 2.04 (1.60 to 2.59) | 347 per 1.000 | 173 more per 1.000 (from 113 more to 232 more) |
| Health related Quality of Life as mild impariments 976 (2 observational studies) | very serious a,b,c | serious ^d | serious ^e | not serious | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect | ⊕○○○ VERY LOW | 1006/2834 (5.5%) | 488/2146 (7%) | OR 0.78 (0.20 to 3.09) | 355 per 1.000 | 55 fewer per 1.000 (from 256 fewer to 275 more) |
| Adverse Events 11152 (2 observational studies) | very serious a,b,c | serious ^d | serious ^e | serious ^f | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect | ⊕○○○ VERY LOW | 1237/9906 (12.5%) | 78/1246 (6.3%) | OR 0.62 (0.26 to 1.52) | 125 per 1.000 | 44 fewer per 1.000 (from 89 fewer to 53 more) |

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

- a. not adequacy of follow up of cohorts
- b. not demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- c. selection of the non exposed cohort
- d. high heterogeneity>75%
- e. Setting: USA and/or military setting (Iraq, Afghanistan, Qatar)
- f. Some of patients can have a reduction of adverse events in PHI setting even if the difference is not statistically significant

Table 2. Comparazione 2: Intubazione pre-ospedaliera (PHI) verso altro intervento di intubazione PH (bag valve mask, extraglottic airway device): 2 studi (Eckstein 2000, Kempema2016)

| Certainty assessment | | | | | | | Summary of findings | | | | |
|---|------------------------|---------------|----------------------|----------------------|---|-------------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------------|---|--|
| N° of participants (studies) Follow-up | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Publication bias | Overall certainty of evidence | Study event rates (%) | | Relative effect (95% CI) | Anticipated absolute effects | |
| | | | | | | | With minor pre-hospital intervention | With Adjusted ODDs pre-hospital intubation | | Risk with minor pre-hospital intervention | Risk difference with Adjusted ODDs pre-hospital intubation |
| Mortality* 658 (2 observational studies) | serious _{a,b} | not serious | serious ^c | serious ^d | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect | ⊕○○○ VERY LOW | 324/477 (67.9%) | 149/181 (82.3%) | OR 3.36 (1.47 to 7.70) | 679 per 1.000 | 198 more per 1.000 (from 78 more to 263 more) |

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio *FU not reported in most of studies

Explanations

- a. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- b. not adequacy of follow up of cohorts
- c. setting USA
- d. large confidence intervals

Table 3. Comparazione 3: RSI (rapid sequence intubation) vs altro protocollo di intervento (non -RSI): 1 studio (Bendinelli 2018)

| Certainty assessment | | | | | | | Summary of findings | | | | |
|--|-----------------------|---------------|--------------|----------------------|---|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--|
| N° of participants (studies) Follow-up | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Publication bias | Overall certainty of evidence | Study event rates (%) | | Relative effect (95% CI) | Anticipated absolute effects | |
| | | | | | | | Risk with other protocol | Risk with protocol drug assisted | | Risk with other protocol | Risk difference protocol drug assisted |
| Mortality (FU not reported) 283 (1 observational studies) | very serious a,b,c | Not estimable | not serious | Serious ^d | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect | ⊕○○○ VERY LOW | 24/91 (26.4%) | 61/192 (31.8%) | OR 0.84 (0.38 to 1.86) | 264 per 1000 | 32 fewer per 1000 (from 144 fewer to 136 more) |

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Explanations

- a. not adequacy of follow up of cohorts
- b. not demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- c. selection of the non exposed cohort
- d. participants number < 400

Table 4. Comparazione 2: Intubazione assistita da farmaco versus intubazione assistita da altro farmaco: 2 studi osservazionali (Gabler 2019 e Lyon 2015)

| Certainty assessment | | | | | | | Summary of findings | | | | |
|---|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|---|-------------------------------|---|--|----------------------------------|--|--|
| N° of participants (studies) Follow-up | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Publication bias | Overall certainty of evidence | Study event rates (%) | | Relative effect (95% CI) | Anticipated absolute effects | |
| | | | | | | | With no pre-hospital intubation/ED intubation | With Adjusted ODDs pre-hospital intubation | | Risk with no pre-hospital intubation/ED intubation | Risk difference with Adjusted ODDs pre-hospital intubation |
| Mortality (FU not reported) 1697 (Gabler 2019) | very serious _{a,b,c} | Not estimable | Serious ^d | Not serious | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect | ⊕○○○ VERY LOW | 88/935 (9.4%) | 71/762 (9.3%) | OR 0.99 (0.71 to 1.37) | 94 per 1000 | 1 fewer per 1000 (from 25 fewer to 30 more) |
| Mortality (FU not reported) 306 (Lyon 2015) | very serious _{a,b,c} | Not estimable | Serious ^d | Serious ^e | all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect | ⊕○○○ VERY LOW | 26/145 (17.9%) | 20/161 (12.4%) | OR 0.65 (0.35 to 1.22) | 179 per 1000 | 55 fewer per 1000 (from 108 fewer to 31 more) |

