

Det helsevitenskaplige fakultet

Prehospital kapnografi på ikke-intuberte pasienter

Er kapnografi på ikke-intuberte pasienter ved bruk av Corpuls3, en nøyaktig og presis undersøkelse?

Mikael Møller

*Masteroppgave MED 3950 profesjonsstudiet i medisin juni måned 2019, kull 2014.
Hovedveileder: Lars Jøran Andersson. Biveileder: Knut Fredriksen.*

Forordet

Som tidligere ambulansarbeider var det hele tiden klart for meg at min masteroppgave kom til å ha tema fra de prehospitaltjenestene. Arbeidet med å finne problemstilling startet tidlig, allerede på tredje året på studiet begynte jeg å lese artikler for å finne tema for oppgaven. På den tiden fikk UNN Tromsø kritikk for at pasienter med sepsis ikke ble fanget opp raskt nok og oppstart av behandlingen ble forsinket. Jeg kom over en amerikansk studie som hadde utprøvd et sepsis screeningsverktøy som kombinert de velkjente SIRS kriteriene med kapnografi på ikke intuberte pasienter. Studien viste lovende resultater. Her hjemme i Tromsø hadde vi siden 2014 hatt utstyr til å bruke kapnograf på ikke intuberte pasienter, det var dog noe som ble lite brukt i den daglige tjenesten.

I utgangspunktet var min tanke å se på hvordan en kombinasjon av SIRS, qSOFA og kapnografi ville prestere som et screeningverktøy for sepsis. Etter samtale med mine veiledere samt fagseksjonen i ambulansetjenesten ble det klart at vi nok måtte ta et skritt tilbake, og at noe av årsaken til at kapnografi ble lite brukt var at det var usikkerhet omkring hvor godt det presterte i en praktisk klinisk setting. Dermed var problemstillingen på plass.

Arbeidet med oppgaven har tidvis vært krevende, spesielt datainnsamlingen viste seg å være mer arbeid enn forventet, noe jeg også ble advart om på forhånd. Jeg er likevel glad for at jeg valgte denne tilnærmingen da det har vært svært lærerikt. Jeg har fått et godt innblikk i hele prosessen med utformingen av en klinisk studie. Utforming av problemstilling, datainnsamling, statistiske analyser og selve skrivingen av oppgaven er utført som selvstendig arbeid.

Jeg vil rette en takk til mine veiledere Lars Jøran Andersson og Knut Fredriksen for gode tilbakemeldinger og konstruktiv kritikk i prosessen, til fagseksjonen for ambulansetjenesten ved UNN for invitasjon til akuttmedisinsk forum, til Tom Wilsgaard for rådgivning i statistiske spørsmål, og sist men ikke minst takk til min samboer Margrethe for støtte og tålmodighet gjennom hele perioden.

Tromsø 2/6-19



Innholdsfortegnelse

Sammendrag	III
Innledning	1
Fysiologi	1
Teknologi	2
Eksisterende viten	3
Bruksområder	3
Korrelasjon EtCO ₂ og blodgass.....	5
Lokale forhold og valg av problemstilling	6
Materiale og metode	7
Studiedesign og utvalg	7
Datainnsamling og variabler	8
Analyse	10
Resultater	11
Diskusjon	15
Konklusjon	18
Referanser	19
Vedlegg	22
Skjema for innsamling av data	22
Godkjenning av studien fra PVO ved UNN	23
Sammendrag av sentrale artikler	25

Sammendrag

Kapnografi har lenge vært gullstandard for overvåkning av respirasjon hos intuberte pasienter. De siste årene har ny teknologi blitt utviklet som muliggjør bruk av kapnograf på ikke intuberte pasienter, det har også blitt forsket på mange mulige nye bruksområder. Med denne studien ønsket vi å se på hvordan verdien fra kapnografi i en praktisk klinisk situasjon stemmer overens med verdien fra en arteriell blodgass.

Vi utførte en prospektiv semi-blind studie der vi sammenliknet PetCO₂ verdier fra kapnografi i ambulansetjenesten UNN med verdier fra PaCO₂ verdier tatt i akuttmottak ved UNN Tromsø i perioden juli 2018-februar 2019. Inklusjonskriterier var at de to målingene ble utført. Ingen eksklusjonskriterier.

Totalt fikk 32 pasienter målt både PetCO₂ og PaCO₂ i løpet av tidsrommet. Ved å sette opp resultatene parvis i et Bland-Altman diagram fant vi at PetCO₂ i gjennomsnitt lå 1,48 kPa (-0,1-3,1) 95% KI, høyere enn PaCO₂. Vi fant en signifikant korrelasjon mellom PaCO₂ og PetCO₂ (R= 0,678 P<0,01, N 32).

Ut fra vår studie ser det ut som kapnografi på ikke intuberte pasienter i en praktisk klinisk situasjon ikke stemmer godt overens med verdier fra blodgass, og dermed verken er en nøyaktig eller presis undersøkelse. Flere studier med noe mer pasientsamarbeid under selve målingen kan være nødvendig for å verifisere funnene vi har gjort.

Innledning

Fysiologi

De gamle grekerne hadde en teori om at kroppen hadde en forbrenningsmotor som produserte energi og avga en slags eksos som de kalte for "capnos". Med det vi vet i dag om metabolisme kan vi si at de var overaskende nært sannheten. Karbondioksid, heretter kalt CO_2 , er et produkt av metabolismen. Dette er den cellulære prosessen der karbohydrater og oksygen omdannes til energi, vann og CO_2 . CO_2 som produseres i cellene diffunderer ut og fraktes i venøst blod tilbake til hjertet og deretter ut til lungene. I lungene diffunderer CO_2 over i den alveolære luften som jevnlig byttes ut med luft fra atmosfæren ved hjelp av ventilasjon av lungene. Vi kan således si at mengde CO_2 vi til slutt måler i ekspirasjonsluften er avhengig av produksjon, transport og ventilasjon(1).

Kapnografi er måling av mengde CO_2 i inn- og utåndingsluft, oftest oppgitt i en trykkverdi. Innåndingsluft inneholder svært lite CO_2 , slik at det for alle praktiske formål er mengde CO_2 ved ekspirasjon som måles. Det finnes flere ulike måter å fremstille mengde CO_2 . Et kapnogram viser verdien gjennom respirasjonssyklusen som en grafisk fremstilling, kapnometri som viser en numerisk verdi i enden av ekspirasjon, heretter kalt PetCO_2 . Det er også mulig å måle ekspirert volum av CO_2 (2). De foreløpig mest anvendte metodene i klinisk praksis er kapnometri og kapnogram. Fokuset i studien er bruk av kapnometri, altså den numeriske verdien som vises i enden av ekspirasjonen, PetCO_2 .

PetCO_2 skal under normale fysiologiske forhold følge PACO_2 , altså mengde CO_2 i den alveolære gassen. Som igjen skal være tilnærmet lik PaCO_2 , mengde CO_2 i arterielt blod. Ved å overvåke PetCO_2 endring eller påvise anormal PetCO_2 verdi skal en derfor i teorien kunne avdekke endring eller anormal produksjon, transport eller ventilasjon av CO_2 (3).

For at vi skal kunne sette likhetstegn mellom de tre ulike verdiene er det visse forutsetninger som må være oppfylt. For det første må det være lik sirkulasjon til alle lungeavsnitt, altså alle alveoler må motta lik mengde CO₂. Dernest må tidalvolumet, det volumet luft pasienten flytter med hver ventilasjon, være minimum tre ganger større enn det anatomiske dødrommet. Dette tilsvarer 6mL/kg, omtrent 500ml for en voksen mann(4).

Det anatomiske dødrommet er de delene av luftveiene der det ikke skjer en gassutveksling, områder der luften fra atmosfæren ikke mottar CO₂ fra forbrenningen i kroppen og derfor fortsatt vil være lik luften i atmosfæren. Med et lavere tidalvolum vil andelen dødrom bli større og dermed vil CO₂-holdig luft fra alveolene bli ”tynnet ut” av atmosfære luft. Flere studier viser at det hos voksne friske mennesker vil være en forskjell fra PaCO₂ til PetCO₂ på 0.3-0.66 kPa(5-7) og at denne vil øke med alder, obstruktiv lungesykdom og situasjoner med økt dødrom som for eksempel økt respirasjonsfrekvens(7).

