

Helseeffekt og kostnadseffektivitet av prehospital  
Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)  
et litteraturstudium

Lars Martin Strande Løvlien



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

## Abstract

**Background:** Respiratory failure is a common problem in both in-hospital and pre-hospital settings. Continuous positive airway pressure (CPAP) is frequently used in-hospital for treating respiratory failure. The use of CPAP outside of hospitals is increasing although previous summaries of its effect have been somewhat inconclusive. The objective of this thesis is to summarize available research and assess the effectiveness and cost-effectiveness of pre-hospital use of CPAP as an addition to standard therapy.

**Method:** A literature search was performed in Ovid MEDLINE. Inclusion criteria were any studies that compared pre-hospital CPAP with standard treatment in the pre-hospital setting. 177 articles were identified and screened by hand, first by title and/or abstract. 68 full-text articles were subsequently screened by hand. Excluded articles included guidelines, case-studies, qualitative studies, studies that used bilevel positive airway pressure (BPAP) instead of CPAP, studies that lacked a control group and three articles which were either not found in full-text or not found in English or a Nordic language.

**Results:** A total of twenty articles were included. The articles included seven reviews, two economic models, three randomized controlled studies (RCTs), one quasi-RCT and seven observational studies. Four of the reviews contained a meta-analysis and one contained an economic model. All four meta-analyses presented significant findings in favor of pre-hospital use of CPAP considering short-term (within 30 days or discharge) mortality and risk of intubation. Effects on other outcomes such as change in vital measurements, hospital- and intensive care length of stay were inconclusive due to lack of data.

The included single studies varied in many ways, such as which patients were included, how they were treated and by whom. The results varied as well, but in total seemed promising with respect to pre-hospital CPAP use. Four single studies found a decline in mortality, two studies found a decline in intubation rates, four studies found a significant difference in improving vital measurements and clinical scores, and one study found a significant decline in hospital length of stay.

Cost-effectiveness was difficult to ascertain from the articles included, but cost-effectiveness seemed to be possible to reach with large enough patient populations.

**Conclusion:** CPAP seems to be an effective additional treatment for pre-hospital patients with respiratory failure. The costs should be calculated before implementing the treatment.

## Forkortelser

Continuous positive airway pressure (CPAP)

Noninvasive positive-pressure ventilation (NIPPV)

Noninvasive ventilation (NIV)

Bilevel positive airway pressure (BPAP)

Quality-adjusted life years / kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Incremental cost-effectiveness ratio / inkrementell kostnadseffektivitetsbrøk (ICER)

Cost utility analysis / Kostnad-per-QALY-analyse (CUA)

Randomiserte kontrollerte studier (RCT)

Kvasi-randomisert kontrollert studie (quasi-RCT)

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease /

KOLS eksaserbasjon/forverring (AECOPD)

Acute cardiogenic pulmonary edema / akutt kardiogent lungeødem (ACPE)

Relativ risiko (RR)

Odds ratio (OR)

Respirasjonsfrekvens (RF)

Glasgow Coma Scale (GCS)

Simplified Acute Physiology Score (SAPS 2 score)

## Innholdsfortegnelse

Abstract .....	1
Forkortelser .....	2
Innledning .....	4
Metode .....	6
Identifikasjon av relevante publikasjoner .....	6
Screening 1 .....	8
Screening 2 .....	8
Resultater .....	10
Søkeresultater .....	10
Reviewstudiene .....	12
Karakteristika ved studiene .....	12
Effekt av prehospital CPAP på mortalitet .....	13
Effekt på intubasjonsrate .....	13
Effekt på vitalia, kliniske målinger og scoringer .....	14
Effekt på innleggelsesvarighet og intensivopphold .....	14
Et uventet funn .....	14
De økonomiske modellene .....	16
Enkeltstudiene .....	17
Karakteristika ved studiene .....	17
Effekt av prehospital CPAP på mortalitet .....	19
Effekt på intubasjonsrate .....	20
Effekt på vitalia, kliniske målinger og scoringer .....	21
Effekt på innleggelsesvarighet .....	22
Effekt på intensivinnleggelser .....	22
Effekt på varighet av intensivopphold .....	22
Transporttid til sykehus .....	23
Uønskede hendelser som resultat CPAP .....	23
Ambulansebemannning .....	23
Opptrening av personell før innføring av CPAP .....	24
Et uventet funn .....	25
Diskusjon .....	26
Konklusjon .....	28
Referanser .....	29

## Innledning

Respirasjonssvikt er en vanlig årsak til intensivmedisinsk behandling og takles ofte i både pre-hospital og in-hospital setting. Årsaker til respirasjonssvikt kan være sykdom i luftveiene, som f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), sykdom i lungevevet eller andre årsaker som fører til mangelfull gassutveksling, som f.eks. lungeødem forårsaket av hjertesvikt.

En mulig behandling for respirasjonssvikt er bruk av *continuous positive airway pressure* (CPAP). CPAP brukes rutinemessig innad i sykehus og er blant annet anbefalt som behandling for kardiogent lungeødem hvor behandlingen blant annet er forbundet med lavere intubasjonsrate og lavere in-hospital mortalitet (1). Mekanismen for effekten av CPAP er antatt å være redusert venøs tilbakestrømming til hjertet (preload), forhindring av alveolær kollaps ved enden av ekspirasjon og redusert afterload for venstre ventrikkel (2).

Prehospital bruk av CPAP, dvs. bruk av CPAP i ambulansetjenesten, varierer fra område til område. Bruken har økt den siste tiden til tross for at evidens for bruk av CPAP i prehospital setting ved tidligere kunnskapsoppsummeringer har vært noe usikker (1). Ved å gjennomgå tilgjengelig forskning er et av målene med denne oppgaven å gi en oversikt over effekt av prehospital CPAP.

For å kunne gjøre en god prioritering ved innføring av nye metoder i helsetjenesten, må en som en del av vurderingen se på både effekt og sikkerhet samt gjøre en økonomisk analyse. Et av målene for denne oppgaven er å gi en oversikt over kostnadene av å innføre og drifte CPAP som behandling i ambulansetjenesten.

Kostnad-effekt-analyse er den mest brukte formen for økonomisk evaluering av nye tiltak i helsetjenesten. I en kostnad-effekt-analyse settes kostnaden av en gitt behandling opp mot effekten av behandlingen. Deretter uttrykkes forholdet i en kostnad-effekt-brøk. Man kan f.eks. beregne noe spesifikt, som hvor mye det koster å oppnå et ytterligere leveår, eller man kan gjøre en mer generell beregning, som når man beregner kostnad av oppnådde/inntjente kvalitetsjusterte leveår (QALY).

QALY er et begrep som benyttes i effektvurderinger i helsetjenesten. QALY-begrepet har som premiss at et leveår med plager og sykdom har redusert kvalitet i forhold til et leveår uten tilsvarende problemer. For å beregne QALY må en først vurdere helse relatert livskvalitet. Dette gjøres om til et tall, gjerne fra 0 til 1, der 0 = død og 1 = perfekt helse. En brøk med

helserelatert livskvalitet delt på antall leveår gir QALY. Det vil si at f.eks. 10 år med helserelatert livskvalitet på 0,5 tilsvarer 5 QALY. For å beregne kostnad av ny behandling over gammel behandling brukes inkrementell kostnadseffektivitetsbrøk (ICER). ICER blir uttrykt som en brøk der differansen mellom kostnad av intervensjon og kontroll er i telleren og differansen mellom helseeffekt av tiltakene er i nevneren (3).

Hovedmålene med denne oppgaven er altså å gjennomgå helseeffekt og kostnads-effektivitet av prehospital CPAP. Sekundære mål er å utforske forskjeller i ambulansetransporttid, opplæringsprogrammer, ulike typer bemanning, om noe av dette har innvirkning på effekten av behandlingen, og om prehospital CPAP kan ha følger i form av uønskede hendelser som taler imot å implementere behandlingen.

## Metode

Målet med oppgaven er å kartlegge og gjennomgå tilgjengelig forskning på bruk av prehospital CPAP. For å nå dette målet ble det valgt å gjennomføre et litteraturstudium med mål å oppsummere de artiklene som passer til problemstillingen. Det ble valgt å ikke gjennomføre en meta-analyse men heller å oppsummere resultater fra tidligere utførte meta-analyser. Det ble valgt å kun søke i MEDLINE for å ikke gjøre omfanget av oppgaven for stort men samtidig fange opp mange nok og forhåpentligvis de viktigste artiklene.

### Identifikasjon av relevante publikasjoner

For å fange opp passende søkeord til søket ble følgende PICO (populasjon, intervensjon, comparison/sammenligning outcome/utfall) satt opp:

**P:** For pasienter som behandles og transporteres av ambulansetjenestene pga. akutt respirasjonssvikt

**I:** gir mulighet for prehospital CPAP-behandling i tillegg til standard behandling (oksygen og medikamenter)

**C:** sammenlignet med standard behandling alene

**O:** bedret utkomme, opprettholdt pasientsikkerhet, og akseptabel kostnad for tjenestene

Søkeord ble samlet ved brainstorming, bruk av google og gjennomgang av listen over søkeord/emneord i Ovid MEDLINE. Det ble og konferert med bibliotekar ved universitetsbiblioteket for å samle søkeord og sette opp en søkestrategi. Det ble valgt å kun sette opp søkeord på populasjon og intervensjon i PICO-oppsettet. Dette fordi det ble antatt at søkeord for å spesifisere sammenligningsvariabler og utfall ville snevre inn søket for mye, slik at man kunne miste treff som kunne være relevante.

