



Raccomandazioni 8-9 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.

Settembre 2020

SOMMARIO

Lista delle raccomandazioni formulate	3
EtD Framework e appendici della raccomandazione n. 8	5
EtD Framework - Quesito clinico n. 4.....	5
Appendice A - Quesito clinico n. 4: Quesito clinico e strategia di ricerca	18
Appendice B - Quesito clinico n. 4: Caratteristiche degli studi inclusi ed elenco degli studi esclusi con motivazione.	23
Appendice C - Quesito clinico n. 4: Sintesi delle evidenze	29
Appendice D - Quesito clinico n. 4: Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi	46
Appendice E - Quesito clinico n. 4: Tabelle delle evidenze	47
Appendice F - Quesito clinico n. 4: Bibliografia degli studi inclusi.....	50
EtD Framework e appendici della raccomandazione n. 9	51
EtD Framework - Quesito clinico n. 5.....	51
Appendice A - Quesito clinico n. 5: Quesito clinico e strategia di ricerca	62
Appendice B - Quesito clinico n. 5: Caratteristiche degli studi inclusi ed elenco degli studi esclusi con motivazione.	71
Appendice C - Quesito clinico n. 5: Sintesi delle evidenze	74
Appendice D - Quesito clinico n. 5: Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi	77
Appendice E - Quesito clinico n. 5: Tabelle delle evidenze	78
Appendice F - Quesito clinico n. 5: Bibliografia degli studi inclusi.....	79
Algoritmo (comune alle due raccomandazioni) - Indicazioni al controllo dell'emorragia esterna nel pre-ospedaliero.....	80

Lista delle raccomandazioni formulate

Quesito 4: L'utilizzo di lacci emostatici (tourniquet) pneumatici o meccanici è costo-efficace e migliora gli esiti nei pazienti traumatizzati gravi con emorragia dagli arti a rischio di vita?

Raccomandazione 8. Nei pazienti traumatizzati gravi con emorragia dagli arti a rischio di vita è preferibile l'utilizzo del tourniquet, se immediatamente disponibile, alla compressione diretta [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa].

Nota: il tourniquet va rimosso quando disponibile provvedimento di emostasi chirurgica efficace, possibilmente entro 30-40 minuti (per prevenire eventi avversi legati alla permanenza del tourniquet). Zaffatura non condivisibile per rischio non accettabile di manovra eseguita da personale potenzialmente non addestrato. Il concetto di packing è compreso nella manovra di compressione.

Quesito 5: Le medicazioni emostatiche sono costo-efficaci e migliorano gli esiti nei pazienti traumatizzati gravi con emorragia dagli arti a rischio di vita?

Raccomandazione 9. Per il controllo di emorragie esterne nei pazienti traumatizzati gravi a rischio di vita, in cui per sede, non è possibile l'utilizzo del tourniquet, si raccomanda la compressione diretta e si suggerisce eventualmente l'uso aggiuntivo di medicazioni emostatiche [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa].

Il panel di esperti ha formulato le due 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.

Nel corso del meeting del 17 luglio 2020 il panel, preso atto dei commenti degli stakeholder, ha ritenuto di dover modificare le raccomandazioni n. 8 e n. 9 e l'algoritmo comune alle suddette raccomandazioni. Il report della consultazione pubblica, **LGTM-consultazione-Racc8-9_report_def-170720_rev**, è disponibile al seguente link: https://www.iss.it/documents/20126/8404337/LGTM-consultazione-Racc8-9_report_def-170720_rev-.pdf

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 gli **EtD framework** e le appendici per le raccomandazioni 8 e 9:

- 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
- Algoritmo - Indicazioni al controllo dell'emorragia esterna nel pre-ospedaliero (comune alle due raccomandazioni).

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 e appendici della raccomandazione n. 8

EtD Framework - Quesito clinico n. 4

QUESITO 4. L'utilizzo di lacci emostatici (<i>tourniquet</i>) pneumatici o meccanici è costo-efficace e migliora gli esiti nei pazienti traumatizzati gravi con emorragia dagli arti a rischio di vita?	
POPOLAZIONE:	Bambini, giovani e adulti che hanno subito una lesione traumatica degli arti.
INTERVENTO:	Tourniquet pneumatici. Tourniquet meccanici.
CONFRONTO:	Pressione diretta/qualsiasi altra tecnica di compressione.
ESITI PRINCIPALI:	<p>Critici:</p> <ol style="list-style-type: none">1.Mortalità a 24 ore, 30 giorni/1 mese.2.Qualità della vita correlata alla salute.3.Usò di prodotti ematici:<ul style="list-style-type: none">- RBCs (eritrociti);- platelets (piastrine);- plasma;- crioprecipitati.4. Durata del rivotero terapia intensiva5.Eventi avversi:<ul style="list-style-type: none">- amputazione;- pralisi;- insufficienza renale;- aumento emorragia /procedura per controllare l'emorragia. <p>Importanti:</p> <p>Mortalità a 12 mesi Tempo di permanenza del tourniquet e tempo per il controllo definitivo dell'emorragia Patient-reported outcomes (benessere psicologico).</p> <p>Dimensione del campione e trasferibilità: nessuna limitazione sulla dimensione del campione. Non saranno presi in considerazione studi con popolazioni indirette.</p>
SETTING:	Pre-ospedaliero.
PROSPETTIVA:	Popolazione e SSN: <ul style="list-style-type: none">• organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti con trauma;• rete regionale per il trauma;• personale sanitario dei servizi di emergenza territoriale.
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"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>L'emorragia è tra le cause maggiori di morti potenzialmente prevenibili sia nel contesto militare sia civile (Teixeira et al., 2007). L'uso e l'efficacia dei lacci emostatici, meccanici o pneumatici, sembra essere associato a un efficace controllo dell'emorragia e sembra che possa aver contribuito alla diminuzione delle morti per emorragia (Oyenyi; et al., 2017). L'Hartford Consensus Conference (Bulger et al., 2014) incoraggia il largo utilizzo in ambito civile per il controllo di emorragie significative alle estremità (arti superiori ed inferiori) quando la compressione manuale diretta è inefficace o non praticabile. Sebbene la salvaguardia della vita sia la priorità rispetto alla potenziale perdita di un arto, ci sono diverse controversie rispetto alle potenziali complicazioni dell'inappropriatezza di uso del tourniquet quando la pressione diretta potrebbe essere l'intervento sufficiente a controllare l'emorragia. Il quesito clinico nasce dall'esigenza di supportare l'uso del tourniquet nel setting pre-ospedaliero.</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Medline e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 395 records da cui sono stati selezionati 4 studi che soddisfano i criteri di inclusione (McNickle et al., 2019, Scerbo et al., 2017, Teixeira et al., 2007, Smith et al., 2019). In totale, i 4 studi sono di tipo osservazionale retrospettivo con dati provenienti da registri di trauma Appendice C, Figura 1 riporta il processo di selezione degli studi.</p> <p>Gli effetti desiderabili considerevoli legati al trattamento della emorragia all'esterno nel setting pre-ospedaliero, sono la riduzione della mortalità, migliorare la qualità della vita, la riduzione del ricovero ospedaliero e la riduzione dell'uso di emocomponenti (eritrociti, piastrine, plasma, crioprecipitato). In letteratura non sono state trovate revisioni sistematiche di studi randomizzati e controllati.</p> <p>I 4 studi inclusi sono studi di coorte retrospettivi, che riportano dati ricavati da registri di trauma (McNickle 2019, Scerbo 2017, Smith 2018, Teixeira 2018) e da revisione di cartelle mediche (Smith 2018).</p> <p>Gli studi individuati permettono di rispondere alla seguente comparazione: "Tourniquet in sede pre-ospedaliera verso non uso di tourniquet in sede pre-ospedaliera." Tra gli studi, solo Scerbo 2017 riporta l'uso di tourniquet anche in trauma center.</p> <p>Gli studi analizzati sono stati tutti condotti negli Stati Uniti d'America e in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - McNickle 2019 si focalizza sulla specifica coorte di pazienti con lesioni arteriose agli arti a cui è stato applicato il tourniquet "Combat Application" o "Special Operation Forces Tactical"; - Scerbo 2017 considera i pazienti a cui è stato applicato il tourniquet "Combat Application" raccomandato da "US Military Tactical Combat Casualty Care" a livello pre-ospedaliero oppure dopo l'arrivo in ospedale; - Smith 2018 si focalizza sulla specifica coorte di pazienti con lesioni arteriose agli arti e sanguinamento comprimibile. Sono stati esclusi i soggetti con applicazione del tourniquet per lesioni non traumatiche o a cui è stato applicato un tourniquet non commerciale; - Teixeira 2018 considera i pazienti con lesioni vascolari periferiche. <p>Come riportato dagli studi di McNickle 2019 e Teixeira 2018, sebbene non esistano protocolli per l'applicazione del tourniquet a livello nazionale, ogni "Emergency Medical Services" segue un proprio protocollo. Infine, solamente l'articolo di Smith specifica che il tourniquet è stato applicato per la maggior parte da paramedici o "emergency medical technicians".</p>	

	<p>Di seguito i risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalità a 24 ore/30 giorni/1 mese. In totale, 4 studi osservazionali sono stati inclusi per valutare il rischio di mortalità in caso di emorragia comparando l'intervento sulla scena con il non intervento (McNickle 2019, Smith 2018, Teixeira 2018) o rispetto all'intervento al trauma center (Scerbo 2017). In Appendice C, Tabella 3, sono riportati i dati di tutti gli studi che analizzano il tasso di mortalità, in Fig. 2-3 si presentano le analisi quantitative (Forest plot con odds ratio aggiustati) degli studi osservazionali con il tasso di mortalità aggiustato per le relative variabili di confondimento. Nonostante le differenze tra gli studi osservazionali inclusi, i forest plot hanno mostrato in modo abbastanza coerente un rischio di mortalità più basso con l'applicazione pre-ospedaliera del tourniquet rispetto a no tourniquet. Gli studi inclusi non riportano il time point della mortalità a 24 ore, 30 giorni o 12 mesi, inoltre non è stata indicata la causa di morte, ad eccezione dell'articolo di Scerbo 2017, che riporta la mortalità per emorragia. La proposta di questo studio era dimostrare che, come osservato in ambito militare, l'applicazione tardiva del tourniquet aumenta il rischio di morte per emorragia (Appendice C, Tabella 3, Figura 3). - Qualità della vita Nessuno studio riporta l'outcome di interesse. - Uso di emocomponenti <ul style="list-style-type: none"> • RBCs (eritrociti): 4 articoli (McNickle 2019, Scerbo 2017, Smith 2018; Teixeira 2018) che non mostrano un chiaro risultato rispetto alla riduzione dell'uso di eritrociti; Appendice C, Tabella 4 • Platelets (piastrine): 2 articoli quali Scerbo 2017 che presenta valori mediani e Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile; • Plasma: 3 articoli quali Scerbo 2017 che presenta valori mediani, Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non valutabile con una metanalisi. Smith 2018 che fornisce una stima aggiustata la quale mostra come l'applicazione del tourniquet riduca il numero delle unità di plasma trasfuse. • Crioprecipitati: nessuno studio riporta l'outcome di interesse. • I risultati sono riportati in Appendice C, Tabella 4, Figura 4. - Degenza in Terapia intensiva Tre studi (Teixeira 2018, Scerbo 2017, McNickle 2019) riportano l'outcome di interesse: <ul style="list-style-type: none"> • Giorni in terapia intensiva: due articoli quali Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara dell'aggiustamento e non quindi non rappresentabile, e Scerbo 2017 il quale riporta solamente i valori mediani; • Giorni liberi da terapia intensiva su 30 giorni: un solo articolo (McNickle 2019) che non mostra una chiara differenza nei due gruppi. I risultati sono riportati in Appendice C, Tabella 5, Figura 5. <p>Altri outcome correlati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalità a 12 mesi. Gli studi inclusi non specificano il time point dell'outcome mortalità. - Outcomes patient reported (wellbeing psicologico). Nessuno studio riporta l'outcome di interesse. - Degenza ospedaliera Quattro studi (Smith 2018, Teixeira 2018, Scerbo 2017, McNickle 2019) riportano l'outcome di interesse: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Giorni di ricovero</u>: lo studio di Scerbo riporta solamente i valori mediani, lo studio di Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile mentre lo studio di Smith mostra una riduzione dei giorni di ricovero per i soggetti a cui è stato applicato il tourniquet; • <u>Giorni liberi dal ricovero su 30 giorni</u>: un solo articolo (McNickle 2019) che non mostra una chiara differenza nei due gruppi. I risultati sono riportati in Appendice C, Tabella 9, Figura 9. 	
--	---	--

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>E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Medline e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 395 records da cui sono stati selezionati 4 studi che soddisfano i criteri di inclusione. In totale, i 4 studi sono osservazionali retrospettivi con dati provenienti da registri di trauma (McNickle 2019, Scerbo 2017, Smith 2018, Teixeira 2018). Appendice C, Figura 1 riporta il processo di selezione degli studi.</p> <p>Gli effetti indesiderabili sono una conseguenza degli eventi avversi dovuti all'applicazione del tourniquet nel pre-ospedaliero. In letteratura non sono state trovate revisioni sistematiche di studi randomizzati e controllati o studi randomizzati e controllati. Perciò, i risultati saranno ricavati da studi osservazionali.</p> <p>I 4 studi inclusi sono studi di coorte retrospettivi, che riportano dati ricavati da registri di trauma (McNickle 2019, Scerbo 2017, Smith 2018, Teixeira 2018) e da revisione di cartelle mediche (Smith 2018).</p> <p>Gli studi individuati permettono di rispondere alla seguente comparazione: “Tourniquet in sede pre-ospedaliera verso non uso di tourniquet in sede pre-ospedaliera.” Tra gli studi, solo Scerbo 2017 riporta l'uso di tourniquet anche in trauma center.</p> <p>Gli studi analizzati sono stati tutti condotti negli Stati Uniti d'America e in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - McNickle 2019 si focalizza sulla specifica coorte di pazienti con lesioni arteriose agli arti a cui è stato applicato il tourniquet “Combat Application” o “Special Operation Forces Tactical”; - Scerbo 2017 considera i pazienti a cui è stato applicato il tourniquet “Combat Application” raccomandato da “US Military Tactical Combat Casualty Care” a livello pre-ospedaliero oppure dopo l'arrivo in ospedale; - Smith 2018 si focalizza sulla specifica coorte di pazienti con lesioni arteriose agli arti e sanguinamento comprimibile. Sono stati esclusi i soggetti con applicazione del tourniquet per lesioni non traumatiche o a cui è stato applicato un tourniquet non commerciale; - Teixeira 2018 considera i pazienti con lesioni vascolari periferiche. <p>Come riportato dagli studi di McNickle 2019 e Teixeira 2018, non esistono protocolli per l'applicazione del tourniquet a livello nazionale e ogni “Emergency Medical Services” segue un proprio protocollo. Infine, solamente l'articolo di Smith specifica che il tourniquet è stato applicato per la maggior parte da paramedici o “emergency medical technicians”.</p> <p>Di seguito i risultati per Eventi avversi riportati da 3 studi (Smith 2018, McNickle 2019, Teixeira 2018). I risultati sono riportati in Appendice C, tabella 6, figura 6. Si sono analizzati 4 diversi eventi avversi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amputazione <ul style="list-style-type: none"> ● non riportato se iniziale/tardiva: lo studio di Scerbo 2017 riporta valori non aggiustati, ● iniziale: l'articolo di McNickle 2019 mostra come l'applicazione del tourniquet aumenti il rischio di amputazione iniziale, ● tardiva: 3 articoli (McNickle 2019, Smith 2018; Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non valutabile con metanalisi) che non mostra una chiara indicazione riguardo ai benefici dell'applicazione del tourniquet; - Patologie del sistema nervoso-paralisi: un solo articolo (Smith 2018) che non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet; - Insufficienza renale: un solo articolo (McNickle 2019) che non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet; - Emorragia: un solo articolo (Smith 2018) mostra un minor rischio di eseguire procedure per il controllo dell'emorragia (dovuta ad una più bassa probabilità di emorragia) con l'applicazione del tourniquet. 	<p>Effetti indesiderabili parzialmente prevenibili da una gestione ottimale delle tempistiche di controllo definitivo dell'emorragia e quindi rimozione del tourniquet (ideale effettuarlo entro 30-40 minuti)</p>

	<p>Altri outcome correlati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tempo di controllo definitivo dell'emorragia. L'outcome è riportato da un solo studio, Smith 2018. I risultati sono riportati in modo descrittivo. Il tempo medio dall'invio del "Emergency Medical Service" al posizionamento del tourniquet risultò di 9.2 minuti, il tempo medio dal posizionamento del tourniquet all'arrivo in "Emergency Department" risulta di 22.5 minuti. Il controllo dell'emorragia è raggiunto nell'84.1% dei pazienti grazie all'applicazione del tourniquet. - Altri eventi avversi. I risultati sono riportati in Appendice C, Tabella 7, Figura 7. Oltre agli eventi avversi indicati dal PICO, si riportano le analisi di altri eventi avversi: <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni: 2 articoli (Smith 2018; Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile), la stima non mostra una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet; • Complicazioni polmonari: un solo articolo (Teixeira 2018) che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile; • Trombosi profonda venosa e complicazioni tromboemboliche: studiate rispettivamente da Smith 2018 e Teixeira 2018 (che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile), la stima non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet; • Complicazioni cardiache: un solo articolo (Teixeira 2018) che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile; • Sindrome compartimentale: 2 articoli (Scerbo 2017, Smith 2018), la stima non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet; • Rabbdomiolisi: un solo articolo (McNickle 2019) che non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet. - Giorni di ventilazione. I risultati sono riportati in Appendice C, tabella 8, Figura 8. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Giorni di ventilazione:</u> un solo articolo (Teixeira 2018) che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile; • <u>Giorni liberi da ventilazione su 30 giorni:</u> un solo articolo (McNickle 2019) che non fornisce una chiara differenza nei due gruppi. 	
--	--	--