Teknologi

Det finnes ulike målemetoder for å bestemme mengde CO₂ i ekspirasjonsluft, det er dog infrarødt lys spektrometri som i hovedsak er i bruk i klinisk praksis(8). Denne metoden baserer seg på at CO₂ absorberer infrarødt lys i en gitt bølgelengde. En lyskilde sender lys gjennom et rør som inneholder ekspirasjonsluft. På andre siden av røret står en mottaker. Ved en høy konsentrasjon av CO₂ i røret vil mindre av lyset treffe sensoren på andre siden. Dette forholdet kan dog endres av tilstedeværelse av andre gasser i høyt volum, som for eksempel O₂ og NO₂(8).

De ulike kapnografene deles inn i mainstream og sidestream. Mainstream betyr at selve sensoren er festet slik at den kan måle ekspirasjonsluften direkte i pasientens egne eller forlengede luftvei. Et eksempel er sensorer som festes på sidene av en endotracheal tube, eller en oro-nasal sensor som festes som et oksygenkateter foran nese og munn til pasienten.

Alternativet er "sidestream" kapnografi, der sensoren ikke er en del av luftveien men er avhengig av å aspirere utåndingsluft til en ekstern sensor, via en tynn slange som er koplet inn på luftveien nær ansiktet til pasienten. En tredje type kapnografi er "microstream", som er en variant av "sidestream", men sensoren klarer seg med mindre trykk på luften slik at problemer med feilkilder for eksempel kondens, høy konsentrasjon av O₂ og N₂ unngås.

Historisk sett har kapnograf i all hovedsak vært brukt på intuberte pasienter, i de siste årene har det kommet ny teknologi som muliggjør kapnografi på våkne selvpustende pasienter. Sensorene til disse kapnografene likner på tradisjonelle nesekatetre for oksygen og enkelte har også oppsamling av luft foran munnen til pasientene heretter kalt oro-nasal sensor. Disse typene sensorer leveres av flere ulike produsenter og finnes både med mainstream og sidestream teknologi.

Eksisterende viten

Bruksområder

Overvåkning med kapnograf er etablert som en standard del av overvåkning på operasjonssaler og intensivavdelinger, og er blant annet gullstandard for verifisering av endotracheal intubering og overvåkning av ventilering(9). Prehospitalt er kapnografi anbefalt for overvåkning av pasienter med hodeskade(10), samt en meget god indikator for kvalitet på kompresjoner under hjerte-lunge redning(11). I tillegg til disse etablerte bruksområdene er det utført en rekke studier som ser på potensielle nye muligheter.

Flere studier har vist sammenheng mellom alvorlighet av sykdom, hvorav mange er utført på ikke-intuberte pasienter. Lav EtCO₂ har blitt assosiert med laktacidose, organsvikt og dødelighet hos pasienter i akuttmottak der man mistenker sepsis(12, 13). Den biologiske forklaringen er at sepsis gir en primær metabolsk acidose som kompenseres ved at pasienten hyperventiler og dermed får en lavere EtCO₂. I en studie gjort på traumepasienter har lave EtCO₂ verdier målt prehospitalt, blitt assosiert med økt laktat og høyere odds for akutt operativt inngrep(14). Denne studien benyttet seg av kapnografi målt via oro nasal sensor. En annen studie viste økt dødelighet hos traumepasienter som hadde lav EtCO₂ (15).

En studie som har sett på bruk av prehospital PetCO₂ som et screening verktøy har sett en signifikant sammenheng mellom dødelighet, økt laktat og metabolsk acidose hos en bred og sammensatt pasientgruppe(16). Andre studier som har mer spesifikke utvalg har også sett en sammenheng mellom EtCO₂ og grad av alvorlighet og dødelighet hos pasienter med hypotensjon(17), metabolske forstyrrelser(18), diabetisk ketoacidose og dehydrering hos barn(19-21). En forskningsgruppe i Orange County i USA som har publisert en rekke artikler om kapnografi, har i en studie vist at et screening verktøy som kombinerer EtCO₂ med SIRS kriterier kan øke sjansen til å oppdage sepsis pasienter prehospitalt(22).

En studie fra 2016 som bruker kapnograf på nesegrime har funnet at en EtCO₂ på over 5.7 kPa gir 100% sensitivitet og 100% spesifisitet ved undersøkelse for lungeemboli. Studien foreslår bruk av kapnograf sammen med eksisterende undersøkelser og verktøy for å utelukke lungeemboli og dermed spare pasienten for unødig stråling i en CT undersøkelse(23).

Restrepo et al publiserte i 2014 en oversiktsartikkel omhandlende kapnografi på ikke-intuberte pasienter(2). De konkluderte med at overvåking av pasienter som mottar opioder vil kunne øke pasientsikkerhet og forhindre morbiditet og mortalitet som følge av respirasjonsdepresjon. En RCT utført av Lightdale *et al.* viste at overvåking med kapnografi

på barn som gjennomgår endoskopiske undersøkelser i lett sedert tilstand, kan øke sjansen til å oppdage desaturasjon og dermed øke pasientsikkerheten.

KOLS pasienter er en gruppe som ofte får målt arteriell blodgass og disse kunne sannsynligvis hatt nytte av kapnografi overvåkning. En studie av Nuccio *et al.* viser at en oronasal sensor gir stabile målinger av CO₂ under pågående ikke-invasiv ventilasjonsbehandling(24), dette er samme type sensor som brukes av ambulansetjenesten UNN.

Korrelasjon EtCO₂ og blodgass

Det foreligger flere studier som har sett på korrelasjon og arteriell blodgass. Resultatene er ikke entydige, og måleinstrumentene er ulike i de fleste av studiene. Allerede i 1990 ble det i USA utført en studie som viste korrelasjon($R=0.772$) mellom EtCO₂ og PaCO₂(25). Denne studien ble initialt utført med nasal sensor. Av praktiske årsaker byttet de til en sensor der pasientene måtte blåse gjennom et rør for å få målingen. Data ble derfor organisert i subgrupper. Analyse av gruppen der det ble benyttet nasal sensor viste en lavere korrelasjon ($R=0.701$).

En nyere studie fra 2010 brukte også en sensor der pasienten måtte puste gjennom et rør, denne viste også god korrelasjon ($R=0,756$), men stor variasjon mellom de to målingene ble observert i et Bland Altmann diagram(26). En liten studie fra 2004 viser god korrelasjon ($R=0,792$) ved bruk av sidestream kapnograf på nesegrime(27). Corbo *et al*(28) viste i sin studie god overenstemmelse mellom PaCO₂ og EtCO₂ på voksne pasienter med astmaanfall i akuttmottak, også i denne studien var sensor plassert i en tube som pasienten måtte puste gjennom.

Derimot finner Delorme *et al.* (29) at det er dårlig overenstemmelse mellom EtCO₂ og PaCO₂ i sin studie på pasienter i akuttmottak med dyspne. Denne studien er utført med oro-nasal mainstream sensor. Studien peker på at det ikke er utført Bland-Altman analyse ved flere av studiene som har funnet god korrelasjon, denne analysen regnes som gullstandard for å se på enighet mellom to undersøkelser av samme størrelse(30).

Den kanskje mest interessante kilden for vår studie er en der mainstream med oro-nasal sensor (Cap ONE©), sidestream med oro-nasal sensor og sidestream med nasal sensor testes opp mot arteriell blodgass. Det viser det seg at mainstream med oro-nasal sensor gir et best bilde av PaCO₂ i tre ulike pasientgrupper. Forskjellen i PaCO₂ til EtCO₂ viste seg å være på henholdsvis 0.33kPa , 0.66kPa og 0.35kPa (31).

En laboratorietest av 7 ulike kapnografi apparater viste at 6 av disse underrapporterte EtCO₂ sammenliknet med PaCO₂ når respirasjonsfrekvens ble over 31 per minutt(32). Dette er dog en eldre studie, men resultatet vil også være gjeldende for nyere sensorer, da den fysiologiske forklaringen på hvorfor dette skjer ikke har endret seg.

Lokale forhold og valg av problemstilling

I ambulansetjenesten UNN brukes det Corpuls3 som er en kombinert overvåkings- og defibrillator enhet. Denne har blant annet mulighet for kapnografi, via en "mainstream" sensor. Denne sensoren kan festes på utstyr som brukes til å sikre luftveier, både supraglottiske og endotracheale tuber. Dette er aktuelt på pasienter som er bevisstløse eller må sederes. Corpuls3 har også en sensor som samler opp ekspirasjonsluft både fra nese og munn, en oro-nasal sensor(31). Dette gjør det mulig å bruke kapnografi på pasienter som ikke er intubert, og åpner for nye bruksområder. Test av kapnograf sensoren som kommer med Corpuls3 har som nevnt tidligere gitt lovende resultater.

Corpuls3 har vært i bruk ved ambulansetjenesten UNN siden produsenten vant anbudet i 2014. Det er likevel en oppfatning blant ledelsen at kapnografi på ikke-intuberte pasienter blir svært lite brukt. Usikkerhet omkring nøyaktigheten i utstyret oppgis som en mulig årsak.