Det ble gjennomført et søk i Ovid MEDLINE med følgende strategi:

#	Searches	Results
1	Emergency Medical Services.mp. or Emergency Medical Services/	47073
2	Ambulance.mp.	10151
3	Ambulances/ or Ambulances.mp.	9748
4	Air Ambulances.mp. or Air Ambulances/	2910
5	Respiratory Insufficiency.mp. or Respiratory Insufficiency/	36956
6	Respiratory failure.mp.	33238
7	Lung Diseases.mp. or Lung Diseases/	115085
8	Pulmonary Disease.mp.	78168
9	Severe Acute Respiratory Syndrome/	5410
10	Respiratory Tract Diseases.mp. or Respiratory Tract Diseases/	23344
11	Respiratory Tract Infections.mp. or Respiratory Tract Infections/	46851
12	Respiratory Distress Syndrome, Adult/ or Respiratory Distress Syndrome.mp.	46341
13	Pulmonary Embolism.mp. or Pulmonary Embolism/	54383
14	Pneumonia/ or Pneumonia.mp.	198233
15	pulmonary edema.mp. or Pulmonary Edema/	24782
16	Heart failure.mp. or Heart Failure/	215086
17	Heart Diseases.mp. or Heart Diseases/	82207
18	COPD.mp. or Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	60123
19	Respiration, Artificial.mp. or Respiration, Artificial/	50216
20	NIV.mp.	3373
21	Noninvasive Ventilation.mp. or Noninvasive Ventilation/	4701
22	Positive-Pressure Respiration.mp. or Positive-Pressure Respiration/	17641
23	CPAP.mp.	8823
24	Continuous Positive Airway Pressure.mp. or Continuous Positive Airway Pressure/	13003
25	BPAP.mp.	232
26	Bilevel positive airway pressure.mp.	448
27	BiPAP.mp.	708
28	1 or 2 or 3 or 4	57031
29	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	845061
30	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	80418
31	28 and 29 and 30	232
32	limit 31 to ((danish or english or norwegian or swedish) and last 20 years)	177

Søket ble utført kl. 22:50 13.01.2021.



De første 4 linjene er søkeord som forsøker å fange opp pasienter som behandles prehospitalt og/eller fraktes med ambulanse. Linje 5 - 18 omhandler de mulige diagnoser og problemstillinger som kan være relevant for behandling med CPAP. Linje 19 – 27 lister opp mulige ulike former for ikke-invasiv (dvs. med maske) mekanisk ventilasjonsstøtte, som altså ikke bare inkluderer CPAP. Dette ble gjort fordi u.t. observerte at noen artikler ikke var veldig tydelige på hvilken behandling de brukte (CPAP, *bilevel positive airway pressure* (BPAP), noen ganger var det bare referert til som NIV (non-invasiv ventilasjon). U.t. valgte da å inkludere flest mulige artikler i søket og så manuelt sortere ut de artiklene som ikke omhandlet CPAP. De tre gruppene med søkeord ble så kombinert i linje 31 og til slutt begrenset til arbeider på nordisk eller engelsk språk og kun artikler utgitt de siste 20 årene (linje 32). Det ble valgt å sette denne grensen (siste 20 år) for å unngå å ta med funn fra utdatert forskning med gammelt utstyr.

## Screening 1

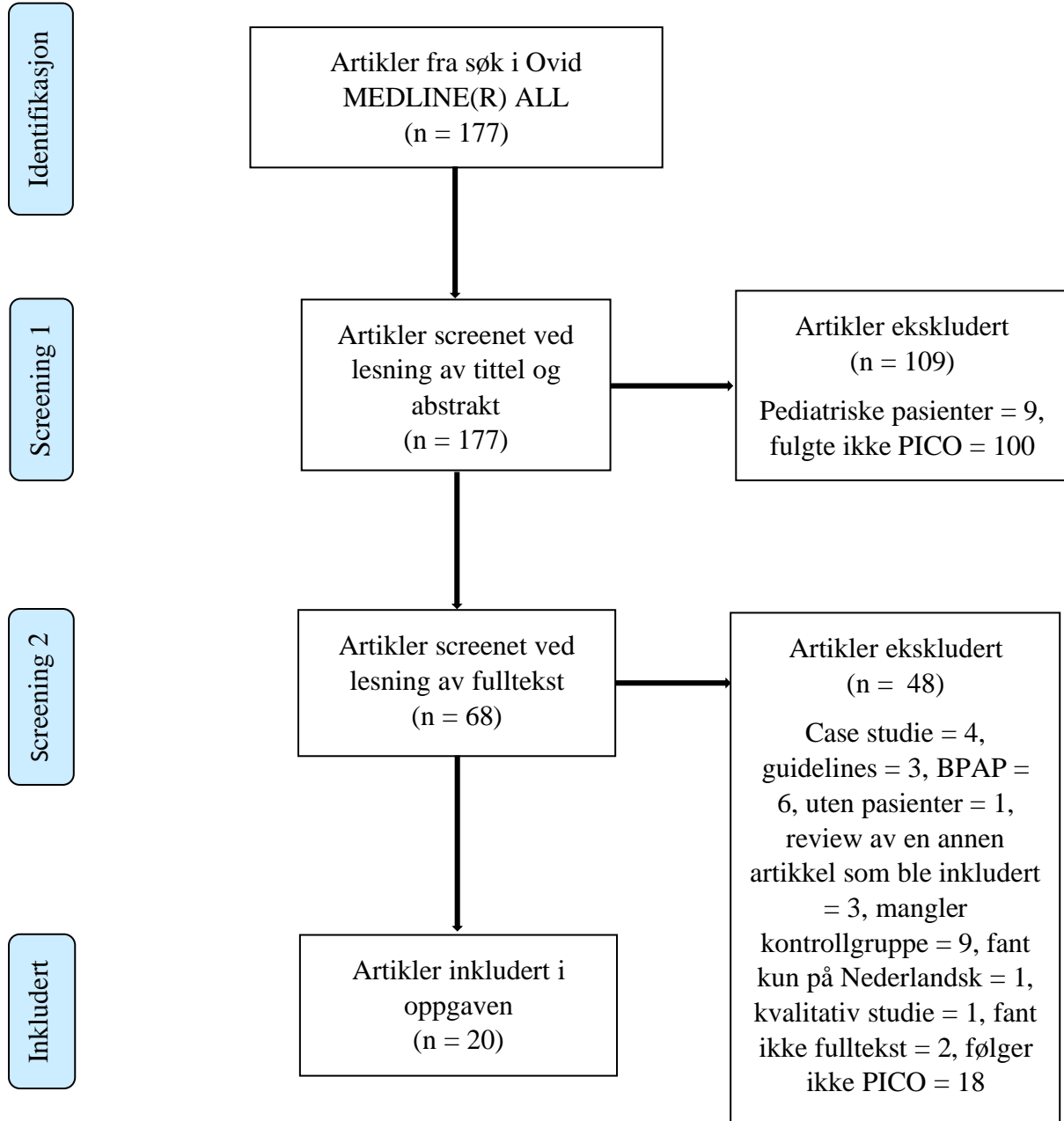
I første screening ble artiklene sortert ved å lese titler. Hvis tittelen ikke ga sikkerhet om studien fulgte PICO-oppsettet ble det skimlet gjennom abstrakt der det var abstrakt lett tilgjengelig. Sorteringen ble utført i Endnote. De studiene som ble regnet som godkjent i første sortering ble sortert i en egen gruppe og resterende i en annen gruppe. Studier som omfattet pediatriske pasienter ble lagt i egen gruppe for eventuell senere vurdering. Alle artikler som omfattet prehospital bruk av CPAP/BPAP/NIV på voksne mennesker ble inkludert i første sortering.

## Screening 2

Før andre runde av screeningprosessen ble det innhentet fulltekst på alle gjenværende studier. Studiene ble screenet ved å lese gjennom abstrakt og/eller skimmet hele/deler av artikkelen der hvor artikkelen var kort eller hvor abstraktet ikke gav tilstrekkelig informasjon om studien. Det ble valgt å ekskludere alle 1) case studies, 2) ikke-komparative studier og 3) guidelines. Videre ble det ekskludert en pilot studie uten pasienter og alle studier som ellers ikke fulgte PICO-problemstillingen i oppgaven. Det ble valgt å inkludere en pilot studie med

pasienter da det var mangel på gode RCTer. To studier ble ekskludert fordi fulltekst ikke ble funnet. En studie ble ekskludert fordi fulltekst kun ble funnet på nederlandsk.

Figur 1



## Resultater

### Søkeresultater

De inkluderte artiklene ble bestående av syv reviewstudier, to økonomiske modeller og elleve enkeltstudier. Fire av reviewstudiene inneholdt en meta-analyse, en av reviewstudiene så på kost-effekt. Blant enkeltstudiene var det tre randomiserte kontrollerte studier (RCT), en kvasi-randomisert kontrollert studie (kvasi-RCT) og syv observasjonelle komparative studier. Se tabell 1 for karakteristika ved studiene.

Noen av studiene inkludert så på bruk av *bilevel positive airway pressure* (BPAP) (som flere ganger ble referert til som *noninvasive ventilation* (NIV)) i tillegg til bruk av CPAP. I denne oppgaven ble det i utgangspunktet kun fokusert på det studiene rapporterte om bruk av CPAP men i sammendragene under blir det i noen tilfeller beskrevet funn som gjelder både bruk av BPAP og CPAP da det var vanskelig å trekke ut kun informasjon om CPAP uten å gå glipp av informasjon fra studiene som ble ansett som relevante for oppgaven. CPAP og BPAP ble i noen tilfeller beskrevet sammen som *noninvasive positive-pressure ventilation* (NIPPV). En studie (4) beskrev NIV som både CPAP og BPAP.