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>La qualità delle prove è molto bassa negli studi osservazionali. La qualità è stata abbassata per rischio di bias elevato, imprecisione delle stime per numero di eventi molto bassi e trasferibilità dei risultati limitata per setting degli studi eseguiti in America.</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"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna im incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed e Medline. Sono stati individuati 17 records di cui nessuno rispondente ai criteri di eleggibilità.</p>	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili 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 dell'intervento né del confronto <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"/> Non lo so 	<p>Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle emorragie critiche dagli arti il bilancio è a favore dell'intervento come evidenziato dalla ricerca in letteratura. L'effetto è meno a favore nel caso di emorragie non critiche controllabili facilmente con pressione locale in quanto in tal caso prevalgono gli effetti indesiderati.</p>	

Risorse necessarie

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<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 a individuare 2 record relativi alla costo-efficacia della gestione dell'emorragia nel setting pre-ospedaliero. Tuttavia, nessuno studio è stato incluso per rispondere al dominio considerato.</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'uso del tourniquet nel setting pre-ospedaliero in Inghilterra. Di seguito sono riportate le Tabelle con relativi costi e risorse del contesto internazionale.</p> <p><i>Tourniquets can come in the form of mechanical or pneumatic:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>All mechanical tourniquets are single use. It is possible that they may be re-used if appropriately sterilised, however, given the nature of their use, they often come into contact with blood and are therefore generally disposed of and replaced within clinical practice.</i> ● <i>Pneumatic tourniquets, although involve a much larger upfront cost, are re-usable, and therefore, the cost per use is likely to be minimal, however, this is dependent upon whether re-usable or disposable cuffs are used, which can be expensive</i> <p>Tabella dei costi riportata dal NICE per unità di tourniquet:</p> <table border="1" data-bbox="443 695 1215 1159"> <thead> <tr> <th>Product category</th> <th>Product</th> <th>Cost</th> <th>Cost per use</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Mechanical tourniquets</td> <td>SOFTT Special Operations Forces Tactical Tourniquet</td> <td>£24.95</td> <td>£24.95</td> <td>SP services^a</td> </tr> <tr> <td>Combat application tourniquet</td> <td>£20.95</td> <td>£20.95</td> <td>SP services</td> </tr> <tr> <td>Mechanical application tourniquet</td> <td>£28.95</td> <td>£28.95</td> <td>SP services</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Pneumatic tourniquets</td> <td>ATS 3000 tourniquet system</td> <td>£6,906.80</td> <td>£242.62^b</td> <td>NHS Supply Chain³</td> </tr> <tr> <td>Disposable cuff</td> <td>£241.24</td> <td>Depends whether cuffs are disposable or re-usable</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Braun SCT 2x2 C/W Timers and 4 and 7 bar air lead</td> <td></td> <td>£1,721^c</td> <td>£300.34^d</td> <td rowspan="2">Through GDG contact (personal communication – 20/03/2014)</td> </tr> <tr> <td>Disposable cuff</td> <td>£300</td> <td>Depends whether cuffs are disposable or re-usable</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>(a) A supplier used by East Midlands Ambulance Service. This is the supplier cost and does not include any discounts. Assuming can be used 5,000 times, plus disposable cuff cost. The cost per use will depend upon how many people the device can be used on over its lifetime, as well as any ongoing costs that have to be factored in such as disposable cuffs which are single use, and maintenance of the device.</small></p> <p><small>(b) The tourniquet has a one-off cost of £1,565 plus an additional pipe line was purchased at £156.</small></p> <p><small>(c) Assuming can be used 5,000 times, plus disposable cuff cost. Disposable cuffs can vary in price but are around £300 (one of the higher estimates to be conservative), taken from the Braun catalogue.</small></p>	Product category	Product	Cost	Cost per use	Source	Mechanical tourniquets	SOFTT Special Operations Forces Tactical Tourniquet	£24.95	£24.95	SP services ^a	Combat application tourniquet	£20.95	£20.95	SP services	Mechanical application tourniquet	£28.95	£28.95	SP services	Pneumatic tourniquets	ATS 3000 tourniquet system	£6,906.80	£242.62 ^b	NHS Supply Chain ³	Disposable cuff	£241.24	Depends whether cuffs are disposable or re-usable		Braun SCT 2x2 C/W Timers and 4 and 7 bar air lead		£1,721 ^c	£300.34 ^d	Through GDG contact (personal communication – 20/03/2014)	Disposable cuff	£300	Depends whether cuffs are disposable or re-usable	<p>In Italia, i costi dell'uso del tourniquet (meccanico o pneumatico) sono 11-20 Euro, tuttavia, per una corretta valutazione dei costi generali è necessario considerare il costo orario di un'auto medica (esempio: Milano: 114 euro l'ora - Tali costi sono da rivedersi nelle altre aree e regioni italiane.)</p>
Product category	Product	Cost	Cost per use	Source																																	
Mechanical tourniquets	SOFTT Special Operations Forces Tactical Tourniquet	£24.95	£24.95	SP services ^a																																	
	Combat application tourniquet	£20.95	£20.95	SP services																																	
	Mechanical application tourniquet	£28.95	£28.95	SP services																																	
Pneumatic tourniquets	ATS 3000 tourniquet system	£6,906.80	£242.62 ^b	NHS Supply Chain ³																																	
	Disposable cuff	£241.24	Depends whether cuffs are disposable or re-usable																																		
	Braun SCT 2x2 C/W Timers and 4 and 7 bar air lead		£1,721 ^c	£300.34 ^d	Through GDG contact (personal communication – 20/03/2014)																																
		Disposable cuff	£300	Depends whether cuffs are disposable or re-usable																																	

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 	Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate in Inghilterra e pubblicate dalla LG NG39 del NICE (NICE, 2016).	Nel contesto italiano i costi sono 11-20 Euro a dispositivo monouso

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 type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" 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 2 record relativi alla costo-efficacia della gestione dell'emorragia nel setting pre-ospedaliero. Tuttavia, nessuno studio è stato incluso per rispondere al dominio considerato. Perciò, si richiamano le prove che la linea guida NG39 sul trauma maggiore pubblicata dal NICE nel 2016 (NICE, 2016) riporta in termini i costi e risorse necessarie.</p> <p>Potential adverse events from tourniquets can include amputation of limbs, renal failure and nerve palsies. As further information, the cost of treating these adverse events can be found in Appendix O.</p> <p>As a brief summary:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Adverse event</th> <th>Cost detail</th> <th>Cost per patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Renal failure</td> <td>ICU cost per day (1 organ being supported)</td> <td>£852^b</td> </tr> <tr> <td>Acute kidney injury cost (weighted for complications and comorbidities)</td> <td>£4,257^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Amputations^a</td> <td>Major shoulder and upper arm procedures for trauma (weighted for complications, comorbidities, and excess bed days)</td> <td>£5,295^b</td> </tr> <tr> <td>Major knee procedures for trauma (weighted for complications, comorbidities, and excess bed days)</td> <td>£6,921^b</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Nerve palsies</td> <td>Treatment dependent on the extent of the injury. Could include: physiotherapy, splints, and in very rare cases nerve transfer surgery</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cost of a physiotherapy session per hour</td> <td>£32^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a) The amputation costs only include the acute procedure costs. Additional costs which have not currently been taken account here include the potential need for physiotherapy, and prosthetic limbs.</p> <p>(b) NHS reference costs 2012-13³⁷</p> <p>(c) Source: PSSRU 2013^{29,30}</p>	Adverse event	Cost detail	Cost per patient	Renal failure	ICU cost per day (1 organ being supported)	£852 ^b	Acute kidney injury cost (weighted for complications and comorbidities)	£4,257 ^b	Amputations ^a	Major shoulder and upper arm procedures for trauma (weighted for complications, comorbidities, and excess bed days)	£5,295 ^b	Major knee procedures for trauma (weighted for complications, comorbidities, and excess bed days)	£6,921 ^b	Nerve palsies	Treatment dependent on the extent of the injury. Could include: physiotherapy, splints, and in very rare cases nerve transfer surgery		Cost of a physiotherapy session per hour	£32 ^c	
Adverse event	Cost detail	Cost per patient																		
Renal failure	ICU cost per day (1 organ being supported)	£852 ^b																		
	Acute kidney injury cost (weighted for complications and comorbidities)	£4,257 ^b																		
Amputations ^a	Major shoulder and upper arm procedures for trauma (weighted for complications, comorbidities, and excess bed days)	£5,295 ^b																		
	Major knee procedures for trauma (weighted for complications, comorbidities, and excess bed days)	£6,921 ^b																		
Nerve palsies	Treatment dependent on the extent of the injury. Could include: physiotherapy, splints, and in very rare cases nerve transfer surgery																			
	Cost of a physiotherapy session per hour	£32 ^c																		

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.</p>	<p>Visti i costi non ci sono ragioni per ritenere iniquo il trattamento per tutte le categorie di traumatizzati.</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 ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 92 records relativi al costo-efficacia della gestione dell'emorragia nel setting pre-ospedaliero. Tra i 9 studi valutati per l'eleggibilità, 4 studi rispondono al quesito dell'accettabilità e sono tutti ambientati in un setting statunitense.</p> <p>L'utilizzo del tourniquet nel contesto civile è una procedura che dovrebbe essere applicata in ambito pre-ospedaliero in caso di emorragia incontrollata e/o di prolungato tempo di trasporto all'ospedale (Wright et al., 2015). Tuttavia, in tale contesto, esistono diverse barriere che disincentivano l'utilizzo del tourniquet anche in situazioni di emergenza, quali la mancanza di formazione degli individui che operano tale pratica, la mancanza di evidenze sui benefici dell'applicazione, la molteplicità di lesioni riportate dai pazienti traumatizzati, il possibile aumento del rischio di complicazioni e del tempo di trasporto del paziente, così come l'eccessiva prudenza nel mettere in atto tale procedura (Wright et al., 2015, Goodwin et al., 2019). Inoltre, la mancanza di protocolli standardizzati dell'"Emergency Medical Service" potrebbe creare disparità nelle decisioni per l'assistenza dei pazienti (Goodwin et al., 2019).</p> <p>Nel dettaglio, uno studio (Aberle Sara et al., 2015) ha espresso il punto di vista degli stakeholders nel contesto militare americano (1.317 agenti delle forze dell'ordine statunitensi intervistati). Meno della metà degli intervistati (n= 370, 30,4%) ha riferito di aver utilizzato lacci emostatici, mentre il 48,8% ha indicato che le loro agenzie avevano fornito specifici training di formazione per l'applicazione del tourniquet. I lacci emostatici sono stati considerati intervento salva-vita, anche se molto probabilmente possono causare danni o lesioni se usati in modo inappropriato. Una piccola percentuale di intervistati (n=43, 0,036%) ha dichiarato di essere a conoscenza delle circostanze nell'ultimo anno in cui un agente della loro agenzia ha subito lesioni laddove il tourniquet poteva essere usato, ma non è stato applicato. Uno studio (Wright et al., 2015) ha sottolineato come l'uso del tourniquet per il controllo delle principali emorragie esterne è più accettato per applicazioni militari che civili, evidenziando i fattori che più contribuiscono a questo divario: la mancanza di istruzione e formazione, la variazione e l'incidenza di specifici meccanismi di lesione, complicanze come l'ischemia, la riduzione dei tempi della scena civile e la riduzione dei tempi di trasporto in ambito civile verso l'assistenza definitiva. Nonostante queste barriere, una recentissima analisi, mostra che l'accettabilità nell'utilizzo del tourniquet è generalizzabile anche al mondo civile, sia in ambito pre-ospedaliero che nei trauma centers (Goodwin et al., 2019). In questa analisi dei dati dei servizi medici di emergenza (EMS) in USA si mostra un aumento dell'utilizzo del tourniquet pre-ospedaliero da 0 a quasi 4.000 tra il 2008 e il 2016. Inoltre, si stanno espandendo di pari passo campagne educative per il posizionamento del tourniquet. In particolare, una iniziativa educativa "Stop the Bleed" condotta dall'Università del Texas (San Antonio, Texas USA) nel 2016-2017 (Ross Elliot et al., 2018) ha dimostrato una alta accettabilità dell'intervento da parte del personale non medico partecipante al sondaggio. Quando inizialmente è stato chiesto il loro confort nell'utilizzare un tourniquet nella vita reale, il 64,2% (140/218) ha risposto "Si". Dopo un periodo di training formativo, il 95,6% (194/203) dei partecipanti ha</p>	

	risposto che avrebbe usato un tourniquet nella vita reale.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 92 records relativi alla costo-efficacia della gestione dell'emorragia nel setting pre-ospedaliero. Tre studi rispondono al quesito ed evidenzia l'importanza della formazione sull'utilizzo del tourniquet per sostenerne la fattibilità (Ode et al., 2015, Scerbo et al., 2017, Tatebe et al.)</p> <p>Una revisione narrativa di Chiara 2018 (Chiara et al., 2018) conclude che l'applicazione del tourniquet dovrebbe essere il metodo inizialmente utilizzato come principale controllo dell'emorragia alle estremità quando la compressione diretta manuale non è efficace o è impraticabile.</p> <p>In uno studio (Ode et al., 2015), la maggior parte dei pazienti civili (62.5%) riceve un'appropriata applicazione del tourniquet a livello pre-ospedaliero in seguito a shock, lesione vascolare o emorragia incontrollata, il 20.8% è sottoposto ad un'applicazione inappropriata, mentre al 16.7% viene applicato il tourniquet solo in ospedale. A tal proposito, i membri del sistema traumatologico di emergenza dovrebbero seguire approfonditi corsi formativi rispetto all'applicazione del tourniquet, (Ode et al., 2015, Scerbo et al., 2017). In uno studio (Tatebe et al.) viene riportato che a seguito del corso di formazione i partecipanti si sono mostrati più confidenti nella qualità della cura fornita e nella propria capacità di controllo dell'emorragia con l'utilizzo del tourniquet.</p>	<p>In caso di disponibilità di un numero limitato di soccorritori sulla scena, l'uso del tourniquet è più favorevole rispetto alla compressione diretta (anche se prevede una specifica formazione) in quanto una volta applicato non richiede l'impiego di personale</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 migliora l'equità	Migliora 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 ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti traumatizzati gravi con emorragia dagli arti a rischio di vita è preferibile l'utilizzo del tourniquet alla compressione diretta [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]¹

Giustificazione

L'esperienza comune indica che il controllo delle emorragie critiche degli arti sulla scena è estremamente complicato con l'utilizzo della compressione locale e diventa di più semplice ottenimento con il posizionamento di un tourniquet a monte. Inoltre tale procedura consente di liberare l'operatore dall'azione emostatica e gli permette di poter affrontare altre tipologie di emergenza determinando così anche un vantaggio di tipo logistico ed organizzativo.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nessuna.

Considerazioni per l'implementazione

Sono auspicabili corsi specifici di addestramento per operatori sanitari estensibili ai soccorritori laici.

Monitoraggio e valutazione

Indicatori di monitoraggio:

- Indicatori degli effetti positivi: N° di emazie e di emocomponenti utilizzati per la sopravvivenza del paziente;
- Indicatori degli effetti negativi: N° di amputazioni, N° di paralisi, N° di casi con insufficienza renale ed emorragia da mancato utilizzo del tourniquet.

Priorità della ricerca

Nessuna.

¹ Nel corso del meeting del 17 luglio 2020 il panel, preso atto dei commenti degli stakeholder, ha ritenuto di dover modificare la raccomandazione come riportato a pagina 3 del presente documento.

Bibliografia

- ABERLE SARA, J., SZTAJNKRYCER MATTHEW, D., DENNIS ANDREW, J. & LANDRY JOHN, M. 2015. Hemorrhage control by law enforcement personnel: a survey of knowledge translation from the military combat experience. *Military medicine*, ***, 180, 615-20.
- BULGER, E. M., SNYDER, D., SCHOELLES, K., GOTSCHALL, C., DAWSON, D., LANG, E., SANDDAL, N. D., BUTLER, F. K., FALLAT, M., TAILLAC, P., WHITE, L., SALOMONE, J. P., SEIFARTH, W., BETZNER, M. J., JOHANNIGMAN, J. & MCSWAIN, N., JR. 2014. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma. *Prehosp Emerg Care*, 18, 163-73.
- CHIARA, O., CIMBANASSI, S., BELLANOVA, G., CHIARUGI, M., MINGOLI, A., OLIVERO, G., RIBALDI, S., TUGNOLI, G., BASILICO, S., BINDI, F., BRIANI, L., RENZI, F., CHIRLETTI, P., DI GREZIA, G., MARTINO, A., MARZAIOLI, R., NOSCHESI, G., PORTOLANI, N., RUSCELLI, P., ZAGO, M., SGARDELLO, S., STAGNITTI, F. & MINIELLO, S. 2018. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg*, 18, 68.
- GOODWIN, T., MOORE KRISTA, N., PASLEY JASON, D., TRONCOSO, R., JR., LEVY MATTHEW, J. & GOOLSBY, C. 2019. From the battlefield to main street: Tourniquet acceptance , use, and translation from the military to civilian settings. *The journal of trauma and acute care surgery*, ***, 87, S35-S39.
- MCNICKLE, A. G., FRASER, D. R., CHESTOVICH, P. J., KUHLS, D. A. & FILDES, J. J. 2019. Effect of prehospital tourniquets on resuscitation in extremity arterial trauma. *Trauma Surg Acute Care Open*, 4, e000267.
- NICE 2016. NICE guideline [NG39]. Major trauma: assessment and initial management.
- ODE, G., STUDNEK, J., SEYMOUR, R., BOSSE, M. J. & HSU, J. R. 2015. Emergency tourniquets for civilians: Can military lessons in extremity hemorrhage be translated? *J Trauma Acute Care Surg*, 79, 586-91.
- OYENIYI, B. T., FOX, E. E., SCERBO, M., TOMASEK, J. S., WADE, C. E. & HOLCOMB, J. B. 2017. Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury*, 48, 5-12.
- ROSS ELLIOT, M., REDMAN THEODORE, T., MAPP JULIAN, G., TANAKA, K., COOLEY CRAIG, W., KHAROD CHETAN, U., WAMPLER DAVID, A. & BROWN DEREK, J. 2018. Stop the Bleed: The Effect of Hemorrhage Control Education on Laypersons' Willingness to Respond During a Traumatic Medical Emergency. *Prehospital and disaster medicine*, ***, 33, 127-132.
- SCERBO, M. H., HOLCOMB, J. B., TAUB, E., GATES, K., LOVE, J. D., WADE, C. E. & COTTON, B. A. 2017. The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*, 83, 1165-1172.
- SMITH, A. A., OCHOA, J. E., WONG, S., BEATTY, S., ELDER, J., GUIDRY, C., MCGREW, P., MCGINNESS, C., DUCHESNE, J. & SCHROLL, R. 2019. Prehospital tourniquet use in penetrating extremity trauma: Decreased blood transfusions and limb complications. *J Trauma Acute Care Surg*, 86, 43-51.
- TATEBE, L., SPEEDY, S., BARNUM, T., SWAROOP, M. M. D. F., [HTTPS://ORCID.ORG](https://orcid.org/), I. O., KANG, D., [HTTPS://ORCID.ORG](https://orcid.org/), I. O., COSEY-GAY, F., REGAN, S. & STONE, L. Empowering Bystanders to Intervene: Trauma Responders Unify to Empower (TRUE) Communities. *Journal of Surgical Research*, 238, 255-264.
- TEIXEIRA, P. G., INABA, K., HADJIZACHARIA, P., BROWN, C., SALIM, A., RHEE, P., BROWDER, T., NOGUCHI, T. T. & DEMETRIADES, D. 2007. Preventable or potentially preventable mortality at a mature trauma center. *J Trauma*, 63, 1338-46; discussion 1346-7.
- WRIGHT, G., MCDONALD, S. & SMITH, G. M. E. H. P. 2015. Should civilian pre-hospital emergency care provision include tourniquets for the management of uncontrolled traumatic haemorrhage? *Australasian Journal of Paramedicine*, 12, 2202-2270.