Status i ambulansetjenesten ved UNN i dag er at utstyret er innkjøpt og er på plass i alle ambulansenheter, kapnografi som metode er godt validert. utfordringen med validering er at det er ulikhet i utstyr og målemetode i ulike studiene. Med denne studien ønsker vi se på hvordan kapnografi ved bruk av Corpuls3 på ikke-intuberte pasienter fungerer i klinisk praksis i ambulansetjenesten. Vi vil gjøre dette ved å måle EtCO₂ hos pasienter prehospitalt for deretter å sammenlikne verdien med PaCO₂ verdien som måles i en blodgass ved ankomst i akuttmottak.

Selve kapnografi sensoren er (31), testet i et kontrollert miljø der kapnografi og blodgass måling utføres samtidig. Derfor blir ikke fokus i denne oppgaven å minimere alle variabler som kan tenkes å påvirke EtCO₂ verdien, men heller å se på om verdien vi får i praktisk klinisk bruk er representativ for en PaCO₂ verdi fra arteriell blodgass.

Materiale og metode

Studiedesign og utvalg

Vi utførte en prospektiv semi-blind studie der vi så på pasienter som ble levert med ambulanse til UNN Tromsø i tidsrommet Juli 2018 til Februar 2019. Studien er godkjent av personvernombudet ved UNN Tromsø og er definert som en kvalitetskontroll (PVO Nr. 013259). Kapnografi på selvpustende pasienter er en ikke-invasiv undersøkelse på linje med for eksempel blodtrykkmåling og temperatur måling og er i daglig bruk i tjenesten ved oppstart av studien. Samtykke utover det muntlige mellom pasient og undersøker som er normalt ved slike kontakter var derfor ikke nødvendig.

Inklusjonskriterier til studien var at pasienten hadde fått utført kapnografi med oro-nasal sensor i ambulanse og at det var utført en blodgass etter avlevering til akuttmottak. Ingen eksklusjonskriterier.

I de første tre månedene av prosjektet la vi vekt på hvilke type pasienter vi ønsket skulle inkluderes i studien. Vi informerte om at der det var mistanke om KOLS eksarbasjon eller infeksjon, var det ønskelig med en måling av EtCO₂. Tanken bak dette var at vi ønsket å se hvor godt kapnografi presterte ved både lave og høye EtCO₂ verdier. Dette skapte noe forvirring blant personellet på ambulansene og resulterte i at svært få skjema ble levert inn de første månedene av prosjektet. Etter diskusjon fjernet vi ”diagnose” kolonnen på skjemaet. Inklusjonskriteriene var de samme, men vi poengterte at kapnograf sensoren kunne brukes på alle pasienter, også de der en ikke hadde mistanke om unormale verdier, da den også kan brukes til å måle respirasjonsfrekvens, som er et vitalt parameter som er mer brukt i klinisk praksis i dag.

Det ble utført flere opplærings og informasjonsrunder vedrørende studien ved forelesninger i person, over Skype og skriftlig per mail. Studien ble også presentert på akuttmedisinsk forum i Narvik, November 2018, hvor hoveddelen av fagseksjonene i ambulansetjenesten UNN, samt en stor del av ambulanspersonellet var representert. Prosjektet ble av praktiske formål først satt i gang ved ambulansstasjonen i Tromsø Juli 2018, og deretter November 2018 i resten av ansvarsområdet til ambulansetjenesten UNN. Det viste seg å være utfordrende å få inn nok data, og det gikk med mye tid til å oppfordre til bruk av kapnografi og innlevering av skjema. Før oppstart av studien hadde vi et møte med statistiker. Basert på standardavvik fra en tidligere liknende studie viste styrkeberegning at utvalget måtte være på N=31 for å ha 80% sannsynlighet for å oppdage en forskjell på 0,67kPa, ved P 0.05.

Datainnsamling og variabler

Det ble i forbindelse med studien laget et skjema for dokumentasjon av kapnografi på ikke-intuberte pasienter. Skjemaet ble sendt til alle fagutviklere i UNN ambulansetjenesten som distribuerte dette på de respektive ambulansstasjonene. Prosedyren for innsamling av data var at ambulanspersonellet skulle bruke Corpuls3 til måling av vitale parameter som

normalt. Selve målingen foregikk ved at personellet leste av tallverdien etter tre sammenhengende normale ekspirasjoner som gjenkjennes av morfologien på kapnografi kurven. Dette skulle gjøres så nærme avlevering av pasient som praktisk mulig.

Det ble oppfordret til at ambulanspersonellet ved avlevering av pasient skulle vente på svar på blodgass analyse, for så føre all data inn på nevnte skjema. AMIS nummer ble også ført inn på skjema. Alle ambulanseoppdrag får tildelt et nummer og lagres i en egen database med passord beskyttet innlogging. Dette gjorde at medarbeidere i studien i ettertid kunne finne frem til svaret på blodgass analysen via elektronisk pasientjournal - DIPS, dersom ambulanspersonellet ikke hadde anledning til å vente på svar fra blodgass analyse. Ved å bruke AMIS nummer på skjema unngikk en også at personidentifiserbare opplysninger ble oppført på skjemaet.

CO₂ sensoren som følger med maskinen er en Cap-ONE, Nihon Koden, Tokyo, Japan. Følgende variabler ble målt prehospitalt; EtCO₂(kPa), respirasjonsfrekvens per minutt, puls, blodtrykk(mmHg), SpO₂-oksygen metning i perifert blod, eventuell oksygentilførsel angitt i l/min, samt tidspunkt for målingene. De casene der PaCO₂ verdi måtte hentes ut fra DIPS, ble også respirasjonsfrekvens og oksygentilskudd ved måletidspunkt nedtegnet.

Blodgass ble analysert i en Radiometer ABL 800 Flex maskin fra Bergman diagnostika ved akuttmottaket på UNN Tromsø.

Det foreligger en rutine for månedlig innsending av utfylte ambulansejournaler fra de enkelte ambulansestasjonene og til hovedkontoret ved UNN. Vi informerte om at utfylte skjema for dokumentasjon av kapnografi skulle sendes sammen med journalene i en egen konvolutt. Data ble hentet fra skjema og lagt manuelt inn på Excel fil på et beskyttet nettverksområde og videre lagt inn, anonymisert i analyse program. All statistisk analyse ble gjort med SPSS (versjon 25.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

Analyse

Et Bland Altmann diagram ble konstruert for å se på konkordans mellom de to kliniske undersøkelsene. Diagrammet lages ved å plote forskjellen mellom PaCO₂ og EtCO₂ hos et individ på den vertikale (Y) akse, og gjennomsnittet av de to målingene i samme individ på den horisontale (X) akse(30). Grensene for hva som aksepteres som likhet mellom de to undersøkelsene ble satt til en forskjell på 0,67kPa. Tallet er basert på tidligere liknende studier og den øvre grense av klinisk akseptabel forskjell mellom de to undersøkelsene.

Det ble undersøkt for korrelasjon mellom EtCO₂ og PaCO₂ ved bruk av Pearsons korrelasjonskoeffisient. Det ble også brukt lineær regresjon for å se på korrelasjon EtCO₂ og PaCO₂. For å se på betydningen av tid mellom de to undersøkelsene ble det også undersøkt for korrelasjon mellom antall minutter fra Petco₂ til Paco₂ og størrelse på Paco₂-Petco₂ gradient.

Siden PetCO₂ er dynamisk ble det laget et eget datasett med de casene med 30 minutter eller mindre fra Petco₂-PaCO₂. Dette datasettet analyserte vi også for korrelasjon og overenstemmelse ved bruk av Bland-Altman diagram. Det ble også utført en parvis t-test for å se på likhet mellom respirasjonsfrekvens prehospitalt og respirasjonsfrekvens intrahospitalt. Statistisk signifikans er satt til 0,05 nivå for alle tester, og alle tester er tosidig.

Resultater

Det ble levert inn 42 skjema for bruk av kapnografi på ikke-intuberte pasienter. I 10 av casene ble det ikke utført blodgass analyse i akuttmottaket, slik at vi har 32 caser som kan brukes for å undersøke hovedproblemstilling. I enkelte av casene ble skjema utfyllt med mangler, som gjør at N er ulik for variablene.