Tabell 1

Forfatter	Type studie	Pasienter/studier	Effekt mål for studien	Land/område	Funn/konklusjon
Aguilar, S. A., et al. (2013) (5)	Observasjons studie	410 pasienter med respirasjonssvikt	Vitalia, intubasjonsrate <sup>1</sup> , mortalitet <sup>2</sup> , intensivinnleggelse	By, 1,3 million innbyggere, USA	Forbedret puls og RF ved CPAP
Bakke, S. A., et al. (2014) (6)	systematic review	8 studier med CPAP, 3 RCT, respirasjonssvikt	Mortalitet <sup>3</sup> , intubasjonsrate, innleggelsesdager og dager på intensiv.	Nord-Amerika og Europa	Trend til redusert intubasjonsrate <sup>4</sup>
Thokala, P., et al. (2015) (7)	Økonomisk modell	Hypotetisk kohort pasienter med respirasjonssvikt	Vurdere kost-effekt av prehospital CPAP	Storbritannia	Kost-effektivitet avhengig av insidens
Mal, S., et al. (2014) (8)	Systematic review og meta-analyse	7 RCTer, pasienter med åndenød	Mortalitet, intubasjonsrate, sykehus- og intensivdager og komplikasjoner	Canada og Europa	Redusert mortalitet <sup>2</sup> og intubasjonsrate <sup>5</sup>
Willmore, A., et al. (2015) (9)	Observasjons studie	341 pasienter med AECOPD eller ACPE	Mortalitet <sup>2</sup> , intubasjonsrate <sup>1</sup> og innleggelsesdager	By, 1 million innbyggere, Canada.	Høyere mortalitet <sup>2</sup> ved bruk av CPAP
Hubble, M. W., et al. (2006) (10)	Kvasi-RCT	215 pasienter med ACPE	Mortalitet <sup>2</sup> , intubasjonsrate <sup>6</sup> , vitalia	North Carolina, USA	Forbedret vitalia intubasjonsrate <sup>6</sup> og mortalitet <sup>2</sup>
Hubble, M. W., et al. (2008) (11)	Økonomisk modell basert på Hubble, M. W., et al. (2006)		Vurdere kost-effekt av prehospital CPAP		CPAP er kost-effektiv behandling

Warner, G. S. (2010) (12)	Observasjons studie	195 pasienter med åndenød	Intubasjonsrate <sup>7</sup> , tid i sykehus og intensiv	Forstad/landsby, 80 000 innbyggere USA	Forbedring på alle variabler, men ingen statistikk
Cheskes, S., et al. (2013) (13)	Observasjons studie	442 pasienter med respirasjonssvikt	Mortalitet <sup>2</sup> og intubasjonsrate <sup>8</sup>	By, 1,3 millioner innbyggere, Canada.	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene
Fuller, G., et al. (2020) (14)	RCT, pilot	77 pasienter med respirasjonssvikt	Mortalitet <sup>9</sup> , sykehusdager, intubasjonsrate <sup>10</sup> , intensivinnleggelser, mm.	By, 1,5 millioner innbyggere, England	trekker ingen konklusjoner
Thompson, J., et al. (2008) (15)	RCT	69 pasienter med respirasjonssvikt	Mortalitet <sup>2</sup> , intubasjonsrate <sup>6</sup> , tid på intensiv, innleggelsestid	Tettbygd, 400 000 innbyggere, USA	Lavere intubasjonsrate
Garuti, G., et al. (2010) (16)	Observasjons studie	160 pasienter med respirasjonssvikt	Mortalitet <sup>2</sup> , intubasjonsrate <sup>6</sup> , kliniske variabler, sykehusdager	By, 22 000 innbyggere, Italia)	Redusert mortalitet og sykehusopphold
Pandor, A., et al. (2015) (4)	Syst. review, kost-effekt og meta-analyse	6 RCT med CPAP, respirasjonssvikt	Mortalitet <sup>9</sup> , intubasjonsrate <sup>5</sup> , kost-effekt	Europa, Nord-Amerika og Australia	Lavere mortalitet <sup>11</sup> og intubasjonsrate
Williams, T. A., et al. (2013) (17)	Systematic Review og Meta-Analyse	7 studier, 3 RTC, 1 kvasi-RCT, 3 observasjonelle	Mortalitet, intubasjonsrate	Frankrike, Australia og Nord-Amerika	Lavere mortalitet <sup>11</sup> og intubasjonsrate <sup>12</sup>
Simpson, P. M. and J. C. Bendall (2011) (18)	Systematic review	8 studier med CPAP, 2 RCT, fokus på ACPE	Mortalitet <sup>3</sup> , vitalia, intubasjonsrate <sup>5</sup> , innleggelsesdager	Ikke oppgitt	Forbedret vitalia, ellers lav evidens
Goodacre, S., et al. (2014) (19)	Systematic Review og Meta-analyse	6 RCT med CPAP	Mortalitet, intubasjonsrate	Europa, Nord-Amerika og Australia	Lavere mortalitet <sup>3</sup> og intubasjonsrate <sup>5</sup>
Nielsen, V. M., et al. (2016) (20)	Observasjons studie	910 pasienter med respirasjonssvikt	Vitalia	Danmark, tett- og landsbygd	Forbedret vitalia
Dib, J. E., et al. (2012) (21)	Observasjons studie	387 pasienter med akutt hjertesvikt	Intubasjonsrate, vitalia,	By/forstad, 3,4 million innbyggere, USA	Forbedret vitalia og intubasjonsrate <sup>4</sup>
Plaisance, P., et al. (2007) (22)	RCT, tidlig vs sen CPAP	124 pasienter med ACPE	Mortalitet <sup>2</sup> , intubasjonsrate <sup>6</sup> , vitalia og klinisk score	Frankrike, Paris	Forbedring på alle mål
Williams, B., et al. (2013) (23)	Systematic review	12 studier, pasienter med ACPE	Mortalitet, intubasjonsrate, vitalia og myokardskade	Ikke oppgitt	Forbedret vitalia, mortalitet <sup>2</sup> og intubasjonsrate <sup>6</sup>

RF = respirasjonsfrekvens, RCT = Randomisert kontrollert studie, kvasi-RCT = kvasi-randomisert kontrollert studie, AECOPD = Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/KOLS eksaserbasjon/forverring, ACPE = Acute cardiogenic pulmonary edema/akutt kardiogent lungeødem, studiene ligger alfabetisk etter tittel. Vitalia (i mangel av bedre ord) = vitalia (RF, puls, bt mm.), kliniske måler og scoringer, se «underkapitlet Vitalia og andre kliniske målinger og scoringer»  
<sup>1</sup> = Intubasjon i ambulansse eller mottak. <sup>2</sup> = mortalitet innen utskrivelse. <sup>3</sup> = ikke oppgitt tidsrom for mortalitet. <sup>4</sup> = Prehospital intubasjon. <sup>5</sup> = Ikke oppgitt om intubasjon var pre- /inhospitalt eller begge deler. <sup>6</sup> = Intubasjon innen utskrivelse. <sup>7</sup> = Intubasjon innen 48 timer. <sup>8</sup> = Inhospital intubasjon. <sup>9</sup> = 30 dagers mortalitet. <sup>10</sup> = Intubasjon innen 30 dager. <sup>11</sup> = Mortalitet i forskjellige tidsrom samlet i analysen. <sup>12</sup> = Intubasjon i forskjellige tidsrom samlet i analysen.

## Reviewstudiene

### Karakteristika ved studiene

To av meta-analysene, (4) og (19), inkluderte kun RCTer som sammenlignet prehospital CPAP mot standard behandling. De inkluderte de samme seks studiene. Siden de inkluderer de samme studiene får de de samme resultatene. Siden de gjorde noen litt forskjellige subanalyser ble begge inkludert hver for seg i sammendragene under. Alle enkeltstudiene inkludert i de første to meta-analysene, (4) og (19), var og inkludert i en tredje meta-analyse (8) i tillegg til to studier som i de første to meta-analysene var definert som studier som rapporterte effekt av prehospital BPAP. Den fjerde meta-analysen overlappet og mye med de andre. Tre av studiene inkludert i de første tre meta-analysene var og inkludert i den fjerde meta-analysen (17), i tillegg hadde de inkludert en kvasi-RCT og en observasjonell studie.

Mange av enkeltstudiene inkludert i denne oppgaven ble også inkludert i reviewstudiene inkludert i denne oppgaven. Karakteristika ved enkeltstudiene, som bruk av ulike apparater, CPAP-trykk, bemanning, endelige diagnoser mm. varierte i lignende grad som enkeltstudiene i denne oppgaven og blir derfor ikke gjennomgått i detalj

Blant de tre reviewstudiene uten meta-analyse var det hovedsakelig inkludert enkeltstudier som enten var blitt inkludert i oppgaven og som blir gjennomgått i detalj i eget kapittel, eller enkeltstudier som var inkludert i reviewstudiene med meta-analyse. I sammendragene nedenfor blir det fra de tre reviewstudiene uten meta-analyse kun gjengitt resultater fra enkeltstudier ikke inkludert ellers i oppgaven. To av reviewstudiene, (18) og (23), inkluderte non-komparative studier, resultater fra de non-komparative studiene blir ikke gjengitt i denne oppgaven.

To av reviewstudiene med meta-analyse, (17) og (19), undersøkte publikasjonsbias. Den ene reviewstudien (17) presenterte dette ved hjelp av et funnel-plot uten kommentarer. U.t. så ingen tegn til tydelig asymmetri og altså ingen tydelige tegn til publikasjonsbias. En annen reviewstudie (19) hadde laget et funnel-plot som de selv mente viste ingen opplagt publikasjonsbias men skrev at det var færre studier enn anbefalt for hypotesetesting.