CQ4: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: tourniquet

CQ4. Review question: Is the use of pneumatic or mechanical tourniquets clinically and cost effective in improving outcomes in patients with haemorrhage in major trauma?

Objective: To determine the optimal type of tourniquet to use in patients with limb trauma haemorrhage.	
Population	Children, young people and adults who have experienced a traumatic limb injury. Setting: pre-hospital scene (including military setting).
Intervention	Pneumatic tourniquets. Mechanical tourniquets.
Comparison	No tourniquets/ direct pressure. Each other.
Outcomes	<p>Critical:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Mortality at 24 hours, 30 days/1month; 2) Health related quality of life; 3) Blood product use: <ol style="list-style-type: none"> 1. RBCs; 2. Platelets; 3. Plasma; 4. Cryoprecipitate. 4) Length of intensive care stay. 5) Adverse effects: <ol style="list-style-type: none"> 1. Amputation as delayed amputation; 2. nerve palsies; 3. renal failure; 4. increased bleeding. <p>Important:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) Time to definitive control of haemorrhage. 7) Patient-reported outcomes (psychological wellbeing). 8) Mortality at 12 months. <p>No limitations on sample size.</p>
Exclusion	People with a major trauma resulting from burns.
Search strategy	Databases: Medline, Embase, the Cochrane Library. Date: 2015-2020 (update NG39). Language: Restrict to English, Italian, Spanish, French, German. Study designs: RCTs or systematic reviews of RCTs; 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 for these if no RCTs retrieved.
The review strategy	Appraisal of methodological quality: The methodological quality of each study will be assessed the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies, the Cochrane risk of bias tool for RCTs and GRADE.

Analysis	Stratify by age: children (0-17 years), adults (18 and over). Within-study confounders (if cohorts used). Age. Injury severity. Depth of shock. Degree of head injury.
-----------------	---

SEARCH STRATEGIES _CLINICAL QUESTION CQ4

1. MEDLINE SEARCH TERMS

Limitation of language: English, Spanish, Italian, French, German.

No altri filtri.

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

INTERVENTION CQ4

Medline search terms

1.	tourniquets/
2.	tourniquet*.ti,ab.
3.	or/1-2

Excluded study designs and publication types

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

Aggiungere alla search con operatore NOT I seguenti search terms:

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

2. EMBASE SEARCH TERMS

Limitation of language: english, spanish, Italian, German, French

No altri filtri.

POPULATION

Major trauma population.

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

INTERVENTION CQ4

Embase search terms

1.	exp tourniquet/
2.	tourniquet*.ti,ab.
3.	or/1-2

Excluded study designs and publication types

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

Aggiungere alla search con operatore NOT I seguenti search terms:

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

3. COCHRANE SEARCH TERMS

Limitation of language: English, Spanish, Italian, French, German

No altri filtri.

POPULATION

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}

INTERVENTION CQ4

Cochrane search terms

#1.	MeSH descriptor: [tourniquets] this term only
#2.	tourniquet*:ti,ab
#3.	{or #1-#2}

CQ4: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: tourniquet

1. Tabelle delle caratteristiche degli studi inclusi.

Study	McNickle 2019 Effect of prehospital tourniquets on resuscitation in extremity arterial trauma
Study type	Retrospective cohort study (Trauma registry)
Number of studies/ number of participants	192
Countries and Settings	America
Funding	None reported.
Duration of study	January 2013 through December 2017
Age, gender, ethnicity	M: Group 1: 56 (81), Group 2: 53 (77); Age (mean, standard error): Group 1: 35 ± 1.5; Group 2: 36.3±1.6; Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients were identified for arterial injury and amputation at our level I trauma center registry
Intervention	Group 1. subjects with prehospital tourniquet application Group 2. subjects without prehospital tourniquet application
Outcomes	Mortality PRBC transfusion ICU free days Hospital free days Delayed amputation Renal failure Rhabdomyolysis Ventilator free days

Study	Scerbo 2017 The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock
Study type	Retrospective cohort study (Trauma Registry)
Number of studies/ number of participants	306
Countries and Settings	America
Funding	Funding for M.H.S. (author) was provided through NIH grant 5T32GM008792.
Duration of study	October 2008 and January 2016
Age, gender, ethnicity	M: Group 1: 212 (84), Group 2: 27 (93); Age median (range): Group 1: 33 (25 to 46); Group 2: 34 (24 to 50); Ethnicity: Not reported; Group 1: Caucasian (47%), Group 2: Caucasian (45%)
Patient characteristics	Patients with a trauma activation and had an official-issued Combat Application Tourniquet (Composite Resources, Rock Hill, SC), a windlass tourniquet recommended by the US Military Tactical Combat Casualty Care, placed by pre-hospital or in-hospital personnel
Intervention	Group 1. All tourniquets placed before arrival to the trauma center (TC) were designated as pre-hospital Group 2. Only de novo tourniquets placed after arrival to the TC were considered TC-tourniquet placement (T-TC).
Outcomes	Mortality Cause of death-hemorrhage PRBC transfusion Platelet transfusion FFP transfusion ICU LOS Hospital LOS Compartment syndrome

Study	Smith 2018 Prehospital tourniquet use in penetrating extremity trauma: Decreased blood transfusions and limb complications
Study type	Retrospective cohort study (Trauma Registry and Medical records)
Number of studies/ number of participants	204
Countries and Settings	America
Funding	None reported
Duration of study	2010-2018
Age, gender, ethnicity	M: Group 1: 111 (87.4), Group 2: 68 (88.3); Age (mean, standard error): Group 1: 31.3 ± 0.7; Group 2: 31.2 ± 1.6; Group 1: White (27.6%), African American (60.6%) and other race (11.8%), Group 2: White (15.6%), African American (72.7%) and other race (11.7%)
Patient characteristics	All patients with commercial tourniquet application for extremity injuries
Intervention	Group 1. patients with penetrating extremity injuries who had prehospital commercial tourniquets placed Group 2. patients without tourniquet
Outcomes	Mortality PRBC transfusion FFP transfusion Hospital LOS Delayed amputation Nerve palsy Procedure to control bleeding Infectious complication Thromboembolic complication Compartment syndrome

Study	Teixeira 2018 Civilian Prehospital Tourniquet Use Is Associated with Improved Survival in Patients with Peripheral Vascular Injury
Study type	Retrospective cohort study (Trauma Registry)
Number of studies/ number of participants	1026
Countries and Settings	America
Funding	Not reported
Duration of study	January 2011 through December 2016
Age, gender, ethnicity	M: Group 1: 157 (87.2), Group 2: 708 (83.8); Age (mean, standard deviation): Group 1: 34.4±14.7; Group 2: 35.9±13.8; Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	patients sustaining peripheral vascular injuries admitted to all 11 urban Level I trauma centers in the
Intervention	Group 1. subjects with prehospital tourniquet application Group 2. subjects without prehospital tourniquet application
Outcomes	Mortality PRBC transfusion Platelet transfusion FFP transfusion ICU LOS Hospital LOS Delayed Amputation Infectious complication Pulmonary complication Thromboembolic complication Cardiac complication Ventilator days

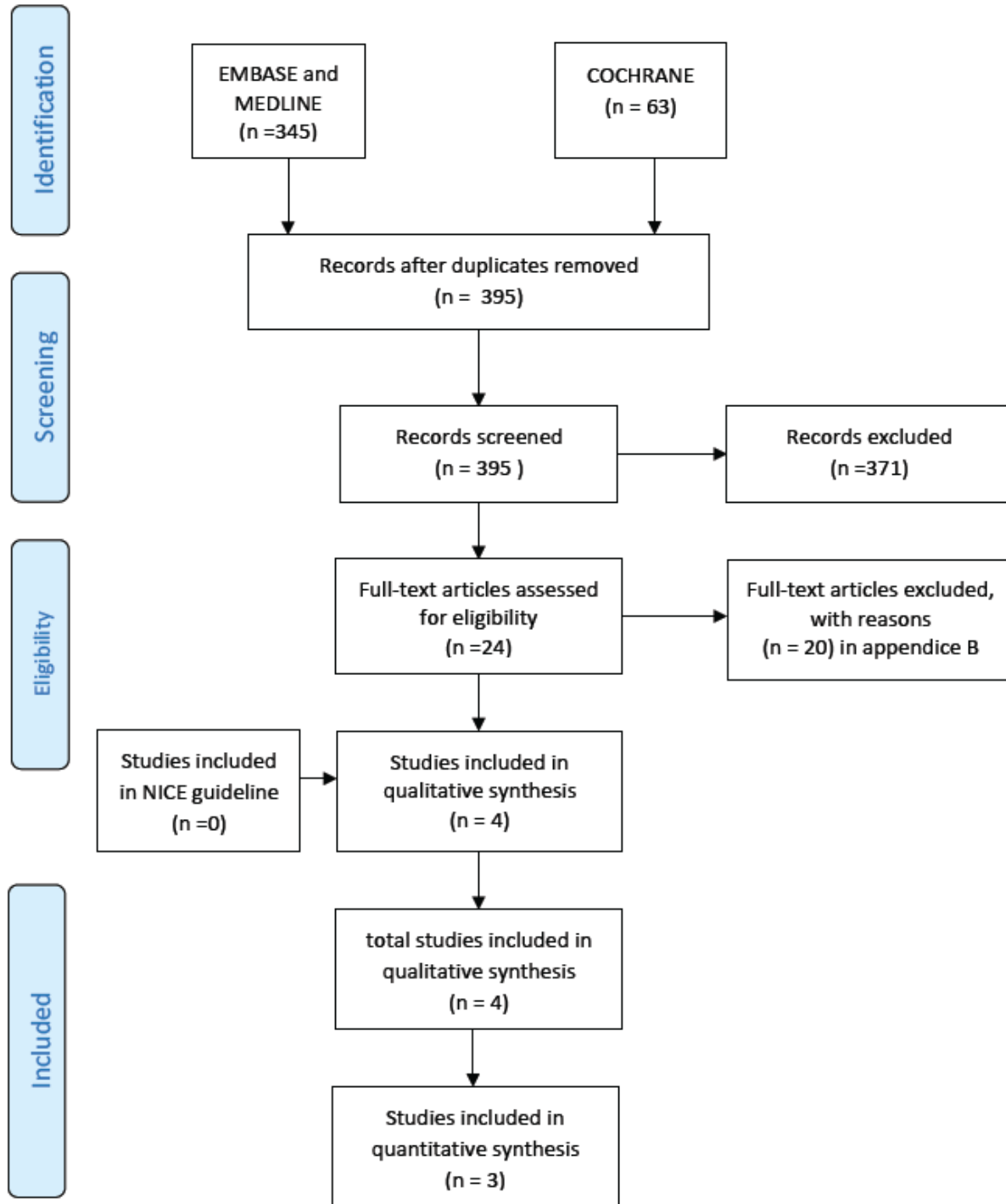
2. Tabella degli studi esclusi con motivi di esclusione

	REFERENCES	REASON OF EXCLUSION
1	Zietlow JM, Zietlow SP, Morris DS, Berns KS, Jenkins DH. Prehospital Use of Hemostatic Bandages and Tourniquets: Translation From Military Experience to Implementation in Civilian Trauma Care. <i>J Spec Oper Med.</i> 2015;15(2):48–53	OUT OF SCOPE
2	Shackelford SA, Del Junco DJ, Powell-Dunford N, et al. Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. <i>JAMA.</i> 2017;318(16):1581–1591. doi:10.1001/jama.2017.15097	POPULATION
3	Schauer SG, Naylor JF, April MD, et al. The Prehospital Trauma Registry Experience With Intraosseous Access. <i>J Spec Oper Med.</i> 2019;19(1):52–55.	NOT AVAILABLE
4	Schauer SG, April MD, Naylor JF, et al. Prehospital Application of Hemostatic Agents in Iraq and Afghanistan. <i>Prehosp Emerg Care.</i> 2018;22(5):614–623. doi:10.1080/10903127.2017.1423140	POPULATION
5	Mawhinney AC, Kirk SJ. A systematic review of the use of tourniquets and topical haemostatic agents in conflicts in Afghanistan and Iraq. <i>J R Nav Med Serv.</i> 2015;101(2):147–154.	NOT AVAILABLE
6	Duignan KM, Lamb LC, DiFiori MM, Quinlavin J, Feeney JM. Tourniquet use in the prehospital setting: Are they being used appropriately?. <i>Am J Disaster Med.</i> 2018;13(1):37–43. doi:10.5055/ajdm.2018.0286	NOT AVAILABLE
7	Beaucreux C, Vivien B, Miles E, Ausset S, Pasquier P. Application of tourniquet in civilian trauma: Systematic review of the literature. <i>Anaesth Crit Care Pain Med.</i> 2018;37(6):597–606.	WRONG COMPARISON
9	Kauvar DS, Dubick MA, Walters TJ, Kragh JF Jr. Systematic review of prehospital tourniquet use in civilian limb trauma. <i>J Trauma Acute Care Surg.</i> 2018;84(5):819–825.	WRONG COMPARISON
8	Scerbo MH, Mumm JP, Gates K, et al. Safety and Appropriateness of Tourniquets in 105 Civilians. <i>Prehosp Emerg Care.</i> 2016;20(6):712–722.	OUT OF SCOPE

10	van Oostendorp SE, Tan EC, Geeraedts LM Jr. Prehospital control of life-threatening truncal and junctional haemorrhage is the ultimate challenge in optimizing trauma care; a review of treatment options and their applicability in the civilian trauma setting. <i>Scand J Trauma Resusc Emerg Med.</i> 2016;24(1):110	POPULATION
12	Hossfeld B, Lechner R, Josse F, et al. Prähospital Anwendung von Tourniquets bei lebensbedrohlichen Extremitätenblutungen : Eine systematische Übersichtsarbeit [Prehospital application of tourniquets for life-threatening extremity hemorrhage : Systematic review of literature]. <i>Unfallchirurg.</i> 2018;121(7):516–529.	OUT OF SCOPE
13	Meizoso JP, Valle EJ, Allen CJ, et al. Decreased mortality after prehospital interventions in severely injured trauma patients. <i>J Trauma Acute Care Surg.</i> 2015;79(2):227–231.	POPULATION
14	Schauer SG, April MD, Hill GJ, Naylor JF, Borgman MA, De Lorenzo RA. Prehospital Interventions Performed on Pediatric Trauma Patients in Iraq and Afghanistan. <i>Prehosp Emerg Care.</i> 2018;22(5):624–629.	OUT OF SCOPE
15	El Sayed MJ, Tamim H, Mailhac A, Mann NC. Trends and Predictors of Limb Tourniquet Use by Civilian Emergency Medical Services in the United States. <i>Prehosp Emerg Care.</i> 2017;21(1):54–62.	INTERVENTION
16	Schroll R, Smith A, McSwain NE Jr, et al. A multi-institutional analysis of prehospital tourniquet use. <i>J Trauma Acute Care Surg.</i> 2015;79(1):10–14.	POPULATION
17	Inaba K, Siboni S, Resnick S, et al. Tourniquet use for civilian extremity trauma. <i>J Trauma Acute Care Surg.</i> 2015;79(2):232–333.	STUDY DESIGN
18	Leonard J, Zietlow J, Morris D, et al. A multi-institutional study of hemostatic gauze and tourniquets in rural civilian trauma. <i>J Trauma Acute Care Surg.</i> 2016;81(3):441–444.	STUDY DESIGN
19	Schauer SG, April MD, Fisher AD, Cunningham CW, Gurney J. Junctional Tourniquet Use During Combat Operations in Afghanistan: The Prehospital Trauma Registry Experience. <i>J Spec Oper Med.</i> 2018;18(2):71–74.	OUT OF SCOPE
20	Cantle PM, Hurley MJ, Swartz MD, Holcomb JB. Methods for Early Control of Abdominal Hemorrhage: An Assessment of Potential Benefit. <i>J Spec Oper Med.</i> 2018;18(2):98–104.	OUT OF SCOPE

CQ4: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: tourniquet

Figure 1. Flow Chart of study selection.



E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 395 records da cui sono stati selezionati 4 studi che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto.

I 4 studi inclusi sono studi di coorte retrospettivi, che riportano dati ricavati da registri di trauma (McNickle 2019, Scerbo 2017, Smith 2018, Teixeira 2018) e da dati ricavati cartella clinica informatizzata (Smith 2018).

