



Høgskulen på Vestlandet

Masteroppgave

MAKP601

Predefinert informasjon

Startdato:	17-04-2017 09:00	Termin:	2017 VÅR
Sluttdato:	15-05-2017 14:00	Vurderingsform:	Norsk 6-trinnskala (A-F)
Eksamensform:	Masteroppgave	Studiepoeng:	45
SIS-kode:	MAKP6011 MØ		
Intern sensor:	(Anonymisert)		

Deltaker

Kandidatnr.: 108

Informasjon fra deltaker

Antall ord *: 12376

Tro- og lovetklæring *: Ja

**Jeg godkjenner avtalen om ja
tilgjengeliggjøring av
masteroppgaven min *:**



**Høgskulen
på Vestlandet**

MASTEROPPGAVE

Oppsummert forskning om effekten av mekanisk insufflasjon-
ekssufflasjon til pasienter innlagt i intensivheter

Summarised research on effects of mechanical insufflation-
exsufflation to patients in intensive care

Anne Rørvik Standal

Mastergrad i kunnskapsbasert praksis for helsefag

Senter for kunnskapsbasert praksis, Avdeling for helse- og sosialfag

Veileder: Lillebeth Larun

14.mai 2017

Jeg bekrefter at arbeidet er selvstendig utarbeidet, og at referanser/kildehenvisninger til alle kilder som er brukt i arbeidet er oppgitt, *jf. Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet, § 10.*

Erklæring

Denne masteroppgaven er en systematisk oversikt basert på en protokoll publisert i det internasjonale PROSPERO-registeret 10.10.2016, hvor undertegnede og Lillebeth Larun, Gerd Dyregrov, Tiina Andersen, Fidelma Moran står oppført som forfattere. Selv om protokollen har flere medforfattere erklærer jeg herved at masteroppgaven er et selvstendig arbeid hvor jeg har hatt ansvar for utforming, gjennomføring og rapportering av den systematiske oversikten.

Ålesund 28.4.2017

Studentens signatur:

Anni R Standal

Forord

I mitt daglige virke som fysioterapeut på en intensivavdeling er jeg i kontakt med pasienter som sliter med generell svekkelse, slim og nedsatt hostekraft. Skånsomme og effektive teknikker for å fjerne luftveissekret når man ikke hoster effektivt selv er nærmest ikke-eksisterende. Mekanisk insufflasjon–ekssufflasjon, eller hostemaskin som vi sier i dagligtalen, kan være et nyttig behandlingstiltak for akutt kritisk syke, og forskning på dette feltet har aldri blitt oppsummert. Gjennom mastergradsstudiet har jeg blitt mer oppmerksom på kunnskapsoppsummeringers betydning for å kunne praktisere kunnskapsbasert. Derfor har det vært motiverende for meg å kunne velge nettopp dette; å lage en systematisk oversikt om bruk av hostemaskin til intensivpasienter.

Å skrive mastergradsoppgave har vært både utfordrende, engasjerende, lærerikt og krevende. Alle valg og avgjørelser i oppgaven er tatt av meg, men det er mange som på ulike vis har bidratt underveis. Først og fremst vil jeg takke min hovedveileder, seniorforsker ved Folkehelseinstituttet og førsteamanuensis ved Høgskolen i Bergen, Lillebeth Larun, for stort engasjement, dyktig veiledning og grenseløs tilgjengelighet! Takk også til mine biveiledere fysioterapeut og PhD-student ved Haukeland universitetssykehus Tiina Andersen og professor ved Ulster universitet Fidelma Moran for nyttige innspill og heiarop underveis. Jeg vil takke flere ressurspersoner tilknyttet Senter for Kunnskapsbasert praksis ved Høgskolen i Bergen, som alle velvillig har bidratt på hvert sitt kompetanseområde; høgskolelektor og bibliotekar Lena Nordheim, professor og statistiker Birgitte Espehaug, universitetsbibliotekar Gunhild Austrheim og spesialbibliotekar Bente Gunn Tveito. En spesiell takk til seniorforsker Vida Hamidi ved Folkehelseinstituttet som oversatte en av de inkluderte studiene fra persisk. En god motivasjonsfaktor hele veien har vært å treffe kjekke medstudenter i Bergen – takk! En ekstra takk til min dyktige kollega og medleser Gerd Dyregrov for godt samarbeid, støtte og oppmuntring – uten deg hadde det ikke vært det samme! Takk til Fysiofondet for utdanningsstipend. Takk til Seksjon for kliniske støttefunksjoner ved Ålesund sykehus, Helse Møre og Romsdal, som har gjort det mulig å kombinere jobb og utdanning i 4 år. Til slutt en kjempestor takk til barna mine, familien og min kjære Tor Erik for tid, tålmodighet og kjærkomne avbrekk.

Ålesund, mai 2017

Anne Rørvik Standal

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Kritisk syke pasienter er utsatt for respiratoriske komplikasjoner og kan oppleve nedsatt evne til sekretmobilisering, lungeinfeksjoner, akutt respirasjonssvikt og vanskelig avvenning fra respirator. Mekanisk insufflasjon-ekssufflasjon (MI-E) er en mekanisk «hostemaskin» som ved å gi positive og negative luftstrømmer til lungene, kan flytte luftveissekret oppover mot munnen. Behandlingen er anbefalt som sekretfjerningsteknikk til mennesker med kronisk nedsatt respirasjonsmuskelkraft, men effekter i en blandet intensivpopulasjon er ikke fastslått. Min mastergradsoppgave er å skrive en systematisk oversikt med formål å bestemme effektene av MI-E for å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos kritisk syke personer som ikke tidligere er diagnostisert med nevromuskulær sykdom.

Metode

Systematiske søk ble gjennomført i databasene Cochrane Library, MEDLINE, Embase, AMED, CINAHL og PEDro. Inklusjonskriteriene var randomiserte eller klinisk kontrollerte studier, intensivpasienter alle aldre, MI-E alle modus, sammenlignet med standard behandling. Vi ekskluderte studier som kun inkluderte personer med kronisk nevromuskulær sykdom. Studieseleksjon, datauttrekk og bedømming av risiko for systematiske skjevheter ble utført av to personer uavhengig av hverandre. Resultat ble sammenfattet i narrativ syntese. Vi brukte GRADE metoden for å bestemme kvaliteten på den samlede dokumentasjonen.

Resultat

To randomiserte kontrollerte studier med totalt 135 deltakere ble inkludert. Dokumentasjon av lav og veldig lav kvalitet antyder at MI-E sammenlignet med standard behandling kan nyttig for å øke vellykket ekstubering (RR 1,58, 95% KI 1,13 til 2,20), redusere postoperativ atelektase (RR 0,22, 95% KI 0,10 til 0,50) og redusere varighet av invasiv mekanisk ventilasjon (MD -6,10, 95% KI -8,40 til -3,80). Studiene har uklar til høy risiko for systematiske feil.

Konklusjon

Basert på to studier er det utilstrekkelig dokumentasjon i denne oversikten til å kunne konkludere for eller mot MI-E til pasienter innlagt i intensivheter.

Nøkkelord

Mechanical insufflation-exsufflation, MI-E, airway clearance, cough augmentation, respiratory therapy, critical care, cough assist

ABSTRACT

Background

Patients admitted to intensive care are exposed to respiratory complications because of impaired airway clearance. The mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) device aims to clear secretion from the airways by applying positive and negative flows into the lungs, simulating a cough. The technique is recommended for airway clearance in people chronic with weak respiratory muscles, but effects for unselected intensive care population have not been established. The primary objective of this systematic review is to determine the effects of MI-E in prevention of respiratory complications in critically ill people not previously diagnosed with neuromuscular disease.

Methods

Systematic searches in the databases Cochrane Library, MEDLINE, Embase, AMED, CINAHL and PEDro from inception to May 2016. Inclusion criteria were randomised or clinical controlled trials, patients of all ages admitted to a high intensity unit, MI-E in any mode, comparison intervention standard care. We excluded studies targeting a population with chronic neuromuscular disorders. Two reviewers independently performed study selection, data extraction and assessed risk of bias. The GRADE method was used to determine the overall quality of the evidence.

Results

Two randomised controlled trials including a total of 135 patients were included. Evidence of low quality suggests that MI-E compared to usual care can significantly enhance successful extubation (RR 1,58, 95% CI 1,13 to 2,20), reduce postoperative atelectasis (RR 0,22, 95% CI 0,10 to 0,50) and duration of invasive mechanical ventilation (MD -6,10, 95% CI -8,40 to -3,80). Studies have unclear to high risk of bias.

Conclusion

Based on two studies the results of this review are insufficient to make recommendations for or against the use of MI-E in patients hospitalized in high intensity care.

Key words

Mechanical insufflation-exsufflation, MI-E, airway clearance, cough augmentation, respiratory therapy, critical care, cough assist

Innhold

INTRODUKSJON	4
BAKGRUNN	4
BESKRIVELSE AV POPULASJONEN	5
MEKANISK INSUFFLASJON – EKSSUFFLASJON (MI-E).....	7
HVORDAN MI-E KAN VIRKE	7
HVORFOR ER DET VIKTIG Å GJØRE DENNE SYSTEMATISKE OVERSIKTEN	9
FORMÅL OG FORSKNINGSSPØRSMÅL.....	10
METODE	10
SYSTEMATISK OVERSIKT	10
SELEKSJONSKRITERIER.....	11
Tabell 1. Seleksjonskriterier.....	11
<i>Populasjon</i>	12
<i>Intervensjon</i>	12
<i>Sammenligning</i>	13
<i>Utfallsmål</i>	13
Primære utfallsmål	13
Sekundære utfallsmål	13
Eksklusjonskriterier	14
INFORMASJONSKILDER OG LITTERATURSØK	14
<i>Bibliografiske databaser</i>	14
<i>Andre ressurser</i>	15
<i>Søkestrategi</i>	15
DATAINNSAMLING OG ANALYSE.....	16
<i>Håndtering av data</i>	16
<i>Utvelgelsesprosess</i>	17
<i>Datauttrekk</i>	17
KRITISK VURDERING / RISIKO FOR SYSTEMATISKE FEIL	18
<i>Tilfeldig fordeling til grupper</i>	19
<i>Skjult fordeling til grupper</i>	19
<i>Blinding av deltakere og personell</i>	19
<i>Blinding av utfallsmåler</i>	19
<i>Ufullstendige utfallsdata</i>	20
<i>Rapporterings skjevhet</i>	20
<i>Andre skjevheter</i>	20
DATASYNTese OG ANALYSEMETODE	20
<i>Meta-analyse</i>	21
<i>Narrativ syntese</i>	22
<i>Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen</i>	23
Tabell 2. GRADE kriterier for ned- og oppgraderinger av kvalitet	23
RESULTAT	24
SELEKSJON AV STUDIER	24
KARAKTERISTIKA AV INKLUDERTE STUDIER.....	26
<i>Studiedesign og kontekst</i>	26
<i>Deltakere</i>	26
<i>Intervensjon</i>	26
<i>Utfallsmål</i>	26
<i>MI-E versus standard behandling</i>	27
KRITISK VURDERING	27

<i>Tilfeldig og skjult fordeling til grupper</i>	27
<i>Blinding av deltakere og personell</i>	28
<i>Blinding av utfallsmåling</i>	28
<i>Ufullstendige utfallsdata</i>	28
<i>Rapporteringsskjevhet</i>	28
<i>Andre skjevheter</i>	29
ANALYSE AV RESULTAT	29
<i>Samlet vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen</i>	29
Tabell 3. Oppsummeringstabell.....	30
<i>MI-E versus standard behandling</i>	31
<i>Analysemetode</i>	31
<i>Narrativ syntese</i>	31
Teori om hvordan mekanisk insufflasjon – eksufflasjon virker.....	32
Foreløpig hypotese	32
Forhold i og mellom studiene.....	32
Syntesens robusthet	33
DISKUSJON	33
STYRKER OG BEGRENSNINGER VED OVERSIKTEN	34
<i>Protokoll</i>	34
<i>Litteratursøk</i>	34
<i>Studieseleksjon og uttrekk av data</i>	35
<i>Analysemetode</i>	36
<i>Kritisk vurdering og syntesens robusthet</i>	36
EFFEKTER AV MI-E FOR Å FOREBYGGE RESPIRATORISKE KOMPLIKASJONER I EN INTENSIVSETTING	37
<i>Overensstemmelse med andre systematiske oversikter</i>	37
<i>Andre studier med relevans til intensivsettingen</i>	38
<i>Oversiktens betydning for praksis</i>	39
<i>Kunnskapshull</i>	40
OPPSUMMERING.....	40
KONKLUSJON	41
REFERANSER	42

Article *Effects of mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) in the intensive care setting: a systematic review*

Table 1.	Eligibility criteria
Table 2.	Characteristics of participants
Table 3.	Characteristics of intervention and outcomes
Table 4.	Summary of findings
Figure 1.	Study flow diagram
Figure 2.	Summary of Risk of Bias across studies
Figure 3.	MI-E compared to standard care. Outcome: Successful extubation
Figure 4.	MI-E compared to standard care. Outcome: Atelectasis
Figure 5.	MI-E compared to standard care. Outcome: duration of invasive mechanical ventilation
Figure 6.	MI-E compared to standard care. Outcome: Duration of ICU stay
Additional file 1.	Complete search strategies.
Additional file 2.	PRISMA check list
Additional file 3.	Characteristics of excluded studies

- Additional file 4. Characteristics of ongoing studies
Additional file 5. Judgement of Risk of Bias Ahangarzade Rezai
Additional file 6. Judgement of Risk of Bias Goncalves

Tabeller, figurer og vedlegg til innledningsdelen

- Tabell 1. Seleksjonskriterier
Tabell 2. GRADE kriterier for ned- og oppgradering av kvalitet
Tabell 3. Oppsummeringstabell
Figur 1. Flytskjema for studieseleksjon
Figur 2. Samlet vurdering av risiko for systematiske feil
Vedlegg I. Studieprotokoll
Vedlegg II. Kartlegging av utfallsmåling
Vedlegg III. Valg av bibliografiske databaser
Vedlegg IV. Eksempel på brev til fagmiljø
Vedlegg V. Orienterende søk hostemaskiner
Vedlegg VI. Komplette søkestrategier
Vedlegg VII. E-postkorrespondanse Rhodes
Vedlegg VIII. Datauttrekksskjema versjon 11
Vedlegg IX. Cochrane Risk of Bias tool
Vedlegg X. Karakteristika av ekskluderte studier
Vedlegg XI. Referat fra oversetting av artikkel
Vedlegg XII. Studiekarakteristika Ahangarzade Rezai
Vedlegg XIII. Studiekarakteristika Goncalves
Vedlegg XIV. Risiko for systematiske feil Ahangarzade Rezai
Vedlegg XV. Risiko for systematiske feil Goncalves
Vedlegg XVI. Pågående studier

INTRODUKSJON

Min mastergradsoppgave er å skrive en systematisk oversikt med formål å bestemme effektene av MI-E for å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos kritisk syke personer som ikke tidligere er diagnostisert med nevromuskulær sykdom.