### Effekt av prehospital CPAP på mortalitet

Alle meta-analysene inkludert i oppgaven viste en signifikant nedgang i mortalitet for intervensjonsgruppene sammenlignet med kontrollgruppene. En meta-analyse (8) viste en signifikant nedgang i mortalitet ved bruk av prehospital NIPPV med relativ risiko (RR) = 0,58 med 95% konfidensintervall (KI): (0,35 – 0,95). De andre tre meta-analysene viste en signifikant nedgang i mortalitet ved bruk av prehospital CPAP. Den første meta-analysen (4) rapporterte en nedgang med odds ratio (OR) = 0,41 med 95% KI: (0,20 – 0,77). De gjorde og en analyse hvor de ekskluderte en studie (22) som sammenligner «tidlig» mot «sen» CPAP (denne studien (22) er videre beskrevet i kapittelet «enkeltstudier» under overskriften «mortalitet») og fikk da OR = 0,45 med 95% KI: (0,21 – 0,93). De hadde gjort en preliminær analyse som antydte at kjønn var en modifikator for effekten av prehospital CPAP til fordel for menn med OR = 0,18 med 95% KI: (0,04 – 0,74). Effekten av dette på mortalitet viste seg å være signifikant, altså at menn hadde lavere risiko for mortalitet enn kvinner, med OR = 0,16 med 95% KI: (0,05 – 0,44). Den andre meta-analysen (17) som viste en signifikant nedgang i mortalitet ved bruk av prehospital CPAP rapporterte en fordel for intervensjonsgruppen med OR = 0,41 med 95% KI: (0,19 – 0,87). Den tredje meta-analysen (19) rapporterte lignende funn med OR = 0,41 med 95% KI: (0,20 – 0,77). Analysen deres antydte og at alder, kjønn (til fordel for menn), hoveddiagnose og respirasjonsfrekvens (RF) var potensielle modifikatorer for mortalitet.

Blant reviewstudiene som ikke inneholdt en meta-analyse var det to reviewstudier, (6) og (23), som inkluderte en enkeltstudie, ikke ellers inkludert i oppgaven, som ikke fant signifikant forskjell i mortalitet.

### Effekt på intubasjonsrate

Alle meta-analysene inkludert i oppgaven viste en signifikant nedgang i intubasjonsrate for intervensjonsgruppene sammenlignet med kontrollgruppene. En meta-analyse (8) rapporterte en signifikant nedgang i intubasjonsrate ved bruk av prehospital NIPPV med RR = 0,37 med 95% KI: (0,24 – 0,58). De mente og at selv ved sammenligning av prehospital NIPPV og «aggressiv» standard behandling var det forskjell til fordel for NIPPV. De andre tre meta-analysene viste en signifikant nedgang i intubasjonsrate ved bruk av prehospital CPAP. Den første meta-analysen (4) rapporterte en nedgang med OR = 0,32 med 95% KI: (0,17 – 0,62). Når de ekskluderte studien (22) som sammenligner «tidlig» mot «sen» CPAP fikk de OR = 0,34 med 95% KI: (0,15 – 0,77). Den preliminnære analysen dere antydte at kjønn, RF,

oksygenmetning ( $SpO_2$ ),  $PaO_2$ , og  $PaCO_2$  kunne være potensielle modifikatorer for effekten av prehospital CPAP på intubasjonsrate, men de fant ingen signifikant forskjell. Den andre meta-analysen (17) som viste en signifikant nedgang i intubasjonsrate ved bruk av prehospital CPAP rapporterte en fordel for intervensjonsgruppen med OR = 0,31 med 95% KI: (0,19 – 0,51). Det ble et lignende resultat når de inkluderte to studier som opprinnelig ikke ble inkludert i meta-analysen. Resultatene deres var ikke signifikant for prehospital intubasjon alene. Den tredje meta-analysen (19) rapporterte lignende funn med OR = 0.32 med 95% KI: (0,17 – 0,62). Ekskludering av kvasi-RCT og studien som sammenligner «tidlig» mot «sen» CPAP ga lignende resultater. Analysen deres antydte og at kjønn, RF, oksygenmetning ( $SpO_2$ ),  $PaO_2$  og  $PaCO_2$  var potensielle modifikatorer på intubasjon.

#### Effekt på vitalia, kliniske målinger og scoringer

En av reviewstudiene med meta-analyse (17) hadde undersøkt effekt av prehospital CPAP på vitalia. De rapporterte at forbedring i vitalia var inkonsekvent og hadde høy grad av heterogenitet.

#### Effekt på innleggelsesvarighet og intensivopphold

To av reviewstudiene med meta-analyse hadde undersøkt effekt av prehospital CPAP på innleggelsesvarighet. En studie (8) rapporterte at dataene på innleggelsesvarighet og intensivopphold ikke kunne sammenlignes på grunn av inkonsekvent rapportering (noen hadde rapportert median, andre rapporterte gjennomsnitt). Den andre studien (17) fant ingen forskjell mellom gruppene.

Blant reviewstudiene som ikke inneholdt en meta-analyse var det to reviewstudier, (6) og (23), som inkluderte en enkeltstudie, ikke ellers inkludert i oppgaven, som ikke fant signifikant forskjell i innleggelsesvarighet.

#### Et uventet funn

Ved gjennomgang av reviewstudiene kom et uventet funn. Dette gjaldt to enkeltstudier som initelt hadde blitt ekskludert fra oppgaven da u.t. tolket dem som rapporter om behandling med BPAP. De to gjeldende studiene dukket opp i reviewstudiene klassifisert som både CPAP og BPAP. Dette var en studie (24) hvor det ble beskrevet en behandlingsrutine som startet med kun CPAP trykk og bygde opp til BPAP. U.t. hadde tolket dette som at alle

pasientene som fikk CPAP gikk videre til BPAP, studien brukte Oxylog 3000 ventilator. En annen av reviewstudiene (8) klassifiserte denne enkeltstudien (24) som CPAP, mens tre andre, (6), (4) og (19), klassifiserte den som enten NIV (ikke CPAP) eller BPAP. I den andre enkeltstudien (25) kom det ikke tydelig frem i artikkelen om det var snakk om CPAP eller BPAP behandling, de beskrev det kun som NIV. De brukte også Oxylog 3000 ventilator og målpasientene hadde KOLS eksaserbasjon. Tre av reviewstudiene, (8), (4) og (19), klassifiserte denne som CPAP, mens en (6) klassifiserte den som NIV (ikke CPAP).



## De økonomiske modellene

Tre av de inkluderte studiene, (4), (7) og (11), hadde sett på kostnadseffektivitet ved bruk av prehospital CPAP. Alle tre beregnet kostnad av implementering og 5-års drift. Alle baserte seg på et 2-timers treningsopplegg per ansatt per år.

To av studiene, (4) og (7), brukte mye av de samme dataene. Begge baserte seg på kostnader i Storbritannia, begge var utgitt i 2015. Begge beregnet kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ut i fra data fra en større multi-senter RCT som sammenlignet NIPPV og standard behandling på pasienter med ACPE i akuttinntaket (26), de brukte den samme studien til å beregne kostnad av overlevende. Den ene studien (7) hentet data på effekt av prehospital CPAP (mtp. å redusere mortalitet og intubasjonsrate) fra Goodacre et al. 2014 (19). Som tidligere nevnt (i kapitlet «Reviewstudiene») inneholdt denne studien (19) en meta-analyse med akkurat de samme enkeltstudiene som den andre reviewstudien med meta-analyse og kostnadseffekt-analyse (4). De baserte seg på litt forskjellige størrelser på populasjon og ambulansesentraler

Den tredje studien (11) baserte seg i hovedsak på en kvasi-RCT utgitt av samme hovedforfatter (10) (som blir omtalt i kapitlet «enkelstudier») og baserte seg på kostnader i USA.

De beregnet ganske forskjellig kostnader, noen eksempler: Den ene studien (4) beregnet 190 GBP i kostnad på engangsutstyr per bruk og 150 GBP i opptrening per ansatt, mens den andre (11) beregnet 40 USD på engangsutstyr per bruk og 34 USD på opptrening per ansatt.

Begge studiene som beregnet QALYs, (4) og (7), rapporterte at man ved prehospital CPAP kan tjene inn 0,099 QALY per pasient behandlet (1,513 versus 1,414 med kun standard behandling). Begge studiene rapporterte at inkrementelle kostnader i forhold til QALYs (ICER) ville komme på 20 514 britiske pund (GBP) per QALY. Den tredje studien (11) beregnet en ekstra kostnad på 490 USD per liv reddet.

De første to studiene, (4) og (7), beregnet at prehospital CPAP var dyrere enn kun standard behandling (16 895 GBP versus 14 863 GBP per behandling, total kostnad: både kostnad av prehospital CPAP og langtidskostnad av at pasientene levde lengre og deres årlige kostnad). Den tredje studien (11) beregnet og at prehospital CPAP i utgangspunktet var en dyrere behandling, men at ved å redusere intubasjonsrate og derav dager på intensiv ville prehospital CPAP redusere kostnadene med 4075 USD per behandling. Denne studien tok ikke hensyn til ekstra utgifter ved at flere overlevde og at de pasientene pådro helsevesenet økte kostnader.

Insidensen av pasienter som kunne dra nytte av CPAP ble trukket frem som en viktig determinant for kost-effektiviteten. Den ene studien (4) rapporterte at en ambulanse med 175 pasienter årlig kunne redde 10,81 liv for 235 683 GBP årlig i ekstra kostnad, mens en ambulanse med 2000 pasienter årlig kunne redde 123,52 pasienter for 582 300 GBP ekstra.