Gli studi analizzati sono stati tutti condotti in America e in particolare:

- lo studio di McNickle 2019 si focalizza sulla specifica coorte di pazienti con lesioni arteriose agli arti a cui è stato applicato il tourniquet "Combat Application" o "Special Operation Forces Tactical";
- lo studio di Scerbo 2017 considera i pazienti a cui è stato applicato il tourniquet "Combat Application" raccomandato da "US Military Tactical Combat Casualty Care" a livello pre-ospedaliero oppure dopo l'arrivo in ospedale;
- lo studio di Smith si focalizza sulla specifica coorte di pazienti con lesioni arteriose agli arti e sanguinamento comprimibile. Sono stati esclusi i soggetti con applicazione del tourniquet per lesioni non traumatiche o a cui è stato applicato un tourniquet non commerciale;
- lo studio di Teixeira considera i pazienti con lesioni vascolari periferiche.

Come riportato dagli studi di McNickle e Teixeira, sebbene non esistano protocolli per l'applicazione del tourniquet a livello nazionale, ogni "Emergency Medical Services" segue un proprio protocollo.

Infine, solamente l'articolo di Smith specifica che il tourniquet è stato applicato per la maggior parte da paramedici o "emergency medical technicians".

Gli studi individuati permettono di rispondere alla seguente comparazione:

Pre-hospital tourniquet verso no-tourniquet (3 studi: McNickle 2019, Smith 2018, Teixeira 2018)/ tourniquet in trauma center (1 studio: Scerbo 2017).

Table 1. Characteristics of patients.

Study	N		Age		Male		ISS		Extremity AIS		GCS		HR		SBP	
	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T
McNickle 2019	N		Mean ± SE		N		Mean ± SE		Mean ± SE				Mean ± SE		Mean ± SE	
	69	69	35	36.3	56	53	13.1	12.3	3.2	3	-	-	110	100	126	130
			± 1.5	± 1.6			± 0.8	± 0.9	± 0.1	± 0.1			± 4	± 3	± 4	± 3
Scerbo 2017	N		Median (IRQ range)		N		Median (IRQ range)		Median (IRQ range)		Median (IRQ range)		Median (IRQ range)		Median (IRQ range)	
	252	29	33 (25,46)	34 (24,50)	212	27	9	20 (9,27)	3	3	15 (14,15)	14 (3,15)	100 (84,120)	122 (87,135)	119 (92,139)	100 (83,113)
							(5,17)		(2,3)	(3,4)						
Smith 2018	N		Mean ± SE		N		Mean ± SE		Mean ± SE				Mean ± SE		Mean ± SE	
	127	77	31.3	31.2	111	68	9	10.1	2.8	2.7	-	-	100		114	98
			± 0.7	± 1.6			± 0.5	± 0.6	± 0.2	± 0.2			± 2	104 ± 5	± 2	± 4
Teixeira 2018	N		Mean ± SD		N		Mean ± SD		N (Extremity AIS ≥4)		N (GCS < 8)		Mean ± SD		Mean ± SD	
	181	845	34.4	35.9	157	708	13.2	11.3	36/180	77	28/178	91/838	105.9	92.6	125.3	121.7
			± 1.1	± 0.5			± 0.8	± 0.3					± 2.1	± 0.9	± 7	± 1.2

Table 2. Description of arterial injuries.

Study	McNickle		Teixeira	
	PH-T	NO PH-T	PH-T	NO PH-T
Arterial injuries				
BRACHIAL	20		40	151
RADIAL			50	212
ULNAR	23		41	222
FEMORAL	6			
Common			11	44
Superficial			25	84
Deep			9	18
POPLITEAL	10		19	97
TIBIAL/PERONEAL	10			
Anterior tibial			13	37
Posterior tibial			13	42
N	69		181	845

1. MORTALITÀ

In totale, 4 studi osservazionali sono stati inclusi per rispondere al quesito di efficacia dell'intervento in caso di emorragia effettuato sulla scena rispetto al non intervento (McNickle 2019, Smith 2018, Teixeira 2018) o rispetto all'intervento al trauma center per l'outcome mortalità per emorragia (Scerbo 2017). Uno studio (Teixeira 2018) è stato rappresentato senza stima dell'effetto in quanto i dati pubblicati non erano chiari.

In tabella 3 sono riportati i dati di tutti gli studi investiganti il tasso di mortalità (dati "aggiustati" per gli studi con matching); in Figura 2 si presenta l'analisi quantitativa degli studi osservazionali con il tasso di mortalità aggiustato per le relative variabili di confondimento.

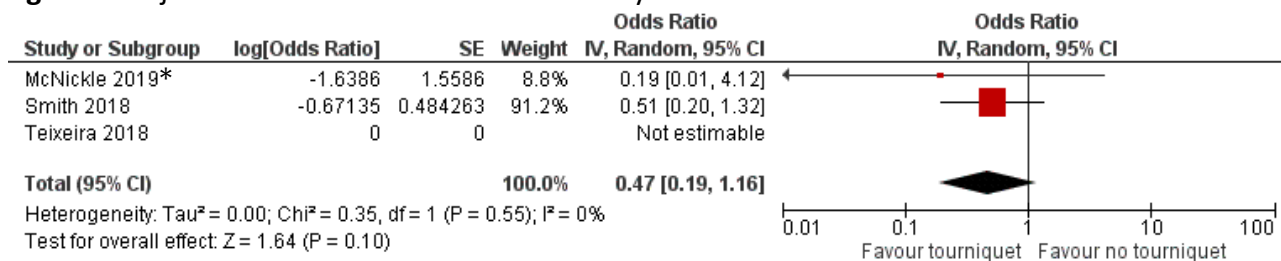
Non è mai stata riportata la mortalità a 24 ore, 30 giorni o 12 mesi, inoltre non è stata indicata la causa di morte, ad eccezione dell'articolo di Scerbo 2017, che riporta la mortalità per emorragia. La proposta di questo studio era dimostrare che, come osservato in ambito militare, l'applicazione tardiva del tourniquet aumenta il rischio di morte per emorragia.

Nonostante le differenze tra gli studi osservazionali inclusi, i forest plot hanno mostrato in modo abbastanza coerente un rischio di mortalità più basso con l'applicazione pre-ospedaliera del tourniquet rispetto a no tourniquet.

Table 3. Outcome data for the comparisons of mortality.

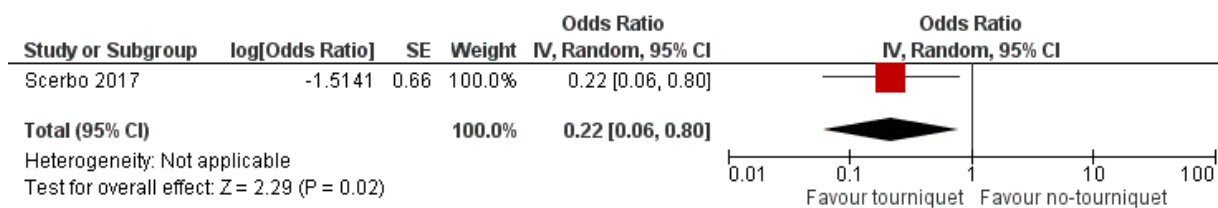
Overall Mortality						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	n	tot	n	tot		
McNickle 2019	0	69	2	69	NR	variable matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism
Smith 2018	9	127	10	77	NR	variable matching for patient demographics and injury severity
Teixeira 2018	7	181	44	845	NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	n	tot	n	tot		
Scerbo 2017	13	252	4	29	NR	
Haemorrhage Mortality						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	n	tot	n	tot		
Scerbo 2017	8	252	4	29	NR	variable adjusted for year, mechanism of injury and the presentation of shock (systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg or heart rate ≥ 120 beats per minute or base deficit ≤ 4)

Figure 2. Adjusted odds ratio for overall mortality of PH-T versus NO PH-T.



* aggiustato per un fattore di 0.5 di default in quanto 0 eventi nel gruppo sperimentale del tourniquet.

Figure 3. Adjusted odds ratios for mortality due to haemorrhage of PH-T versus NO PH-T.



2. HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE

Nessuno studio riporta l'outcome di interesse.

3. USO DI EMOCOMPONENTI

Si sono analizzati 3 tipologie di emocomponenti:

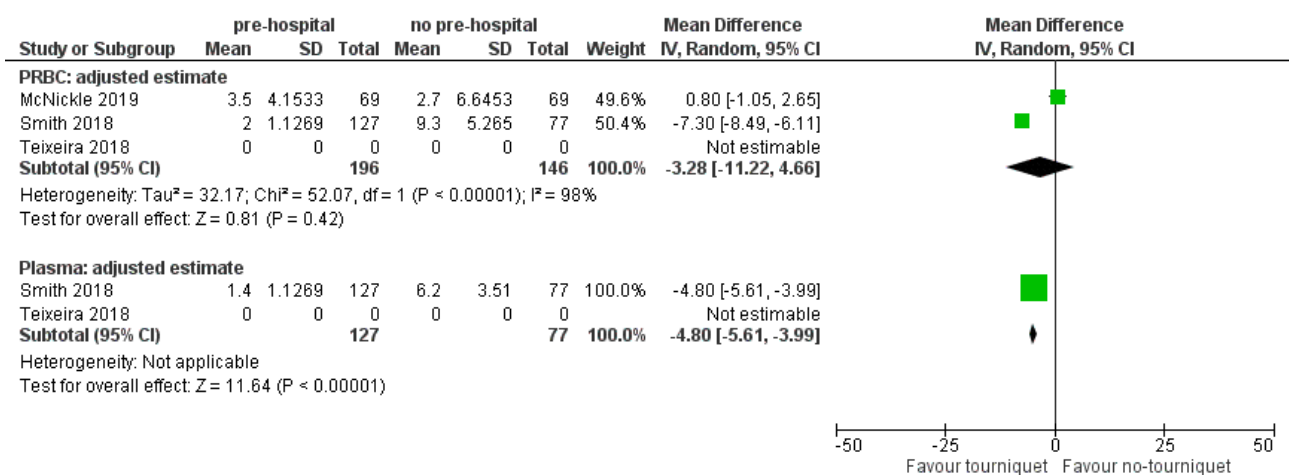
- *PRBC*: 4 articoli (McNickle 2019, Scerbo 2017, Smith 2018; Teixeira 2018) che non mostrano una chiara indicazione riguardo ai benefici dell'applicazione del tourniquet;
- *Piastrine*: 2 articoli quali Scerbo 2017 che presenta valori mediani e Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile;
- *Plasma*: 3 articoli quali Scerbo 2017 che presenta valori mediani, Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non valutabile con metanalisi, Smith 2018 che fornisce una stima aggiustata la quale mostra come l'applicazione del tourniquet riduca il numero delle unità di plasma trasfuse.

Table 4. Outcome data for the comparisons of blood product use.

4.1) PRBC transfusion						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	Tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
McNickle 2019	N = 69		N= 69		within first 24 hours	variable matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism
	mean	sd	mean	sd		
	3.5	0.5	2.7	0.8		
Smith 2018	N = 127		N= 77		within first 24 hours	variable matching for patient demographics and injury severity
	mean	se	mean	se		
	2	0.1	9.3	0.6		
Teixeira 2018	N = 181		N= 845		within first 24 hours	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
	mean	sd	mean	sd		
	5	8.6	3.9	14.5		
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
	Tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
Scerbo 2017	N = 252		N= 29		within first 24 hours	
	median	IQR	median	IQR		
	2	1,6	4	2,9		
4.2) Platelets transfusion						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
Teixeira 2018	N = 181		N= 845		within first 24 hours	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
	mean	sd	mean	sd		
	0.8	2.2	0.5	2.4		

Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
Scerbo 2017	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N = 252		N= 29		within first 24 hours	
	median	IQR	median	IQR		
1	1,3	2	1,6			
4.3) Plasma transfusion						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
Smith 2018	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N = 127		N= 77		within first 24 hours	variable adjusted for matching for patient demographics and injury severity
	mean	Se	mean	se		
1.4	0.1	6.2	0.4			
Teixeira 2018	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N = 181		N= 845		within first 24 hours	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
	mean	Sd	mean	sd		
2.8	6.8	1.8	4.7			
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
Scerbo 2017	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	N = 252		N= 29		within first 24 hours	
	median	IQR	median	IQR		
3	2,5	5	3,10			

Figure 4. Adjusted odds ratio for blood product use of PH-T versus NO PH-T.



4. Giorni in terapia intensiva

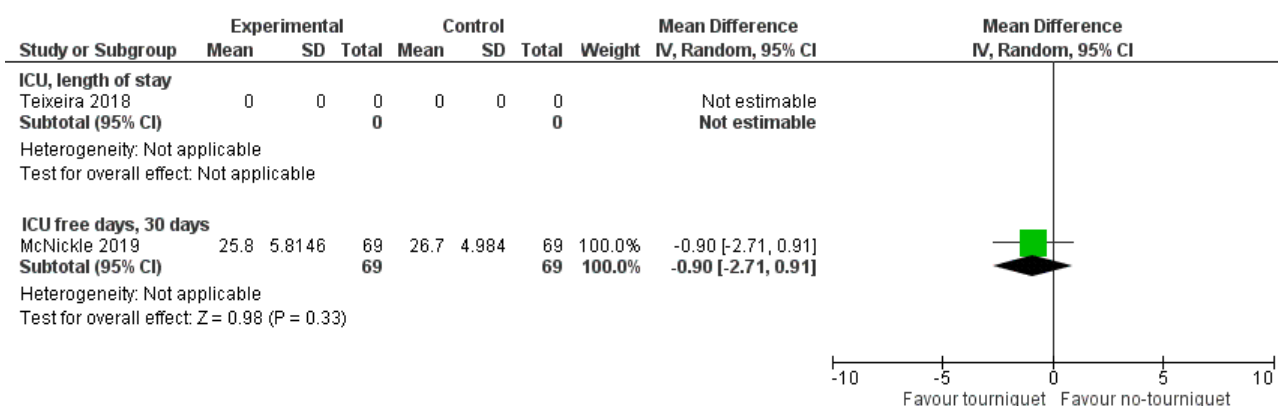
I giorni in terapia intensiva vengono riportati come:

- *Giorni in terapia intensiva*: due articoli quali Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara dell'aggiustamento e non quindi non rappresentabile, e Scerbo 2017 il quale riporta solamente i valori mediani;
- *Giorni liberi da terapia intensiva su 30 giorni*: un solo articolo (McNickle 2019) che non mostra una chiara differenza nei due gruppi.

Table 5. Outcome data for the comparisons of ICU length of stay.

ICU length of stay						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
Teixeira 2018	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	N = 181		N= 845			
mean	sd	mean	sd			
3.9	7.2	2.9	6.5			
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
Scerbo 2017	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	N = 252		N= 29			
median	IQR	median	IQR			
0	0,2	2	0,5			
ICU free days, 30 days						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
McNickle 2019	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	N = 69		N= 69			
mean	sd	mean	sd		variable adjusted for matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism	
25.8	0.7	26.7	0.6			

Figure 5. Adjusted mean difference for ICU length of stay of PH-T versus NO PH-T



5. Eventi avversi

Sono stati classificati 4 diversi eventi avversi riportati dai seguenti studi:

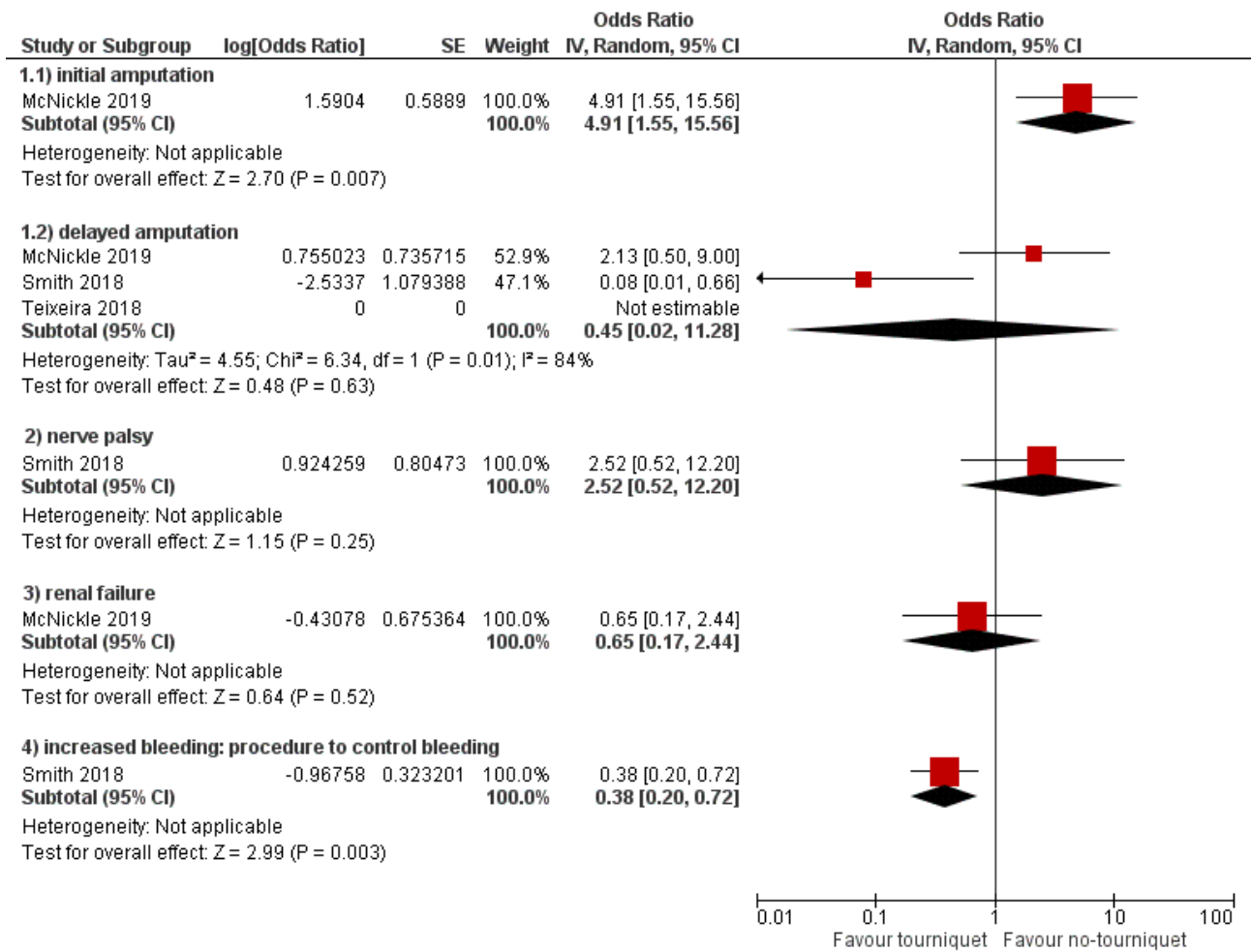
- *Amputazione*:
 - *non riportato se iniziale/tardiva*: lo studio di Scerbo 2017 riporta valori non aggiustati,
 - *iniziale*: l'articolo di McNickle 2019 mostra come l'applicazione del tourniquet aumenti il rischio di amputazione iniziale,
 - *tardiva*: 3 articoli (McNickle 2019, Smith 2018; Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non valutabile con metanalisi) che non mostra una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet;
- *Patologie del sistema nervoso-paralisi*: un solo articolo (Smith 2018) che non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet;
- *Insufficienza renale*: un solo articolo (McNickle 2019) che non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet;
- *Emorragia*: un solo articolo (Smith 2018) mostra un minor rischio di eseguire procedure per il controllo dell'emorragia (dovuta ad una più bassa probabilità di emorragia) con l'applicazione del tourniquet.