Tabell 1

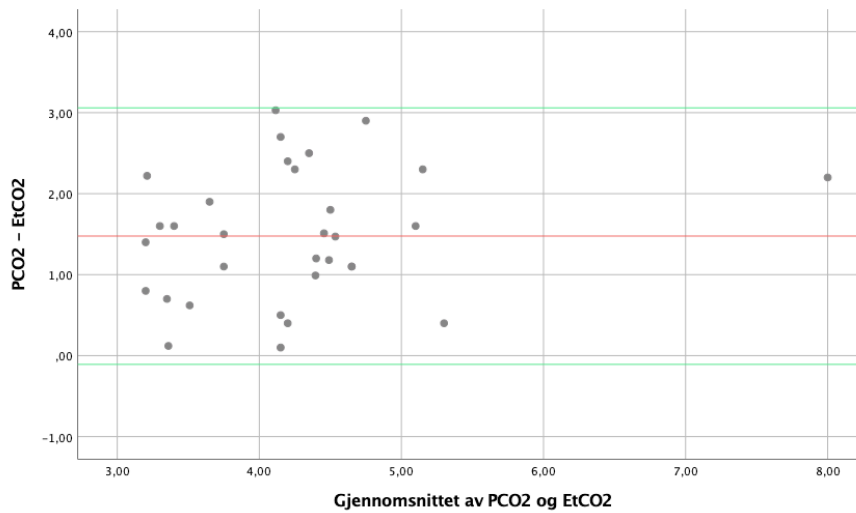
Variabel	N	Gjennomsnitt±SD
Systolisk blodtrykk i ambulanse (mmHg)	33	133±25
Diastolisk blodtrykk (mmHg)	33	78±14
Respirasjonsfrekvens ambulanse (RF/Min)	42	28±8
Puls målt i ambulanse (Slag/Min)	41	99±21
SpO2 målt i ambulanse (%)	42	94±5
EtCO2 (kPa)	42	3,47±1,0

PaCo2 (kPa)	32	4,98±1,1
Oksygentilførsel ambulanse (L/Min)	42	2±2,0
Oksygentilførsel akuttmottak (L/min)	36	1,5±2,0
Tid mellom EtCO2 måling og blodgass (Minutter)	34	34,5±40
Respirasjonsfrekvens målt i akuttmottak (RF/Min)	36	25±7

Tabell 1 viser oversikt over verdier for innsamlede data i studien, verdier er oppgitt som gjennomsnitt +/- standardavvik.

Som vi ser av tabellen er gjennomsnittlig EtCO₂ på 3,47±1,0 kPa (minimum 2,1 og maksimum 6,9). PaCO₂ var i gjennomsnitt 4,98± 1,1kPa (minimum 3,4, maksimum 9,1kPa).

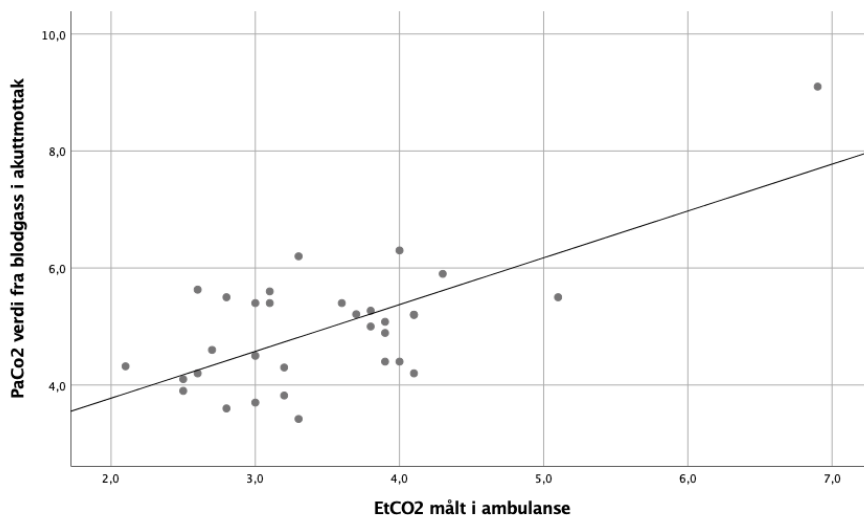
Figur 1



Bland-Altman diagram. Y-akse viser differanse mellom blodgass verdi og kapnografisk verdi av CO₂. X-akse viser gjennomsnittet av de to målingene hos en pasient. Rød linje er gjennomsnittet, grønne linjer viser 95% KI.

EtCO₂ og PaCO₂ ble lagt inn i et Bland-Altman diagram som viser grad av overenstemmelse mellom de to undersøkelsene. Gjennomsnittlig differanse PaCO₂ –EtCO₂ ligger på 1,48 kPa (-0,1-3,1) 95% KI. Dette er betydelig høyere enn 0,67 kPa som på forhånd var satt som grensen for likhet mellom de to undersøkelsene. Vi ser også at 95% KI også inneholder negative verdier. Det kan derfor i denne studien se ut som at prehospital kapnografi på oro-nasal sensor ikke gir ett nøyaktig eller presist bilde av den arterielle PaCO₂ verdien.

Figur 2



Punktene representerer de to målingene hos hver pasient, med kapnografisk verdi på X akse og blodgassverdi på Y akse. Linjen er konstruert med lineær regresjon og viser EtCO₂ verdi, gitt x PaCO₂. Linjen har funksjonen $Y = 2.175 + (X \times 0,800)$

Analyse av korrelasjon ved bruk av Pearsons korrelasjonskoeffisient viser en svak, men signifikant positiv korrelasjon mellom EtCO₂ og PaCO₂ (R= 0,678 P<0,01, N 32).

Analyse for korrelasjon mellom antall minutter fra Petco₂ til Paco₂ måling og størrelse på Paco₂-Petco₂ differanse viste ingen signifikant korrelasjon.

Den sekundære analysen av casene med 30 minutter eller mindre mellom de to undersøkelsene gav et gjennomsnitt på 1,40±0,76 kPa (95%KI 1,09-1,71) N 25, med grenser for likhet på -0,09 til 2,89kPa, for PaCO₂-PetCO₂ gradient. En analyse av korrelasjon mellom PetCO₂ og PaCO₂ viser en positiv korrelasjon (R=0,769 P<0.01, N25).

En paret t-test på RF i ambulanse og RF i akuttmottak viser at RF i ambulanse i gjennomsnitt er 3,3 (95% KI 1,5-5,1) RF/min høyere, P 0,001, N 36.

Diskusjon

Etter analyse av datasettet konkluderte vi med at $\text{PetCO}_2 - \text{PaCO}_2$ gradient dessverre er større enn det vi på forhånd hadde satt som øvre grense. Vi fant også en noe svakere korrelasjon mellom PetCO_2 og PaCO_2 sammenliknet med tidligere liknende studier (25-28). Sekundær analyse av datasett der alle caser med mer enn 30 minutter mellom PetCO_2 og PaCO_2 undersøkelse viser tendens til økende korrelasjon og mindre $\text{PetCO}_2 - \text{PaCO}_2$ gradient.

Tidligere liknende studier har til felles at de to verdiene er målt på samme tidspunkt. Vi vet at PetCO_2 er et produkt av flere faktorer og kan endre seg raskt(4). Analyse av data der alle caser med mer enn 30 minutter mellom de to undersøkelsene ble fjernet viser en tendens med redusert $\text{PaCO}_2 - \text{PetCO}_2$ gradient og økende korrelasjon. Korrelasjons koeffisienten fra den sekundære analysen er på samme nivå som i flere andre studier som har konkludert med god korrelasjon mellom kapnografi og blodgass.

Det er ikke overaskende at lengere tid mellom undersøkelsene gjør at $\text{PaCO}_2 - \text{PetCO}_2$ gradienten blir høyere og korrelasjonen blir svakere. Tid mellom undersøkelsene gir større rom for at de ulike faktorene som bestemmer PetCO_2 kan endre seg. PetCO_2 gir et øyeblikksbilde av PaCO_2 og det er respirasjonsfrekvensen som normalt er mest dynamisk og dermed vil kunne gi svingninger i PetCO_2 (3). For at PetCO_2 skal gi et korrekt bilde av PaCO_2 er en avhengig av et tidalvolum av en viss størrelse. Tidalvolumet har en tendens til å falle med økende respirasjonsfrekvens. Blant annet er det vist at en respirasjonsfrekvens over 31 vil gi en betydelig gradient mellom PaCO_2 og PetCO_2 ved bruk av de fleste kapnografer(32). Vi har i studien funnet at det er signifikant forskjell mellom RF i ambulanse og RF i akuttmottak, der RF i ambulanse ligger i gjennomsnitt 3 RF/min høyere. Dette kan forklare noe av den økte gradienten mellom PaCO_2 og PetCO_2 i studien. Vi kan dog ikke utelukke at forskjell i RF ikke er reell, men en variasjon som skyldes variasjon i hvordan personellet i ambulanse og akuttmottak måler.