## Enkeltstudiene

### Karakteristika ved studiene

Blant de elleve enkeltstudiene inkludert i oppgaven var det tre randomiserte kontrollerte studier (RCT), en kvasi-randomisert kontrollert studie (kvasi-RCT) og syv observasjonelle komparative studier. I alle bortsett fra èn studie, ble pasientene plassert enten i en intervensjonsgruppe som brukte prehospital CPAP i tillegg til standard behandling, eller i en kontrollgruppe som kun brukte standard behandling. I den siste studien (22) ble det sammenlignet effekt av tidlig versus sen bruk av prehospital CPAP, se videre beskrivelse under overskriften «mortalitet».

I RCTene ble det beskrevet en randomisering av pasientene hvor pasientene ble plassert i en intervensjonsgruppe eller en kontrollgruppe etter en forhåndsbestemt tilfeldig rekkefølge som behandlerne var blindet for. I kvasi-RCTen bestod de to studiegruppene av pasienter som ble behandlet av ambulanspersonell tilknyttet to forskjellige ambulansesentraler som igjen kjørte til to forskjellige sykehus (fire sykehus totalt).

De fleste observasjonelle studiene sammenlignet en intervensjonsgruppe med en historisk kontrollgruppe (som lå tidligere i tid). Altså at tiden da kontrollgruppen ble rekruttert endte der hvor CPAP ble introdusert, og så begynte tiden for intervensjonsgruppen uten pause mellom, altså ingen innkjøringsperiode. En av de observasjonelle studiene (9) hadde et tilsvarende løp med en kort pause mellom. En siste studie (21) sammenlignet pasienter som fikk CPAP mot pasienter som ikke fikk CPAP men uten at det var en god forklaring på hvorfor pasientene havnet i hvilken gruppe. Se videre beskrivelse under overskriften «et uventet funn».

Seks av enkeltstudiene, (5), (13), (14), (15), (16) og (20), inkluderte pasienter med respirasjonssvikt, en studie (12) inkluderte pasienter med *respiratory distress*/åndenød, en studie (9) inkluderte pasienter med akutt KOLS eksaserbasjon (AECOPD) eller akutt kardiogent lungeødem (ACPE), to studier, (10) og (22), inkluderte kun pasienter med ACPE og den siste studien (21) inkluderte pasienter med akutt hjertsvikt. Kriteriene for valg av pasienter til studiene varierte veldig og er derfor for omfattende til å oppsummere detaljert i denne oppgaven.

Blant de seks enkeltstudiene som inkluderte pasienter med respirasjonssvikt var det fem studier som rapporterte endelige diagnoser: En studie (5) rapporterte at 50,7% ble

diagnostisert med hjertsvikt eller KOLS innen utskrivelse eller død. En annen (13) rapporterte at 61,8% av pasientene ble diagnostisert med KOLS, hjertesvikt eller lungeødem. Den tredje (14) rapporterte at de mest vanlige diagnosene i mottak var KOLS (32,3%) og nedre luftveisinfeksjon (43,1%), mens noen få endte opp med en ikke-respiratorisk diagnose (6,2%, abdominal aortaaneurisme, hjerteinfarkt, sepsis og leversvikt med ascites). Den fjerde studien (15) rapporterte at alle bortsett fra én pasient ble diagnostisert med hjertsvikt, KOLS eller astma. Den siste studien (16) rapporterte at den mest vanlige diagnosen var akutt kardiogent lungeødem (52% i kontrollgruppen og 71% i intervensjonsgruppen, signifikant forskjell mellom gruppene), KOLS eksaserbasjon var nest mest vanlig i kontrollgruppen og pneumoni var noe mer vanlig i intervensjonsgruppen (altså signifikant forskjell mellom gruppene).

Alle enkeltstudiene bortsett fra én brukte CPAP på ansiktsmaske, den siste (16) brukte hjelm-CPAP.

En studie (12) rapporterte ingen statistikk og derav ingen signifikante funn.

Se tabell 2 for oversikt over noen utvalgte karakteristika ved studiene.

Tabell 2

Forfatter og årstall	Tidsperiode	Utstyr, setup	Transporttid til sykehus	Total mortalitet	Alder og kjønn
Aguilar, S. A., et al. (2013).	Sept. 2005 – sept. 2010.	Pulmodyne O2 RESQ system, BiTrac Mask, CPAP trykk: 10 cm H <sub>2</sub> O, 5-10 L/min med O <sub>2</sub> .	TTS (m): 29 min, 23 min	11% <sup>1</sup>	67 år (m), 54% menn
Willmore, A., et al. (2015).	Aug. 2010 – okt. 2011	Pulmodyne O2RESQ System, 30% FiO <sub>2</sub> , 5-15 cm H <sub>2</sub> O	TTS <sup>2</sup> : 10,1 min, 9,6 min TPT <sup>2</sup> : 31,7 min, 32,2 min	16,8% <sup>1</sup>	71,5 år (g), 48,6% menn
Hubble, M. W., et al. (2006).	Juli 2004 – juni 2005	Caradyne Whisperflow System, O <sub>2</sub> flow 0-140 L/min, FiO <sub>2</sub> 35-95%, CPAP trykk 10 cm H <sub>2</sub> O	TPT (g): 29,6 min, 31,5 min	6,5% <sup>1</sup> (23,15% i kontroll)	71,8 år <sup>2</sup>
Warner, G. S. (2010)	Nov. 2007 - juni 2008	Respironics® WhisperFlow®, 7,5 cm H <sub>2</sub> O	ikke oppført	ikke oppført	ikke oppført
Cheskes, S., et al. (2013).	Juni 2008 – juni 2010	MACS CPAP, 65-100% FiO <sub>2</sub> og PortO2Vent CPAP, 100% FiO <sub>2</sub> . CPAP trykk 5-15 H <sub>2</sub> O.	ikke oppført	7,7% <sup>1</sup>	73 år (g), 48,5% menn
Fuller, G., et al. (2020).	Aug. 2017 – aug. 2018	O-Two single use, 5-15 cm H <sub>2</sub> O (startet med 5 også økte med 1 hvert 2-5 min)	TTS (m): 13 min Tid on-scene (m): 40 min,	27,3% <sup>3</sup>	71 år (m), 62,3% menn
Thompson, J., et al. (2008).	Juli 2002 – mars 2006	Whisperflow, ansiktsmaske, 10 cm H <sub>2</sub> O	Ikke oppgitt som annet enn kort	27,5% <sup>1</sup>	70 år (m), 50,7% menn (g)

Garuti, G., et al. (2010).	Juli 2005 – juni 2006	Castar-Starmed helmet CPAP, O <sub>2</sub> flow 2-7L/min, FiO <sub>2</sub> 30-50%, 5-10 cm H <sub>2</sub> O trykk	Ikke oppgitt	19,4% <sup>1</sup> (2,9% i CPAP gruppen)	77,5 år (g), 41,3% menn
Nielsen, V. M., et al. (2016).	Jan. 2013 – mai 2015	Flow-Safe II EZ® CPAP System. 0-13 cm H <sub>2</sub> O.	TTS (g): 27 +/- 12 min i CPAP gruppen	CPAP gruppen: 14% <sup>1</sup> , 24% <sup>3</sup>	73-74 år (m), 51,9% menn
Dib, J. E., et al. (2012).	Jan 2005 – des. 2006	Caradyne WhisperFlow fixed-flow generator, FiO <sub>2</sub> 30%, 10 cm H <sub>2</sub> O	TPT (g): 30,8 min, 30,4 min	0% prehospitalt	74,8 år <sup>2</sup> , 64,8% menn
Plaisance, P., et al. (2007).	Jan. 1998 – des. 1999	Venturi device med ansiktsmaske, 7,5 cm H <sub>2</sub> O, FiO <sub>2</sub> 0,33-0,37%	Ikke oppgitt	8,1% <sup>1</sup>	77,3 år <sup>2</sup> , 49,2% menn
(g) = gjennomsnitt. (m) = median. TTS = transport til sykehus, første verdi er kontrollgruppen, andre verdi er intervensjonsgruppen. TPT = total prehospital tid, første verdi er kontrollgruppen, andre verdi er intervensjonsgruppen. <sup>1</sup> = inhospital mortalitet. <sup>2</sup> = ikke oppgitt om det er gjennomsnitt eller median. <sup>3</sup> = mortalitet etter 30 dager.					

### Effekt av prehospital CPAP på mortalitet

Åtte av de inkluderte enkeltstudiene rapporterte mortalitet som utkommevariabel. Tre studier fant ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom studiegruppene innen utskrivelse, (5) og (13), og etter 30 dager (14). De to første studiene gjorde flere subanalyser for å se etter mulige årsaker til at det ikke var endring i mortalitet ved prehospital CPAP-behandling, uten signifikante funn. I den siste studien var den totale mortaliteten (27%) mye høyere enn de hadde antatt (de hadde gjort en forstudie hvor de estimerte 12% mortalitet i kontrollgruppen) og 68% av de avdøde hadde enten en ikke-respiratorisk problemstilling eller hadde av ukjent grunn ikke mulighet til å få inhospital NIV eller intensivbehandling.

En studie (9) rapporterte høyere mortalitet i intervensjonsgruppen, men dette var ikke statistisk signifikant når de justerte for kun pasienter som innfridde kriteriene for CPAP-bruk. Denne studien inkluderte mange pasienter som ikke innfridde kriterien for CPAP; kun 26% i kontrollgruppen og 40% i intervensjonsgruppen innfridde kriteriene for CPAP. To studier rapporterte signifikant lavere mortalitet innen utskrivelse ved bruk av prehospital CPAP: En av studiene (10) hadde 23% mortalitet i kontrollgruppen og 5,4% blant pasienter som fikk CPAP eller tilsvarende, når man undersøkte dem med bekreftet akutt lungeødem. Den andre studien (16) viste en mortalitetsreduksjon på 94%, de gjorde en subanalyse som viste at pasientene med pneumoni hadde tre ganger høyere risiko for mortalitet uavhengig av kjønn, alder, klinisk bilde før behandling og bruk av CPAP. I denne studien kom det ikke tydelig frem om den historiske kontrollgruppen faktisk bestod av prehospital pasienter. En tredje studie (22) viste også signifikant lavere mortalitet innen utskrivelse hos pasienter behandlet med CPAP, men denne studien sammenlignet «tidlig» og «sen» CPAP, altså at i de første 15

minuttene fikk den ene gruppen kun CPAP mens den andre gruppen fikk kun standard behandling, etter 15 minutter fikk begge gruppene CPAP i tillegg til standard behandling. De rapporterte en nedgang fra 13% til 3% mortalitet ved tidlig bruk av CPAP. En siste studie (15) rapporterte også lavere mortalitet ved bruk av CPAP (35% til 14%) men forskjellen var ikke signifikant.