Table 6. Outcome data for the comparisons of adverse effects.

6) Not reported if initial or delayed amputation						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	n	tot	n	tot		
Scerbo 2017	58	252	10	29	NR	
6.1.1) Initial amputation						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	n	tot	n	tot		
McNickle 2019	16	69	4	69	NR: performed at first operation	variable matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism
6.1.2) Delayed amputation						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	n	tot	n	tot		
McNickle 2019	6	53	3	53	NR: performed at a later procedure	variable matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism

Smith 2018	1	127	7	77	NR	variable matching for patient demographics and injury severity
Teixeira 2018	2	181	9	845	NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
6.2) Nerve palsy						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	n	tot	n	tot		
Smith 2018	8	127	2	77	NR	variable matching for patient demographics and injury severity
6.3) Renal failure: acute kidney injury						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	n	tot	n	tot		
McNickle 2019	4	69	6	69	NR	variable matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism
6.4) Increased bleeding: procedure to control bleeding						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
	n	tot	n	tot		
Smith 2018	27	127	32	77	NR	variable matching for patient demographics and injury severity

Figure 6. Adjusted odds ratio for adverse events of PH-T versus NO PH-T.



6. Tempo del tourniquet e tempo di controllo definitivo dell'emorragia

Il tempo per il controllo dell'emorragia viene riportato dall'articolo di Smith 2018, solo a livello descrittivo. Il tempo medio dall'invio del "Emergency Medical Service" al posizionamento del laccio emostatico è risultato di 9.2 minuti, il tempo medio dal posizionamento del laccio emostatico all'arrivo in "Emergency Department" risulta di 22.5 minuti. Il controllo dell'emorragia è raggiunto nell'84.1% dei pazienti grazie all'applicazione del laccio emostatico.

TABLE 2. Application of Commercial Tourniquet Device for 238 Patients With Traumatic Injuries Stratified by Mechanism of Injury

Parameters	All Patients (N = 238)	Penetrating (n = 176)	Blunt (n = 62)	p
Tourniquet placement				
Paramedic/EMT, n (%)	164 (68.9)	118 (67.0)	46 (74.2)	0.34
Fire/police, n (%)	65 (27.3)	51 (29.0)	14 (22.6)	0.41
ED, n (%)	9 (3.8)	7 (4.0)	2 (3.2)	1.00
Improvised tourniquet placed before, n (%)	33 (13.9)	28 (15.9)	5 (8.1)	0.14
Location and efficacy of tourniquet				
Upper extremity, n (%)	124 (52.1)	102 (58.0)	22 (35.5)	0.003
Lower extremity, n (%)	115 (48.3)	75 (42.6)	40 (64.5)	0.003
Multiple tourniquets, n (%)	21 (8.8)	16 (9.1)	5 (8.1)	1.00
Bleeding controlled, n (%)	206 (86.6)	148 (84.1)	58 (93.5)	0.08
Tourniquet time				
Injury time to bleeding control, average minutes (SEM)	14.4 (0.9)	13.0 (0.8)	20.0 (2.4)	<0.001
EMS dispatch to tourniquet, average minutes (SEM)	10.8 (0.7)	9.2 (0.6)	15.5 (1.8)	<0.001
Tourniquet to ED arrival, average minutes (SEM)	24.0 (1.3)	22.5 (1.3)	26.6 (2.2)	0.23
Total tourniquet time, average minutes (SEM)	34.9 (1.5)	33.4 (1.7)	39.0 (3.2)	0.10

7. Outcomes riportati dai pazienti: non reperibile

8. Mortalità a 12 mesi: non reperibile

9. Altri eventi avversi

Oltre agli eventi avversi indicati dal PICO, si riportano le analisi di altri eventi avversi:

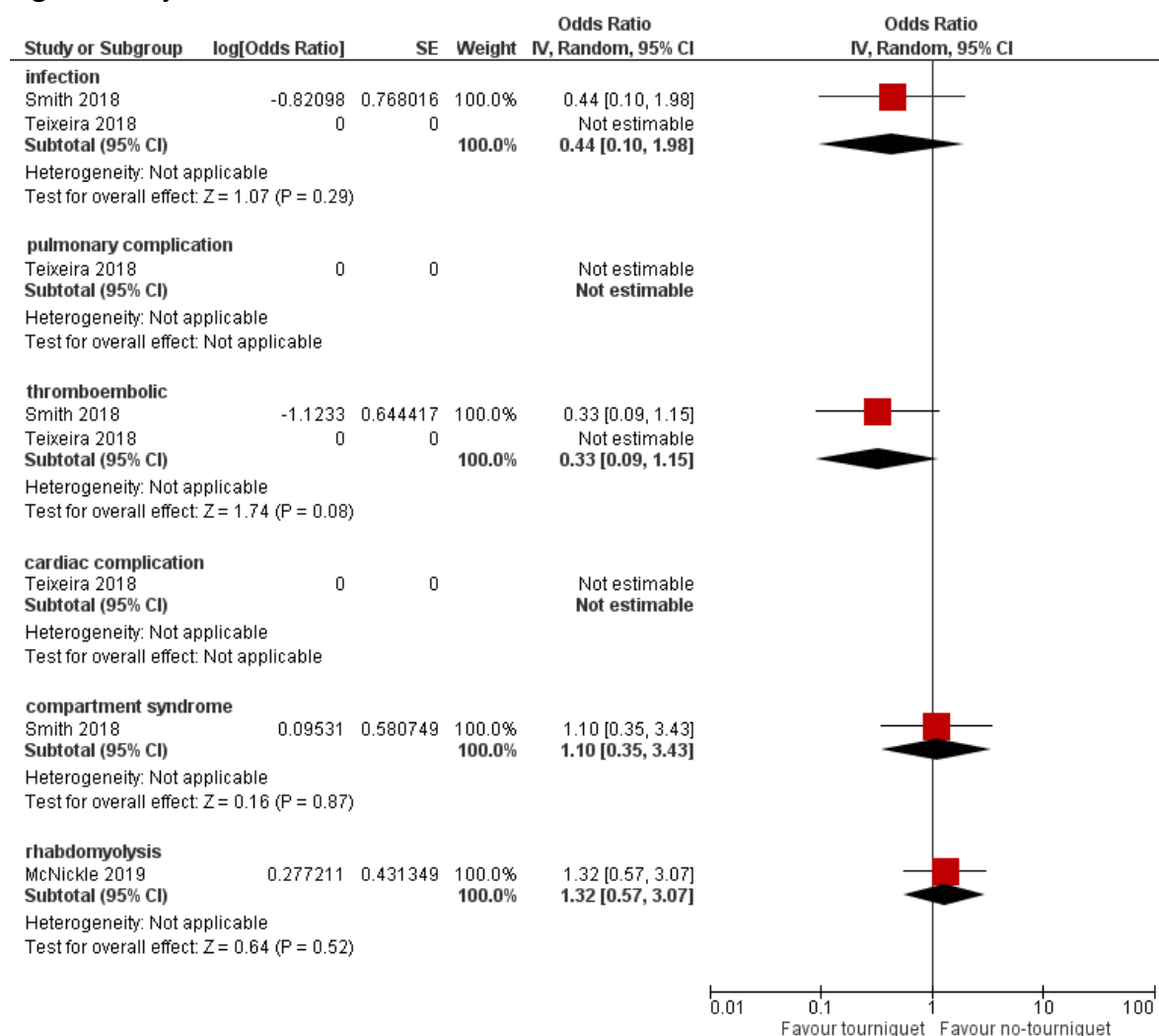
- *Infezioni*: 2 articoli (Smith 2018; Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile), la stima non mostra una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet;
- *Complicazioni polmonari*: un solo articolo (Teixeira 2018) che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile;
- *Trombosi profonda venosa e complicazioni tromboemboliche*: studiate rispettivamente da Smith 2018 e Teixeira 2018 (che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile), la stima non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet;
- *Complicazioni cardiache*: un solo articolo (Teixeira 2018) che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile;
- *Sindrome compartimentale*: 2 articoli (Scerbo 2017, Smith 2018), la stima non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet;
- *Rabdomiolisi*: un solo articolo (McNickle 2019) che non fornisce una chiara indicazione riguardo ai rischi dell'applicazione del tourniquet.

Table 7. Outcome data for the comparisons of other adverse events.

Infectious complication						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	n	tot	n	tot		
Smith 2018 (local infection)	3	127	4	77	NR	variable matching for patient demographics and injury severity
Teixeira 2018	25	181	64	845	NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
Pulmonary complication						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	n	tot	n	tot		
Teixeira 2018	13	181	37	845	NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
Thromboembolic complication						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N	tot	n	tot		
Smith 2018 (deep vein thrombosis)	4	127	7	77	NR	variable matching for patient demographics and injury severity
Teixeira 2018	13	181	29	845	NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
Cardiac complication						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N	tot	n	tot		
Teixeira 2018	5	181	17	845	NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation

Compartment syndrome						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N	tot	n	tot		
Smith 2018	9	127	5	77	NR	variable matching for patient demographics and injury severity
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N	tot	n	tot		
Scerbo 2017	5	252	0	29	NR	
Rhabdomyolysis						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
	N	tot	n	tot		
McNickle 2019	15	69	12	69	NR	variable matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism

Figure 7. Adjusted odds ratio for other adverse events of PH-T versus NO PH-T.



10. Giorni di ventilazione

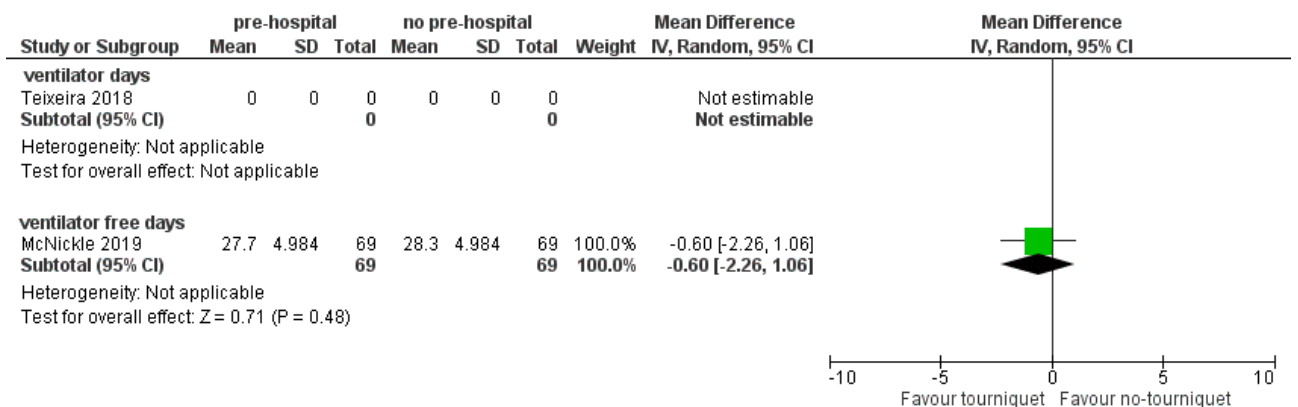
I giorni di ventilazione vengono riportati come:

- *Giorni di ventilazione*: un solo articolo (Teixeira 2018) che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile;
- *Giorni liberi da ventilazione su 30 giorni*: un solo articolo (McNickle 2019) che non fornisce una chiara differenza nei due gruppi.

Table 8. Outcome data for the comparisons of ventilator day.

Ventilator days						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
Teixeira 2018	N = 181		N= 845		NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
	mean	sd	mean	sd		
	1.9	5.1	1.4	4.9		
Ventilator free days, 30 days						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	adjustment
McNickle 2019	N = 69		N= 69		30 days	variable adjusted for matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism
	mean	se	mean	se		
	27.7	0.6	28.3	0.6		

Figure 8. Adjusted mean difference for ventilator days of PH-T versus NO PH-T.



11. Giorni di ricovero ospedaliero

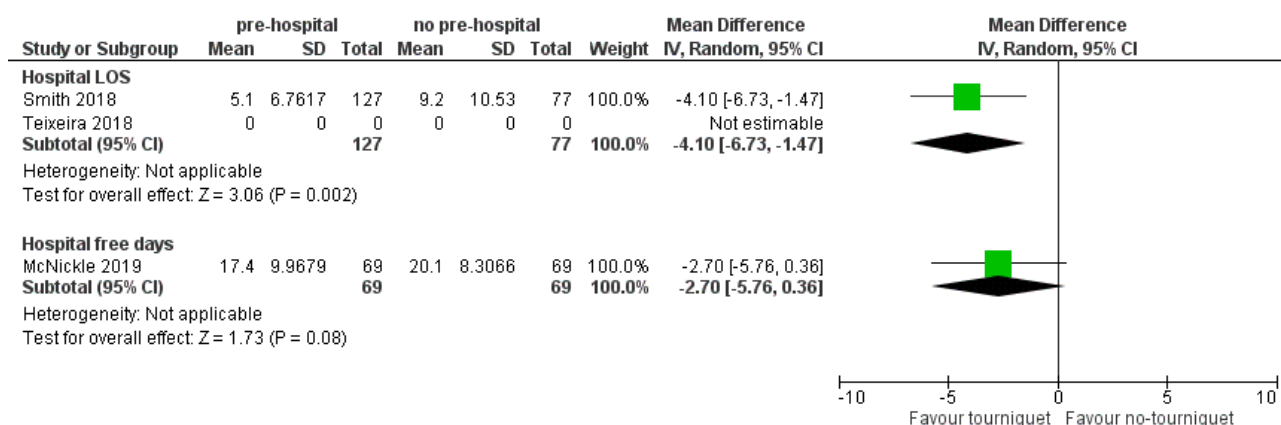
I giorni di ricovero ospedaliero vengono riportati da 4 studi. In particolare:

- *Giorni di ricovero*: lo studio di Scerbo riporta solamente i valori mediani, lo studio di Teixeira 2018 che fornisce una stima non chiara sugli aggiustamenti e quindi non rappresentabile mentre lo studio di Smith mostra una riduzione dei giorni di ricovero per i soggetti a cui è stato applicato il tourniquet;
- *Giorni liberi dal ricovero su 30 giorni*: un solo articolo (McNickle 2019) che non mostra una chiara differenza nei due gruppi.

Table 9. Outcome data for the comparisons of hospital length of stay.

Hospital length of stay						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
Smith 2018	N = 127		N= 77			
	mean	Se	mean	se	NR	variable adjusted for matching for patient demographics and injury severity
	5.1	0.6	9.2	1.2		
Teixeira 2018	N = 181		N= 845			
	mean	Sd	mean	sd	NR	variable adjusted for age, sex, mechanism of injury, hypotension on admission, Glasgow Coma Scale, ISS, presence of associated severe head or torso injury, presence of major vascular injury, and traumatic amputation
	10.9	14.4	9.6	14		
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus tourniquet in trauma center						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
Scerbo 2017	N = 252		N= 29			
	median	IQR	median	IQR	NR	
	9	2,16	8	1,18		
Hospital free days, 30 days						
Observational studies: pre-hospital tourniquet versus no-tourniquet						
	tourniquet		no tourniquet		time point	Adjustment
McNickle 2019	N = 69		N= 69			
	mean	Se	mean	se	30 days	variable adjusted for matching for patient demographics and injured artery, ISS and mechanism
	17.4	1.2	20.1	1		

Figure 9. Adjusted mean difference for hospital length of stay of PH-T versus NO PH-T.



ANALISI DESCRIPTIVE

Teixeira 2018

Table 10. Detailed anatomic description of the vascular injuries stratified in study group.

Description	No tourniquet (n = 845)		Tourniquet (n = 181)		p Value
	n	%	n	%	
Common femoral artery	44	5.2	11	6.1	0.637
Superficial femoral artery	84	9.9	25	13.8	0.125
Deep femoral artery	18	2.1	9	5.0	0.040
Femoral vein	72	8.5	21	11.6	0.190
Saphenous vein	26	3.1	10	5.5	0.104
Popliteal artery	97	11.5	19	10.5	0.705
Popliteal vein	34	4.0	12	6.6	0.124
Anterior tibial artery	37	4.4	13	7.2	0.112
Posterior tibial artery	42	5.0	13	7.2	0.231
Nonspecified tibial vessel	29	3.4	13	7.2	0.021
Anterior tibial vein	8	0.9	7	3.9	0.009
Posterior tibial vein	12	1.4	8	4.4	0.015
Brachial artery	151	17.9	40	22.1	0.185
Radial artery	212	25.1	50	27.6	0.478
Ulnar artery	222	26.3	41	22.7	0.311

McNickle 2019

Table 11. Clinical outcomes stratified by upper and lower extremity.