I vår studie ligger PaCO₂ verdien konsekvent høyere enn PetCO₂ verdien i alle de parvise målingene, i motsetning til i flere av de tidligere omtalte liknende studiene. Dette stemmer overens med fysiologien og er en styrke ved studien, da dette kan tyde på at undersøkelsen har en viss grad av presisjon. Dessverre inneholder konfidensintervallet også negative verdier. Dette antas å ha en sammenheng med et relativt høyt , da ingen av de parvise målingene viser en negativ PaCO₂ – PetCO₂ gradient. Under arbeidet studien ble det gjort foreløpige analyser, tendensen var at den nedre delen av konfidensintervallet nærmet seg positiv verdi etter hvert som datasettet ble større.

Korrelasjon alene er brukt i flere av studiene for å se på overenstemmelse mellom kapnografi og blodgassanalyse. Corbo *et al.* utførte en liknende studie, bare med annet utstyr og uten tidsforskjell mellom de to undersøkelsene(28). Forfatterne påpeker i studien at korrelasjon alene ikke er tilstrekkelig for å undersøke overenstemmelse mellom to kliniske undersøkelser. og at det er naturlig at det er korrelasjon mellom to ulike metoder for måling av den samme variabelen hos en enkelt pasient. Dette understøttes av resultatene i vår studie, der korrelasjonen er på samme nivå med flere liknende studier, mens Bland-Altman diagrammet viser en forskjell mellom de to målingene som er større enn maksimal klinisk akseptabel forskjell.

Vi hadde på forhånd satt en grense på PaCO₂ – PetCO₂ gradient 0.67kPa. Dette er verdien flere kilder betegner som normalverdi hos en frisk befolkning(1-4). Det kan tenkes at denne grensen blir for lav for populasjonen vi undersøker. Høy alder og obstruktiv lungesykdom er noen av faktorene som er vist å gi økt gradient(19), dette vil sannsynligvis gjelde en betydelig del av populasjonen som fraktes til UNN med ambulanse.

Flere av studiene som har funnet korrelasjon mellom PaCO₂ og PetCO₂ har benyttet seg av undersøkelses metoder som er avhengig av at pasienten er i stand til å samarbeide om å puste gjennom et rør(25, 28). I vår studie var ikke målingen avhengig av aktiv deltakelse fra pasienten, men som en passiv overvåkning. Dette kan også ha gitt utslag i overenstemmelse mellom de to undersøkelsen. Takano *et al.* viste i sin studie (33) at PetCO₂ var betydelig mer lik PaCO₂ når pasienten pustet inn og ut dypt kontra vanlig respirasjon. I videre studier på kapnografi på ikke intuberte pasienter kan det være en ide å legge til grunn en liknende prosedyre. Likevel kan man argumentere for at det er en styrke ved vår studie at den er utført i en praktisk klinisk sammenheng, uten å ha lagt for mye føringer på ambulanspersonellet.

Studien har flere svakheter, utvalget ble mindre enn vi hadde ønsket, selv om vi akkurat nådde målet for 80% styrke i studien. Utstyret og til dels forskrifter for bruk av dette er på plass i ambulansetjenesten. Det opplevdes likevel ved undervisning i forbindelse med studien som en innføring av en helt ny prosedyre, noe som kan tenkes å ha gitt variasjon ved målingene. Vi har ikke målt alle vitale parameter i akuttmottak som kan endre PetCO₂. Vi har kun målt intrahospital respirasjonsfrekvens hos de pasientene der vi også måtte hente PaCO₂ verdi fra blodgass. Dette ble besluttet av hensyn til pasient anonymitet og dermed lettere kunne få godkjenning av personvernombudet ved UNN. Tid mellom undersøkelsene er også en svakhet ved studien, ideelt sett burde en målt både PaCO₂ og PetCO₂ samtidig, i den samme praktiske kliniske settingen.

For å validere kapnografi på ikke intuberte pasienter ved bruk av Corpuls3 trengs det videre studier med en mer stringent protokoll for gjennomføring av måling, der en er avhengig av et visst samarbeid fra pasient. Mer opplæring og informasjon til ambulanspersonell kan med fordel gjennomføres.

Konklusjon

Vi fant i vår studie at differansen mellom PetCO₂ og PaCO₂ var høyere enn klinisk akseptabel. Konfidensintervallet er også bredt, og inneholder både positive og negative verdier. Vi kan derfor dessverre ikke på dette tidspunkt si at kapnografi på ikke intuberte pasienter ved bruk av Corpuls3 er en nøyaktig og presis undersøkelse.

Ved eventuelle videre studier på kapnografi på ikke intuberte pasienter ved bruk av Corpuls3 kunne det vært aktuelt med en mer stringent protokoll for gjennomføring av måling, der en er avhengig av noe samarbeid fra pasient. Mer opplæring og informasjon til ambulanspersonell synes også nødvendig.

Referanser

1. Gravenstein JS, Jaffe MB, Gravenstein N, Paulus DA. Capnography: Cambridge University Press; 2011.
2. Restrepo RD, Nuccio P Fau - Spratt G, Spratt G Fau - Waugh J, Waugh J. Current applications of capnography in non-intubated patients. 2014
(1747-6356 (Electronic)).
3. Lumb AB. Nunn's applied respiratory physiology eBook: Elsevier Health Sciences; 2016.
4. Downs JB. PaCO₂, PetCO₂, and gradient. In: Paulus DA, Gravenstein JS, Jaffe MB, Gravenstein N, editors. Capnography. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 225-30.
5. Akca MDO, Doufas MDAnthony G, Morioka MDN, Iscoe PDS, Sessler MDDaniel I. Hypercapnia Improves Tissue Oxygenation Anesthesiology. 2001;2001:B30-B.
6. Bhavani-Shankar K, Kumar AY, Moseley HSL, Ahyee-Hallsworth R. Terminology and the current limitations of time capnography: A brief review. Journal of Clinical Monitoring. 1995;11(3):175-82.
7. Fletcher R, Jonson B. Deadspace and the single breath test for carbondioxide during anesthesia and artificial ventilation. Effects of tidal volume and frequency of respiration. BJA: British Journal of Anaesthesia. 1984;56(2):109-19.
8. Jaffe MB. Infrared Measurement of Carbon Dioxide in the Human Breath: "Breathe-Through" Devices from Tyndall to the Present Day. Anesthesia & Analgesia. 2008;107(3):890-904.
9. Swor RA. Verification of endotracheal tube placement following intubation AU - O'Connor, Robert E. Prehospital Emergency Care. 1999;3(3):248-50.
10. Davis DP, Dunford JV, Ochs M, Park K, Hoyt DB. The use of quantitative end-tidal capnometry to avoid inadvertent severe hyperventilation in patients with head injury after paramedic rapid sequence intubation. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2004;56(4):808-14.
11. Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-Tidal Carbon Dioxide and Outcome of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. New England Journal of Medicine. 1997;337(5):301-6.

12. McGillicuddy DC, Tang A, Cataldo L, Gusev J, Shapiro NI. Evaluation of end-tidal carbon dioxide role in predicting elevated SOFA scores and lactic acidosis. *Internal and emergency medicine*. 2009;4(1):41.
13. Hunter CL, Silvestri S, Dean M, Falk JL, Papa L. End-tidal carbon dioxide is associated with mortality and lactate in patients with suspected sepsis. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):64-71.
14. Caputo ND, Fraser RM, Paliga A, Matarlo J, Kanter M, Hosford K, et al. Nasal cannula end-tidal CO₂ correlates with serum lactate levels and odds of operative intervention in penetrating trauma patients: a prospective cohort study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(5):1202-7.
15. Deakin CD, Sado DM, Coats TJ, Davies G. Prehospital end-tidal carbon dioxide concentration and outcome in major trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2004;57(1):65-8.
16. Hunter CL, Silvestri S, Ralls G, Bright S, Papa L. The sixth vital sign: prehospital end-tidal carbon dioxide predicts in-hospital mortality and metabolic disturbances. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2014;32(2):160-5.
17. Kheng CP, Rahman NH. The use of end-tidal carbon dioxide monitoring in patients with hypotension in the emergency department. *International journal of emergency medicine*. 2012;5(1):31.
18. Kartal M, Eray O, Rinnert S, Goksu E, Bektas F, Eken C. ETco₂: a predictive tool for excluding metabolic disturbances in nonintubated patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2011;29(1):65-9.
19. Fearon DM, Steele DW. End - tidal carbon dioxide predicts the presence and severity of acidosis in children with diabetes. *Academic Emergency Medicine*. 2002;9(12):1373-8.
20. Garcia E, Abramo TJ, Okada P, Guzman DD, Reisch JS, Wiebe RA. Capnometry for noninvasive continuous monitoring of metabolic status in pediatric diabetic ketoacidosis. *Critical care medicine*. 2003;31(10):2539-43.
21. Nagler J, Wright RO, Krauss B. End-tidal carbon dioxide as a measure of acidosis among children with gastroenteritis. *Pediatrics*. 2006;118(1):260-7.
22. Hunter CL, Silvestri S, Ralls G, Stone A, Walker A, Papa L. A prehospital screening tool utilizing end-tidal carbon dioxide predicts sepsis and severe sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(5):813-9.
23. Ramme AJ, Iturrate E, Dweck E, Steiger DJ, Hutzler LH, Fang Y, et al. End Tidal Carbon Dioxide as a Screening Tool for Computed Tomography Angiogram in Postoperative Orthopaedic Patients Suspected of Pulmonary Embolism. *The Journal of Arthroplasty*. 2016;31(10):2348-52.