#### Effekt på intubasjonsrate

Ti av de inkluderte enkeltstudiene rapporterte intubasjonsrate. Tre studier (5), (9), (13) og (14) fant ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppene som fikk CPAP eller ikke fikk CPAP. Den ene studien (5) rapporterte imidlertid at de pasientene som avsluttet CPAP behandlingen i mottaket hadde signifikant høyere intubasjonsrate enn de som fortsatte CPAP behandling.

To av de inkluderte enkeltstudiene rapporterte signifikant lavere intubasjonsrate innen utskrivelse ved prehospital CPAP: En studie (10) hadde en total nedgang fra 25% til 9% intubasjonsrate ved prehospital CPAP, og blant pasientene som fikk bekreftet akutt lungeødem var det ingen i CPAP-gruppen (mot 9% av pasientene i kontrollgruppen) som trengte intubasjon i felt. I den andre studien (15) antydte en nedgang fra 50% til 20% intubasjonsrate ved prehospital CPAP. En tredje studie (21) viste en signifikant nedgang i prehospital intubering, fra 5,5% til 2,7%, ved prehospital CPAP, men forfatterne skrev også at alle de pasientene i kontrollgruppen som måtte intuberes ikke var kandidater for CPAP-behandling. En studie (22) fant signifikant lavere intubasjonsrate innen utskrivelse ved bruk av «tidlig» CPAP sammenlignet med «sen» CPAP (etter 15 min standardbehandling, se beskrivelse under overskriften «mortalitet»). De viste en total reduksjon i intubasjonsrate fra 26% til 9,5%, det var også signifikant forskjell i løpet av de første 45 minuttene, men ikke prehospitalt. En studie (16) rapporterte at ingen av pasientene i CPAP-gruppen, mens 11% i kontrollgruppen trengte intubasjon før mottak, men forfatterne mente at de ikke hadde nok data til å bedømme om forskjellen var signifikant. En siste studie (12) viste en reduksjon fra 8% til 0% intubasjonsrate inkludert prehospitalt og i mottak, men forfatteren hadde ikke regnet ut om det var signifikant forskjell.

## Effekt på vitalia, kliniske målinger og scoringer

Syv av de inkluderte enkeltstudiene utforsket muligheten for at prehospital CPAP kunne gjøre en forskjell på vitalia og andre kliniske verdier som blodgassverdier og kliniske scorere. Hvilke vitalia som ble dokumentert i studiene varierte, men alle inkluderte i alle fall puls, oksygenmetning og respirasjonsfrekvens (RF).

To studier viste funn som var noe til ulempe for prehospital CPAP: Den første studien (5) viste at når de så på puls og RF var det signifikant forskjell mellom medianene til fordel for kontrollgruppen, men dataene deres var ikke normalfordelt. Den andre (9) viste at CPAP-gruppen hadde lavere oksygenmetning i mottak (93,4% mot 99% i kontrollgruppen) men forfatterne skrev ikke om det var en signifikant forskjell, gruppene hadde vært lignende før start av prehospital behandling. Denne studien inkluderte mange pasienter som ikke innfridde kriteriene for CPAP.

Fire studier viste at prehospital CPAP kunne gi en signifikant forbedring av vitalia, kliniske målinger og scoringer sammenlignet med standard behandling: Den første studien (10) viste signifikant forskjell i forbedring av RF, puls og dyspnea score til fordel for CPAP-gruppen. Det var ingen signifikant forskjell i oksygenmetning mellom gruppene, og forfatterne diskuterte at dette kunne være på grunn av at det var for kort tid til at CPAP-behandlingen ville kunne gjøre en forskjell. De skrev også at det kunne ha vært gitt mindre oksygen til CPAP-gruppen og at CPAP-gruppen i utgangspunktet hadde signifikant høyere dyspnea score (8,68 mot 7,67 i kontrollgruppen), høyere blodtrykk og høyere RF før prehospital behandling. Den andre studien (16) viste en signifikant forskjell i forbedring av puls, systolisk og diastolisk blodtrykk, oksygenmetning, pH, PaO<sub>2</sub> og PaCO<sub>2</sub> til fordel for CPAP-gruppen. RF sank hurtigere ved CPAP-behandling i starten av behandlingen, men var utlignet mellom gruppene etter 120 min. CPAP gruppen hadde *Glasgow Coma Scale* (GCS) = 15 gjennom hele behandlingen, mens kontrollgruppen sank signifikant fra 14,8 +/- 0,08 til 14,3 +/- 0,19 etter 120 minutter. *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 2 score) var signifikant høyere i CPAP gruppen, men det ble ikke beskrevet om dette var før eller etter behandling og om det ble en endring underveis. Den tredje studien (20) viste at pasientene i CPAP-gruppen hadde en signifikant høyere stigning i oksygenmetning (8% poeng mot 2% poeng i kontrollgruppen) under transport, jo lavere oksygenmetningen var i utgangspunktet jo større var forskjellen i stigning. Senkning av RF var signifikant kraftigere i CPAP-gruppen (8 mot 2 i kontrollgruppen). Den fjerde studien (21) viste at økningen i oksygenmetning var signifikant høyere i CPAP-gruppen, det samme gjaldt for senkning av systolisk og diastolisk blodtrykk,

puls og RF. Den siste studien (22) viste en signifikant forskjell i forbedring av dyspnoe score, PaO<sub>2</sub> og pH ved tidlig CPAP fremfor sen behandling med CPAP (se beskrivelse av samme studie under overskriften «mortalitet»).

#### Effekt på innleggesvarighet

Seks av enkeltstudiene som ble inkludert hadde sett på lengde av sykehusoppholdet til pasientene. Fem av studiene, (5), (9), (10), (14) og (15), fant ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppene som fikk eller ikke fikk CPAP. En av studiene (10) rapporterte et kortere sykehusopphold blant pasientene som var behandlet med prehospital CPAP men forskjellen mellom gruppene var ikke signifikant. En studie (16) rapporterte en signifikant nedgang, fra 18,8 til 12,0 i antall dager innlagt ved bruk av prehospital CPAP. En siste studie (12) viste en reduksjon fra 10,75 til 4,6 dager innlagt, men forfatteren hadde ikke regnet ut om det var signifikant forskjell mellom gruppene.

#### Effekt på intensivinnleggelser

Fem enkeltstudier rapporterte antall intensivinnleggelser blant pasientene. To studier, (5) og (14), fant ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppene som fikk CPAP eller ikke. De tre siste studiene fant en nedgang i antall intensivinnleggelser ved bruk av prehospital CPAP, men forfatterne hadde ikke regnet ut om det var signifikant forskjell mellom gruppene: Den første studien (9) viste en minimal nedgang (6,9% versus 6,7%), den andre studien (12) viste en forskjell på 14,6% versus 2,8%, mens den tredje studien (15) viste en nedgang fra 47% til 37% innlagt på intensiv ved behandling med prehospital CPAP.

#### Effekt på varighet av intensivopphold

Tre enkeltstudier rapporterte antall dager pasientene deres var lagt inn på intensiv. To studier, (5) og (15), fant ingen signifikant forskjell mellom pasientgruppene som hadde, eller ikke hadde, fått CPAP prehospitalt. En studie (12) viste en nedgang fra gjennomsnittlig 8 til 3 dager på intensiv, men forfatteren hadde ikke regnet ut om det var signifikant forskjell mellom pasientgruppene.

### Transporttid til sykehus

Tre av enkeltstudiene inkludert i oppgaven, (5), (14) og (20), rapporterte transporttid til sykehus (TTS), to studier, (10) og (21), rapporterte total prehospital tid (TPT), en av studiene (9) rapporterte både TTS og TPT. Fra de to studiene, (5) og (20), som hadde betraktelig lengere transporttid til sykehus enn de andre studiene ble det rapportert at prehospital CPAP forbedret vitalia. De to studiene, (5) og (20), hadde ellers ingen signifikante funn. U.t. kunne ikke se noen åpenbare sammenhenger mellom transporttid til sykehus og effekten av prehospital CPAP på noen av utfallene som ble vurdert i oppgaven.

### Uønskede hendelser som resultat CPAP

Syv av de inkluderte studiene hadde sett på uønskede hendelser ved bruk av prehospital CPAP.

To studier, (16) og (22), rapporterte hverken maskeintoleranse eller andre problemer med CPAP.

Fem studier rapporterte uønskede hendelser ved bruk av prehospital CPAP: En studie (9) rapporterte at 33% av pasientene ikke tolererte prehospital CPAP av forskjellige grunner. En annen (10) rapporterte at 19% ikke tolererte masken men kun én pasient måtte avbryte behandlingen. En tredje studie (13) rapporterte at 5% ikke tolererte CPAP-behandlingen. I en fjerde (14) var det 14% som ikke tolererte CPAP-behandlingen. I den siste studien (20) måtte 12% avslutte CPAP behandling før ankomst til akuttmottaket på grunn av maskeintoleranse eller andre årsaker. Dette inkluderte en pasient som måtte intuberes.