Upper extremity	TQ+ (n=43)	TQ- (n=43)	P value
HR, mean (SEM), bpm	112 (4)	100 (3)	0.01
SBP, mean (SEM), mm Hg	130 (5)	130 (3)	NS
Hematocrit, mean (SEM), %	37.3 (1.1)	37.2 (0.8)	NS
Received transfusion in the first 24 hours, n (%)	26 (60)	17 (40)	0.05
pRBCs, mean (SEM), units	2.3 (0.4)	1.3 (0.3)	0.04
FFP, mean (SEM), units	1.2 (0.3)	0.5 (0.2)	0.03
Initial amputation, n (%)	5 (12)	0 (0)	0.02
Lower extremity	TQ+ (n=26)	TQ- (n=26)	P value
HR, mean (SEM), bpm	106 (8)	101 (5)	NS
SBP, mean (SEM), mm Hg	120 (7)	132 (5)	NS
Hematocrit, mean (SEM), %	36.5 (1.6)	38.7 (1.0)	NS
Received transfusion in the first 24 hours, n (%)	16 (62)	20 (77)	NS
pRBCs, mean (SEM), units	5.5 (1.0)	5 (2.0)	NS
FFP, mean (SEM), units	4.3 (0.9)	3.4 (1.5)	NS
Initial amputation, n (%)	11 (42)	4 (15)	0.03

FFP, fresh frozen plasma; bpm, beats per minute; HR, heart rate; NS, not significant; pRBCs, packed red blood cells. SBP, systolic blood pressure; TQ-, without tourniquet placement; TQ+, with prehospital tourniquet;

Appendice D - Quesito clinico n. 4: Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

CQ4: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: tourniquet

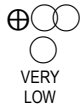
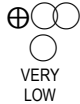

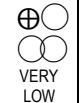
Studi osservazionali:

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		Adequacy of follow up of cohorts
1_McNickle 2019		*	*		*	*			4
2_Scerbo 2017	*	*	*		*	*	*		6
3_Smith 2018	*	*	*		*	*	*		6
4_Teixeira 2018		*	*		*	*	*		5

Appendice E - Quesito clinico n. 4: Tabelle delle evidenze

CQ4: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: tourniquet

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tourniquets	no tourniquets (adjusted data)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall cause mortality (follow-up not reported)												
3	observational studies	serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^d	suspected ^h	22/448 (4.9%)	16/175 (9.1%)	OR 0.47 (0.19 to 1.16)	46 fewer per 1.000 (from 73 fewer to 13 more)		CRITICAL
Mortality (cause of death-hemorrhage)												
1	observational studies	serious ^{b,e}	not serious	serious ^c	not serious	none	8/252 (3.2%)	4/29 (13.8%)	OR 0.22 (0.06 to 0.80)	104 fewer per 1.000 (from 128 fewer to 24 fewer)		CRITICAL
Health related quality of life												
No studies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
ICU length of stay (assessed with: Days)												
1	observational studies	serious ^{a,b,e}	not serious	serious ^c	not serious	suspected ^h	-	-	-	-	-	CRITICAL
ICU free days (assessed with: Days)												
1	observational studies	serious ^{a,b,e}	not serious	serious ^c	not serious	none	69	69	-	MD 0.9 lower (2.71 lower to 0.91 higher)		CRITICAL
Blood product use - 1) PRBC												
2	observational studies	serious ^{a,b,e}	very serious ^f	serious ^c	serious ^g	suspected ^h	196	146	-	MD 3.28 lower (11.22 lower to 4.66 higher)		CRITICAL
Blood product use - 2) Platelets												
No studies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

Blood product use - 3) Plasma

1	observational studies	serious ^{a,b,e}	not serious	serious ^c	not serious	suspected ^h	127	77	-	MD 4.8 lower (5.61 lower to 3.99 lower)		CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------------------------	-----	----	---	--	--	----------

Blood product use -4) Cryoprecipitate

No studies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

adverse events - 1.1) initial amputation

1	observational studies	serious ^{b,e}	not serious	serious ^c	not serious	none	16/69 (23.2%)	4/69 (5.8%)	OR 4.91 (1.55 to 15.56)	174 more per 1,000 (from 29 more to 431 more)		CRITICAL
---	-----------------------	------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	---------------	-------------	----------------------------	--	--	----------

adverse events - 1.2) delayed amputation

2	observational studies	serious ^{a,b,e}	not serious	serious ^c	serious ^{d,g}	suspected ^h	7/180 (3.9%)	10/130 (7.7%)	OR 0.45 (0.02 to 11.28)	41 fewer per 1,000 (from 75 fewer to 408 more)		CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	------------------------	------------------------	--------------	---------------	----------------------------	---	--	----------

adverse events - 2) nerve palsy

1	observational studies	serious ^{b,e}	not serious	serious ^c	not serious	none	8/127 (6.3%)	2/77 (2.6%)	OR 2.52 (0.52 to 12.20)	37 more per 1,000 (from 12 fewer to 219 more)		CRITICAL
---	-----------------------	------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	--------------	-------------	----------------------------	--	--	----------

adverse events - 3) renal failure

1	observational studies	serious ^{a,b,e}	not serious	serious ^c	not serious	none	4/69 (5.8%)	6/69 (8.7%)	OR 0.65 (0.17 to 2.44)	29 fewer per 1,000 (from 71 fewer to 102 more)		CRITICAL
---	-----------------------	--------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	-------------	-------------	---------------------------	---	--	----------

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tourniquets	no tourniquets (adjusted data)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

adverse events - 4) increased bleeding: procedure to control bleeding

1	observational studies	serious ^{a,c}	not serious	serious ^b	not serious	none	27/127 (21.3%)	32/77 (41.6%)	OR 0.38 (0.20 to 0.72)	203 fewer per 1,000 (from 291 fewer to 77 fewer)		CRITICAL
---	-----------------------	------------------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	---------------	---------------------------	---	--	----------

Time to definitive control of haemorrhage

No studies									not estimable		-	IMPORTANT
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	-----------

Patient-reported outcomes (psychological wellbeing)

No studies									not estimable		-	IMPORTANT
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	-----------

*the absolute effect comes from crude estimate whereas the relative effect comes from adjusted estimate

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. Representativeness of the exposed cohort
- b. Adequacy of follow up of cohorts
- c. USA setting
- d. number of events <200
- e. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
- f. I²>75%
- g. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favor to the experimental group
- h. we did not considered one study for unclear reporting outcome data

CQ4: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: tourniquet

1. McNickle AG, Fraser DR, Chestovich PJ, Kuhls DA, Fildes JJ. Effect of prehospital tourniquets on resuscitation in extremity arterial trauma. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2019;4(1):e000267.
2. Scerbo MH, Holcomb JB, Taub E, et al. The trauma center is too late: Major limb trauma without a pre-hospital tourniquet has increased death from hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(6):1165–1172.
3. Smith AA, Ochoa JE, Wong S, et al. Prehospital tourniquet use in penetrating extremity trauma: Decreased blood transfusions and limb complications. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(1):43–51.
4. Teixeira PGR, Brown CVR, Emigh B, et al. Civilian Prehospital Tourniquet Use Is Associated with Improved Survival in Patients with Peripheral Vascular Injury. *J Am Coll Surg*. 2018;226(5):769–776.e1.

EtD Framework e appendici della raccomandazione n. 9

EtD Framework - Quesito clinico n. 5

QUESITO 5. Le medicazioni emostatiche sono costo-efficaci e migliorano gli esiti nei pazienti traumatizzati gravi con emorragia dagli arti a rischio di vita?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adulti con emorragia dopo aver subito un trauma
INTERVENTO:	<p>Concentratori (disidratanti): QuikClot; QuikClot ACS; TraumaDex; Self-expanding haemostatic polymer (SEHP).</p> <p>Agenti mucoadesivi: HemCon; HemCon ChitoFlex; HemCon ChitoGauze; Celox Gauze (CEL); RDH; mRDH; WoundStat; Super QR; Syvek Patch; Syvek NT; InstaClot; BloodStop;</p> <p>Integratori di procoagulanti: Dry fibrin sealant dressing (DFSD); TachoComb H; FastAct/SeraSeal; QuikClot Combat Gauze (X-Sponge); QuikClot Combat Gauze XL.</p>
CONFRONTO:	Confronto tra concentratori, agenti mucoadesivi, integratori di procoagulanti l'uno rispetto all'altro o rispetto a medicazioni standard (senza ingredienti attivi).
ESITI PRINCIPALI:	<p>Critici:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mortalità a 24 ore, 30 giorni/1 mese.2. Qualità della vita correlata alla salute.3. Durata del ricovero in terapia intensive.4. Uso di prodotti ematici. <p>Eventi avversi: ad es., ustioni cutanee, cicatrizzazione ritardata della ferita, necrosi, complicanze/difficoltà chirurgiche.</p> <p>Importanti: Mortalità a 12 mesi. Patient-reported outcomes (benessere psicologico).</p>
SETTING:	Pre-ospedaliero.

PROSPETTIVA:	<p>Popolazione e SSN:</p> <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.
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
<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>L'emorragia rimane ancora una causa importante di morte, soprattutto in ambito pre-ospedaliero e in ambienti ostili (Chiara et al., 2018; Leonard et al., 2016). Dall'esperienza militare, è noto che i siti principali di emorragia potenzialmente letale sono tronco (67%), giunzioni (cioè inguine, ascella, collo) (19%) ed estremità (14%). Un rapporto del National Trauma Databank suggerisce che la mortalità per i pazienti con trauma isolato degli arti inferiori con una lesione arteriosa è del 2,8%, con un tasso di amputazione del 6,6% (Bulger et al., 2014).</p> <p>Le medicazioni emostatiche rappresentano un'opzione per ottenere l'emostasi in caso di emorragia esterna nei siti di giunzione (ascella, inguine), quando l'uso di un laccio emostatico è impossibile o poco pratico. Sono classificati come:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. concentratori di fattori (zeolite); 2. pro-coagulanti (caolino); 3. mucoadesivi (chitina). <p>In ambito pre-ospedaliero, le medicazioni emostatiche dovrebbero essere considerate nelle emorragie giunzionali e non comprimibili (collo, inguine, ascella), essendo i prodotti a base di quelli con le minori possibilità di eventi avversi (Chiara et al., 2018).</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Embase e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 501 records di cui 1 solo studio risponde ai criteri di eleggibilità (Kabeer, Venugopalan, & Subhash, 2019). Lo studio incluso è uno studio randomizzato e controllato con un totale di 104 pazienti allocati in modo randomizzato a due gruppi di trattamento: Gruppo 1: Axiostat® chitosan haemostatic dressing (n = 47), e Gruppo 2: conventional cotton gauze dressing, with no active ingredients (n= 57). In Appendice B e D sono elencate, rispettivamente, le caratteristiche dello studio e la qualità metodologica. Lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias.</p> <p>Lo studio riporta dati solo sugli effetti indesiderabili.</p> <p>OUTCOME CRITICI</p>	<p>A fronte di scarse evidenze gli effetti desiderabili sono significativi in quanto riguardano l'arresto di emorragie potenzialmente mortali.</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalità a 24 ore, 30 giorni/1 mese Outcome non riportato dallo studio incluso. 2. Qualità della vita correlata alla salute Outcome non riportato dallo studio incluso. 3. Durata del ricovero in terapia intensive Outcome non riportato dallo studio incluso. 4. Uso di prodotti ematici Outcome non riportato dallo studio incluso. <p>OUTCOME IMPORTANTI</p> <p>Mortalità a 12 mesi Outcome non riportato dallo studio incluso</p> <p>Patient-reported outcomes: benessere psicologico Outcome non riportato dallo studio incluso.</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>E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Pubmed, Embase e Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 501 records di cui 1 solo studio risponde ai criteri di eleggibilità (Kabeer et al., 2019). Lo studio incluso è uno studio randomizzato e controllato con un totale di 104 pazienti allocati in modo randomizzato a due gruppi di trattamento: Gruppo 1: Axiostat® chitosan haemostatic dressing (n = 47), e Gruppo 2: conventional cotton gauze dressing (n= 57). In Appendice B e D sono elencate, rispettivamente, le caratteristiche dello studio e la qualità metodologica. Lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias.</p> <p>Nessuna allergia seria è stata riportata. Lo studio riporta dati solo sui seguenti effetti indesiderabili:</p> <p>Eventi avversi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skin burn; • delayed wound healing; • necrosis; • surgical complications/difficulties. 	<p>Chitosan: non AE di tipo termico ma essendo un derivato animale e potrebbe determinare reazioni allergiche. Sebbene non siano state trovate reazioni avverse severe al chitosan nel trial Kabeer 2019, ci potrebbero essere 2-3 eventi su 100 soggetti trattati di cui 20-40% con un quadro di shock anafilattico. (Sicherer et al., 2004)</p> <p>L'allergia ai crostacei è comune e viene riportata nel 2,8% degli adulti e nello 0,6% dei bambini. L'allergia ai gamberi è quella più frequente, seguita da granchio e aragosta. Sebbene i sintomi siano generalmente limitati a manifestazioni cutanee (ad es. orticaria, angioedema, vampate di calore), nel 20-40% delle reazioni è riportata anafilassi (Sicherer et al., 2004)</p> <p>La rimozione delle medicazioni emostatiche è risultata</p>

		difficoltosa in specie con i prodotti a base di zeolite. Le mediaczione più diffuse attualmente a base di chitosan o caolino non hanno più questo problema.
--	--	---

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 	La qualità dello studio randomizzato e controllato è molto bassa. Vi è un alto rischio di bias per la sequenza di randomizzazione, allocazione dei pazienti e incompleta descrizione dell'outcome. Nel dettaglio si riassume un serio rischio di bias con limitata rappresentatività della popolazione (serio rischio di validità esterna). Appendice D.	

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 importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	E' stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura nelle banche dati Pubmed ed Embase. Sono stati individuati 2 record di cui nessuno rispondente ai criteri di eleggibilità.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili 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 dell'intervento né del confronto<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"/> Non lo so	Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento come hanno evidenziato i risultati.	In assenza di evidenze, i benefici attesi (controllo emorragie fatali) superano i rischi

Risorse necessarie

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Contesto internazionale: La linea guida NG39 (NICE, 2016) sul trauma maggiore pubblicata nel 2016 riporta i costi e le risorse necessarie per l'uso del medicazioni emostatiche nel setting pre-ospedaliero in Inghilterra. Di seguito sono riportate le Tabelle con relativi costi e risorse del contesto internazionale.</p> <p>Tabella dei costi riportata dal NICE per unità di laccio emostatico:</p> <table border="1" data-bbox="430 451 1350 764"> <thead> <tr> <th>Product</th> <th>Cost</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Factor concentrators</td> </tr> <tr> <td>Quikclot ACS</td> <td>£34.95</td> <td>SP services</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Mucoadhesive agents</td> </tr> <tr> <td>HemCon ChitoFlex</td> <td>£160.95</td> <td>SP services</td> </tr> <tr> <td>HemCon ChitoGauze</td> <td>£39.95</td> <td>SP services</td> </tr> <tr> <td>Celox Gauze (CEL)</td> <td>£37</td> <td>SP services</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Procoagulant supplementor</td> </tr> <tr> <td>QuikClot Combat Gauze XL</td> <td>£39.95</td> <td>SP services</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Note: SP services is a supplier used by the East Midlands Ambulance Service.</i></p>	Product	Cost	Source	Factor concentrators			Quikclot ACS	£34.95	SP services	Mucoadhesive agents			HemCon ChitoFlex	£160.95	SP services	HemCon ChitoGauze	£39.95	SP services	Celox Gauze (CEL)	£37	SP services	Procoagulant supplementor			QuikClot Combat Gauze XL	£39.95	SP services	<p>In Italia, i costi dell'uso della medicazione emostatica sono di circa 30 Euro, tuttavia, per una corretta valutazione dei costi generali, è necessario considerare il costo orario di un'automedica (esempio: Milano: 114 euro l'ora - Tali costi sono da rivedersi nelle altre aree e regioni italiane.)</p>
Product	Cost	Source																											
Factor concentrators																													
Quikclot ACS	£34.95	SP services																											
Mucoadhesive agents																													
HemCon ChitoFlex	£160.95	SP services																											
HemCon ChitoGauze	£39.95	SP services																											
Celox Gauze (CEL)	£37	SP services																											
Procoagulant supplementor																													
QuikClot Combat Gauze XL	£39.95	SP services																											

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"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate rispettivamente in India (Kachroo et al., 2016) e Inghilterra (LG NG39 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>Costo della medicazione emostatica: circa 30 Euro</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>Costi e risorse</p> <p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 4 records relativi alla costo-efficacia. E' stato selezionato un conference abstract di una revisione sistematica/HTA che riporta dati di valutazione costo-efficacia dell'uso di chitosan rispetto alle medicazioni convenzionali in India (Kachroo, Sharma, & Mavely, 2016).</p> <p>Nei risultati si riporta: "Il rapporto costo efficacia di chitosan comparato al conventional dressing è stato calcolato in termini di costi per DALY evitati. Usando chitosan dressing al posto di conventional dressing si evitano un totale di 246 DALYs con un calcolo 8,750 arupia indiana/ vita salvata. La capacità emostatica di chitosan è 24% maggiore comparata al normale dressing, l'effetto migliora la positività degli outcome con 21101 persone salvate in più nei circa 53 lakh Road incidenti (in India). Quindi, Chitosan - secondo questa HTA – può essere usato come addizionale nel controllo iniziale dell'emorragia in ogni setting pre-ospedaliero e ospedaliero, ma specialmente sulle ambulanze".</p>	<p>Prove limitate ad un solo agente emostatico</p>

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Riduce l'equità<input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità<input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto<input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità<input checked="" type="radio"/> Migliora l'equità<input type="radio"/> Varia<input type="radio"/> Non so	<p>Non sono stati identificati studi relativi al contesto internazionale e italiano.</p>	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