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

- a. not adequacy of follow up of cohorts
- b. not demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- c. selection of the non exposed cohort
- d. setting: USA or military
- e. participants number < 400

Appendice F - Bibliografia degli studi inclusi

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

1. Al-Thani, H., A. El-Menyar and R. Latifi (2014). "Prehospital versus Emergency Room Intubation of Trauma Patients in Qatar: A-2-year Observational Study." N Am J Med Sci **6**(1): 12-18.
2. Bendinelli, C., D. Ku, S. Nebauer, L. King Kate, J. Balogh Zsolt, I. O. <https://orcid.org>, T. Howard, M. Fitzgerald, R. Gruen and T. Evans (2018). "A tale of two cities: prehospital intubation with or without paralyzing agents for traumatic brain injury." ANZ journal of surgery, *** **88**(5): 455-459.
3. Bernard, S. A., V. Nguyen, P. Cameron, K. Masci, M. Fitzgerald, D. J. Cooper, T. Walker, B. P. Std, P. Myles, L. Murray, David, Taylor, K. Smith, I. Patrick, J. Edington, A. Bacon, J. V. Rosenfeld and R. Judson (2010). "Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial." Ann Surg **252**(6): 959-965.
4. Bukur, M., S. Kurtovic, C. Berry, M. Tanios, D. R. Margulies, E. J. Ley and A. Salim (2011). "Pre-hospital intubation is associated with increased mortality after traumatic brain injury." J Surg Res **170**(1): e117-121.
5. Chou, D., Y. Harada Megan, G. Barmparas, A. Ko, J. Ley Eric, R. Margulies Daniel and F. Alban Rodrigo (2016). "Field intubation in civilian patients with hemorrhagic shock is associated with higher mortality." The journal of trauma and acute care surgery, *** **80**(2): 278-282.
6. Davis, D. P., J. Peay, M. J. Sise, G. M. Vilke, F. Kennedy, A. B. Eastman, T. Velky and D. B. Hoyt (2005). "The impact of prehospital endotracheal intubation on outcome in moderate to severe traumatic brain injury." J Trauma **58**(5): 933-939.
7. Eckstein, M., L. Chan, A. Schneir and R. Palmer (2000). "Effect of prehospital advanced life support on outcomes of major trauma patients." J Trauma **48**(4): 643-648.
8. Gassler, M., M. Ruppert, R. Lefering, B. Bouillon, A. Wafaisade and D. G. U. TraumaRegister (2019). "Pre-hospital emergent intubation in trauma patients: the influence of etomidate on mortality, morbidity and healthcare resource utilization." Scand J Trauma Resusc Emerg Med **27**(1): 61.
9. Haltmeier, T., E. Benjamin, S. Siboni, E. Dilektasli, K. Inaba and D. Demetriades (2017). "Prehospital intubation for isolated severe blunt traumatic brain injury: worse outcomes and higher mortality." Eur J Trauma Emerg Surg **43**(6): 731-739.
10. Irvin, C. B., S. Szpunar, L. A. Cindrich, J. Walters and R. Sills (2010). "Should trauma patients with a Glasgow Coma Scale score of 3 be intubated prior to hospital arrival?" Prehosp Disaster Med **25**(6): 541-546.
11. Kempema, J., D. Trust Marc, S. Ali, V. R. Brown Carlos, G. Cabanas Jose, R. Hinchey Paul and H. Brown Lawrence (2015). "Prehospital endotracheal intubation vs extraglottic airway