Oppgaven leveres i form av artikkel og innledningsdel. Artikkelen presenterer og drøfter resultatene i den systematiske oversikten. Figurer og tabeller er lagt inn i løpeteksten for leservennligheten sin del, men vil endres til å følge tidsskriftets retningslinjer for manuskripter før innsendelse. I innledningsdelen utdypes bakgrunn, metoder og overveielser gjort underveis i arbeidet. Der det er noe overlapp mellom innledningsdel og artikkel er dette gjort for å lette lesbarhet. Figurer og tabeller ble utarbeidet for den engelskspråklige artikkelen, og det ble vurdert at det ikke var nødvendig å oversette disse for bruk i innledningsdelen.

BAKGRUNN

Pasienter som blir innlagt i intensivheter (ICU – intensive care unit) har akutt, livstruende sykdom karakterisert av potensielt reversibel svikt i vitale organer (Norsk Anestesiologisk Forening og Norsk sykepleieforbunds landsgruppe av intensivsykepleiere, 2014). Svikt i puste- og lungefunksjon, blodsirkulasjon og nervesystemets funksjon er sammen med alvorlige infeksjoner og større skader noen vanlige årsaker til intensivbehandling. Ca 15.000 pasienter behandles i norske intensivheter hvert år, og disse bruker ca 60.000 sengedøgn og 30.000 døgn på respirator (Norsk Anestesiologisk Forening og Norsk sykepleieforbunds landsgruppe av intensivsykepleiere, 2014).

Behandling i ICU er kostbart og ressurskrevende, og i USA er utgifter knyttet til innleggelser i ICU anslått til 1 % av bruttonasjonalproduktet (Watson og Hartman, 2009). Gjennomsnittlig er det 20 intensivsenger per 100.000 innbyggere i USA, mens det i Europa er ca. 11,5 intensivsenger per 100.000 innbyggere og i Norge 8 per 100.000 (Rhodes, A. mfl., 2012; Wunsch mfl., 2013). Det blir stadig større behov for intensivsenger. Dette skyldes blant annet at det er en økende andel eldre i befolkningen, vi kan behandle flere svært syke, og blant barn er det stadig flere som overlever og lever med kroniske sykdommer (Adhikari mfl., 2010).

Det er vanskelig å definere intensivpatienten fordi kriterier for innleggelser i ICU varierer mellom land og regioner (Rhodes, A. mfl., 2012), men respirasjonssvikt er den vanligste organsvikten i intensivmedisin. I 2015 ble det registrert respirasjonsstøtte for nesten 60% av alle intensivopphold i Norge (Norsk Intensivregister (NIR), 2016). En internasjonal studie på

en blandet intensiv populasjon, fant at 33 % av pasientene som ble innlagt i en ICU fikk respiratorbehandling (invasiv mekanisk ventilasjon (IMV)) (Esteban mfl., 2002).

Respiratoriske komplikasjoner er assosiert med forlenget sykehusopphold, økt sykkelighet, dødelighet og økte helseutgifter (Lone og Walsh, 2011; Miskovic og Lumb, 2017).

Beskrivelse av populasjonen

Akutt respirasjonssvikt med behov for invasiv mekanisk ventilasjon (IMV) er en vanlig grunn til innleggelse i ICU (Esteban mfl., 2002; Farias mfl., 2012; Conde mfl., 2015), og nedsatt evne til adekvat sekretmobilisering er en av årsakene til slike lungekomplikasjoner. IMV er assosiert med høy mortalitet og morbiditet og samfunnsmessige kostnader (Wunsch mfl., 2010). Hos den kritisk syke er det flere faktorer som disponerer for redusert sekretmobilisering, blant annet høy alder som endrer lungefunksjonen (Haas mfl., 2007; Miskovic og Lumb, 2017), smerter etter kirurgi (Restrepo og Braverman, 2015), nevrologiske tilstander som affiserer respirasjonsmuskulatur (Boitano, 2006; Dhand, 2006; Hull mfl., 2012), invasiv mekanisk ventilasjon som forstyrrer mucociliær transport og disponerer for infeksjoner (Branson, 2007) og kritisk sykdom i seg selv (Nakagawa mfl., 2005). Postoperative lungekomplikasjoner er assosiert med høy risiko for akutt respirasjonssvikt med behov for invasiv mekanisk ventilasjon (IMV) (Khuri mfl., 2005; Restrepo og Braverman, 2015). En annen alvorlig komplikasjon som kan nedsette hosteevnen og bidra til respiratoriske komplikasjoner er syndromet intensivsvakhet (ICUAW – intensive care acquired weakness). Denne tilstanden opptrer hos 25-67 % av kritisk syke som har vært intubert i mer enn 7 dager (Hermans og Van den Berghe, 2015; Lacomis mfl., 2015). Syndromet fremkalles av polynevro- og / eller myopatiser som affiserer perifere muskler og respirasjonsmuskulatur. Bedring skjer i løpet av uker eller måneder (Hermans og Van den Berghe, 2015).

Hos friske fjernes luftveissekret ved hjelp av mukociliær transport og effektiv hoste (Boitano, 2006; Haas mfl., 2007). Cilieflimmerhår som kler innsiden av luftveiene slår kontinuerlig i kranial retning og flytter luftveissekretet mot svelget. Dersom det er mye slim eller dårlig fungerende ciliehår, må vi hoste for å hjelpe til. Et host består av en inspirasjonsfase, en kompresjonsfase (lukking av glottis og økning av intrathoracalt trykk) og en ekspiratorisk fase (Haas mfl., 2007). Inspirasjon mot maksimal inspiratorisk kapasitet fyller lungene med luft slik at luft kan komme bak slimet, trykket i thorax øker og når glottis åpner skjer en eksplosiv ekspirasjon opp mot maksimal ekspiratorisk luftstrømhastighet (Haas mfl., 2007). Normal hosteluftstrømhastighet (peak cough flow (PCF)) kan komme opp i 720 L/min, og Bach et al.

fant at PCF bør være minimum høyere enn 270 L/min for å hoste effektivt og fjerne slim hos pasienter med svekket hostekraft og økt sekret (Bach, John R mfl., 1997). Luftstrømhastighet < 160 L/min øker sannsynligheten for mislykket avvenning fra respirator, og ansees som terskelen for å starte hosteforsterkningsterapi (Bach, J. R. og Saporito, 1996) .

Fysioterapeuter og annet helsepersonell bruker ulike metoder for å fjerne luftveissekret. Lungefysioterapiteknikker (LFT) som ofte benyttes for å bedre sekretmobilisering og forebygge lungekomplikasjoner er postural drenasje (Pryor og Prasad, 2008, p. 163), perkusjon og vibrasjon (Pryor og Prasad, 2008, p. 143-144), aktiv syklus (ACBT) (Pryor og Prasad, 2008, p. 137), positivt ekspiratorisk trykk (PEP) (Falk mfl., 1984), Flutter (Pryor og Prasad, 2008, p.149) og intrapulmonær perkussiv ventilasjon (IPV) (Pryor og Prasad, 2008, p.148). Systematiske oversikter som har evaluert sekretmobiliseringsteknikker til barn og voksne innlagt på sykehus, konkluderer med at disse er trygge, men bidrar bare med små effekter på enkelte kliniske utfall (Pasquina mfl., 2006; Osadnik mfl., 2012; Andrews mfl., 2013; Stiller, 2013). Osadnik (2012) fant at for KOLS-pasienter med eksaserbasjon kunne tiltak med PEP-teknikker redusere behov og varighet av mekanisk ventilasjon (invasiv eller non-invasiv) (Osadnik mfl., 2012). Andrews (2012) konkluderte med at tradisjonell LFT, IPV og PEP kunne gi små forbedringer av lungefunksjon, oksygenering og behov for mekanisk ventilasjon, men at forskjellene mellom intervensjons- og kontrollgruppene var små og ikke-signifikante (Andrews mfl., 2013). Stiller (2013) evaluerte kombinasjoner av posisjonering, hyperinflasjon, vibrasjoner og thoraxkompresjoner til intuberte pasienter i ICU og fant at effekten var uklar på utfall som varighet av invasiv mekanisk ventilasjon, ventilatorassosiert pneumoni og varighet av opphold på ICU og sykehus (Stiller, 2013). Pasquinas oversikt (2006) evaluerte blant andre pusteøvelser, postural drenasje og incentiv spirometri for å forebygge postoperative lungekomplikasjoner, og kun fire av 13 studier viste positive effekter (Pasquina mfl., 2006). Mange sekretmobiliseringsteknikker er basert på aktiv egeninnsats og kan derfor være uegnet for pasienter med nedsatt muskelkraft (Finder, J. D., 2010).

Trachealsuging er standard behandling hos den intuberte pasienten. Suging er effektivt for å fjerne sekret fra øvre luftveier, men er assosiert med komplikasjoner som lokal vevsskade og hemodynamisk instabilitet (Jelic mfl., 2008). Hosteforbedringsteknikker som manuell assistert hoste (et abdominalt støt med terapeutens hender timet til ekspirasjonsfasen), lungerekuttering (airstacking) og mekanisk assistert hoste (mekanisk insufflasjon – eksufflasjon) kan også bidra til sekretmobilisering og vellykket ekstubering hos pasienter med redusert evne til sekretmobilisering (Branson, 2007; Stiller, 2013; Rose, Louise mfl., 2017).

Mekanisk insufflasjon – ekssufflasjon (MI-E)

En maskin for mekanisk assistert hoste ble først utviklet i 1952 (the Cof-Flater) og ble brukt på pasienter med poliomyelitt (Bach, J. R., 1996). I 1993 ble den mekaniske insufflator-exsufflatoren relansert (In-exsufflator, J.H. Emerson Company) og finnes i dag i flere varianter fra forskjellige produsenter (Homnick, 2007). Den mest brukte er CoughAssist E70® (Philips Respironics, 2017), andre typer er NIPPY Clearway® (B&D Electromedical, 2017) og Pegaso Cough® (DIMA Italia Srl., 2017). Maskinen leverer vekselvis positive og negative luftstrømstrykk (mekanisk insufflasjon – ekssufflasjon) til luftveiene via ansiktsmaske, munnstykke eller endo-/ trachealtube. Den forhåndsinnstilles til gitte trykk (\pm 10 til 70 cmH₂O) og varighet av in-ekssufflasjonsfasene (sekund). Luftstrømmen (flow) settes til lav, medium eller høy, og på den nyeste modellen (CoughAssist E70) kan man velge å bruke oscillering på luftstrømmen (Philips Respironics, 2017). Man starter behandlingen med først å gi et positiv trykk for å insufflere lungene, så et raskt skifte til negativt trykk som produserer høy ekspiratorisk luftveisstrøm som simulerer et host og løsner slim (Homnick, 2007). Trykk- og tidsinnstillinger baserer seg på individuelle vurderinger, og titreres til det som tolereres av pasienten og samtidig gir effektiv hoste (Andersen, 2014). Trykk rundt \pm 40 cmH₂O blir ofte brukt på voksne, litt lavere til barn (Boitano, 2009; Bach, J. R., 2010). Maksimal thoraxekspansjon og rask tømning av lungen oppnås vanligvis ved 2-4 sekunder insufflasjons-ekssufflasjonstid (Bach, J. R., 2010), noe kortere tid for barn (Striegl mfl., 2011; Chen mfl., 2014). Behandlingsserier består av 3-5 in-ekssufflasjonssykluser, avbrutt av korte pauser med normal respirasjon, inntil slim blir hostet opp. Behandlingen kan gjentas hyppig ved behov, opp til hvert 30. minutt ved lungeinfeksjoner (Bach, J. R., 2010).

Hvordan MI-E kan virke

Klinisk effekt av MI-E kan forklares ved at man ved å insufflere lungene opp mot maksimal inspiratorisk kapasitet bidrar til å øke elastisk recoil i thoraxveggen, som igjen øker trykket i luftveiene, og kombinert med ekssufflasjon bidrar til oppnåelse av en ekspiratorisk luftstrømshastighet høyere enn 160 L/minutt (Bach, J. R., 1993; Bach, J. R. og Saporito, 1996; Gomez-Merino mfl., 2002; Haas mfl., 2007). Dette påvirker skjærekrefter i det mucociliære laget som flytter slim mot munnen.

De fleste studier av effekten av MI-E er små observasjonsstudier, og gjort på pasienter med nevro-muskular sykdom (NMD) med affeksjon av respirasjonsmuskulatur, for eksempel amyotrofisk lateral sklerose (ALS), tverrsnitt skade (spinal cord injury - SCI), Duchenne muskelatrofi og spinal muskelatrofi (SMA). En systematisk oversikt som inkluderte 4

kontrollerte studier med til sammen 110 pasienter med NMD, konkluderte med at MI-E oppnår høyest økning i hosteluftstrøms-hastighet (PCF) sammenlignet med andre hosteforbedringsteknikker (Anderson mfl., 2005). Flere studier understøtter disse funnene både hos barn (Fauroux mfl., 2008) og voksne (Mustfa mfl., 2003; Senent mfl., 2011b)

Effekten av MI-E har blitt studert ved akutte luftveisinfeksjoner og truende respirasjonssvikt hos pasienter med NMD, og synes å bidra til kortere behandlingstid og redusere behov for respiratorbehandling (Vianello mfl., 2005; Chatwin og Simonds, 2009; Velasco Arnaiz mfl., 2011; Chen mfl., 2014).