24. Nuccio PF, Hochstetler G, Jackson M, editors. End-tidal CO₂ measurements with noninvasive ventilation. Innovations and Applications of Monitoring Oxygenation & Ventilation (IAMOV) International Symposium at Duke University; 2007.
25. Barten CW, Wang ES. Correlation of end-tidal CO₂ measurements to arterial PaCO₂ in nonintubated patients. *Annals of emergency medicine*. 1994;23(3):560-3.
26. Doğan NÖ, Şener A, Günaydın GP, İçme F, Çelik GK, Kavaklı HŞ, et al. The accuracy of mainstream end-tidal carbon dioxide levels to predict the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations presented to the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2014;32(5):408-11.
27. Yosefy C, Hay E, Nasri Y, Magen E, Reisin L. End tidal carbon dioxide as a predictor of the arterial PCO₂ in the emergency department setting. *Emergency Medicine Journal*. 2004;21(5):557-9.
28. Corbo J, Bijur P, Lahn M, Gallagher EJ. Concordance between capnography and arterial blood gas measurements of carbon dioxide in acute asthma. *Annals of emergency medicine*. 2005;46(4):323-7.
29. Delerme S, Freund Y, Renault R, Devilliers C, Castro S, Chopin S, et al. Concordance between capnography and capnia in adults admitted for acute dyspnea in an ED. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010;28(6):711-4.
30. Bland JM, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet*. 1986;327(8476):307-10.
31. Kasuya Y, Akça O, Sessler DI, Ozaki M, Komatsu R. Accuracy of postoperative end-tidal Pco₂ measurements with mainstream and sidestream capnography in non-obese patients and in obese patients with and without obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009;111(3):609-15.
32. From RP, Scamman FL. Ventilatory frequency influences accuracy of end-tidal CO₂ measurements. Analysis of seven capnometers. *Anesthesia and analgesia*. 1988;67(9):884-6.
33. Takano Y, Sakamoto O, Kiyofuji C, Ito K. A comparison of the end-tidal CO₂ measured by portable capnometer and the arterial P CO₂ in spontaneously breathing patients. *Respiratory medicine*. 2003;97(5):476-81.

Vedlegg

Skjema for innsamling av data

Dokumentasjon måling av PetCO₂ ved bruk av sensor på brillekateter.

Alle blå felter fylles ut

Ambulanse ID:
AMIS nummer:

Vitale parameter ved avlevering av pasient

Blodtrykk:
Respirasjonsfrekvens:
Puls:
SpO₂:
ETCO₂:
Tidspunkt for EtCO₂ måling:

PaCO₂ (verdi fås av sykepleier/lege etter svar på blodgass):

Tidspunkt for blodgass:

Dersom pasienten fikk O₂ tilførsel

Hvor høy flow i ambulanse:
Hvor høy flow i akuttmottak:

PVO har på bakgrunn av og tilsendte meldeskjema med vedlegg registrert prosjektet og opprettet et eget område (mappe) på <\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning> (o:) med navn **01325** hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres. I tillegg er det opprettet et område på <\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning\key> med navn **01325N** hvor nøkkelfil skal oppbevares. Tilgang til dette området er begrenset til kun å omfatte prosjektleder og den som prosjektleder definerer. PVO vil ha tilgang til området.

PVO gjør oppmerksom på at dersom registeret skal brukes til annet formål enn det som er nevnt i meldingen, må dette meldes særskilt.

PVO skal ha melding når registeret er slettet. PVO skal også ha melding dersom registeret ikke er slettet eller ikke ferdig behandlet innen 3 år.

Med hjemmel i Forskrift om behandling av personopplysninger § 7-12 godkjenner PVO at behandlingen kan iverksettes.

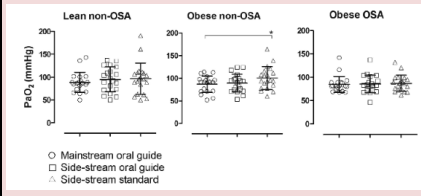
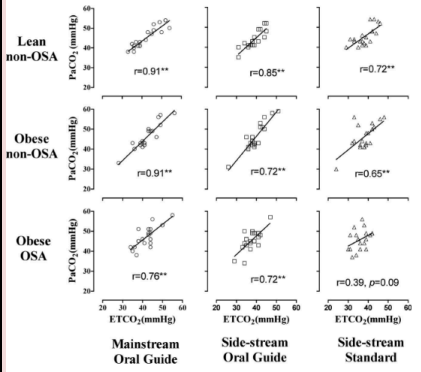
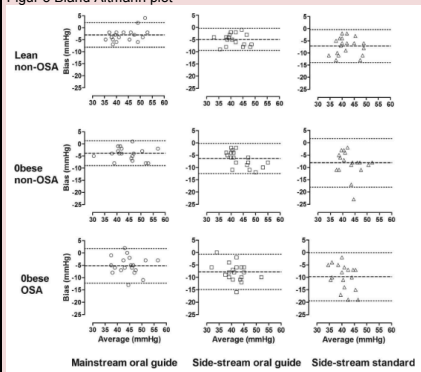
Med vennlig hilsen

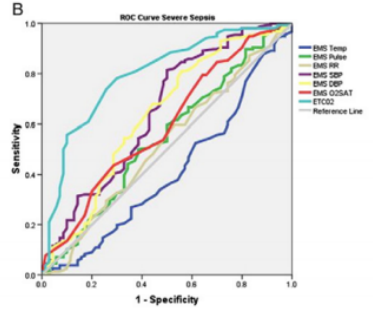
UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

PVO-teamet
e.f.