### Ambulansebemannning

Syv av de inkluderte artiklene fra enkeltstudier beskrev bemanning på ambulansene: En studie (9) hadde en paramedic (beskrevet som «advanced life support») og en ambulansarbeider (beskrevet som «basic life support») i ambulansen. En annen studie (13) beskrev et lignende system men hvor det kunne være at ambulansen kun var bemannet med «basic life support» mens de kunne ringe inn «advanced life support» ved behov. En studie (15) rapporterte at 90% av ambulansene var bemannet av «advanced life support paramedics». En studie (16) hadde to sykepleiere per ambulanse. En studie (20) beskrev et noe mer kompleks system med 36 «primary ambulances», 5 «paramedic vehicles» plassert i landsbygdområdet rundt byene



og 1 «mobile emergency care unit» med anestestilege om bord i hver by i studieområdet. En studie (21) beskrev et 2-trinns ambulansesystem med «basic life support» som svarer de fleste oppringninger og «advanced life support» hvor det antas at det trengs avansert støtte og når hovedplager er brystmerter eller tungpust. Den siste studien (22) beskrev en litt annen 2-trinns akuttmedisinsk tjeneste hvor brannmenn med «basic life support» (de hadde blant annet oksygen om bord) normalt svarte alle oppringninger, og så kom ambulansen med «advanced life support» 8-10 minutter etter. Ambulansen var bemannet med anestesi- eller akuttmedisinlege, anestesisykepleier, ambulansesjåfør og en medisinstudent. Alle pasientene inkludert i denne studien var blitt behandlet i en slik avansert ambulanse.

### Opptrening av personell før innføring av CPAP

CPAP-behandling er en spesialisert behandling som ikke nødvendigvis inngår i den alminnelige opplæringen av ambulanspersonell. Forfatterne av de syv observasjonelle studiene som ble inkludert i oppgaven ga en kort beskrivelse av opptrening av personellet som ble gjort før innføringen av prehospital CPAP. En studie (5) beskrev et kort opplegg hvor paramedicene fikk en times opplæring etterfulgt av en workshop. En annen (9) beskrev et noe lengre opplegg hvor paramedics fikk to timers klasseromsundervisning med hands-on trening, follow-up video presentasjon og en review modul. Den neste (13) viste til et lengre (6 timer) CPAP-opplæringsprogram med fokus på luftveisanatomi, fysiologi med tanke på akutt lungeødem og kols, og fysiologisk mekanisme ved CPAP. Opplæringen ble oppfulgt med skriftlig test og klinisk scenarioer. En studie (15) hadde en noe vag beskrivelse av at 96 paramedics gikk gjennom et «omfattende» opplæringsprogram før oppstart av studien, inkludert å vise bruk av CPAP på hverandre. Kortere oppfriskningsøkter ble gjennomført i løpet av studietiden, med uanmeldte case simuleringer. En annen studie (16) hadde et enda mer omfattende utdanningsløp hvor sykepleiere fikk et to-måneders opplegg med to timer tre ganger i uken, inkludert teoretisk gjennomgang av respirasjonssvikt og praktisk trening med CPAP. I en studie (20) hadde de valgt å først gi lederne av paramedicene et 4-timers kurs på CPAP behandling, disse underviste videre resten av gruppen. Den siste studien (21) rapporterte kun et eget opptreningsprogram for bruk av CPAP før implementering, inkludert årlig kompetansereview.

## Et uventet funn

Et uventet funn i gjennomgangen av de inkluderte enkeltstudiene var at flere av studiene inkluderte pasienter i intervensjonsgruppen som likevel ikke ble behandlet med prehospital CPAP.

Seks av enkeltstudiene i oppgaven, (5), (10), (14), (15), (16) og (22), inkluderte i intervensjonsgruppen kun pasienter som faktisk ble behandlet med prehospital CPAP. En syvende studie (20) gjorde det samme, men CPAP-gruppen hadde strengere kriterier for inklusjon i studien slik at CPAP-gruppen og kontrollgruppen muligens ikke var sammenlignbare.

I de resterende fire studiene var pasientgruppene ulike av ulike grunner: I en studie (9) var det kun 26% i kontrollgruppen og 40% i intervensjonsgruppen som innfridde kriteriene for CPAP. I tillegg var det kun 47% av pasientene i intervensjonsgruppen som oppnådde kriteriene for CPAP som faktisk fikk CPAP, mens 5,4% av pasientene som ikke oppnådde kriteriene for CPAP, likevel fikk CPAP. Forfatterne var usikre med tanke på hvorfor det ble slik, men en etterspørring hadde vist at paramedicene hadde en oppfatning av at pasientene måtte være «syke nok» for å kunne få CPAP.

En annen studie (12) oppga bare at 18,9% i CPAP-gruppen faktisk fikk prehospital CPAP. I en tredje studie (13) var det 41,6% som fikk prehospital CPAP i CPAP-gruppen. Her hadde 23% av de som ikke fikk CPAP i CPAP-gruppen en kontraindikasjon eller tolererte ikke CPAP. Hvorfor de resterende ikke fikk CPAP ble ikke rapportert, men forfatterne diskuterte hvorvidt paramedicene hadde en bias om at de sykeste skulle få CPAP.

En siste studie (21) sammenlignet pasienter som fikk CPAP mot pasienter som ikke fikk CPAP - men alle pasientene var på sett og vis i samme gruppe. Skillet mellom gruppene var bare hvem som endte opp med å få CPAP, eller ikke, til tross for at alle pasientene innfridde kriteriene for CPAP og alle pasientene hadde CPAP tilgjengelig som behandling. Det var ingen form for randomisering mellom gruppene. Forfatterne skrev at grunnen til at 61,5% ikke fikk CPAP var hovedsakelig at paramedicene ikke følte seg komfortable med bruken. Etter innføring av CPAP var det en gradvis økning av bruken og ved slutten av de første av to år med studien fikk 80% av pasientene som innfridde kriteriene CPAP-behandling.

## Diskusjon

Det ble valgt å kun søke i MEDLINE og kun inkludere artikler publisert på engelsk eller nordisk. Det kan da være at oppgaven har gått glipp av flere relevante studier. Reviewstudiene inkludert i oppgaven gjorde søk i flere databaser enn kun MEDLINE. Noen artikler som kunne ha vært relevante, men som ikke ble inkludert i søket denne oppgaven, dukket opp i noen av reviewstudiene som ble inkludert.

Siden det ble valgt å inkludere alle komparative studier ble det inkludert en del observasjonelle studier med varierende kvalitet med tanke på hvordan pasientene ble valgt ut. Ingen av studiene som i denne oppgaven har blitt referert til som observasjonelle studier hadde noe form for randomisering; de kan derav vurderes som å ha risiko for seleksjonsbias.

Det ble valgt å kun inkludere artikler på engelsk og nordisk. Det er sannsynlig at relevante artikler på f.eks. spansk eller fransk dermed ikke ble inkludert. Noen av de inkluderte artiklene hadde et eget abstrakt som ikke var på engelsk, som Willmore, A., et al. (2015) (9) med abstrakt på både fransk og engelsk.

Det har i denne oppgaven ikke blitt gjort noe form for vektning av resultat fra de forskjellige studiene. Resultatene som er presentert må sees i sammenheng med beskrivelsene av de enkelte studiene.

I meta-analysene i noen av reviewstudiene ble utfall som mortalitet inhospitalt og mortalitet innen 30 dager slått sammen, tilsvarende ble gjort med intubasjonsrate, som ble målt over tilsvarende forskjellige tidsrom. Det ble ikke utforsket hvorvidt forfatterne av reviewstudiene hadde tatt høyde for dette.

Ved gjennomgang av reviewstudiene ble det oppdaget at to studier som initialt hadde blitt ekskludert fra denne oppgaven da u.t. tolket det som behandling med BPAP dukket opp i reviewstudiene klassifisert som både CPAP og BPAP. De forskjellige forfatterne var åpenbart uenige med hverandre om noe så grunnleggende; dette kan ha hatt konsekvens for resultatene de presenterte, men dette ble ikke utforsket videre i denne oppgaven.

Blant enkeltstudiene i denne oppgaven og enkeltstudiene inkludert i det forskjellige reviewstudiene var det brukt ulike apparater, ulike CPAP-trykk og forskjellig utstyr. Mulige konsekvenser av dette ble ikke videre utforsket i denne oppgaven.

To av reviewstudiene (17) og (19) undersøkte publikasjonsbias. Det ble ikke påvist noen opplagt publikasjonsbias, men den ene studien (19) mente at det var færre studier enn anbefalt for hypotesetesting. Det ble valgt å ikke utforske publikasjonsbias videre i denne oppgaven.

En hypotese før oppstart av oppgaven var at lengre transporttid til sykehus kunne bety større fordel med bruk av prehospital CPAP siden behandlingen ville ha lengre tid til å ha effekt. Det kom ikke frem noen tydelig fordel ved gjennomgang av enkeltstudiene inkludert, men flere av studiene oppgav ikke transporttid, flere av de studiene som oppgav transporttid hadde relativt kort transporttid og de studiene som oppgav lengre reisetid hadde enten få signifikante funn eller kun endring i vitalia som utfall.