Effekter av MI-E er i all hovedsak undersøkt på pasienter med NMD. Mange observasjonsstudier og små kasusstudier utgjør hovedtyngden av dokumentasjonen, og det er fortsatt lite evidens fra randomiserte kontrollerte studier. En Cochrane-oversikt som evaluerte MI-E til personer med NMD konkluderte på bakgrunn av 5 randomiserte kontrollerte studier, som også hadde metodologiske begrensninger, at det ikke var mulig å gi anbefalinger hverken for eller mot bruk av MI-E (Morrow mfl., 2013).

MI-E har vært testet på KOLS-pasienter, med varierende resultater. Sivasothy et al (Sivasothy mfl., 2001) brukte mekanisk insufflasjon (+ 20 cmH₂O) kombinert med manuell hostestøtte og fant at intervensjonen førte til en reduksjon i PCF. Dette ble ikke bekreftet hos Winck et al (2004) som brukte MI-E med trykk opp til ± 40 cmH₂O. I denne studien var PCF uendret, og pasientene hadde signifikant bedring av SpO₂ og dyspnø (Winck mfl., 2004). En kasusrapport har vist at MI-E gjorde det enklere å hoste opp slim for en person med bronkiektasi og en person med trakealstent (Kanda mfl., 2015). I en studie på 5 pasienter med cystisk fibrose, ble MI-E med oscillering sammenlignet med standard LFT (Morrison, 2015). Gjennomsnittlig sputumvekt økte betydelig i MI-E gruppen, og fire av fem opplevde mindre anstrengelse ved sekretmobilisering på denne måten (Morrison, 2015).

Rhodes et al (2003) brukte MI-E og vibrerende vest for å bedre respiratorisk funksjon hos slagpasienter på en intensivavdeling. Sammenlignet med tradisjonell LFT fant de at tiltaket signifikant forbedret forsert vitalkapasitet og minuttventilasjon, men resultatet er vanskelig å tolke da de har brukt en kombinert intervensjon (MI-E + vest).

En randomisert kontrollert studie gjort på en generell intensivhet fant blant annet 31% reduksjon i risiko for reintubering hos intervensjonsgruppen som brukte MI-E i tillegg til standard avvenningsprotokoll (Goncalves, M.R. mfl., 2012).

Flere studier har vist at pasienter foretrekker MI-E fremfor trachealsuging, fordi det er forbundet med mindre ubehag og har bedre effekt (Garstang mfl., 2000; Sancho mfl., 2003; Winck mfl., 2004; Fauroux mfl., 2008; Chatwin og Simonds, 2009; Senent mfl., 2011a).

MI-E kombineres ofte med manuell hostestøtte; et abdominalt trykk timet til eksufflasjonen (manually assisted cough (MAC)) (Bach, J. R., 1993; Sivasothy mfl., 2001; Chatwin og Simonds, 2009; Kim mfl., 2016).

Uønskede hendelser som en konsekvens av behandling med MI-E er sjeldne, men det er rapportert tilfeller av fatigue (Chatwin og Simonds, 2009) og pneumothorax (Suri mfl., 2008).

Hvorfor er det viktig å gjøre denne systematiske oversikten

I flere retningslinjer anbefales MI-E ved akutte luftveisinfeksjoner både til voksne og barn med NMD (McCool og Rosen, 2006; Bott mfl., 2009; Hull mfl., 2012; Strickland mfl., 2013), men vi vet ikke hvilken rolle MI-E kan ha i en generell kritisk syk populasjon. I klinikken er det økende bruk av MI-E til pasienter som ikke tidligere er diagnostisert med nevrologisk sykdom. En svensk survey (Zakrisson mfl., 2015), fagprosedyrer og retningslinjer bekrefter dette (Brautaseth, 2012; Hull mfl., 2012; Strickland mfl., 2013; Haugland mfl., 2014). I flere fagartikler beskrives forventninger om at MI-E kan være et effektivt og relevant tiltak for utvalgte grupper på intensivavdelingen (Brocki mfl., 2011; Finder, Jonathan D, 2011; Toussaint, 2011; Andersen, 2014; Deucht mfl., 2015; Rose, L., 2015).

Selv om de kliniske symptomene kan være sammenlignbare, er det forskjeller som tilsier at man ikke kan generalisere resultatet fra studier på NMD populasjonen og ICU populasjonen. Pasienter med NMD har i utgangspunktet friske lunger og problemer med sekretmobilisering skyldes primært nedsatt hostekraft (Boitano, 2006). Hos intensivpasienter er det ofte komorbiditet som reduserer mukociliær transport i tillegg, for eksempel infeksjoner og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (Esteban mfl., 2002; Nakagawa mfl., 2005). De fleste studier på MI-E til pasienter med NMD, omfatter pasienter som har fått implementert dette utstyret i en gradvis prosess med opplæring. I intensivsettingen vil pasientene være ukjent med utstyret, og det kan derfor være forskjeller som er avhengig av teknikk og tilvenning. I tillegg kommer at respons på tiltaket kan variere mellom stabil og akutt patofysiologi, og at intensivpasienter kan være sårbare for brå endringer i luftveistrykk.

I lys av de alvorlige kliniske konsekvensene som er knyttet til respiratoriske komplikasjoner, er det viktig å finne effektive metoder som kan forebygge sekretstagnasjon. Oppsummering av evidens på bruk av MI-E til en generell intensiv populasjon er ikke gjort tidligere.

Formål og forskningsspørsmål

Formålet med denne systematiske oversikten er å bestemme effektene av mekanisk insufflasjon – ekssufflasjon (MI-E) for å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos personer med akutt, kritisk sykdom, og som ikke tidligere er diagnostisert med nevro-muskulær sykdom. Et annet mål er å finne ut om behandlingen er forbundet med uønskede effekter.

Forskingsspørsmål: Hva er effekten av MI-E sammenlignet med standard behandling, for å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos pasienter i intensivheter?

METODE

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt forsøker å samle og sammenstille all tilgjengelig forskningsbasert evidens om et gitt forskningsspørsmål, for å hjelpe klinikere, forskere og andre beslutningstakere i helsetjenesten med å ta kunnskapsbaserte avgjørelser i praksis (Green mfl., 2011, 1.1.2). En systematisk oversikt sammenstiller og presenterer forskningen på en hensiktsmessig måte, og like viktig som å vurdere effekten av tiltak, er det å avdekke eventuelle uønskede hendelser og å avdekke det vi mangler kunnskap om, slik at vi ser behovet for videre forskning. Jeg mener derfor at å lage en systematisk oversikt er den beste metoden for å svare på forskningsspørsmålet mitt. For å sikre kvaliteten og at vi faktisk kan stole på resultatene i en systematisk oversikt, stilles det strenge metodiske krav til vitenskapelighet og systematikk, transparens og reproduserbarhet (Polit og Beck, 2012, s. 653). En studieprotokoll som skisserer det metodologiske rammeverket for oversikten er publisert i PROSPERO (Standal mfl., 2016). Protokollen tjener både til å gjøre oversiktsprosessen transparent og samtidig synliggjøre at dette arbeidet er i gang, og dermed hindre dobbeltarbeid ved at flere starter et arbeid på samme type problemstilling (Green og Higgins, 2008, 2.1 og 2.2). Studieprotokollen er tilgjengelig i vedlegg I.

Jeg har valgt å bruke Cochrane-håndboken (Higgins, JPT og Green, 2011), Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (2009) og Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher mfl., 2009) sine veiledere i prosessen med å lage denne systematiske oversikten.

Seleksjonskriterier

I Cochrane-håndboken anbefales det å tydeliggjøre forskningsspørsmålet ved å definere seleksjonskriteriene i en SPICO - tabell (Studiedesign, Populasjon, Intervensjon, Sammenligning (Comparison, og Utfall (Outcome)) (O'Connor D mfl., 2011, kap. 5.1.1), se Tabell 1. Kriteriene utdypes videre i det nedenforstående.

Tabell 1. Seleksjonskriterier

Kriterier for studieseleksjon		
	Inklusjon	Eksklusjon
Study design	Randomized controlled trial (RCT) Clinical controlled trial (CCT)	Observational study Case – control study Cohort study Descriptive studies
Population	Adult or children all ages admitted to a high intensity care unit for medical, surgical or trauma diagnosis Mechanically ventilated or spontaneously breathing With respiratory complications, or at risk for respiratory complications or impaired airway clearance or Weaning from ventilator	Studies targeting populations with chronic neuromuscular disease Studies in home settings and primary care
Intervention	Mechanical insufflation-exsufflation device in any mode: Mechanical insufflation alone Mechanical exsufflation alone Mechanical in-exsufflation in combination Delivered using a mask, mouthpiece or endo- / tracheal tube Pressure settings $\pm 15 -70$ cmH ₂ O MI-E in combination with a manually assisted cough	
Comparison	Standard treatment Oxygen Chest physiotherapy Manual cough augmentation techniques Tracheal suctioning Non-invasive ventilation (NIV, NPPV, IPPV etc.) No treatment	
Outcome	Intubation Pulmonary complications Successful extubation Duration of mechanical ventilation Duration of ICU stay Duration of hospital stay Patient reported outcomes (symptoms / quality of life) Adverse events Others	

Det er flere forskjellige studiedesign som måler effekt av behandling, men jeg har valgt å inkludere kun randomiserte kontrollerte studier (RCT) eller ikke-randomiserte studier med

kontrollgruppe (CCT). Styrkene til RCT er det eksperimentelle designet der forskeren manipulerer noen av deltakerne med en intervensjon og sammenligner utfallene med en kontrollgruppe som ikke får denne intervensjonen. Et viktig element er også at deltagerne i eksperimentet er tilfeldig fordelt til intervensjon- og kontrollgruppene. Slik sikres at bakgrunnsvariablene, eller såkalte konfunderende faktorer, er mest mulig lik i gruppene, og man er nærmeste mulig det kontrafaktiske ideal (Polit og Beck, 2012, p. 203). Meta-analyser basert på RCT ansees for å være på topp i evidenshierarkiet (Polit og Beck, 2012, s.654). En klinisk kontrollert studie (CCT) ligner i prinsippet et RCT-design med deltakere i intervensjons- og kontrollgrupper, bortsett fra at det ikke er benyttet en korrekt randomiseringsprosedyre (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, s., s.11). CCT er mer utsatt for systematiske feil, og må derfor tolkes med mer forsiktighet (Reeves mfl., 2011, kap.13). RCT er mindre egnet til å fange opp sjeldne hendelser eller langtidseffekter. Cochrane-håndboken anbefaler å inkludere kohortstudier, case-kontroll og case-rapporter for å utforske uønskede hendelser (Loke mfl., 2011, kap.14.4). På grunn av begrenset tid har jeg valgt å ekskludere disse designene.

Populasjon

I denne SO inkluderer jeg pasienter i alle aldre som er innlagt i medisinske-, kirurgiske- eller traume- intensivavdelinger. De kan behandles for respiratoriske komplikasjoner, truende respiratoriske komplikasjoner, svekket evne til sekretmobilisering eller avvenning fra respirator. Både respiratorpasienter og selvpustende pasienter inkluderes.

Jeg har ekskludert studier som kun evaluerer MI-E til pasienter med kronisk nevrologisk sykdom, studier i hjemmemiljø og primærhelsetjenesten, fordi det allerede eksisterer en oversikt om effekt av MI-E til denne populasjonen (Morrow mfl., 2013).

Intervensjon

Studier der MI-E brukes for å forebygge respiratoriske komplikasjoner i en intensivsetting blir inkludert.

- Innstillinger: Det eksisterer ingen gullstandard for ideelle trykk, frekvenser eller innstillinger av hostemaskinens mekaniske insufflasjon og eksufflasjon (Toussaint, 2011). Derfor valgte jeg å ikke ekskludere studier på bakgrunn av MI-E innstillinger. Både studier med bruk av kun insufflasjon, kun eksufflasjon eller kombinert insufflasjon-eksufflasjon kan inkluderes. In-eksufflasjoner med alle typer leveringstrykk, tidsinnstillinger og frekvenser inkluderes.

- Grensesnitt: MI-E kan leveres via ansiktsmaske, munnstykke, endo- eller trachealtube.
- Manuell hostestøtte (MAC): MI-E kombineres ofte med MAC, så studier med denne terapikombinasjon inkluderes.
- Standard behandling: Studier der standard behandling gis i tillegg til MI-E inkluderes når det tydelig går frem at kontrollgruppen får samme behandling.

Sammenligning

Sammenligningen som inkluderes i oversikten er standard behandling. Standard behandling er ofte en «pakke» med tiltak som består av for eksempel ekstra oksygen, non-invasiv ventilasjon (NIV, CPAP), lungefysioterapi (airway clearance techniques) og trachealsuging.

Utfallsmål

Systematiske oversikter bør inkludere utfall som er meningsfulle for pasienter, klinikere og beslutningstakere (O'Connor D mfl., 2011, 5.4.1). For å bestemme hvilke utfallsmål jeg skulle ha med i oversikten, har jeg brukt både egne vurderinger og har sett på hva andre har målt i oversikter med lignende tematikk (O'Connor D mfl., 2011, 5.4.1). Ved valg av utfallsmål har jeg lagt vekt på at de er klinisk meningsfulle for pasientene. Oversikt over kartlegging av utfallsmåling finnes i Vedlegg II.

Primære utfallsmål

Jeg har valgt intubasjon som primærutfall fordi respiratorbehandling er en selvstendig faktor som øker morbiditet og mortalitet hos den kritisk syke, respiratorbehandling er arbeidsintensivt for helsepersonell og svært kostbart (Wunsch mfl., 2013). I denne oversikten har jeg definert intubasjon som akutt respirasjonssvikt med behov for invasiv mekanisk ventilasjon (IMV). Beslutningen om å intubere tas av behandlende lege på bakgrunn av kliniske vurderinger som omfatter både subjektive og objektive symptomer (Courey mfl., 2017). Subjektive symptomer kan være dyspné, nedsatt bevissthet eller nedsatt evne til sekretmobilisering og objektive symptomer kan være lungefunksjons- og blodgassmålinger over- eller under gitte verdier (Courey mfl., 2017, fig.2). Intubasjon vil analyseres som et dikotomt utfallsmål (ja/nei) i en gitt tidsperiode og måles i antall og prosent.