- device in blunt trauma." The American journal of emergency medicine, *** **33**(8): 1080-1083.
12. Denninghoff KR, Nuño T, Pauls Q, Yeatts SD, Silbergleit R, Palesch YY, Merck LH, Manley GT, Wright DW.": Prehospital Intubation is Associated with Favorable Outcomes and Lower Mortality in ProTECT III." : Prehospital emergency care. 2017 Sep-Oct;21(5):539-544.
 13. Lyon Richard, M., B. Perkins Zane, D. Chatterjee, Q. Russell Malcolm, B. Perkins Zane, J. Lockey David, S. Gr Group Authors: Kent and T. Sussex Air Ambulance (2015). "Significant modification of traditional rapid sequence induction improves safety and effectiveness of pre - hospital trauma anaesthesia." Critical care **19**: MC-PMC4391675.
 14. Schauer Steven, G., F. Naylor Jason, J. Hill Guyon, A. Arana Allyson, L. Roper Jamie and D. April Michael (2018). "Association of prehospital intubation with decreased survival among pediatric trauma patients in Iraq and Afghanistan." The American journal of emergency medicine, *** **36**(4): 657-659.
 15. Shafi, S. and L. Gentilello (2005). "Pre-hospital endotracheal intubation and positive pressure ventilation is associated with hypotension and decreased survival in hypovolemic trauma patients: an analysis of the National Trauma Data Bank." J Trauma **59**(5): 1140-1145; discussion 1145-1147.
 16. Wang, H. E., A. B. Peitzman, L. D. Cassidy, P. D. Adelson and D. M. Yealy (2004). "Out-of-hospital endotracheal intubation and outcome after traumatic brain injury." Ann Emerg Med **44**(5): 439-450.

Letteratura Grigia:

Registro Traumi Lombardia (AREU) <https://www.areu.lombardia.it/>

Appendice G - Risorse necessarie/costi

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

Tabella 1. Risorse/costi per un'intubazione orotracheale in Inghilterra.

| Resources and costs involved in tracheal intubation Resources needed | Cost | Cost per patient | Source |
|---|--|------------------|--------------------|
| Equipment used | | | |
| Endotracheal tube cuffed with murphy eye | £12.17 Box of 10 | £1.22 | NHS supply chain 3 |
| Endotracheal tube introducer (single-use bougie) | £59.24 Box of 20 | £2.96 | NHS supply chain |
| Compact HME with expandable catheter mount | £21.48 Box of 25 | £0.86 | NHS supply chain |
| Oropharyngeal airway | £2.85 Pack of 10 | £0.29 | NHS supply chain |
| laryngoscope handle and blade combination single use | £63.82 Pack of 20 | £7.25 | NHS supply chain |
| Resuscitator manual (bag-valve-mask) disposable | | £6.44 | NHS supply chain |
| Electrostatic filter with sampling port - Adult: Co ₂ detector (easycap) | £37.14 case of 6 | £6.19 | NHS supply chain |
| Non-drug assisted tracheal intubation TOTAL: £25.21 | | | |
| Drugs used | | | |
| Anaesthetic: Ketamine | £5.06 20-mL vial (10 mg/mL so =200mg) | £5.06 | BNF ⁷³ |
| Muscle relaxant: Rocuronium | £3 5ml vial (10mg/ml so = 50mg) | £3 | BNF |
| 1x2 ml syringe | £5.18 Box of 100 | £0.05 | NHS supply chain |
| 2x10 ml syringe | £26.30 Box of 100 | £0.53 | NHS supply chain |
| 20 ml (sodium chloride) | £3.36 Pack of 10 x 10 ml | £0.67 | NHS supply chain |
| RSI and drug assisted tracheal intubation Total: £34.52_a | | | |

(a) This is the total of the equipment and the drugs used (including drug administering equipment)