Kopi: Klinikksjef Jon H. Mathisen

Sammendrag av sentrale artikler

Referanse:		Design: Kohortstudie	
Accuracy of Postoperative End-tidal Pco2 Measurements with Mainstream and Sidestream Capnography in Non-obese Patients and in Obese Patients with and without Obstructive Sleep Apnea. Kasuya, Yusuke M.D.*; Akça, Ozan M.D.†; Sessler, Daniel I. M.D.‡; Ozaki, Makoto M.D.§; Komatsu, Ryu M.D.		Dokumentasjonsnivå	Ila
		GRADE	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke 3 ulike metoder for EtCO ₂ måling hos ikke-intuberte pasienter, sammenlikne med arteriell blodgassverdi PCO ₂ . En av metodene som testes er "Cap One" fra Nihon Coden. Dette er den som brukes i ambulanser i Norge	Kohort studie. Inklusjonskriterier: Oppsatt for kirurgi med generell anestesi og arteriekran. Eksklusjonskriterier: lungesykdom tilsvarende Hugh-Jones klassifikasjon grad 3 eller høyere; hjertesvikt tilsvarende NYHA 3 eller høyere; indikasjon for oksygentilførsel via maske post operativt.	Det var signifikante forskjeller i ΔCO ₂ mellom de tre ulike metodene for EtCO ₂ måling, i alle de tre gruppene. ΔCO ₂ var minst ved bruk av mainstream kapnograf med "oral guide", noe større ved bruk av sidestream kapnograf med "oral guide" og størst ved bruk av standard sidestream uten "oral guide", dette var gjennomgående for alle tre gruppene med pasienter. Figur 1 Δ CO ₂ For hver målemetode og pasientgruppe	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? - Nei, men studien viser like resultater i gruppene. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? - Ja, pasienter som var satt opp til planlagt kirurgi. Ved samme sykehus. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? - Ja • Var studien prospektiv? - Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? - Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? - Ja • Er det utført frafallsanalyser? - Ikke frafall i studien. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? - Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? - Ikke nevnt i artikkel. - Randomisert hvilken målemetode som ble brukt først.
Konklusjon	Målingene gjøres postoperativt etter ekstubasjon. Tre ulike grupper: normalvektige uten søvnapne, 20 pasienter.; overvektige uten søvnapne, 20 pasienter; overvektige med søvnapne 20 pasienter.	Figur 1 Δ CO ₂ For hver målemetode og pasientgruppe 	<p>Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: Entydig resultat, likt over alle gruppene. Svakheter: Tekniske aspekter. Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Nei, men har plausibel forklaring på forskjell. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
Land		Korrelasjonskoeffisienten var høyest ved bruk av mainstream kapnograf med "oral guide" og lavest ved sidestream kapnograf, og høyest hos normalvektige uten søvnapne og lavest hos overvektige med søvnapne.	
USA		Figur 2 Pearsons korrelasjonskoeffisient 	
Ar data innsamling	Alle tre gruppene undersøkes med tre ulike metoder for kapnografi på ikke-intuberte selvpustende pasienter, totalt 180 målinger. Gjennomsnitt EtCO ₂ verdi for de siste 60 sekunder av en 5 minutters overvåking noteres. Deltakere og undersøkere er blindet for rekkefølgen undersøkelsene gjøres i Det tas en blodgass analyse for å bestemme PaCO ₂ i slutten av overvåkningen. Pasientene hadde kontinuerlig O ₂ tilførsel på 4l. Utfallet var forskjell PaCO ₂ og EtCO ₂ - ΔCO ₂ Oksygenering, PaO ₂ var sekundær utfall. De ulike gruppene testes for forskjell i to-faktor ANOVA test, og analyseres ved Tukey post hoc testing. Pearsons korrelasjonskoeffisient bestemmes for de ulike testparene, samt at det lages et Bland-Altman diagram for å se på korrelasjon over hele spekteret av PaCO ₂ verdier. Pilotstudie viser at en kan forvente et standardavvik på 0.6 kPa i delta Co ₂ ved bruk av cap-ONE; Nihon Kohden.	Bland Altman plot viser at det er bedre overensstemmelse mellom PaCO ₂ og EtCO ₂ ved bruk av mainstream kapnograf med "oral guide" og at ΔCO ₂ ligger på 5-10 mmHg i de ulike gruppene, tilsvarende 0.67-1.33 kPa. Figur 3 Bland Altman plot 	

Hunter CL, Silvestri S, Ralls G, Stone A, Walker A, Papa L. A prehospital screening tool utilizing end tidal carbon dioxide predicts sepsis and severe sepsis. The American Journal of Emergency Medicine. 2016;34(5):813-9.		Design: Kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	Ila
		GRADE	Lav-Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke testegenskapene ved bruk av SIRS + Etco2 til screening for sepsis.	Prospektiv observasjon. To grupper. Inklusjonskriterier: 2<SIRS+EtCo2 <3.33kpa, hos pasienter med mistenkt infeksjon. Totalt 330 sepsis alarmer. 183 møtte kriterier. 147 møtte ikke kriterier. Non-compliance hos personell gir grunnlag for to ulike kohorter. Sepsisalarm utløst til tross for manglende SIRS i 5%, og EtCO2 >3.33 kPa i 95% av tilfellene.	De som møtte protokoll kriterier hadde større sannsynlighet for å utvikle sepsis. 78% vs. 43%. P<0.001. Lav EtCo2 sterkest assosiert med sepsis. AUC på 0.99 P<0.001. Sepsis alarmer som følger protokoll hadde 90% (95% CI 81-95%) sensitivitet, og 58% (95% CI 52-65%) spesifisitet, samt NPV på 93% (95% CI 87-97%) for alvorlig sepsis. Signifikant assosiasjon mellom prehospital EtCO2 og bikarbonat (r = 0.415, P < .001), anion gap (r = - 0.322, P < .001), og laktat (r = - 0.394, P < .001).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <ul style="list-style-type: none"> - Compliance gruppen signifikant eldre. 72 vs 67 P=0.014 - Non-compliance gruppen signifikant høyere temperatur 38.83 grader celcius mot 38.28 Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <ul style="list-style-type: none"> - Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <ul style="list-style-type: none"> - Ja Var studien prospektiv? <ul style="list-style-type: none"> - Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <ul style="list-style-type: none"> - Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja Er det utført frafallsanalyser? Ikke relevant Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Nei, ikke aldersjustert. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei Styrke: EtCO2 har best prediktive verdier av alle de vitale tegnene i begge grupper. Svakhet Kontroll gruppen oppstår på grunn av non-compliance hos EMS personell. Inkluderer ikke pasienter der ambulanspersonellet ikke har mistenkt infeksjon. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja
Konklusjon		Figur 1 ROC kurve for alvorlig sepsis	
Bruk av SIRS + Etco2 forutser sepsis, og kan redusere tid til intervensjon.	Utfall: Sepsis, alvorlig sepsis og dødelighet. Det sees også på sammenheng mellom EtCO2 og laktat, bikarbonat og aniongap.		
Land			
USA			
Ar data innsamling			
2014-2015			

Referanse: The sixth vital sign: prehospital end-tidal carbon dioxide predicts in-hospital mortality and metabolic disturbances. Christopher L.HunterMD, Phd SalvatoreSilvestriMD GeorgeRallsMD StevenBrightMD LindaPapaMD, MSc			Design: Historisk kohortstudie																							
			Dokumentasjonsnivå IIa																							
			GRADE Middels																							
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																							
Bestemme om pre-hospital EtCO2 måling kan brukes til å forutse in-hospital mortalitet, sammenliknet med andre vitale parametere.	Historisk kohort studie. Innsamling over 29 måneder fra en ambulansetjeneste i Florida. Alle pasienter som mottar utvidet medisinsk behandling av ambulanspersonell får målt vitalia samt EtCO2.	Lave ETCO2 nivå var den sterkeste prediktor for mortalitet. Dette kan ha sammenheng med assosiasjon med metabolsk acidose. Sensitivitet for mortalitet unormal ETCO2 93% (95% CI 79%-98%), spesifisiteten var 44% (95% CI 41%-48%), og NPV var 99% (95% CI 92%-100%).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? - Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? - Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? - Nei, bare de pasientene som krever mest overvåkning inkluderes. Var studien prospektiv? - Nei Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? - Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? - Ja Er det utført frafallsanalyser? Ikke relevant. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ikke relevant Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja, hjertestans utelatt. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Sværte</p> <p>Stort og diversifisert utvalg som er hentet over en lengre periode.</p> <p>Svakhet</p> <p>Mulig seleksjonsbias da dette er en retrospektiv kohort.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</p> <p>Ja</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>																							
Konklusjon	Endepunkt var utskrivelse fra sykehus eller inntruffet død på et tidspunkt i innleggelse.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EMS VITAL SIGNS</th> <th>AUC (95% CI)</th> <th>P-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ETCO2</td> <td>0.77 (0.67-0.87)</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Respiratory Rate</td> <td>0.47 (0.35-0.59)</td> <td>.527</td> </tr> <tr> <td>Systolic BP</td> <td>0.66 (0.55-0.77)</td> <td>.003</td> </tr> <tr> <td>Diastolic BP</td> <td>0.63 (0.52-0.74)</td> <td>.017</td> </tr> <tr> <td>Pulse</td> <td>0.49 (0.38-0.60)</td> <td>.849</td> </tr> <tr> <td>Oxygen Saturation</td> <td>0.74 (0.63-0.84)</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Shock Index</td> <td>0.42 (0.30-0.55)</td> <td>.163</td> </tr> </tbody> </table>	EMS VITAL SIGNS	AUC (95% CI)	P-Value	ETCO2	0.77 (0.67-0.87)	<.001	Respiratory Rate	0.47 (0.35-0.59)	.527	Systolic BP	0.66 (0.55-0.77)	.003	Diastolic BP	0.63 (0.52-0.74)	.017	Pulse	0.49 (0.38-0.60)	.849	Oxygen Saturation	0.74 (0.63-0.84)	<.001	Shock Index	0.42 (0.30-0.55)	.163
EMS VITAL SIGNS	AUC (95% CI)	P-Value																								
ETCO2	0.77 (0.67-0.87)	<.001																								
Respiratory Rate	0.47 (0.35-0.59)	.527																								
Systolic BP	0.66 (0.55-0.77)	.003																								
Diastolic BP	0.63 (0.52-0.74)	.017																								
Pulse	0.49 (0.38-0.60)	.849																								
Oxygen Saturation	0.74 (0.63-0.84)	<.001																								
Shock Index	0.42 (0.30-0.55)	.163																								
Land																										
USA																										
År data innsamling																										
2009-2011																										