Blant de studiene som så på uønskede hendelser ved prehospital CPAP var det to studier som ikke hadde noen uønskede hendelser, de to studiene hadde ambulanser bemannet med sykepleiere som hadde gjennomgått et lengre utdanningsløp før implementeringen av CPAP eller en større ambulansenhet bemannet med legespesialist, anestesisykepleier mm. Blant de fem studiene som rapporterte uønskede hendelser var den én hvor ambulansen hadde lege tilgjengelig, men det var via en «mobile emergency care unit» og det var kun én slik per by i studien. I de resterende studiene var det kun «basic life support» ambulanspersonell og/eller «advanced life support» paramedics som hadde fått opplæring; *muligens* var denne noe mangelfull sammenlignet med de akuttmedisinske enhetene presentert i de andre studiene. Feildiagnostisering blant paramedicene var også noe som ble rapportert i flere studier. Et par eksempler: I en studie (9) mente paramedicene at det var flere med ACPE i intervensjonsgruppen (34.6% versus 18.2% i kontrollgruppen) men ved diagnose satt i mottak var det ikke forskjell mellom gruppene. I en annen studie (10) fikk 24% av pasientene etterhvert en annen diagnose enn akutt lungeødem, som var kriteriet for inklusjon i studien. Mulige effekter av slike vansker ble ikke gjennomgått videre i detalj i denne oppgaven.

## Konklusjon

Til tross for at ikke alle studiene rapporterer signifikante funn eller funn med høy kvalitet eller evidens viser alle de inkluderte studiene, bortsett fra en, positive resultater til fordel for prehospital bruk av CPAP. Alle meta-analysene inkludert i oppgaven viste en signifikant nedgang i mortalitet og intubasjonsrate ved bruk av prehospital CPAP som tillegg til standard behandling, sammenlignet med kun standard behandling. Meta-analysene kunne ikke vise en forskjell i effekt av prehospital CPAP på vitalia, kliniske målinger og scoringer, innleggelsesvarighet og intensivopphold, men det var lite data.

Blant enkeltstudiene var det fire studier som viste en nedgang i mortalitet og en studie viste fantastiske 94% i mortalitetsreduksjon, de andre viste ingen signifikant forskjell når de justerte for korrekt pasientgruppe. To av enkeltstudiene viste en nedgang i intubasjonsrate, de andre fant ingen signifikant forskjell, men de kan ha hatt for få pasienter. Fire enkeltstudier viste at prehospital CPAP kunne gi en signifikant forbedring av vitalia, kliniske målinger og scoringer sammenlignet med kun standard behandling. Kun en studie viste en signifikant nedgang i innleggelsesvarighet. Ingen av studiene fant forskjell i intensivinnleggelse og -opphold. Innleggelsesvarighet, antall intensivinnleggelse og -opphold er avhengig av mange faktorer og studiene kan ha vært for små til å se forskjell mellom gruppene. Det ble ikke funnet en sammenheng mellom transporttid til sykehus og effekten av prehospital CPAP.

Det kan se ut til at kvaliteten på bemanning har en del å si for effekten av prehospital CPAP, både med tanke på å sette rett diagnose og derav gi den rette behandling, men også for å unngå uønskede hendelser som hindrer pasientene fra å fullføre behandlingen.

Det var kun tre studier inkludert som så på kostnadseffektivitet og to av dem baserte seg på mer eller mindre samme data. I tillegg var en av studiene i hovedsak basert på en kvasi-RCT som leverte ganske fantastiske resultater sammenlignet med mange av de andre studiene som var inkludert i denne oppgaven. Det er derav vanskelig å si noe sikkert om kostnadseffektiviteten av prehospital CPAP ut ifra dette arbeidet, men en ting kan trekkes frem: prehospital CPAP vil sannsynligvis lønne seg over tid hvis det er mange nok pasienter som har behov for behandlingen.

## Referanser

1. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50(2):08.
2. D'Andrea A, Martone F, Liccardo B, Mazza M, Annunziata A, Di Palma E, et al. Acute and Chronic Effects of Noninvasive Ventilation on Left and Right Myocardial Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Speckle Tracking Echocardiographic Study. *Echocardiography.* 2016;33(8):1144-55.
3. Aas E. Analyser av kostnader og kostnadseffektivitet ved ulike screeningmetoder for tarmkreft helsedirektoratet.no: Helsedirektoratet; 2016 [Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/screeningprogram-for-kreft/Analyser%20av%20kostnader%20og%20kostnadseffektivitet%20ved%20ulike%20screeningmetoder%20for%20tarmkreft.pdf/\\_attachment/inline/737374e0-891c-46b3-8579-aa361f6deb9d:fa102602d639c8b6aba213ebb2aaf2edc1ceceba/Analyser%20av%20kostnader%20og%20kostnadseffektivitet%20ved%20ulike%20screeningmetoder%20for%20tarmkreft.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/screeningprogram-for-kreft/Analyser%20av%20kostnader%20og%20kostnadseffektivitet%20ved%20ulike%20screeningmetoder%20for%20tarmkreft.pdf/_attachment/inline/737374e0-891c-46b3-8579-aa361f6deb9d:fa102602d639c8b6aba213ebb2aaf2edc1ceceba/Analyser%20av%20kostnader%20og%20kostnadseffektivitet%20ved%20ulike%20screeningmetoder%20for%20tarmkreft.pdf)].
4. Pandor A, Thokala P, Goodacre S, Poku E, Stevens JW, Ren S, et al. Pre-hospital non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a systematic review and cost-effectiveness evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(42):v-vi, 1-102.
5. Aguilar SA, Lee J, Dunford JV, Castillo E, Lam B, Choy J, et al. Assessment of the addition of prehospital continuous positive airway pressure (CPAP) to an urban emergency medical services (EMS) system in persons with severe respiratory distress. *J Emerg Med.* 2013;45(2):210-9.
6. Bakke SA, Botker MT, Riddervold IS, Kirkegaard H, Christensen EF. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in prehospital treatment of patients with acute respiratory failure: a systematic review of controlled studies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:69.
7. Thokala P, Goodacre S, Ward M, Penn-Ashman J, Perkins GD. Cost-effectiveness of Out-of-Hospital Continuous Positive Airway Pressure for Acute Respiratory Failure. *Ann Emerg Med.* 2015;65(5):556-63.e6.
8. Mal S, McLeod S, Iansavichene A, Dukelow A, Lewell M. Effect of out-of-hospital noninvasive positive-pressure support ventilation in adult patients with severe respiratory distress: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2014;63(5):600-7.e1.
9. Willmore A, Dionne R, Maloney J, Ouston E, Stiell I. Effectiveness and safety of a prehospital program of continuous positive airway pressure (CPAP) in an urban setting. *CJEM, Can.* 2015;17(6):609-16.
10. Hubble MW, Richards ME, Jarvis R, Millikan T, Young D. Effectiveness of prehospital continuous positive airway pressure in the management of acute pulmonary edema. *Prehosp Emerg Care.* 2006;10(4):430-9.
11. Hubble MW, Richards ME, Wilfong DA. Estimates of cost-effectiveness of prehospital continuous positive airway pressure in the management of acute pulmonary edema. *Prehosp Emerg Care.* 2008;12(3):277-85.
12. Warner GS. Evaluation of the effect of prehospital application of continuous positive airway pressure therapy in acute respiratory distress. *Prehospital Disaster Med.* 2010;25(1):87-91.
13. Cheskes S, Turner L, Thomson S, Algerian N. The impact of prehospital continuous positive airway pressure on the rate of intubation and mortality from acute out-of-hospital respiratory emergencies. *Prehosp Emerg Care.* 2013;17(4):435-41.
14. Fuller G, Keating S, Goodacre S, Herbert E, Perkins G, Rosser A, et al. Is a definitive trial of prehospital continuous positive airway pressure versus standard oxygen therapy for acute respiratory failure indicated? The ACUTE pilot randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(7):e035915.

15. Thompson J, Petrie DA, Ackroyd-Stolarz S, Bardua DJ. Out-of-hospital continuous positive airway pressure ventilation versus usual care in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2008;52(3):232-41, 41.e1.
16. Garuti G, Bandiera G, Cattaruzza MS, Gelati L, Osborn JF, Toscani S, et al. Out-of-hospital helmet CPAP in acute respiratory failure reduces mortality: a study led by nurses. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2010;73(4):145-51.
17. Williams TA, Finn J, Perkins GD, Jacobs IG. Prehospital continuous positive airway pressure for acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Prehosp Emerg Care.* 2013;17(2):261-73.
18. Simpson PM, Bendall JC. Prehospital non-invasive ventilation for acute cardiogenic pulmonary oedema: an evidence-based review. *Emerg Med J.* 2011;28(7):609-12.
19. Goodacre S, Stevens JW, Pandor A, Poku E, Ren S, Cantrell A, et al. Prehospital noninvasive ventilation for acute respiratory failure: systematic review, network meta-analysis, and individual patient data meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2014;21(9):960-70.
20. Nielsen VM, Madsen J, Aasen A, Toft-Petersen AP, Lubcke K, Rasmussen BS, et al. Prehospital treatment with continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure: a regional observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):121.
21. Dib JE, Matin SA, Luckert A. Prehospital use of continuous positive airway pressure for acute severe congestive heart failure. *J Emerg Med.* 2012;42(5):553-8.
22. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J.* 2007;28(23):2895-901.
23. Williams B, Boyle M, Robertson N, Giddings C. When pressure is positive: a literature review of the prehospital use of continuous positive airway pressure. *Prehospital Disaster Med.* 2013;28(1):52-60.
24. Roessler MS, Schmid DS, Michels P, Schmid O, Jung K, Stober J, et al. Early out-of-hospital non-invasive ventilation is superior to standard medical treatment in patients with acute respiratory failure: a pilot study. *Emerg Med J.* 2012;29(5):409-14.
25. Schmidbauer W, Ahlers O, Spies C, Dreyer A, Mager G, Kerner T. Early prehospital use of non-invasive ventilation improves acute respiratory failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J.* 2011;28(7):626-7.
26. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, Masson MA, Sampson F, Dixon S, et al. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. *Health Technol Assess.* 2009;13(33):1-106.