Sekundære utfallsmål

Vanlige lungekomplikasjoner som atelektase og pneumoni er viktige utfallsmål som øker sykdomsbelastning, kan føre til lengre liggetid i sykehus og økte kostnader (Miskovic og Lumb, 2017). Definisjonen av lungekomplikasjoner vil rapporteres i samsvar med det som er gjort i studiene. Ofte vil det være røntgen thorax som verifiserer atelektase og

mikrobiologiske prøver som påviser pneumoni. Vellykket ekstubering er et annet viktig utfall fordi mislykket ekstubering ytterligere øker risikoen for sykkelighet og død (Epstein mfl., 1997). Andre sekundærutfall jeg har valgt å inkludere i oversikten er varighet av IMV (døgn), varighet av ICU opphold (døgn) og varighet opphold på sykehus (døgn), som alle er indirekte mål på sykkelighet, og direkte mål på personlige påkjenninger, ressursbruk og økte kostnader. Utfallet pasientrapporterte utfall; her tenkte jeg at studiene kanskje rapporterte subjektive observasjoner som grad av hoste, dyspné eller annet ubehag, som ellers ikke ble direkte målt. Eller det kunne være at en har brukt et validert instrument for å måle livskvalitet. Et siste viktig utfallsmål er uønskede hendelser som konsekvens av intervensjonen (antall hendelser). I Cochrane-håndboken anbefales det å forhåndsdefinere hvilke uønskede hendelser som skal rapporteres (O'Connor D mfl., 2011, 5.4.3). Fordi jeg ikke var sikker på hva jeg ville finne i studiene har jeg ikke gjort dette.

Eksklusjonskriterier

Jeg har valgt å ekskludere peak expiratory cough flow (PCF) som utfallsmål. Flere av studiene som er gjort på pasienter med nevromuskulær sykdom har PCF som primærutfallsmål (Anderson mfl., 2005). Hvis det klinisk viktige utfallet er å unngå lungeinfeksjon eller varighet av sykehusopphold, vil PCF være et såkalt surrogatmål på den måten at PCF indikerer graden av hostekraft, men det sier ikke noe om det faktisk har en klinisk effekt på infeksjon eller hospitalisering (O'Connor D mfl., 2011, 5.4.1).

Informasjonskilder og litteratursøk

Bibliografiske databaser

For å finne studier til oversikten har jeg gjort systematiske søk i seks bibliografiske databaser. Etter anbefalinger i Cochrane-håndboken (Lefebvre mfl., 2011, 6.2) valgte jeg fagspesifikke databaser i tillegg til de store medisinske databasene. En nærmere presentasjon av databasene finnes i Vedlegg III. Alle databasene ble søkt fra sin begynnelse. Søk ble gjennomført 24.mai 2016:

- The Cochrane Library (Wiley) (Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2016)
- MEDLINE (Ovid) <1946 til 24.mai 2016>
- EMBASE (Ovid) <1974 til 2016 mai 23>
- AMED (Ovid) <1985 til mai 2016>
- CINAHL(EBSCOhost) <1981 til mai 2016>

- PEDro (the Physiotherapy Evidence Database) (siste oppdatering 2. Mai 2016).

Cochrane-håndboken anbefaler i tillegg å søke i emnespesifikk Review-gruppe (Cochrane Specialized Register) (Lefebvre mfl., 2011, 6.3.2.4), men verken Airways group, Anaesthetic and Critical Care group eller Respiratory Infections group er spesifikke for mitt tema. Jeg gjorde prøvesøk i disse, men fant svært lite relevant. Fordi den ene ikke var mer relevant enn den andre tenkte jeg at jeg enten måtte søke i alle gruppene, eller ingen, og valgte det siste.

Andre ressurser

Fordi ikke alle referanser er registrert i bibliografiske databaser, bør det alltid søkes i andre kilder i tillegg (Lefebvre mfl., 2011, 6.1.1.2). For å identifisere upubliserte og pågående studier gjorde jeg søk i databasene:

- Open Grey (System for Information on Grey Literature in Europe) (Open Grey, 2016)
- ICTRP Search Portal (World Health Organization (WHO), 2016)
- ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov, 2016).

Jeg gjorde siteringssøk i Web of Science (Clarivate Analytics, 2016) på inkluderte studier og relevante SO. I tillegg har jeg kontaktet kolleger, fagnettverk (Faggruppene for hjerte- og lungefysioterapi i Norge, Sverige og Danmark, Association for Chartered Physiotherapists in Respiratory Care (ACPRC), International Confederation of Cardiorespiratory Physical Therapists) og Philips Respironics. Brev med spørsmål om de kjenner til eksisterende eller pågående studier ble sendt på e-post. Eksempler på brev finnes i Vedlegg IV.

Hånd søking i relevante journaler kan være spesielt viktig for å identifisere eldre referanser, da indekseringen i databaser var dårligere før 1991 (Lefebvre mfl., 2011, 6.2.2.1). I tillegg til at hånd søk er svært tidskrevende, kommer at hostemaskinen ikke ble lansert kommersielt før i 1993. Jeg har derfor valgt å ikke bruke tid på hånd søk.

Det er også anbefalt å gå gjennom referanselistene til relevante oversikter, retningslinjer og enkeltstudier (Lefebvre mfl., 2011, 6.2.2.1 og 6.2.2.5). Under screening for inklusjon sorterte jeg slike referanser som jeg senere har gjennomgått.

Søkestrategi

Elektroniske søkestrategier i bibliografiske databaser bygges vanligvis opp av tekstord, emneord og synonymer fra PICOS-rammeverket, oftest basert på populasjon og intervensjonen av interesse, samt studiedesign (Lefebvre mfl., 2011, 6.4.2). I søkestrategien til denne systematiske oversikten har jeg kun brukt tekstord som beskriver intervensjonen - det

mekaniske hostehjelpemiddelet. Beslutningen om å gjøre det slik ble tatt i samråd med bibliotekar og veiledere og utdypes mer i diskusjonsdelen.

Den mekaniske hostemaskinen som er mest kjent og benyttet i Norge er Philips Respironics sin CoughAssist (Toussaint, 2011; Philips Respironics, 2017). Under innledende søk kom jeg over en liste over ulike hostemaskiner. Jeg valgte da å søke på de enkelte produktnavn i alle databasene jeg har valgt, for å se om produktnavn i seg selv ga relevante treff. På denne bakgrunnen ble «CoughAssist» og «Nippy Clearway» inkludert i endelig søkestrategi.

Resultat av orienterende søk på produktnavn presenteres i Vedlegg V. For å finne flest mulig ord og synonymer som var relevante å inkludere i søkestrategien kartla jeg ord som ble brukt i tittel, sammendrag og indeksering av relevante SO og artikler om mekanisk insufflasjon-ekssufflasjon. Ulike søkeord og kombinasjoner av hostestøtte, mekanisk hoste og produsentnavn er tatt med for å dekke intervensjonen bredest mulig. Ordene ble trunkert (*) på ordstammen for å fange opp varianter i stavemåte og en- og flertallsendinger. Jeg brukte .mp i stedet for .tw på endingen av ordene i MEDLINE-søket, for det søker litt bredere enn i tittel og sammendrag, og resulterte i noen flere treff totalt. Nærhetsoperatorene NEAR og ADJ ble brukt for å øke sensitiviteten der ord kunne forventes å stå tett sammen. Til slutt ble alle søkeordene kombinert ved å bruke den boolske operatoren OR. Jeg har ikke lagt andre begrensninger i søkestrategien verken på studiedesign, årstall eller språk.

Søkestrategien ble først utarbeidet for MEDLINE databasen, videreutviklet sammen med forskningsbibliotekar og fagfellevurdert med bruk av PRESS retningslinjen (McGowan mfl., 2010), deretter tilpasset de andre databasene. For komplette søkestrategier, se Vedlegg VI.

Datainnsamling og analyse

Håndtering av data

Resultatet av det elektroniske litteratursøket ble importert til referansehåndteringsverktøyet EndNote (Thomson Reuters, 2014), og deretter eksportert til screeningverktøyet Covidence (Veritas Health Innovation, 2015). I Covidence legges valgbare kriteriene inn slik at de er tilgjengelige sammen med referansene under screeningen. To personer kan arbeide parallelt «online», og det er full oversikt over hvor mange referanser hver enkelt er ferdig med, og eventuelle «konflikter».

Hvis relevante artikler på annet språk enn skandinavisk og engelsk ble funnet, ville de bli forsøkt oversatt.

Utvelgelsesprosess

Valg av hvilke studier og data som skal inkluderes i en SO er avgjørende for de endelige konklusjonene i oversikten, og det er derfor anbefalt at to personer uavhengige av hverandre er med i utvelgelsesprosessene (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, 7.2.4).

Jeg og en medstudent (GD) selekterte studiene, uavhengig av hverandre, i en to trinns prosess. I første trinn leste vi tittel og sammendrag på alle referansene fra litteratursøkene, etter at duplikater var fjernet. Der vi var usikre, valgte vi å være «overinkluderende» og tok med referansen til neste trinn, der vi gikk gjennom artiklene med lesing av fulltekst (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, kap. 7.2.3). I en studie gjorde mangelfulle opplysninger at det var vanskelig å avgjøre om den fylte inklusjonskriteriene eller ikke. I det tilfellet ble forfatteren kontaktet (Rhodes, J.D. mfl., 2003). E-postkorrespondansen presenteres i Vedlegg VII.

Uenigheter ble løst ved diskusjon, eller ved å konsultere en tredje person (veileder).

Valgbarhets-kriteriene ble pilotert på de 20 første treffene fra søket i MEDLINE og viste seg å gi nyttige avklaringer. Blant annet bestemte vi at bare studier på pasienter med kronisk nevro-muskulær sykdom skulle ekskluderes, og for eksempel akutt oppstått tverrsnittskade kunne inkluderes. Vi diskuterte også om insufflasjon gitt manuelt, for eksempel med Lærdalsbag kvalifiserte for inklusjon, men avklarte at kun intervensjoner gitt med MI-E-maskin skal inkluderes.

Datauttrekk

I datauttrekk har vi igjen vært to personer som uavhengig av hverandre har trukket ut data, slik det blir anbefalt i Cochrane-håndboken (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, 7.6.2). For datauttrekk ble det utarbeidet et eget skjema. Skjemaet omfatter blant annet informasjon om studiesetting (populasjon og deltaker demografi), baseline karakteristika (beskrivelse av forhold rundt intervensjon og kontroll), metodologi (rekruttering og deltaker gjennomføring / -frfall), utfall og tidsaspekter ved måling og risiko for systematiske feil.

Et godt og intuitivt dataekstraksjonsskjema er viktig blant annet for unngå å bruke tid på å hente irrelevante opplysninger (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, s.29). Skjemaet bør gjengi en rekke data om selve forsøket, i tillegg til hovedkonklusjonene slik det rapporteres av studieforfatterne (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, kap. 7.3.1 og 7.3.7). I utformingen av skjemaet brukte jeg initialt også andres arbeid som inspirasjon, eksempelvis protokollen til Rose et al (2015).

Pilotering av skjemaet viste seg å være svært nyttig, da både medleseren og jeg skulle forstå hverandres skjema og presisere uklarheter (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, s.29). I prosessen bidro vi konstruktivt også til å «bygge ut» hverandres skjema med viktige punkter. Vi brukte også tid på å gjøre skjemaene våre likere med hensyn til layout, da vi tenkte at det ville lette arbeidet med hverandres datauttrekk senere.

Forskningsspørsmålet har vært bestemmende for dataene jeg har søkt (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, kap.7.5.1). Rubrikker for karakteristika ved deltakere og intervensjonen ble nøye utformet, da disse dataene er viktige for videre analyser, blant annet utforskning av heterogenitet (Deeks mfl., 2011, 9.1.6). Det som særlig tok tid var arbeidet med utforming av rubrikker for utfall; utfalls målemetoder, tidsaspekt, måleenhet, om det var primær- eller sekundærutfall i studien. Cochrane-håndboken anbefaler at bare de utfallene som er av interesse for den systematiske oversikten beskrives i detalj og rapporteres med resultat (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, kap. 7.3.6). Det førte blant annet til at skjemaet er utformet slik at utfallene i primærstudier som ikke er av spesiell interesse for oversikten kun listes opp på slutten av skjemaet. Etter flere omganger med pilotering endte datauttrekksskjemaet på versjon 11. Datauttrekksskjema finnes i Vedlegg VIII.

Artikler på andre språk enn engelsk og skandinavisk vil bli oversatt.

Kritisk vurdering / risiko for systematiske feil

Når man trekker konklusjoner i en systematisk oversikt, gjør man det på bakgrunn av inkluderte studier, og da er det avgjørende i hvor stor grad vi stoler på resultatene i studiene. Derfor må metodisk kvalitet i primærstudiene vurderes. Vi har satt en standard for den metodiske kvaliteten ved å velge studiedesignet RCT og CCT for inklusjon. Men likevel kan gjennomføringen av studien gjøre den utsatt for systematiske feil, også kalt skjevheter eller bias, på en måte som kan påvirke effektestimaten (Herbert mfl., 2012, s. 80). Vurdering av kvalitet og risiko for skjevheter bør gjøres på en standardisert måte på alle inkluderte studier, og det finnes mange ulike skalaer og sjekklister til dette formålet. Centre for Reviews and Dissemination (2009, s.43) fraråder å bruke skalaer som gir en samlet poengscore, da en slik score sier lite om retningen på skjevheten.

Jeg har valgt å bruke Cochranes «Risk of Bias tool», som er et evidensbasert verktøy bygd opp rundt sju domener spesielt utsatt for skjevheter i RCT (Higgins, JPT mfl., 2011, 8.4). Vurderingen for hvert domene settes til høy, uklar eller lav risiko for bias, og støttes av beskrivende tekst og eventuelt sitater fra studien (Higgins, JPT mfl., 2011, kap.8.5.3).