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 sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 97 records. E' stato incluso uno studio osservazionale trasversale svolto negli USA (Pennsylvania) (Sigal, Martin, & Ong, 2017).</p> <p>In questo studio, è stata condotta una survey dal 15 Aprile 2016 al 30 Maggio 2016 al fine di valutare capacità di uso e comfort nelle indicazioni delle medicazioni emostatiche tra gli operatori dell'Emergency Medical Services (EMS). Il 53% degli Emergency Medical Services (EMS) (70 di 131, 11 non han dato risposta) ha dichiarato che non trasportavano nessun agente emostatico. Tra coloro che avevano in dotazione agenti emostatici, il più usato era QuikClot® Combat Gauze® con 14 agenzie che ne trasportavano più di uno. Tra coloro che avevano a disposizione la medicazione emostatica il 59% (36/61) l'ha usata almeno una volta nei 6 mesi precedenti e il 68.85% (42/61) almeno una volta nei 12 mesi precedenti. Sebbene 61 agenzie trasportassero emostatici, 84 agenzie riportarono che è necessaria almeno 1 ora di formazione per il loro corretto uso. Usando una scala Likert 1-7, le Emergency Medical Services (EMS) hanno fornito un punteggio mediano di 4 (range interquartile 2 - 6) rispetto alle capacità/skill di applicazione dei prodotti emostatici e una mediana di 4 (range interquartile 3- 6) nel giudicare il livello di comfort degli operatori nel sapere usare le indicazioni del prodotto. Questi punteggi riflettono che la maggior parte dei rispondenti ha giudicato se stesso abbastanza abile nella capacità di impiego e nel livello di adeguatezza nell'uso dei prodotti emostatici.</p> <p>Tuttavia, gli autori sottolineano un ritardo di traslazione dell'esperienza militare dei prodotti emostatici al contesto civile. Non è chiaro se la bassa percentuale di utilizzo sia legata alla mancanza di chiare indicazioni nel loro utilizzo oppure a una mancanza di prodotti da parte delle agenzie o una mancanza di comfort da parte degli operatori nel loro utilizzo.</p>	<p>Viene considerata varia per la mancanza di dati affidabili e la variabilità di utilizzo e conoscenza del prodotto da parte degli operatori nei contesti regionali</p>

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

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 sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 97 records. E' stata inclusa una revisione sistematica (Chiara et al., 2018) che suggerisce promettenti variabili di fattibilità; si riporta: "Hemostatic agents and dressings can be classified according to their mechanism of action, the form of the agent, the delivery mechanism, and the type of wound." Inoltre, la stessa revisione conclude che nel setting pre-ospedaliero le medicazioni emostatiche dovrebbero essere considerate nel controllo dell'emorragia delle giunzioni e non comprimibili (collo, inguine, ascella), privilegiando i prodotti a base di kaolina come prima scelta. Gli autori concludono che, sulle auto-ambulanze e sugli elicotteri di emergenza, così come tourniquet e bendaggi convenzionali, anche le medicazioni emostatiche dovrebbero essere disponibili per il controllo dell'emorragia in situazioni complesse sulla scena.</p>	<p>Dalla LG NICE NG39: <i>Haemostatic dressings are most commonly used in the military environment where they can be utilised almost immediately after injury. The GDG agreed that a key difference between the civilian and military settings is that the administration of haemostatic dressings will be on average much more delayed in the civilian setting. The GDG considered that this may mean an unproven treatment in the military setting is less effective in the civilian setting. The GDG indicated that currently haemostatic dressings are rarely used by ambulance trusts and there is limited knowledge around their correct use. This, combined with a high cost and limited shelf life, led the GDG to agree that</i></p>

		<p><i>there is no reason to recommend these products. In the absence of any evidence in favour of haemostatic dressings, the GDG did not believe that they offered any improvement over and above standard dressings with direct pressure. The GDG did not identify any considerations specific to children.</i></p>
--	--	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		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 migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per il controllo di emorragie esterne nei pazienti traumatizzati gravi a rischio di vita, in cui non è possibile l'utilizzo del tourniquet, si raccomanda la compressione diretta e si suggerisce eventualmente l'uso aggiuntivo di medicazioni emostatiche [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa] ²

Giustificazione

I pazienti con anamnesi allergica ai crostacei non possono essere trattati con medicazioni emostatiche a base di chitosina.

Considerazioni per l'implementazione

Necessità di corsi di addestramento specifico all'utilizzo delle medicazioni emostatiche del personale sanitario sui mezzi di soccorso pre-ospedaliero.

Monitoraggio e valutazione

Indicatori degli effetti positivi: entità dell'emorragia, uso di emoderivati, riduzione delle complicanze distrettuali.

Indicatori degli effetti negativi: allergie, ustioni, difficoltà alla rimozione dalla ferita.

Priorità della ricerca

Auspicabili studi volti a testare l'efficacia e la sicurezza dei dispositivi/farmaci impiegati, in particolare del caolino.

² Nel corso del meeting del 17 luglio 2020 il panel, preso atto dei commenti degli stakeholder, ha ritenuto di dover modificare la raccomandazione come riportato a pagina 3 del presente documento.

Bibliografia

- Bulger, E. M., Snyder, D., Schoelles, K., Gotschall, C., Dawson, D., Lang, E., . . . McSwain, N., Jr. (2014). An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma. *Prehosp Emerg Care*, 18(2), 163-173. doi:10.3109/10903127.2014.896962
- Chiara, O., Cimbanassi, S., Bellanova, G., Chiarugi, M., Mingoli, A., Olivero, G., . . . Miniello, S. (2018). A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg*, 18(1), 68. doi:10.1186/s12893-018-0398-z
- Kabeer, M., Venugopalan, P. P., & Subhash, V. C. (2019). Pre-hospital Hemorrhagic Control Effectiveness of Axiostat(R) Dressing Versus Conventional Method in Acute Hemorrhage Due to Trauma. *Cureus*, 11(8), e5527. doi:10.7759/cureus.5527
- Kachroo, K., Sharma, J., & Mavelly, L. (2016). HTA On Role of Chitosan In Hemostasis. *Value in Health*, 19(7), A588. doi:10.1016/j.jval.2016.09.1389
- Leonard, J., Zietlow, J., Morris, D., Berns, K., Eyer, S., Martinson, K., . . . Zietlow, S. (2016). A multi-institutional study of hemostatic gauze and tourniquets in rural civilian trauma. *J Trauma Acute Care Surg*, 81(3), 441-444. doi:10.1097/TA.0000000000001115
- NICE. (2016). NICE guideline [NG39]. Major trauma: assessment and initial management.
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA: Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114: 159 – 65)
- Sigal, A., Martin, A., & Ong, A. (2017). Availability and use of hemostatic agents in prehospital trauma patients in Pennsylvania translation from the military to the civilian setting. *Open Access Emerg Med*, 9, 47-52. doi:10.2147/oaem.S134657

CQ5: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: medicazione emostatica

CQ 5. Review question: Are haemostatic dressings clinically and cost effective in improving outcomes in patients with haemorrhage in major trauma?

Objective: To identify whether haemostatic dressings are effective for managing haemorrhage in people who have experienced a traumatic incident.	
Population	Children and adults with haemorrhage after experiencing a traumatic incident. Setting: pre-hospital scene (including military setting).
Intervention	<p>Factor concentrators (dehydrators): QuikClot; QuikClot ACS; TraumaDex; Self-expanding haemostatic polymer (SEHP).</p> <p>Mucoadhesive agents: HemCon; HemCon ChitoFlex; HemCon ChitoGauze; Celox Gauze (CEL); RDH; mRDH; WoundStat; Super QR; Syvek Patch; Syvek NT; InstaClot; BloodStop.</p> <p>Procoagulant supplementors: Dry fibrin sealant dressing (DFSD); TachoComb H; FastAct/SeraSeal; QuikClot Combat Gauze (X-Sponge); QuikClot Combat Gauze XL.</p>
Comparison	A comparison of factor concentrators, mucoadhesive agents, procoagulant supplementors versus each other or standard dressings (with no active ingredients).
Outcomes	<p><u>Critical:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortality at 24 hours, 30 days/1month and 12 months • Health related quality of life • Length of ICU stay • Blood product use • Adverse events: <ul style="list-style-type: none"> – skin burn – delayed wound healing – necrosis – surgical complications/difficulties. <p><u>Important:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient-reported outcomes: psychological wellbeing.

	Population size and directness: no limitations on sample size. Studies with indirect populations will not be considered.
Exclusion	People with a major trauma resulting from burns.
Search strategy	Databases: Medline, Embase, The Cochrane Library. Date: 2015-2002 (update LG NICE NG39). Language: Restrict to English, Italian, Spanish, French and German. Study designs: RCTs or Systematic reviews of RCTs or Cohort studies.
The review strategy	Appraisal of methodological quality: The methodological quality of each study will be assessed the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies, the Cochrane risk of bias tool for RCTs and GRADE.
Analysis	Stratify by age: children (0-17 years), adults (18 and over). Within-study confounders (if cohorts used). Age. Injury severity. Depth of shock. Degree of head injury.

SEARCH STRATEGY

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}

INTERVENTION

Medline search terms

1.	factor concentrator*.ti,ab.
2.	dehydrator*.ti,ab.
3.	mucoadhes*.ti,ab.
4.	procoagulant supplementor*.ti,ab.
5.	(quickclot or quikclot).ti,ab.
6.	traumadex.ti,ab.
7.	((haemostatic or hemostatic) adj3 polymer*).ti,ab.
8.	celox.ti,ab.
9.	woundstat.ti,ab.
10.	hemcon.ti,ab.
11.	chitoflex.ti,ab.

12.	rapid deployment hemostat*.ti,ab.
13.	syvek.ti,ab.
14.	insta clot.ti,ab.
15.	bloodstop.ti,ab.
16.	(super qr or sqr or super quick relief).ti,ab.
17.	fast act.ti,ab.
18.	seraseal.ti,ab.
19.	tachocomb.ti,ab.
20.	combat-gauze.ti,ab.
21.	x-sponge.ti,ab.
22.	((gelatamp or gelatin* or clot* or chitosan) adj sponge*).ti,ab.
23.	polymem.ti,ab.
24.	alpha bandage*.ti,ab.
25.	kaltostat.ti,ab.
26.	trauma gauze.ti,ab.
27.	chitogauze.ti,ab.
28.	rapid gauze.ti,ab.
29.	kaolin.ti,ab.
30.	chitin/ or chitosan/
31.	kaolin/ or zeolites/
32.	silicon dioxide/
33.	fibrin tissue adhesive/
34.	chitin.ti,ab.
35.	chitosan.ti,ab.
36.	smectite.ti,ab.
37.	zeolite*.ti,ab.
38.	silica.ti,ab.
39.	silicon dioxide.ti,ab.
40.	acet* glucosamine.ti,ab.
41.	(fibrin adj2 (sealant or dress* or glue* or adhesive*)).ti,ab.
42.	dfsd.ti,ab.
43.	(rdh or mrdh).ti,ab.
44.	(haemosta* or hemosta*).ti,ab.
45.	hemostasis/ or hemostatic techniques/ or hemostatics/
46.	or/44 or 45

47.	bandages/
48.	46 and 47
49.	((hemosta* or haemosta*) adj4 (pad* or powder* or paste* or sponge* or solution* or dress* or textile* or MeSH* or salt* or granul* or adhesive* or bandage* or gauze* or patch* or gel* or barrier*)).ti,ab.
50.	or/1-43,48,49

Embase search terms

1.	factor concentrator*.ti,ab.
2.	dehydrator*.ti,ab.
3.	mucoadhes*.ti,ab.
4.	procoagulant supplementor*.ti,ab.
5.	(quickclot or quikclot).ti,ab.
6.	traumadex.ti,ab.
7.	((haemostatic or hemostatic) adj3 polymer).ti,ab.
8.	celox.ti,ab.
9.	woundstat.ti,ab.
10.	hemcon.ti,ab.
11.	chitoflex.ti,ab.
12.	rapid deployment hemostat*.ti,ab.
13.	syvek.ti,ab.
14.	insta clot.ti,ab.
15.	bloodstop.ti,ab.
16.	(super qr or sqr or super quick relief).ti,ab.
17.	fast act.ti,ab.
18.	seraseal.ti,ab.
19.	tachocomb.ti,ab.
20.	combat-gauze.ti,ab.
21.	x-sponge.ti,ab.
22.	((gelatamp or gelatin* or clot* or chitosan) adj sponge*).ti,ab.
23.	polymem.ti,ab.
24.	alpha bandage*.ti,ab.
25.	kaltostat.ti,ab.
26.	trauma gauze.ti,ab.
27.	chitogauze.ti,ab.
28.	rapid gauze.ti,ab.

29.	kaolin.ti,ab.
30.	chitin/ or chitosan/
31.	kaolin/ or zeolites/
32.	silicon dioxide/
33.	fibrin glue/
34.	chitin.ti,ab.
35.	chitosan.ti,ab.
36.	smectite.ti,ab.
37.	zeolite*.ti,ab.
38.	silica.ti,ab.
39.	silicon dioxide.ti,ab.
40.	acet* glucosamine.ti,ab.
41.	(fibrin adj2 (sealant or dress* or glue* or adhesive*)).ti,ab.
42.	dfsd.ti,ab.
43.	(rdh or mrdh).ti,ab.
44.	(haemosta* or hemosta*).ti,ab.
45.	hemostasis/
46.	hemostatic agent/
47.	or/44-46
48.	bandage/ or wound dressing/
49.	47 and 48
50.	((hemosta* or haemosta*) adj4 (pad* or powder* or paste* or sponge* or solution* or dress* or textile* or MeSH* or salt* or granul* or adhesive* or bandage* or gauze* or patch* or gel* or barrier*)).ti,ab.
51.	or/1-43,49,50

Cochrane search terms

#1.	(factor next concentrator*):ti,ab
#2.	dehydrator*:ti,ab
#3.	mucoadhes*:ti,ab
#4.	(procoagulant next supplementor*):ti,ab
#5.	(quickclot or quikclot):ti,ab
#6.	traumadex:ti,ab
#7.	((haemostatic or hemostatic) near/3 polymer*):ti,ab
#8.	celox:ti,ab
#9.	woundstat:ti,ab

#10.	hemcon:ti,ab
#11.	chitoflex:ti,ab
#12.	(rapid next deployment next hemostat*):ti,ab
#13.	syvek:ti,ab
#14.	insta clot:ti,ab
#15.	bloodstop:ti,ab
#16.	super quick relief:ti,ab
#17.	super qr:ti,ab
#18.	sqr:ti,ab
#19.	fast act:ti,ab
#20.	seraseal:ti,ab
#21.	tachocomb:ti,ab
#22.	combat gauze:ti,ab
#23.	x-sponge:ti,ab
#24.	((gelatamp or gelatin* or clot* or chitosan) next sponge*):ti,ab
#25.	polymem:ti,ab
#26.	(alpha next bandage*):ti,ab
#27.	kaltostat:ti,ab
#28.	trauma gauze:ti,ab
#29.	chitogauze:ti,ab
#30.	rapid gauze:ti,ab
#31.	kaolin:ti,ab
#32.	MeSH descriptor: [chitin] this term only
#33.	MeSH descriptor: [chitosan] this term only
#34.	MeSH descriptor: [kaolin] this term only
#35.	MeSH descriptor: [zeolites] this term only
#36.	MeSH descriptor: [fibrin tissue adhesive] this term only
#37.	MeSH descriptor: [silicon dioxide] this term only
#38.	chitin:ti,ab
#39.	chitosan:ti,ab
#40.	smectite:ti,ab
#41.	zeolite*:ti,ab
#42.	silica:ti,ab
#43.	silicon dioxide:ti,ab
#44.	(acet* next glucosamine):ti,ab

#45.	(fibrin near/2 (sealant or dress* or glue* or adhesive*)):ti,ab
#46.	dfsd:ti,ab
#47.	(rdh or mrdh):ti,ab
#48.	(haemosta* or hemosta*):ti,ab
#49.	MeSH descriptor: [hemostasis] this term only
#50.	MeSH descriptor: [hemostatic techniques] this term only
#51.	MeSH descriptor: [hemostatics] this term only
#52.	{or #48-#51}
#53.	MeSH descriptor: [bandages] this term only
#54.	#52 and #53
#55.	((hemosta* or haemosta*) next/4 (pad* or powder* or paste* or sponge* or solution* or dress* or textile* or MeSH* or salt* or granul* or adhesive* or bandage* or gauze* or patch* or gel* or barrier*)):ti,ab
#56.	{or #1-#47, #54, #55}

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	animals/ not humans/
10.	exp animals, laboratory/
11	exp animal experimentation/
12	exp models, animal/
13	exp rodentia/
14	(rat or rats or mouse or mice).ti.
15	or/1-14

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.	animal/ not human/
7.	nonhuman/
8.	exp animal experiment/
9.	exp experimental animal/
10.	animal model/
11.	exp rodent/
12.	(rat or rats or mouse or mice).ti.
13.	or/1-12

CQ5: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: medicazione emostatica

1. Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi.

Study	Kabeer 2019
Study type	Prospective Randomized Controlled Trial, Open label
Number of studies/ number of participants	104 patients Group 1. 47 (45.2%) patients were treated with Axiostat® Group 2. 57 patients (54.8%) with cotton gauze
Countries and Settings	India
Funding	Axio Biosolutions provided the chitosan dressing Axiostat®
Duration of study	May 2012 and June 2013
Age, gender, ethnicity	Male (n, %): Group 1: 32 (68%); Group 2: 41 (72%). Age (mean, standard deviation): Group 1: 42.19 ± 11.72, Group 2: 40.05 ± 12.78. Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients included in the study were greater than or equal to 18 years old with bleeding wounds over the scalp
Intervention	Group 1. Axiostat® chitosan haemostatic dressing Group 2. Conventional cotton gauze
Outcomes	Primary outcome: Time at which bleeding ceased (time to achieve hemostasis) Secondary outcome: <ul style="list-style-type: none"> - amount of blood loss, - number of patients requiring a second application, - number of patients with haemostasis - Adverse events: the difficulty in removal of the dressing due to adherence, tissue loss, rebleeding, and allergy.