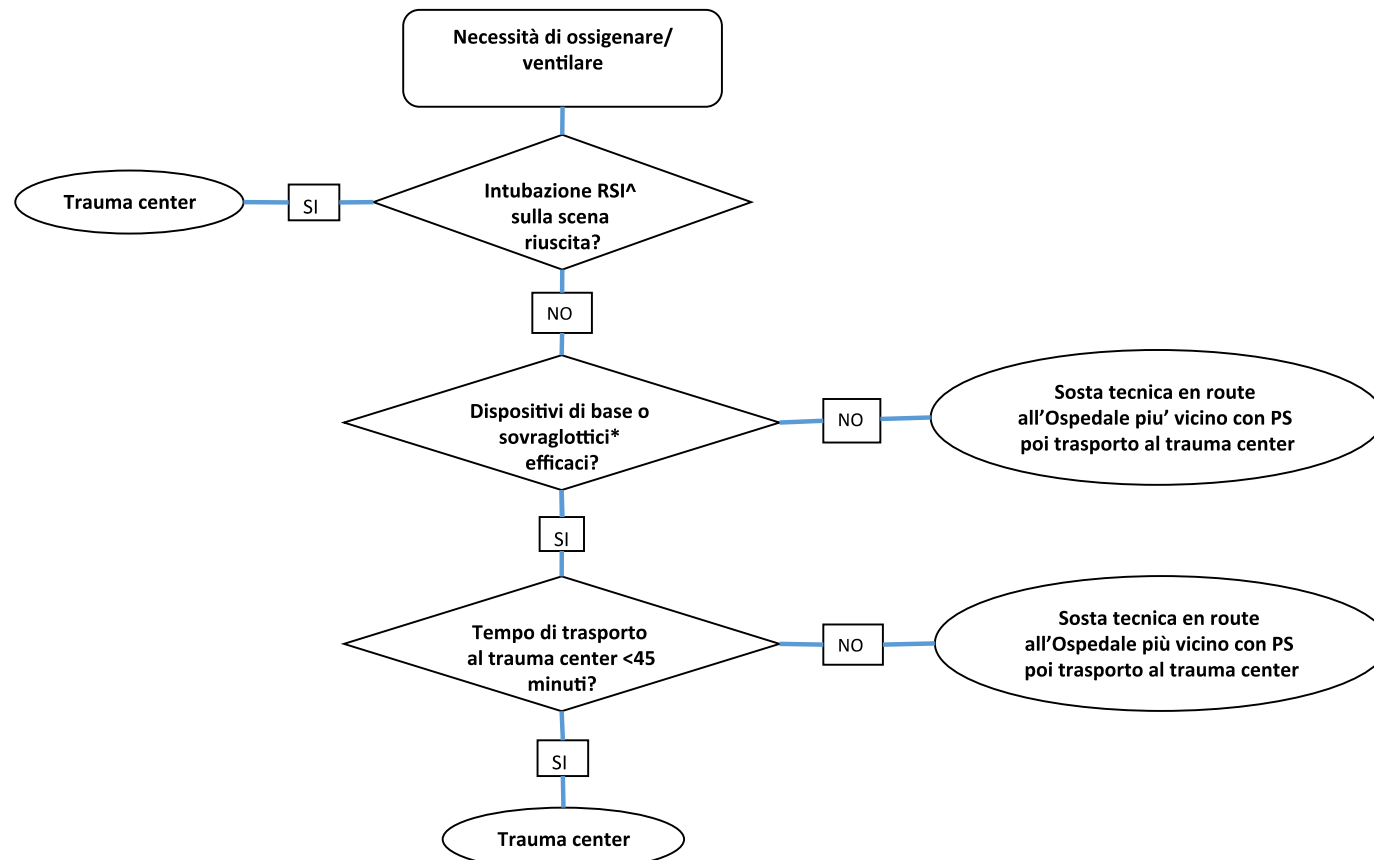
Tabella 2. Risorse/costi per gestire le vie aeree con altri strumenti in Inghilterra.

| Intervention | Resources needed | Cost | Cost per patient | Source |
|-------------------------------------|---|-----------------------|-------------------------|-------------------|
| Supraglottic devices | Airway supraglottic (i-gel) (adult) | £128.34 Case of 25 | £5.13 | NHS supply chains |
| | Catheter mount extendable tube 15f/22m straight connector | £20.73 Box of 50 | £0.41 | NHS supply chain |
| | | | Total: £5.55 | |
| Surgical airway (cricothyroidotomy) | disposable scalpel | £2.35 Box of 10 | £0.24 | NHS supply chain |
| | Endotracheal tube introducer (single use bougie) | £59.24 Box of 20 | £2.96 | NHS supply chain |
| | Standard Endotracheal Tube cuffed with murphy eye | £12.07 Box of 10 | £1.21 | NHS supply chain |
| | | | Total: £4.40 | |
| | OR Cricothyroidotomy emergency kit | | | NHS supply chain |
| | | | Total: £16.99 | |
| Basic airway adjuncts | Resuscitator manual (bag-valve-mask) disposable | | £6.44 | NHS supply chain |
| | Oropharyngeal airway | £2.85 Pack of 10 | £0.29 | NHS supply chain |
| | NasoSafe nasopharyngeal airway | £18.79 Pack of 10 | £1.88 | NHS supply chain |

Algoritmo - Indicazione a Intubazione sulla scena

CQ3: Gestione delle vie aeree in setting pre-ospedaliero

Indicazione a Intubazione sulla scena (da effettuare entro 45 minuti dalla chiamata)



^ Rapid Sequence Induction

* Aspirazione, Cannula naso/orofaringea, Bag valve mask, maschera laringea