Beslutningsgrunnlag og bedømming av risiko for systematiske feil gjøres transparent for lesere, og kan presenteres på en oversiktlig måte på ved hjelp av en Cochrane Risk of Bias - tabell, se eksempel i Vedlegg IX. En utdypning av innholdet i de sju domene presenteres i det videre:

Tilfeldig fordeling til grupper

For å sikre at deltakerne i et klinisk eksperiment har de samme prognostiske faktorer i både intervensjons- og kontrollgruppen, må en ha systemer for tilfeldig (random) fordeling til gruppene. Det viser seg at studier uten strenge krav til tilfeldig fordeling oppnår større effekter enn de som er adekvat randomisert (Higgins, JPT mfl., 2011, kap.8.9). Tilfeldig fordeling sikres best gjennom en prosess basert på tilfeldigheter, for eksempel ved bruk av dataprogram som genererer tilfeldige tall (Higgins, JPT mfl., 2011, tabell 8.5.d).

Skjult fordeling til grupper

I tillegg til at fordeling til gruppene skal skje ved tilfeldig trekking, må det også sikres at fordelingen er skjult for deltakere og personell. Dette fordi kunnskap om hva som er neste allokering, kan påvirke hvem og i hvilken rekkefølge man velger å innrulle deltakere, noe som vil kunne gi en systematisk skjev fordeling til gruppene (Higgins, JPT mfl., 2011, kap. 8.10)

Blinding av deltakere og personell

Å være «blindet» vil si at man, enten som deltaker eller helsepersonell, ikke har kunnskap om hvilken gruppe man er fordelt til. Blinding er viktig av flere grunner, for kunnskap om hvilken gruppe man er fordelt til kan ha direkte påvirkning av utfallet i eksperimentet. En deltaker i kontrollgruppe kan for eksempel ha lavere forventninger til resultatet. Helsepersonell kan bevisst eller ubevisst gi ulik oppmerksomhet eller tilleggsbehandling på grunn av kunnskap om gruppetilhørighet. Effektestimater i studier uten korrekt blinding viser seg å være større enn i blindete studier, både når det gjelder objektive og subjektive utfallsmål (Higgins, JPT mfl., 2011, kap. 8.11).

Blinding av utfallsmåler

Utfallsmåling er et domene der kunnskap om gruppetilhørighet kan påvirke resultater. Spesielt måling av subjektive utfall har risiko for systematiske feil, men også mer objektive målemetoder (Higgins, JPT mfl., 2011, kap. 8.12). Vi har på forhånd vurdert at blinding av utfallsmåler er spesielt viktig for å unngå feil.

Ufullstendige utfallsdata

Når pasienter trekker seg fra studiet, blir ekskludert eller data av andre grunner ikke er tilgjengelig kan det observerte effekt estimatet bli skjevt. I slike tilfeller er det anbefalt å bruke en intention-to-treat analyse, der prinsippet er «å beholde» deltakerne i den gruppen de ble randomisert til, gjøre antakelser og beregninger av de manglende verdiene, og slik inkludere alle deltakerne i analysene (Higgins, JPT mfl., 2011, kap. 8.13).

Rapporterings skjevhet

En viktig årsak til at man må være varsom med å trekke bastante konklusjoner i for eksempel systematiske oversikter, er kunnskapen om at statistisk signifikante resultater oftere blir publisert, enn de med ikke signifikante resultater (Higgins, JPT mfl., 2011, kap.8.14.1). Det er vist at selektiv rapportering skjer både i enkeltstudier, altså at resultater som ikke er signifikante eller vurderes «klinisk uviktig» ikke rapporteres, og mellom studier, altså at klinisk signifikante artikler lettere blir antatt i tidsskrifter. I-studiet rapportering kan sjekkes ved å sammenligne studieprotokollen med målte utfall i artikkelen, hvis ikke protokoll er tilgjengelig må man lese metodedelen nøye og sammenholde utfall som er oppgitt i metodedelen med resultatene (Higgins, JPT mfl., 2011, kap.8.14.2).

Andre skjevheter

Andre forhold som kan føre til skjevheter enn de som er dekket av de foregående domene skal også gjøres rede for. Det kan blant annet være utfordringer ved spesielle typer forskningsdesign som ikke-randomiserte eller cross-over design, base-lineforskjeller eller spørsmål om administrasjon av intervensjon eller tilleggsbehandling (Higgins, JPT mfl., 2011, kap. 8.15).

Risikoen for skjevhet (feil) bør vurderes for hvert utfall, heller enn for hele studiet samlet, og vurderingen skal reflektere hvor alvorlig skjevhet den kan representere, ikke bare at det er risiko for bias tilstede (Higgins, JPT mfl., 2011, 8.7).

For å gi en generell vurdering av risikoen for systematiske feil (RoB) for et utfall i en studie, følger vi anbefalingene i Cochrane-håndboken. For en vurdering som lav RoB må alle domener være skåret som lav RoB. En vurdering som uklar RoB vil si at en eller flere viktige domener er skåret som uklar RoB. En vurdering som høy RoB gis hvis en eller flere viktige domener blir skåret som høy RoB (Higgins, JPT mfl., 2011, 8.7.a)

Datasyntese og analysemetode

To personer (ARS og GD) vil uavhengig av hverandre trekke ut effektestimater fra enkeltstudiene, for å sikre at riktige tall blir brukt i analysene. Jeg vil bruke dataprogrammet

Review Manager til å utføre statistiske analyser (Review Manager (RevMan), 2014), og har søkt råd hos en statistiker for å få hjelp til å vurdere hvilke analyser som kan være hensiktsmessig å gjøre. I ett av de inkluderte studiene brukte jeg primærutfallet reintubasjon for å beregne vellykket ekstubering (Goncalves, M.R. mfl., 2012). Datasyntese vil si å samle, kombinere og summere funn fra de inkluderte studiene i den systematiske oversikten, slik at vi kan trekke konklusjoner vi kan stole på (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, 1.3.5). I artikkelens resultatdel vil vi gjøre beskrivende oppsummeringer av karakteristika og funn i de inkluderte studiene, både i tekst og tabellform, slik det er foreslått i CRD's veiledning (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, 1.3.5). Videre analyse av effekter kan gjøres narrativt (beskrivende) eller statistisk.

Meta-analyse

Dersom vi får nok og egnede data vil vi gjøre meta-analyse på de inkluderte studiene. Meta-analyse er en statistisk analysemetode som ved å slå sammen resultater i to eller flere studier, på en objektiv måte kan fastslå sammenhenger og effektstørrelser på en måte som øker tilliten til resultatene (Deeks mfl., 2011, kap.9; Polit og Beck, 2012, s. 654). I en meta-analyse kan vi påvise effekter som enkeltstudiene er for små til å fastslå individuelt, presisjonen av effektestimater øker når flere studier legges til grunn, og vi kan finne konsistens mellom ulike studier (Deeks mfl., 2011, kap.9.1.3).

Vi vil gjøre meta-analyser på parvise sammenligninger for MI-E versus standard behandling eller MI-E versus passiv kontroll, for hvert utfall. Utfallsmålene intubasjon, lungekomplikasjon, vellykket ekstubering, pasientrapporterte symptomer og uønskede hendelser telles som antall hendelser (ja/nei) og analyseres som dikotome data. Jeg velger å presentere effektmål for dikotome data som risk ratio (RR) med tilhørende konfidensintervaller (KI). RR er sammenligning av sannsynligheten for en hendelse i intervensjonsgruppen med sannsynligheten for hendelsen i kontrollgruppen, og kan være et lettere begrep å forstå enn odds ratio (Deeks mfl., 2011, 9.2.2.2). Utfallsmålene varighet av IMV, varighet av intensivopphold, varighet av sykehusopphold og QoL blir analysert som kontinuerlige data og presenteres som gjennomsnittsforskjeller eller standardiserte gjennomsnittsforskjeller med tilhørende KI (Deeks mfl., 2011, 9.2.3). Vi tror at studiene vi finner vil være heterogene, og at beregningene derfor bør gjøres som «random-effects» analyser (Deeks mfl., 2011, 9.4.4). Det er viktig å få klarlagt om det er metodologiske og / eller kliniske forskjeller mellom studiene som er årsak til heterogenitet, slik at dette kan tas med i tolkning av resultatene (Centre for Reviews and Dissemination, 2009). En rask måte å

få en ide om det finnes heterogenitet i studiene, er å se på forest-plotet. Dårlig overlapp mellom konfidensintervallene indikerer variasjon og kan utforskes videre med en χ^2 (Chi-square) test som definerer heterogenitet basert på p-verdi. I tillegg beregnes ofte I^2 , som kvantifiserer hvor mye heterogenitet der er på en skala fra 0-100% (Israel og Richter, 2011). Selv om statistiske teser viser lite heterogenitet, kan det være viktige kliniske forskjeller mellom studiene som gjør at resultatene ikke bør slås sammen. Subgruppeanalyse kan være en måte å utforske heterogenitet på, og i denne oversikten kunne det være aktuelt å gjøre slik analyse på eksempelvis studier med barn eller type komorbiditet, avhengig av hvilke studier vi fant.

For at en meta-analyse skal være hensiktsmessig, må studiene som slås sammen være like nok med hensyn til studiedesign, populasjon, intervensjon og utfallet som man søker å kartlegge (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, kap.1.3.5; Polit og Beck, 2012, s.655). Hvis vi bare har noen få studier, eller studiene er utsatt for omfattende systematiske feil, eller resultatene er svært motstridende, så er det heller ikke fornuftig å slå sammen resultatene på den måten (Polit og Beck, 2012, s.655).

Narrativ syntese

Alternativet til meta-analyse er en beskrivende syntese av forholdet mellom inkluderte studier og vurdering av hvor robust evidensen er samlet. Narrative synteser er mer subjektive enn meta-analyser, og dermed mer utsatt for skjevheter. «CRD's guidance for undertaking reviews in health care» skisserer et forslag til rammeverk for å sikre en systematisk og transparent gjennomføring av narrativ syntese. Dette rammeverket består av fire elementer (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, 1.3.1.5):

Utvikle en teori om hvordan intervensjonen virker: rammeverket anbefaler å utvikle en teori om hvordan intervensjonen virker hvis det er snakk om komplekse intervensjoner. Ved en singel intervensjon vil virkningsmekanismen ofte være kjent, og det er mindre behov for å utforske sammenhengene.

Utvikle en foreløpig hypotese basert på funnene i inkluderte studier; funn fra inkluderte studier skal settes sammen, organiseres og beskrives, gjerne med angivelse av retning og størrelse på effekter.

Utforske forhold i og mellom studiene; dette elementet handler om å utforske heterogenitet gjennom å kartlegge karakteristika i og mellom studiene.

Vurdere hvor robust syntesen fremstår; Analysen av forhold som beskrevet over skal lede til en samlet vurdering av styrken på dokumentasjonen. Den avhenger både av kvaliteten og kvantiteten på dokumentasjonsgrunnlaget, og av måten vi har gjennomført syntesen.

Narrativ syntese er en iterativ prosess der man beveger seg frem og tilbake mellom de ulike elementene underveis. Narrative og statistiske analyser utelukker ikke hverandre, så selv om en narrativ analyse blir valgt, kan det være nyttig å gjøre noen statistiske beregninger for hvert studie (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, 1.3.5).

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

For å vurdere kvaliteten på den samlede dokumentasjonen vil jeg bruke Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation - metoden (GRADE) (Guyatt mfl., 2011). Ved hjelp av GRADE vurderes tilliten vi har til effektestimaterne gjennom systematiske og eksplisitte vurderinger av kvaliteten på dokumentasjonen og styrken på anbefalingene (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2015). Vurdering av styrken på anbefalingene gjøres fortrinnsvis i utarbeiding av retningslinjer (Guyatt mfl., 2011), så i denne oversikten vil jeg kun vurdere kvaliteten på dokumentasjonen. Det utvikles en evidensprofil for den samlede dokumentasjonen for hvert utfall, som tydelig viser hvilke vurderinger som er utført (Schünemann HJ mfl., 2011). I utgangspunktet regnes randomiserte kontrollerte studier til å være høy kvalitet, mens observasjonsstudier starter som lav kvalitet. Så vurderes fem kriterier som kan føre til nedgradering og 3 kriterier som kan gi oppgradering av kvaliteten (Guyatt mfl., 2011). Den samlede dokumentasjonen karakteriseres til slutt som å ha høy kvalitet, middels-, lav- eller svært lav kvalitet. Kriteriene for ned- og oppgraderinger presenteres i Tabell 2.

Tabell 2. GRADE kriterier for ned- og oppgraderinger av kvalitet

GRADE kriterier for ned- og oppgradering av kvalitet.			
Studiedesign	Kvalitet på evidens	Lavere hvis	Høyere hvis
Randomisert kontrollert studie	Høy	Risiko for skjevheter -1 alvorlig -2 svært alvorlig	Sterke sammenhenger +1 sterke +2 svært sterke
	Moderat	Inkonsistens -1 alvorlig -2 svært alvorlig	Dose-respons-effekt +1 påviselig effekt
Observasjonsstudie	Lav	Indirekthet -1 alvorlig -2 svært alvorlig	Alle plausible forvekslingsfaktorer +1 vil redusere effekten +1 vil antyde en falsk effekt når resultatene ikke viser effekt
	Svært lav	Impresisjon -1 alvorlig -2 svært alvorlig	

		Publikasjonsskjevhet -1 sannsynlig -2 svært sannsynlig	
--	--	--	--

Hentet og oversatt fra: Guyatt et al (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables.

RESULTAT

I dette kapittelet presenteres hovedsakelig resultat og kommentarer som det ikke var plass til i vedlagte artikkel, men noe overlapp vil forekomme.