Referanse: Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2006;117(6):e1170-8		Design: RCT	
		Dokumentasjonsnivå	1B
		GRADE	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke om intervensjon basert på kapnografisk indikasjon på hypoventilasjon reduserer insidens av desaturasjon, på ikke-intuberte barn under gastroendoskopiske inngrep.	RCT, dobbeltblindet. 163 barn satt opp for elektiv gastroskopi med moderat sedasjon uten intubering. To grupper, kapnografi i tillegg til standard overvåkning i begge grupper. En operator følger med på kapnogrammet og varsler sykepleier når dette indikerer hypoventilasjon, på bakgrunn av endring i kurven. I intervensjonsgruppen varsler operatoren ved >15 sekunder hypoventilasjon eller apne, i kontrollgruppen varsler operatoren på >45 sekunder. Inklusjonskriterier: Oppsatt for poliklinisk endoskopi, ved pediatrik. Alder 6mnd til 19 år. ASA 1-2. Samtykke fra pasient.	Pasienter i intervensjonsgruppen hadde signifikant lavere sannsynlighet for å oppleve desaturasjon under inngrepet, 11% vs 24%; P<0.03 Andre covariabler hadde ingen innvirkning på signifikansen, men gav noe bredere konfidensintervall. Mer enn 15 sekunder hypoventilasjon sees på kapnografi hos 58% av alle pasientene. Mer enn 15 sekunder apne sees hos 25% av pasientene.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randiseringsprosedyre? Ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Ja • Kan resultatene overføres til praksis. Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ikke oppgitt kostnader. Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: Støttes av tidligere forskning og har biologiske plausible forklaringer. Svakhet: Noe gammelt teknisk utstyr, artefakter på kapnogram kan ha blitt tolket som hypoventilasjon. Kan ikke linkes direkte til økt pasientsikkerhet. Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svækker resultatene? Ja Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja
Konklusjon	Eksklusjonskriterier: ASA 3-5, Generell anestesi, akutte inngrep, kjent epilepsi eller andre krampegivende tilstander eller bruk av psykofarmaka eller medikamenter for kroniske smerter. Variabler: Desaturasjon definert som en SpO ₂ <95% i >5 sekunder. Nullhypotesen var at lik andel pasienter i gruppene ville oppleve desaturasjon.	Sykepleier ansvarlig for pasienten registrerte hypoventilasjon hos 3% av pasientene og apne i 0% av tilfellene.	
Land	Dette ble testet ved bruk av 2 sided Fischer's exact test, samt Wilcoxon 2-sided test.		
USA			
Ar data innsamling	Gruppene lages etter "intention to treat"		
2003-2004	Det ble også gjort en multipel regresjonsanalyse for å se om andre pasient karakteristikk kunne ha effekt på utfallet.		

Referanse: McGillicuddy DC, Tang A, Cataldo L, Gusev J, Shapiro NI. Evaluation of end-tidal carbon dioxide role in predicting elevated SOFA scores and lactic acidosis. Internal and emergency medicine. 2009;4(1):41.		Design: Kohortestudie																																														
		Dokumentasjonsnivå: IIa																																														
		GRADE: Lav																																														
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																													
<p>Undersøke sammenheng mellom EtCO₂ - SOFA score>2(organ svikt) og serum laktat.</p>	<p>Pilot studie, prospektiv observasjon. I akuttmottak på universitetssykehus i Boston,USA.</p> <p>Convenience sample på 97 pasienter. (Basert på tilgjengelighet på forsker og forskningsassistent)</p>	<p>Påvist signifikant sammenheng mellom EtCO₂ og SOFA score ($r=-0.35$ $p<0.01$), og EtCO₂og laktat ($r=-0.35$ $p<0.01$)</p> <p>ROC kurve for EtCO₂ og SOFA gav AUC på 0.69 og EtCO₂ og laktat gav AUC på 0.62.</p> <p>5% av pasientene hadde abnormal laktat. 35% hadde SOFA score>2.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ikke relevant. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Nei, convenience utvalg. Kan gi seleksjons bias. • Var studien prospektiv? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ikke relevant • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ingen frafall. • Er det utført frafallsanalyser? Ikke relevant. • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Nei. • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt. <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke</p> <p>Svakheter: Mulig seleksjonsbias. Lite utvalg. Bruker tidligere angitte grenseverdier.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svækker resultatene? Ja</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>																																													
Konklusjon	<p>Inklusjonskriterier: Pasient over 18 år. Temperatur>38°C eller anamnese med feber før innkomst.</p>	<p>5% av pasientene hadde abnormal laktat. 35% hadde SOFA score>2.</p>																																														
<p>Liten men signifikant sammenheng mellom EtCO₂ – SOFA score>2 og laktat.</p>	<p>Variabler: EtCO₂ målt med "microstream" sidestream kapnograf. Verdi >4.67 kPa settes som "test positiv".</p>	<p>Figur 1 Test egenskaper EtCO₂</p>																																														
<p>Land</p>	<p>USA</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ETCO₂ and Lactate:</th> <th>Lactate ≥ 4</th> <th>Lactate < 4</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Decision Rule</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ETCO₂ < 35</td> <td></td> <td>3</td> <td>53</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>ETCO₂ ≥ 35</td> <td></td> <td>2</td> <td>39</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>5</td> <td>92</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sensitivity</td> <td></td> <td colspan="3">73% (95% CI: 56-85%)</td> </tr> <tr> <td>Specificity</td> <td></td> <td colspan="3">50% (38-62%)</td> </tr> <tr> <td>Negative Predictive Value</td> <td></td> <td colspan="3">95% (82-99%)</td> </tr> <tr> <td>Positive Predictive Value</td> <td></td> <td colspan="3">5% (1-15%)</td> </tr> </tbody> </table>		ETCO ₂ and Lactate:		Lactate ≥ 4	Lactate < 4		Decision Rule					ETCO ₂ < 35		3	53	56	ETCO ₂ ≥ 35		2	39	41			5	92		Sensitivity		73% (95% CI: 56-85%)			Specificity		50% (38-62%)			Negative Predictive Value		95% (82-99%)			Positive Predictive Value		5% (1-15%)		
ETCO ₂ and Lactate:		Lactate ≥ 4		Lactate < 4																																												
Decision Rule																																																
ETCO ₂ < 35		3	53	56																																												
ETCO ₂ ≥ 35		2	39	41																																												
		5	92																																													
Sensitivity		73% (95% CI: 56-85%)																																														
Specificity		50% (38-62%)																																														
Negative Predictive Value		95% (82-99%)																																														
Positive Predictive Value		5% (1-15%)																																														
<p>Ar data innsamling</p> <p>Juli 2006-Januar 2007</p>	<p>Utfall:</p> <p>Klinisk signifikant SOFA score settes til >2.</p> <p>Unormal laktate settes til>4mmol/L.</p> <p>Analyse:</p> <p>Pearsons korrelasjons koeffisient for sammenheng.</p> <p>ROC kurve med AUC lages for EtCO₂ som diagnostisk test.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ETCO₂ and Lactate:</th> <th>SOFA ≥ 2</th> <th>SOFA < 2</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Decision Rule</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ETCO₂ < 35</td> <td></td> <td>25</td> <td>31</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>ETCO₂ ≥ 35</td> <td></td> <td>9</td> <td>32</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>34</td> <td>63</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sensitivity</td> <td></td> <td colspan="3">73% (95% CI: 56-85%)</td> </tr> <tr> <td>Specificity</td> <td></td> <td colspan="3">50% (38-62%)</td> </tr> <tr> <td>Negative Predictive Value</td> <td></td> <td colspan="3">78% (63-88%)</td> </tr> <tr> <td>Positive Predictive Value</td> <td></td> <td colspan="3">44% (32-57%)</td> </tr> </tbody> </table>	ETCO ₂ and Lactate:		SOFA ≥ 2	SOFA < 2		Decision Rule					ETCO ₂ < 35		25	31	56	ETCO ₂ ≥ 35		9	32	41			34	63		Sensitivity		73% (95% CI: 56-85%)			Specificity		50% (38-62%)			Negative Predictive Value		78% (63-88%)			Positive Predictive Value		44% (32-57%)			
ETCO ₂ and Lactate:		SOFA ≥ 2	SOFA < 2																																													
Decision Rule																																																
ETCO ₂ < 35		25	31	56																																												
ETCO ₂ ≥ 35		9	32	41																																												
		34	63																																													
Sensitivity		73% (95% CI: 56-85%)																																														
Specificity		50% (38-62%)																																														
Negative Predictive Value		78% (63-88%)																																														
Positive Predictive Value		44% (32-57%)																																														