2. Tabella degli studi esclusi con motivi di esclusione.

	REFERENCES	REASON OF EXCLUSION
1	Grissom Thomas, E. & Fang, R. Topical hemostatic agents and dressings in the prehospital setting. Current opinion in anaesthesiology, *** 28, 210-216 (2015).	STUDY DESIGN
2	Hatamabadi Hamid, R., Asayesh Zarchi, F., Kariman, H., Arhami Dolatabadi, A., Amini, A. & Tabatabaey, A. Celox - coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma : a randomized clinical trial. Trauma monthly, 20, 2251-7464 (2015).	WRONG POPULATION
3	Kachroo, K., Sharma, J. & Mavelly, L. HTA on role of chitosan in hemostasis. Value in Health 19, A588.	STUDY DESIGN
4	Leonard, J., Zietlow, J., Morris, D., et al. A multi-institutional study of hemostatic gauze and tourniquets in rural civilian trauma. The journal of trauma and acute care surgery, *** 81, 441-444 (2163).	UNADJUSTED DATA
5	Rasuli, P., Moosavi, B., French Gordon, J., Hammond, I. & Petrlich, W. Splenic Artery Embolization in Blunt Trauma : A Single-Center Retrospective Comparison of the Use of Gelatin Sponge Versus Coils. AJR. American journal of roentgenology, *** 209, W382-W387 (2017).	WRONG POPULATION
6	Schauer, S.G., April, M.D., Naylor, J.F., et al. QuikClot® Combat Gauze® Use by Ground Forces in Afghanistan The Prehospital Trauma Registry Experience. Journal of special operations medicine : a peer reviewed journal for SOF medical professionals 17, 101-106.	UNADJUSTED DATA
7	Sims, K., Montgomery Harold, R., Dituro, P., Kheirabadi Bijan, S. & Butler Frank, K. Management of External Hemorrhage in Tactical Combat Casualty Care: The Adjunctive Use of XStat® Compressed Hemostatic Sponges : TCCC Guidelines Change 15-03. Journal of special operations medicine : a peer reviewed journal for SOF medical professionals, *** 16, 19-28 (2016).	STUDY DESIGN
8	Te Grotenhuis, R., Tan Edward, C.T.H., van Grunsven Pierre, M. & Heutz Wim, M.J.M. Prehospital use of hemostatic dressings in emergency medical services in the Netherlands: A prospective study of 66 cases. Injury, *** 47, 1007-1011 (2016).	STUDY DESIGN
9	Zietlow John, M., Zietlow Scott, P., Morris David, S., Berns Kathleen, S. & Jenkins Donald, H. Prehospital Use of Hemostatic Bandages and Tourniquets: Translation From Military Experience to Implementation in Civilian Trauma Care. Journal of special operations medicine : a peer reviewed journal for SOF medical professionals, *** 15, 48-53 (2015).	UNADJUSTED DATA

10	Jonh Wang. Effects of rapid wound sealing on survival and blood loss in a swine model of lethal junctional hemorrhage." : Academic emergency medicine.	WRONG POPULATION
11	Ctri (2017). " : To study effect of Axiostat dressing to stop external bleeding in patients with wound injury." : http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI 04: 008319 .	NOT AVAIABLE
12	Gonzalez., et al. " : Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: a Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays." : Annals of surgery.	WRONG INTERVENTION
13	T., N. C. " : Studying Safety & Efficacy of Axiostat® Dressing in Acute Hemorrhage Due to Trauma-Comparative Study." : https://clinicaltrials.gov/show/NCT03035695 .	STUDY DESIGN

CQ5: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: medicazione emostatica

Figure 1. Flow Chart of study selection.

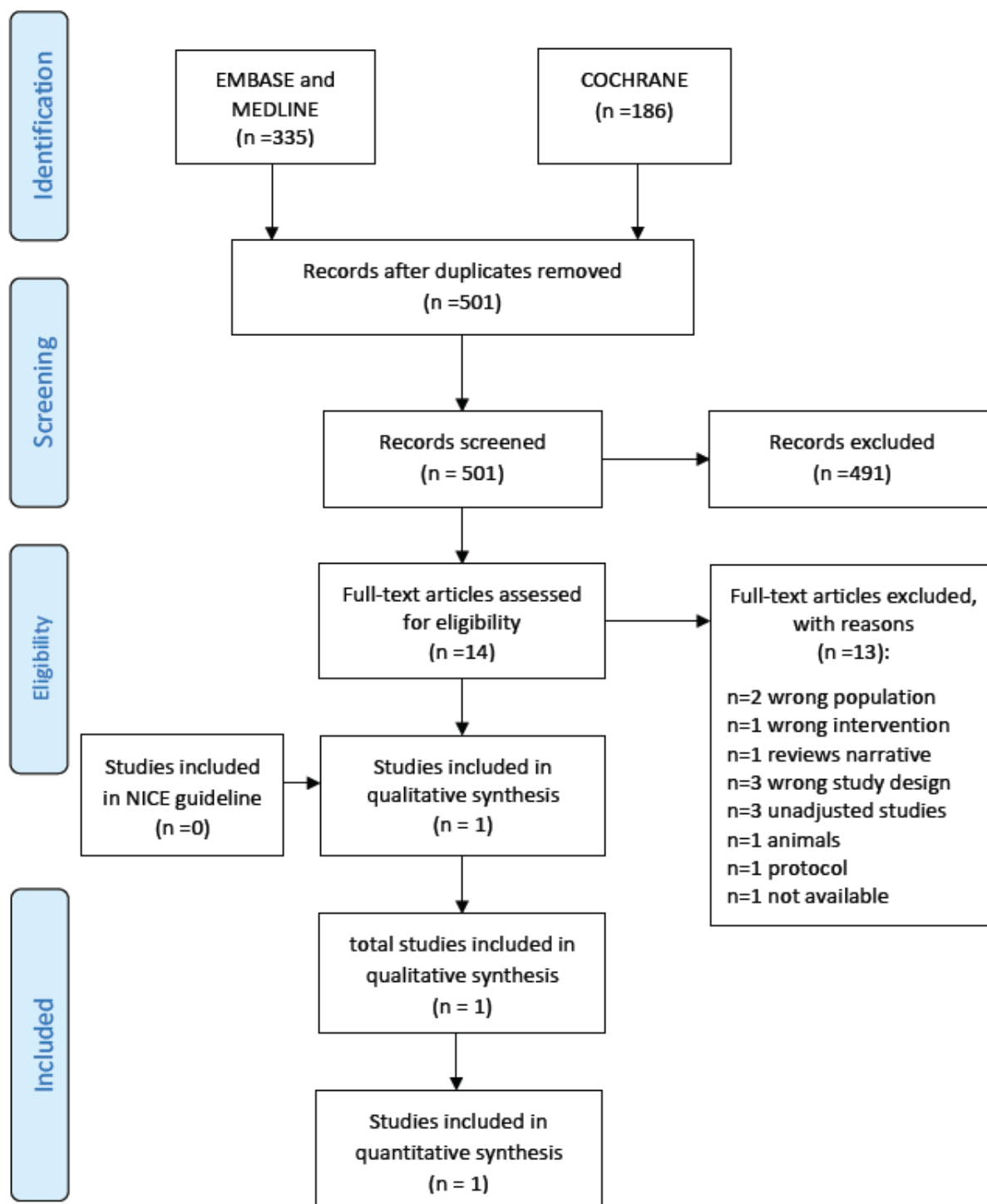


Table 1. Study characteristics.

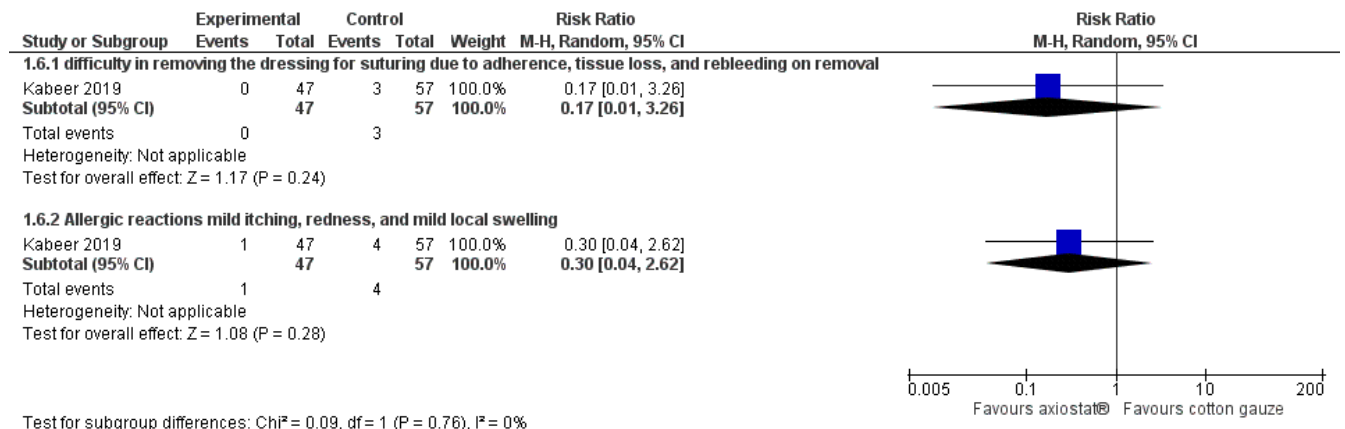
Parameters	Axiostat®	Cotton Gauze	P-value	Test
Gender			0.67	Chi 2
Male	32 (68%)	41 (72%)		
Female	15 (32%)	16 (28%)		
Age, mean ± SD	42.19 ± 11.72	40.05 ± 12.78	0.41	Mann-Whitney
Wound duration			0.15	Chi 2
< 1 hours	46 (97.87%)	52 (91.23%)		
1 - 3 hours	1 (2.13%)	5 (8.77%)		
Type of wound			0.26	Chi 2
Lacerations, venous bleeding	13 (27.66%)	12 (21.05%)		
Lacerations, venous bleeding, trauma, others (arterial bleeding)	0 (0.00)	4 (7.02%)		
Lacerations, venous bleeding, trauma	30 (63.83%)	32 (56.14%)		
Puncture wound, trauma, others (arterial bleeding)	0 (0.00)	1 (1.75%)		
Puncture wound, venous bleeding, trauma	3 (6.38%)	4 (7.02%)		
Puncture wound, venous bleeding, trauma, others (arterial bleeding)	0 (0.00)	2 (3.51%)		
Trauma, others (arterial bleeding)	1 (2.13%)	2 (3.51%)		
Location of wound			0.45	Chi 2
Forehead	8 (12.02%)	7 (12.28%)		
Left parietal area	6 (12.77%)	9 (15.79%)		
Right frontal area	12 (25.53%)	9 (15.79%)		
Right parietal area	11 (23.40%)	11 (23.40%)		
Other scalp wounds	10 (21.27%)	21 (36.84%)		

Table 2. Data outcomes.

	Group 1. Axiostat (N= 47)		Group 2. Cotton Gauze (N=57)	
	Mean	SD	Mean	SD
Time at which bleeding ceased – achievement of hemostasis (Minutes)	4.68	1.04	18.56	5.04
Amount of blood loss (g)	5.41	2.53	11.16	4.96
	N	%	N	%
Number of patient requiring a	20	35	8	17%

second application				
Number of patients with haemostasis	44	94	42	74
Side effects				
- difficulty in removing the dressing for suturing due to adherence, tissue loss, and rebleeding on removal	0	0	3	5,3%
- Allergic reactions mild itching, redness, and mild local swelling	1	2%	4	7%

Figure 2. Side effects.





CQ5: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: medicazione emostatica

Studi randomizzati controllati: Kabeer 2019.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	A total of 104 patients with bleeding scalp wounds were randomly allocated into two treatment groups while transporting them to the hospital.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	A total of 104 patients with bleeding scalp wounds were randomly allocated into two treatment groups while transporting them to the hospital.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK	It was difficult to design a blinded study as Axiostat® is composed of chitosan and looks different from the standard cotton gauze
Blinding of outcome assessment (detection bias)	HIGH RISK	It was difficult to design a blinded study as Axiostat® is composed of chitosan and looks different from the standard cotton gauze
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	29 patients were excluded because they did not meet the study criteria (incomplete data collection, injuries other than scalp injuries, etc.).
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	No reporting bias in the manuscript. The study protocol was approved by the institutional ethics committee and written consent was taken from all patients/patient's legal representative/impartial witness for participation in the study. Study protocol registered on clinicaltrials.gov at number NCT03035695.
Other bias	UNCLEAR RISK	<u>Funding.</u> Not reported <u>Similarity at baseline.</u> The pre-test parameters, including the type of wound, duration between injury and dressing application, and the location of the wound, were recorded. There was no significant difference between the pre-test parameters

CQ5: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: medicazione emostatica

Table 1. Comparazione chitosan-based haemostatic dressing versus cotton gauze.

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Axiostat - chitosan haemostatic dressing versus conventional cotton gauze dressing	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality at 24 hours												
0							0/0	0/0	not pooled	see comment	-	CRITICAL
Mortality at 30 days/1month												
0							0/0	0/0	not pooled	see comment	-	CRITICAL
Health related quality of life												
0							0	0	not pooled	see comment	-	CRITICAL
Length of ICU stay												
0							0/0	0/0	not pooled	see comment	-	CRITICAL
Blood product use												
0							0/0	0/0	not pooled	see comment	-	CRITICAL
Adverse events - difficulty in removing the dressing for suturing due to adherence, tissue loss, and rebleeding on removal												
1	RCT	Very serious ^a	Not serious	Serious ^b	Not serious	none	0/47 (0.0%)	3/57 (5.3%)	RR 0.17 (0.01 to 3.26)	44 fewer per 1,000 (from 52 fewer to 119 more)	 VERY LOW	CRITICAL
Adverse events - Allergic reactions mild itching, redness, and mild local swelling												
1	RCT	Very serious ^a	Not serious	Serious ^b	Not serious	none	1/47 (2.1%)	4/57 (7.0%)	RR 0.30 (0.04 to 2.62)	49 fewer per 1,000 (from 67 fewer to 114 more)	 VERY LOW	CRITICAL
Patient-reported outcomes: psychological wellbeing												
0							0	0	not pooled	see comment	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

^a high risk of bias for random sequence generation, allocation concealment, blinding, and unclear risk of bias for incomplete outcome data and funding

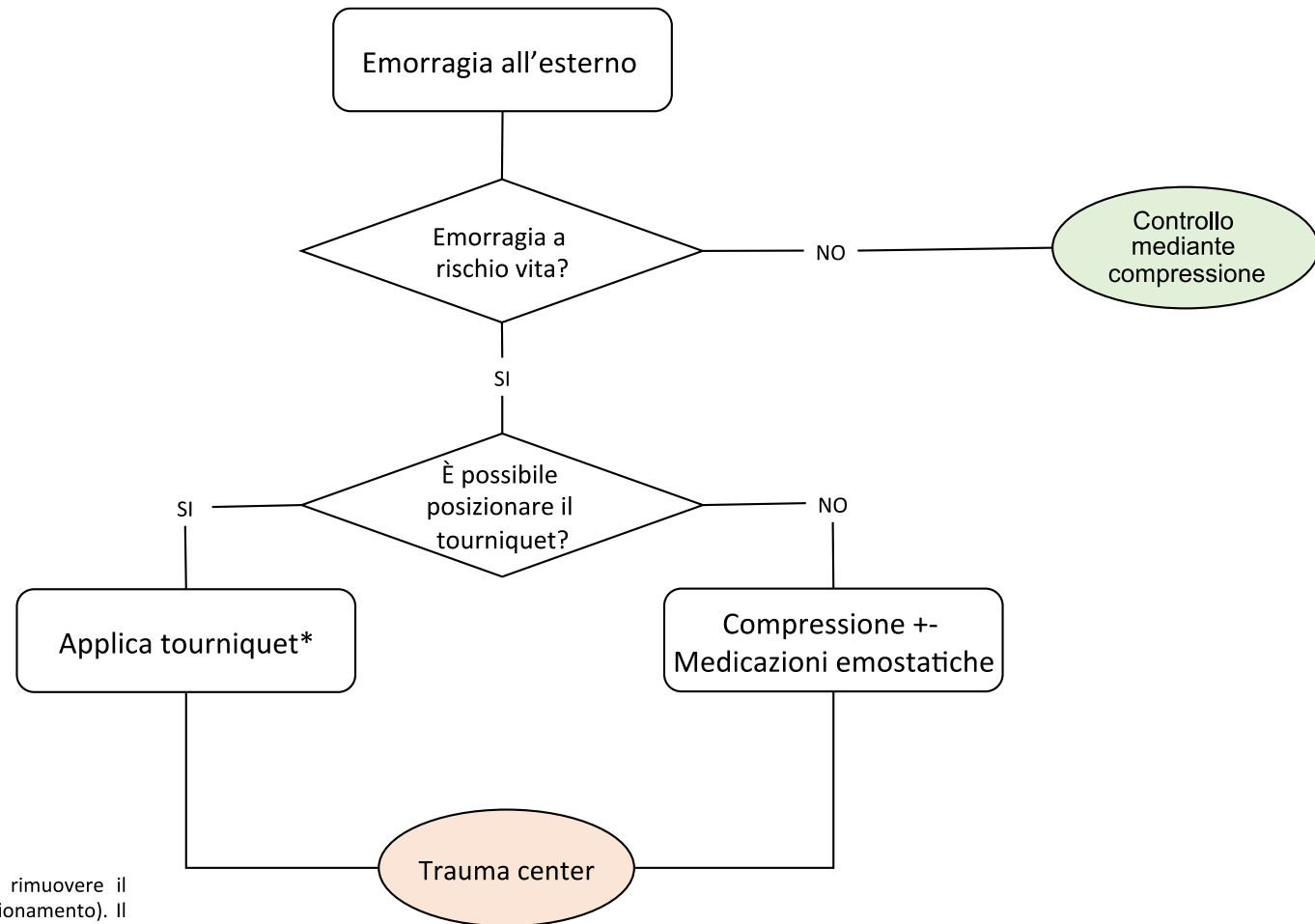
^b selected population

Appendice F - Quesito clinico n. 5: Bibliografia degli studi inclusi

CQ5: Gestione dell'emorragia nel pre-ospedaliero: medicazione emostatica

Kabeer, M., P. P. Venugopalan and V. C. Subhash (2019). "Pre-hospital Hemorrhagic Control Effectiveness of Axiostat® Dressing Versus Conventional Method in Acute Hemorrhage Due to Trauma." Cureus, **11**(8): 2168-8184.

Algoritmo (comune alle due raccomandazioni) - Indicazioni al controllo dell'emorragia esterna nel pre-ospedaliero



*Se attuabile il controllo chirurgico dell'emorragia rimuovere il tourniquet (possibilmente entro 30-40 min dal posizionamento). Il controllo dell'emorragia è ritenuto prioritario rispetto al salvataggio dell'arto

NB: Nel corso del meeting del 17 luglio 2020 il panel, preso atto dei commenti degli stakeholder, ha ritenuto di dover modificare l'algoritmo. Per i dettagli, si veda il report della consultazione pubblica, LGTM-consultazione-Racc8-9_report_def-170720_rev, disponibile al seguente link: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/09/LGTM-consultazione-Racc8-9_report_def-170720_rev-.pdf