Seleksjon av studier

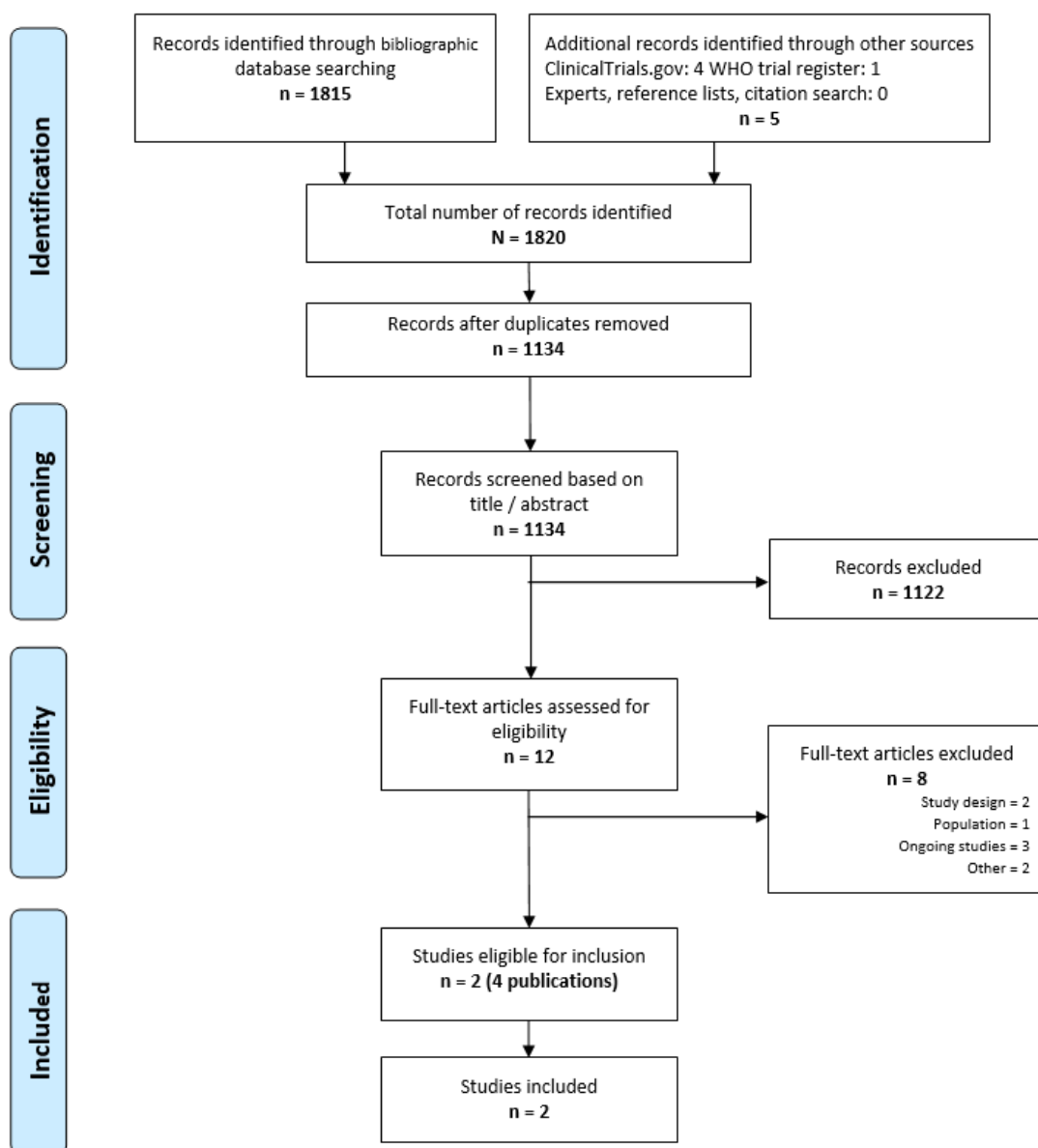
Søk i databaser og andre kilder resulterte i totalt 1820 referanser. Resultatet av det systematiske, elektroniske litteratursøket var 1815 referanser. Søk i grå litteratur, referanselister og kontakt med fagnettverk ga ingen nye treff, men i studieregistreringsdatabaser kom 5 nye referanser opp. 803 duplikater ble fjernet automatisk i EndNote, men fortsatt var det mange referanser som så like ut. Etter å ha konferert med en forskningsbibliotekar gjorde jeg en manuell gjennomgang og fjernet ytterligere 203 duplikater. Referansene som ble fjernet var åpenbare duplikater med for eksempel feil årstall (mange var listet med sidenummer fra tidsskriftet istedenfor årstall for publisering) eller ulik staving av forfatternavn, for eksempel to forbokstaver istedenfor en (alt annet var likt). Ved sletting beholdt jeg den mest fullstendige referansen. De referansene som hadde samme forfattere og samme tittel, men forskjellige årstall eller tidsskrift lot jeg stå urørt, for å unngå å fjerne referanser som kunne ha unikt innhold (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011). Totalt 1134 referanser ble inkludert for screening på tittel og sammendrag. 1122 av disse møtte åpenbart ikke inklusjonskriteriene og ble ekskludert, mens 12 referanser ble hentet for fulltekst lesing.

Fra fulltekstlesingen ble 8 referanser ekskludert fordi de enten hadde feil studiedesign (Rhodes, J.D. mfl., 2003; Saski mfl., 2005), feil populasjon (Sivasothy mfl., 2001), de var pågående studier (Verhulst, 2012; Wibart, 2013; Forgiarini Junior, 2015) eller de var ikke studier (Toussaint, 2011; McKim og Rose, 2015). Karakteristika av ekskluderte studier finnes i Vedlegg X.

To studier ble inkludert i oversikten (Goncalves, M.R. mfl., 2012; Ahangarzade Rezai mfl., 2014). Flytskjema for studieseleksjon finnes i Figur 1.

En av de inkluderte studiene var representert med to forskjellige referanser i tillegg til artikkelen (Goncalves, M.R. mfl., 2012); en studieprotokoll (Goncalves, 2011) og en konferansepublikasjon (Goncalves, M. mfl., 2009), men bidro ikke med nye data i forhold til

originalartikkelen. Den andre studien hadde engelsk sammendrag, men fulltekst var tilgjengelig kun på persisk (Ahangarzade Rezai mfl., 2014). Forfatterne av den persiske studien (Ahangarzade Rezai mfl., 2014) ble forsøkt kontaktet på oppgitt e-postadresse, men gjentatte henvendelser til to av forfatterne ble dessverre ikke besvart. Artikkelen ble oversatt og data hentet ut i samarbeid med en tospråklig forsker ved Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet. Ved hjelp av e-postkorrespondanse og telefonsamtaler gikk vi systematisk gjennom datauttrekksskjemaet og hentet ut tilgjengelige data. Datauttrekk foregikk i perioden 31.8.-19.9.2016. Referat fra oversetting av artikkel finnes i Vedlegg XI.



Figur 1. Flytskjema for studieseleksjon

Karakteristika av inkluderte studier

Karakteristika av de inkluderte studiene finnes i Vedlegg XII (Ahangarzade Rezai mfl., 2014) og XIII (Goncalves, M.R. mfl., 2012).

Studiedesign og kontekst

De to randomiserte kontrollerte studiene i denne oversikten ble utført på høyspesialiserte sykehusavdelinger, og inkluderte henholdsvis 75 (Goncalves, M.R. mfl., 2012) og 60 deltakere (Ahangarzade Rezai mfl., 2014).

Deltakere

Vi fant ingen studier med barn, så bare voksne pasienter er inkludert. Gonçaves et al (2012) undersøkte effekten av MI-E for å hindre respirasjonssvikt etter ekstubering i en blandet intensivpopulasjon. Deltakerne var diagnostisert med KOLS, pneumoni, postoperativ respirasjonssvikt, akutt lungeskade, thorax-traume, sepsis og hjertestans. Ahangarzade Rezai et al (2014) brukte MI-E for å forebygge respiratoriske komplikasjoner etter thoraxkirurgi, og i denne studien har vi ingen opplysninger om grunnsykdom eller årsak for operasjon.

Intervensjon

I ekstuberingsstudien er intervensjonen MI-E kombinert med manuell hostestøtte (Goncalves, M.R. mfl., 2012). I dette studiet får pasientene én behandling med MI-E på endotrachealtuben umiddelbart før ekstubasjon, og deretter MI-E på maske tre ganger daglig i 48 timer. En behandlingssekvens beskrives som tre serier med åtte in-ekshalasjonssykluser i hver. Inn- og ekshalasjonstrykket er $+ / - 40$ cmH₂O (Goncalves, M.R. mfl., 2012). Både intervensjons- og kontrollgruppen får standard medisinsk terapi (Goncalves, M.R. mfl., 2012). I thoraxoperasjons-studien opplyses ikke hverken trykkinnstillinger eller frekvenser, annet enn at MI-E blir gitt fra første postoperative dag og i fem dager (Ahangarzade Rezai mfl., 2014). Kontrollgruppen får standard behandling / øvelser.

Utfallsmål

De to inkluderte studiene ga resultater til fire av oversiktens åtte utfallsmål. Fra Gonçaves sin studie brukte jeg data fra primærutfallet reintubasjon for å beregne vellykket ekstubering, målt som antall personer som ikke trengte reintubering i løpet av de første 48 timene etter ekstubering (Goncalves, M.R. mfl., 2012). En studie rapporterte lungekomplikasjoner i form av atelektase, målt med røntgen thorax fem dager postoperativt (Ahangarzade Rezai mfl., 2014). En studie rapporterte varighet av invasiv mekanisk ventilasjon, målt i antall dager (Goncalves, M.R. mfl., 2012), og varighet av opphold på ICU (antall dager) (Goncalves, M.R.

mfl., 2012). Ingen av studiene rapportert på oversiktens primære utfallsmål intubasjon, og ingen rapporterte på samme utfallsmål.

MI-E versus standard behandling

Sammenligningen som var gjort i de inkluderte studiene var MI-E versus standard behandling.

Kritisk vurdering

De inkluderte studiene vurderes til å ha uklar til høy risiko for systematiske skjevheter. En samlet vurdering av risiko for systematiske feil visualiseres i Figur 2. Vurderingene som ligger til grunn utdypes i teksten nedenfor og er presentert i tabellform for de individuelle studiene i Vedlegg XIV (Ahangarzade Rezai mfl., 2014) og XV (Goncalves, M.R. mfl., 2012).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahangarzade Rezai 2014	?	?	-	?	+	?	?
Goncalves 2012	+	+	-	-	+	?	?

Figur 2. Samlet vurdering av risiko for systematiske feil

Tilfeldig og skjult fordeling til grupper

Goncalves et al (2012) beskriver en datagenerert randomiseringsprosess og at allokeringen var skjult for alle grupper, og risikoen for systematiske skjevheter vurderes som lav for disse

domenenene. I Ahangarzade Rezai et al sin studie (2014) er både randomiseringsprosessen og allokeringemetode uklar, og risiko for skjevheter vurderes som uklar.

Blinding av deltakere og personell

Blinding av pasienter og personell er kanskje ikke mulig når intervensjonen er MI-E og sammenligningen standard behandling. Vi tror at manglende blinding av deltakere i denne populasjonen (kritisk syke) sannsynligvis ikke vil introdusere skjevheter, men manglende blinding av nøkkelpersonell kan endre oppmerksomhet og intensitet i tiltak, noe kan føre til skjevheter (Higgins, JPT mfl., 2011, 8.11). For å sikre mest mulig lik behandling, bortsett fra intervensjonen, kunne man ha gjort bruk av strenge behandlingsprotokoller (Higgins, JPT mfl., 2011, kap. 8.11).

Ingen av studiene har beskrevet blinding av deltakere eller personell, så risiko for skjevheter i dette domenet vurderes som høy for begge.

Blinding av utfallsmåling

Gonçalves et al (2012) problematiserer selv i artikkelen at det var vanskelig å få til blinding av utfallsmålere. Primærutfallsmålet reintubering var basert på både objektive, men også flere subjektive vurderinger. Antall dager (opphold) på intensivavdelingen og på respirator kan synes som mer objektive mål, men vil også være basert på subjektive vurderinger, og dermed utsatt for risiko for systematiske feil (Goncalves, M.R. mfl., 2012). Fordi vi på forhånd har bestemt at blinding av utfallsmåler er et viktig domene, vurderes risiko for skjevheter i denne studien til høy. I det andre studiet blir røntgen thorax brukt for å vurdere atelektase (Ahangarzade Rezai mfl., 2014). Dette er et mer objektivt måleverktøy, men det heter «å tolke» røntgenbilder, altså ligger det et visst skjønn også bak denne utfallsmålingen. I tillegg har de ikke beskrevet «graden» av atelektase som blir målt, og atelektase kan være klinisk ikke-signifikant. Vi vurderer derfor risikoen for skjevheter til uklar i denne studien.

Ufullstendige utfallsdata

Resultater ble rapportert for alle deltakerne og alle utfall i begge studiene, så risikoen for skjevheter på grunn av manglende data er lav i begge studier (Goncalves, M.R. mfl., 2012; Ahangarzade Rezai mfl., 2014).

Rapporteringskjevhet

Selektiv rapportering, det vil si at signifikante resultater oftere publiseres enn ikke-signifikante, kan påvirke effektestimaten både innenfor en studie og mellom studier (Higgins, JPT mfl., 2011, 8.14.1). Cochrane-håndboken foreslår at forfattere av oversikter

nøye undersøker om slik skjevhet kan foreligge. Innenfor en enkelt studie bør man sjekke om utfallsmål er rapportert i samsvar med protokoll eller hvis ikke protokoll finnes, om utfall listet i metodedelen av artikkelen samsvarer med resultatene (Higgins, JPT mfl., 2011, 8.14.2).

I artikkelen til Gonçalves et al (2012) rapporterte de alle utfall som var prespesifisert i studieprotokollen, men det må bemerkes at protokollen ikke ble publisert før i august 2011, mens datainnsamlingen var ferdig i juni 2010 (Gonçalves, 2011). Derfor vurderer vi at risikoen for rapporteringsskjevhet i dette studiet er uklar.

Vi har ikke funnet protokoll for Ahangarzade Rezai et al sin artikkel (2014), men i bakgrunnskapittelet står det at målsettingen med studien er “..surveying the effects of cough-assist on the respiratory complications in patients under thoracic surgery.” I en studie som ser på postoperative komplikasjoner ville det være like relevant at pneumoni var et utfallsmål, men artikkelen rapporterer bare på atelektase og lungelyder. På denne bakgrunnen bedømmer vi også dette utfallet til å ha uklar risiko for rapporteringsskjevhet.

Andre skjevheter

Begge studiene vurderes til å ha uklar risiko for andre skjevheter. Den ene fordi to av forfatterne har mottatt lønn for undervisning og møter i regi av Philips Respironics Inc. som har interesse av artikkelen (Goncalves, M.R. mfl., 2012), den andre artikkelen har mangelfulle opplysninger om nøkkelvariabler som omhandler karakteristika på både populasjon, intervensjon, utfall og analyser (Ahangarzade Rezai mfl., 2014).

Analyse av resultat

Samlet vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

Den samlede kvaliteten for dokumentasjonen presenteres her i Tabell 3.

Tabell 3. Oppsummeringstabell

Summary of findings:

Mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) compared with standard care for prevention of respiratory complications in the intensive care setting

Patient or population: Critically ill patients of all ages

Setting: Intensive care (ICU) or high intensity care unit for medical, surgical or trauma reason,

Intervention: Mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) alone or MI-E + MAC (manually assisted cough)

Comparison: Standard care

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk (based on control group)	Corresponding risk (intervention group)				
	Standard care	Mechanical insufflation-exsufflation				
Successful extubation (no need to re-intubate 48 hours after extubation)	52 per 100	83 per 100	RR 1.58 (1.13 to 2.20)	75 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{1,3}	Adverse events were not reported in this study
Postoperative atelectasis (x-ray fifth post-operative day)	77 per 100	17 per 100	RR 0.22 (0.1 to 0.50)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ Very low ^{1,2,3}	Adverse events were not reported in this study
Duration of invasive mechanical ventilation (IMV) (days)	17.8	11.7	The mean duration of IMV in the intervention group was 6.1 days lower (-8.4 to -3.8)	75 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{1,3}	Adverse events were not reported in this study
Duration of ICU stay (days)	19.3	16.9	The mean duration of ICU stay in the intervention group was 2.4 days lower (-6.85 to 2.05)	75 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{1,3}	Adverse events were not reported in this study

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **SMD**: Standardised mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Decision to downgrade is based on high risk of bias

² Decision to downgrade is based on indirectness

³ Decision to downgrade is based on limited number of studies

Begge studiene var randomiserte kontrollerte studier og i utgangspunktet gradert som høy kvalitet, men ble i henhold til GRADE kriteriene nedgradert på grunn av:

1. Risiko for systematiske skjevheter; Gonçalves et al (2012) minus 1 på grunn av manglende blinding av utfallsmål. Ahangarzade Rezai et al (2014) minus 1 fordi mangelfulle opplysninger i studien gir stor usikkerhet om kvaliteten på gjennomføringen av studien.
2. Indirekthet; Ahangarzade Rezai et al (2014) minus 1 på grunn av mangelfulle opplysninger om studiedeltakere, intervensjon, sammenligning og utfallsmål. I mangel på disse detaljene øker risikoen for at funnene i studien ikke er representative for målgruppen som er definert i vårt PICO.
3. Impresisjon; Kun en studie og få deltakere for hvert utfall. Begge studier er nedgradert med minus 1 (Goncalves, M.R. mfl., 2012; Ahangarzade Rezai mfl., 2014)

MI-E versus standard behandling

Jeg har gjort analyse av sammenligningen MI-E versus standard behandling.

Analysemetode

Spørsmålet om meta-analyse er hensiktsmessig eller ikke vil alltid være en subjektiv avveining (Deeks mfl., 2011, 9.1.4). Studien som er inkludert i denne systematiske oversikten har uklar til høy risiko for systematiske feil. En sammenslåing av resultatene kan komme til å forsterke disse skjevhetene og urettmessig gi inntrykk av troverdighet for et feil resultat (Deeks mfl., 2011, 9.1.4). Jeg har derfor besluttet at det ikke er hensiktsmessig å slå sammen resultatene i en meta-analyse, og utdyper begrunnelsen noe mer i analysemetodekapittelet i diskusjonsdelen.

Narrativ syntese

I artikkelen har jeg valgt å presentere en narrativ oppsummering av resultatene. Syntesen som presenteres her er en grundigere analyse basert på CRDs fire elementer for narrativ syntese, som beskrevet i metodedelen (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, kap. 1.3.5.1). Denne måten å gjøre syntese på har glidende overganger mellom resultat og diskusjon, og kan derfor ikke løsrives helt fra vurderinger i den etterfølgende diskusjonsdelen av oppgaven. Analysemetoden gjør at det er noe tolkning i resultatene, men jeg har prøvd å holde meg strengt til det resultatene sier.

Teori om hvordan mekanisk insufflasjon – eksufflasjon virker

Teori om hvordan MI-E kan virke er utførlig beskrevet i bakgrunnskapittelet, og oppsummeres bare kort her. Klinisk effekt av MI-E kan forklares ved at man ved å insufflere lungene opp mot maksimal inspiratorisk kapasitet bidrar til å øke elastisk recoil i thoraxveggen, som igjen øker trykket i luftveiene, og kombinert med eksufflasjon bidrar til oppnåelse av en ekspiratorisk luftstrømhastighet høyere enn 160 L/minutt (Bach, J. R., 1993; Bach, J. R. og Saporito, 1996; Gomez-Merino mfl., 2002). Dette påvirker skjærekrefter i det mucociliære laget som flytter slim mot munnen.

Foreløpig hypotese

Resultatene fra de to inkluderte studiene med til sammen 135 deltakere, tyder på at MI-E kan bidra til vellykket ekstubering og redusere behandlingstid på respirator i en generell intensivpopulasjon som har vært intubert mer enn 48 timer, og forebygge atelektase hos pasienter som har vært gjennom thoraxoperasjon. De inkluderte studiene har uklart til høy risiko for systematiske feil.

Gonçalves et al (2012) målte effekten av MI-E + MAC og standard behandling for å oppnå vellykket ekstubering, sammenlignet med en kontrollgruppe som bare fikk standard behandling. De fant at vellykket ekstubering etter 48 timer var signifikant høyere i MI-E gruppen med 83% versus kontrollgruppen med 52%; RR 1.58 (95% KI 1.13 til 2.20). I samme studie fant de at MI-E-gruppen hadde gjennomsnittlig 6 dager kortere behandlingstid på respirator (IMV); gjennomsnittsforskjell -6.1 (95% KI -8.4 til -3.8, $p < 0,05$). For varighet av intensivopphold fant de en ikke-signifikant forskjell i antall dager i favør av MI-E gruppen; gjennomsnittsforskjell -2.4 (95% KI -6.85 til 2.05) (Goncalves, M.R. mfl., 2012).

Ahangarzade Rezai et al (2014) målte effekten av MI-E på postoperativ atelektase hos pasienter som hadde gjennomgått thoraxoperasjon, og sammenligningen i kontrollgruppen var standard behandling / trening. Resultatet var at 16,7 % i MI-E gruppen fikk påvist atelektase femte postoperative dag versus 66,5% i kontrollgruppen; RR 0.22 (95% KI 0.10 til 0.50, $p < 0,05$).

Forhold i og mellom studiene

Det er konsistens på tvers av de inkluderte studiene om at MI-E kan ha gunstig effekt i å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos kritisk syke pasienter.

Den ene studien som er inkludert i denne systematiske oversikten rekrutterte deltakere fra en thoraxkirurgisk enhet og den andre studien fra en ICU med blandete intensivpasienter.

Studiene representerer derfor godt en populasjon som kan finnes i mange intensivsettinger.

Intervensjonene er godt beskrevet i ekstubasjonsstudien, der intervensjonsgruppen får MI-E + MAC + standard behandling tre ganger daglig (Goncalves, M.R. mfl., 2012), mens i thoraxoperasjonsstudien opplyses det kun at intervensjonen er MI-E daglig (Ahangarzade Rezaei mfl., 2014). I begge studier er sammenligningen standard behandling. Tidspunkt for utfallsmåling er ulikt mellom studiene. Vellykket ekstubering ble målt etter 48 timer, mens atelektase ble målt etter 120 timer (fem dager). I thoraxoperasjonsstudien er det så mange usikkerheter om metodisk kvalitet, at det er høy risiko for systematiske feil. For eksempel vet vi lite om settinger og intensitet i måten MI-E ble utført. Vi vet heller ikke hvor syke operasjonspasientene var. I ekstubasjonsstudien vet vi at der var både postoperative pasienter og pasienter med thoraxtraume, og vi har opplysninger om «sykelighet» gjennom SAPS II skår. Denne skåren er viktig å vite noe om, for å kunne vurdere sikkerhet og anvendbarhet av MI-E på denne populasjonen.

Syntesens robusthet

Vi har brukt eksplisitte, systematiske og transparente metoder i gjennomføringen av arbeidet med den systematiske oversikten. Den største begrensningen for tillit til resultatene er små utvalgsstørrelser, høy risiko for systematiske skjevheter og manglende representasjon av flere pasientpopulasjoner. Fordi ingen av studiene rapporterte på samme utfallsmål har vi bare resultater fra enkeltstudier, noe som gjør at vi bare har begrenset tillit til at effektestimaterne ligger nær den sanne effekten.

Andre styrker og begrensninger ved denne oversikten utdypes videre i diskusjonskapittelet.

DISKUSJON

Målet med denne systematiske oversikten var å bestemme effekter av mekanisk insufflasjon-eksufflasjon (MI-E) sammenliknet med standard behandling for å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos intensivpasienter som ikke har en eksisterende nevro-muskulær sykdom. Resultatene fra de to inkluderte studiene, tyder på at MI-E sammenliknet med standard behandling kan bidra til vellykket ekstubering og redusere behandlingstid på respirator i en generell intensivpopulasjon, og forebygge atelektase hos pasienter som har vært gjennom thoraxoperasjon. På grunn av at studiene har uklart til høy risiko for systematiske feil, og gjennom vurderinger basert på GRADE metoden, finner vi at man bare kan ha lav tillit til effektestimaterne.

Styrker og begrensninger ved oversikten

I dette kapitlet vil jeg diskutere styrker og svakheter ved den metodologiske kvaliteten i denne systematiske oversikten, og sammenholde resultatene med lignende oversikter. I en forlengelse av analysen vil jeg diskutere betydningen av funnene i oversikten, hvor anvendbare de er, samt si noe om hvilke implikasjoner funnene har for praksis.

Protokoll

Det er en styrke for oversikten at forskningsspørsmål og seleksjonskriterier ble definert i en protokoll før jeg visste hvilke studier og resultater jeg kunne inkludere. Forhåndsdefinerte mål og kriterier for arbeidsprosessen er med å redusere risikoen for bias i den systematiske oversikten (Green og Higgins, 2008, 2.1).

Noen ganger er det nødvendig å gjøre endringer i protokollen, og det bør da dokumenteres i oversikten (Green og Higgins, 2008, 2.1). Når arbeidet med min systematiske oversikt var godt i gang ble det tydelig for meg at utfallet vellykket ekstubering er like viktig og alvorlig for videre prognose som førstegangs intubasjon. Det hadde derfor vært riktig å ha både intubasjon og reintubasjon som primærutfall. I tillegg er det mer logisk og intuitivt å telle det uønskede utfallet for begge grupper, i motsetning til vellykket ekstubering som er det ønskede utfallet. En slik definisjon av utfallet ville også gjort det lettere å sammenstille resultater i analyser. På grunn av begrenset tid ble ikke en slik protokollendring gjennomført.

Jeg har gjort en protokollendring ved å ta vekk sammenligning med passiv kontroll, da det vil være uetisk og svært usannsynlig at gjøre slik sammenligning.

Litteratursøk

En styrke ved denne oversikten er at vi har gjort grundige, omfattende og reproduserbare søk i flere kilder (Lefebvre mfl., 2011, 6.1.1.2). Det er mulig at søkestrategien ikke var omfattende nok, og at det er en svakhet for oversikten.

Vi gjorde litteratursøk i ni medisinske og fagspesifikke databaser for å identifisere både publiserte, upubliserte og pågående studier slik Cochrane-håndboken anbefaler (Lefebvre mfl., 2011, 6.2). Litteraturlister er gjennomgått og siteringssøk foretatt for inkluderte studier og relevante systematiske oversikter. I tillegg ble kolleger, eksperter og fagnettverk kontaktet. Selv om disse henvendelsene ikke resulterte i nye referanser var det gledelig å få svar og tips fra fagmiljøene både i Norge og Danmark, og fra Philips.

Søkestrategien ble utarbeidet i samråd med bibliotekar og pilotert i flere ganger for å finne en fornuftig balanse mellom relevante treff og støy (Lefebvre mfl., 2011, 6.4.4). Det var utfordrende å lage en god søkestrategi blant annet fordi populasjonen intensivpasienter er vanskelig å definere. Som nevnt i innledningen er det variasjon både nasjonalt og internasjonalt i kriterier for innleggelse i intensivheter (Rhodes, A. mfl., 2012), og generelle søk på ICU og kritisk syk gav enorme mengder irrelevante treff, for eksempel forskning på anestesi og medikamenter, organsviktbehandling, hjertekirurgi, traumebehandling og mye mer. Vi vurderte at uansett hvor omfattende en søkestrategi på populasjon ble, kunne det fortsatt være fare for å miste aktuelle studier om jeg avgrenset på populasjon.

Det er vanlig å bruke databasespesifikke emneord for å øke sensitiviteten i søk (Lefebvre mfl., 2011, 6.4.5). For mitt tema finnes det ikke spesifikke emneord verken på populasjon eller tiltak. Søk med nærliggende emneord ga svært mye støy og irrelevante treff. For eksempel relevante MeSH I MEDLINE som «Mucociliary clearance», «Respiratory therapy» og «Cough» ga mer enn 19.000 treff etter avgrensning til Therapy (max sensitivity). Emneord er nok uegnet hvis man ikke kan kombinere deler av søket med AND. Tekstord som «airway clearance» og «chest physiotherapy» ble også forkastet fra søkestrategien fordi de er uspesifikke og ga for mye støy. Fordi den totale treffmengden tross alt var begrenset er det mulig at jeg likevel burde inkludert disse tekstordene.

Studieseleksjon og uttrekk av data

To personer har uavhengig av hverandre vært med i hele seleksjonsprosessen for å unngå at relevante studier ble forkastet (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, 7.2.4). Flere av studiene som ble med til fulltekstlesing kom så langt bare på bakgrunn av tittel, fordi jeg ikke hadde funnet sammendraget. Kanskje burde jeg ha lagt mer arbeid i å finne sammendraget, eventuelt ekskludere på bakgrunn av at det ikke var å finne, før vi tok med referansen til siste nivået i screeningen.

Vi var også to som piloterte seleksjonskriteriene, og det førte til justeringer og avklaringer som var viktige for hele den videre prosessen.

En svakhet ved studiet er at jeg endte opp med å ha svært få «ekte» studier til fulltekstlesing og vurdering for inklusjon. I ettertid ser jeg at det ville vært bedre å være mer inkluderende når vi leste tittel og sammendrag, ikke fordi det ville resultert i flere inkluderte studier, men det kunne selektert ut interessante artikler som lå nær opp til problemstillingen. Cochrane-håndboken åpner for at både ekskluderte studier og andre interessante studier kan listes i

tabellen for ekskluderte studier, og gi en nyttig avklaring for lesere (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, 7.2.5).

En annen svakhet er at det vil gå mer enn et år mellom litteratursøket og publisering. Det betyr at det vil være nødvendig å oppdatere søkene før oversikten publiseres (Centre for Reviews and Dissemination, 2009, 1.3.1.6). Fordi søk i studie-registreringsdatabaser har vist at flere relevante studier er på gang, kan det endre konklusjonene vi har gjort så langt.

Karakteristika av pågående studier presenteres i Vedlegg XVI.

En styrke for oversikten er at jeg ikke har ekskludert på språk. Oversettelse av Ahangarzade Rezai et al (2014) sin studie har bidratt med data til ett av utfallsmålene i oversikten.

En annen styrke er at vi brukte mye tid på å utarbeide et godt dataekstraksjonsskjema som sikret at alle viktige data ble hentet (Higgins, JPT og Deeks JJ, 2011, 7.3).

Analysemetode

Blant annet fordi ingen av studiene målte samme utfall kunne vi ikke slå sammen resultater, noe som gjør det vanskeligere å trekke sikre konklusjoner. En form for meta-analyse som kan gjøres selv om studiene ikke har konsistente utfallsmål er såkalt «vote-counting», det vil si sammenstille antall positive og negative studier (Deeks mfl., 2011, kap. 9.4.11). I begge de inkluderte studiene i denne oversikten blir MI-E brukt for å forebygge respiratoriske komplikasjoner (i form av atelektase eller respirasjonssvikt), så på den måten gir det mening å sammenstille studiene. En slik analyse blir sett på som siste utvei når standard meta-analyser ikke kan gjøres. Jeg besluttet å ikke gjøre en slik sammenstilling av resultatene hovedsakelig fordi studiene har høy risiko for bias, men også fordi det var så stor usikkerhet knyttet til den ene studien med hensyn til klinisk validitet (Ahangarzade Rezai mfl., 2014). Jeg vurderte at sammenslåing av resultatene ville bidra til mindre sikre konklusjoner enn å utforske studiene i en beskrivende analyse.

Kritisk vurdering og syntesens robusthet

Vi brukte et standardisert og kunnskapsbasert verktøy (Cochrane Risk of Bias) for å vurdere risiko for systematiske feil i studiene, og det er en klar styrke for oversikten (Higgins, JPT mfl., 2011, 8.5). Det kan være en svakhet at som uerfarne oversiktsforfattere var det vanskelig å komme fram til klare beslutninger, selv om vi var to personer i denne prosessen.

Beslutningene er tross alt er subjektive, og oversiktsforfattere gjør ulike vurderinger. Som eksempel nevnes studien til Gonçalves et al (2012) hvor jeg mener at mangel på blinding gir høy risiko for systematiske feil, mens andre forfattere gjør vurderingen «uklar» for det samme

(Rose, Louise mfl., 2017, s.14). I en annen oversikt problematiserer forfatterne at blinding ikke er beskrevet i studiene og at det er usannsynlig at det er gjort, likevel blir blinding av utfallsmålert vurdert til «uklar risiko for feil» (Morrow mfl., 2013, s.13).

Fordi vi bare har resultater fra enkeltstudier er det svært sannsynlig at ny forskning vil endre effektestimaterne.

En styrke for oversikten er at vi har brukt GRADE for å vurdere kvaliteten på den samlede evidensen, for denne metoden tar hensyn til både studiedesign, metodologisk kvalitet (risiko for systematiske feil), konsistens mellom studier, direktet, presisjon i resultatene og rapporteringsskjevhet (Guyatt mfl., 2011).

Effekter av MI-E for å forebygge respiratoriske komplikasjoner i en intensivsetting

Resultater fra de inkluderte studiene viser at MI-E hadde signifikant bedre effekt enn standard behandling, på å forebygge respiratoriske komplikasjoner som reintubering, atelektase og varighet av invasiv mekanisk ventilasjon, hos pasienter innlagt i en intensivhet (Goncalves, M.R. mfl., 2012; Ahangarzade Rezai mfl., 2014). I tillegg var det en ikke-signifikant forskjell i favør av MI-E på varighet av intensivopphold (Goncalves, M.R. mfl., 2012).

Overensstemmelse med andre systematiske oversikter

En systematisk oversikt som omhandler MI-E til uselekterte intuberte pasienter understøtter resultatene i denne oversikten. Rose et al (2017) evaluerte om hosteforsterknings-teknikker sammenlignet med ingen hosteforsterknings-teknikker kunne bidra til vellykket ekstubering. To RCT og en non-RCT ble inkluderte i oversikten, men bare ett studie rapporterte på de prespesifiserte utfallsmålene. Basert på Goncalves et al (2012) sitt studie konkluderer Rose et al (2017) med at hosteforbedringsteknikker kan øke vellykket fjerning av respirator tube og redusere tid på IMV.

To systematiske oversikter som omhandler MI-E til en populasjon med NMD understøtter også resultatene i denne oversikten. Anderson et al (2005) evaluerte hvilke teknikker som hadde best effekt på hosteluftstrøms-hastighet (peak cough flow – PCF) i en populasjon med nevrologisk sykdom (NMD). De sammenlignet MI-E med teknikker som maksimal inspiratorisk kapasitets-manøver (ventilator-assistert «breath-stacking» og glossofaryngeal (froske)-pusting), manuell assistert hoste og mekanisk inn- eksufflasjon alene eller i kombinasjon. Basert på 4 studier fant de at alle teknikkene kunne produsere PCF høyere enn 160 L/min, og at MI-E økte PCF mer enn de andre teknikkene (Anderson mfl., 2005).

Morrow et al (2013) evaluerte effektivitet og trygghet av MI-E til personer med nevromuskulære lidelser. Fem kontrollerte studier antydte at MI-E kunne øke PCF sammenlignet med uassistert hoste, redusere behandlingstid for sekretmobilisering, at MI-E var like godt tolerert som andre sekretmobiliseringsteknikker og at MI-E kunne øke fatigue (Morrow mfl., 2013). Men fordi ingen av studiene målte klinisk viktige utfall som var prespesifisert i oversikten; mortalitet, eksaserbasjoner, sykehusinnleggelse, varighet sykehusopphold og livskvalitet, vurderte forfatterne at det ikke var mulig å si noe om effekten av MI-E til personer med NMD (Morrow mfl., 2013). Alle tre oversiktene støtter konklusjonen vår om at det trengs mer forskning og studier med robust design på dette feltet.

Andre studier med relevans til intensivsettingen

En retrospektiv studie utført av Bach et al (2015) fant at 97 av 98 pasienter som i utgangspunktet var vurdert som ikke mulig å ekstubere, ble vellykket avvent fra respirator med intensiv bruk av MI-E (Bach, J. R. mfl., 2015). For å bli inkludert i denne studien måtte pasientene klare å oppnå SpO₂ høyere enn 95% ved hjelp av MI-E (Bach, J. R. mfl., 2015). Disse funnene støtter antagelsen om at MI-E kan være nyttig i forbindelse med avvenning fra respirator, men disse resultatene ble oppnådd i en spesialisert avdeling med høy kompetanse på MI-E og ressurser til å behandle pasientene svært hyppig, noe som kan begrense overføringsverdien.

Jeg har ikke funnet systematiske oversikter som evaluerer MI-E til postoperative pasienter. Miske et al (2013) problematiserer at man kanskje har vært tilbakeholdne med å bruke MI-E etter abdominal kirurgi, av frykt for å påføre pasienten høyt abdominalt trykk og potensielt gastroøsofageal reflux eller sårruptur. I en studie målte de abdominalt trykk hos barn under spontan hoste og ved bruk av MI-E opp til 40 cm H₂O, og fant at abdominalt trykk under MI-E ikke oversteg det som ble produsert ved spontan hoste, og konkluderte med at MI-E kan brukes etter abdominale inngrep hos barn med NMD (Miske mfl., 2013). I en observasjonsstudie ble 13 barn med alvorlig respiratorisk svekkelse som skulle opereres for scoliose inkludert, for å evaluere effekten av en kombinasjon av non-invasiv positivt trykk ventilasjon (NPPV) og MI-E for å forbedre respiratorisk utfall etter kirurgi (Khirani mfl., 2014). Barna fikk tilvenne seg utstyret preoperativt og MI-E ble titrert til ± 30 til 40 cmH₂O, og fortsatte behandling i gjennomsnittlig 2,7 (0-7) dager postoperativt. Utfallsmål var varighet intubasjon, varighet opphold i intensivavdelingen, respiratoriske komplikasjoner (atelektase, pneumoni, pneumothorax, respirasjonssvikt), kirurgiske komplikasjoner og mortalitet. Ingen

respiratoriske komplikasjoner ble observert, og forfatterne av studiet konkluderte med at tiltaket forbedret postoperativt respiratorisk utfall (Khirani mfl., 2014).

I en prospektiv observasjonsstudie inkluderte Chen et al (2014) barn med NMD med gjennomsnittsalder 8,1 år, fortløpende når de fikk akutt respirasjonssvikt som krevende ventilasjonsstøtte. Behandlingen var non-invasjon ventilasjon kombinert med MI-E titrert til positivt og negativt trykk 40 cmH₂O, og utfallsmålet intubasjon. Resultatet i denne studien var at 75% unngikk intubasjon, noe forfatterne konkluderte med var en trygg og effektiv behandling for å redusere behovet for intubasjon (Chen mfl., 2014). I denne studien la de spesielt vekt på at et manuell hostestøtte timet til eksufflasjon ikke skulle gis, og begrunnet det med risiko for gastroøsofageal reflux som er vanlig hos pasienter med NMD (Chen mfl., 2014). Dette aspektet bør nøye vurderes også hos intensivpasienter som kan være svekket av intensivsvakhet, generell anestesi eller medikamenter med nevromuskulær påvirkning.

Det er fortsatt ingen konsensus om trykk og tidsinnstillinger for MI-E. Flere studier har vist at det kreves høyere trykk for å oppnå gitte PEF og volumer når luftveisdiameter reduseres, som ved respiratorbehandling, eller når lunge compliance reduseres, som ved overvekt og skoliose (Sancho mfl., 2004; Guerin mfl., 2011; Striegl mfl., 2011; Soares mfl., 2014), og dette er relevante vurderinger for intensivpopulasjonen.

Ingen uønskede hendelser ble rapportert i studiene inkludert i denne oversikten, men pneumothorax har vært rapportert (Suri mfl., 2008), og en singel case studie demonstrerte at mekanisk eksufflasjon førte til betydelig redusert lungevolum sammenlignet fra baseline (Swingwood og Forster, 2014). Dette kan være spesielt relevant for kritisk syke som allerede er sårbare for kliniske forverringer.

Oversiktens betydning for praksis

Hos kritisk syke pasienter kan respiratoriske komplikasjoner på grunn av dårlig hostekraft og sekretstagnasjon føre til respirasjonssvikt og behov for IMV, og derfor er det viktig å finne effektive behandlingsmetoder som bidrar til å redusere disse risikofaktorene. Det er lite forskning på effekten av MI-E på en blandet intensivpopulasjon. De inkluderte studiene representerer populasjonen godt, men den samlede evidensen i denne oversikten er ikke sterk nok til å trekke sikre konklusjoner. Fagfeltet kan eventuelt vurdere om informasjon fra enkeltstudier fra andre populasjoner kan overføres til selekterte intensivpasienter.

Kunnskapshull

Resultat i denne oversikten indikerer positive effekter av MI-E i intensivsettingen, og grunn til å utforske sammenhengene videre. Populasjonen kritisk syke har variabel sykdomsgrad, komorbiditet og grunnrisikoer, og disse utgjør forvekslingsfaktorer som forskere som skal designe studier må ta høyde for. Implisitt vil studier på denne populasjonen være heterogene, noe som påvirker muligheten til å slå sammen resultat og generalisere. Det er også en liten populasjon på hvert sykehus, så det vil være en utfordring å få store nok utvalgsstørrelser. Slik sett blir det enda viktigere med mange studier. For at det skal være mulig å utforske sammenhenger må forskere være bevisste på å velge egnede studiedesign og rapportere detaljerte data. Flere studier av MI-E til populasjonen med kronisk NMD har hatt cross-over design. Jeg tenker at dette designet ikke er egnet til å vurdere effekter i en populasjon med akutt, kritisk sykdom. I en slik situasjon vil klinisk tilstand kunne endre seg raskt, slik at sammenligningen ikke er reell etter cross-over. Det er mulig dette designet burdet vært et eksklusjonskriterium for denne oversikten. Dertil kommer at man bør velge klinisk meningsfulle utfall, bruker objektive og reliable utfallsmål, beskrive innstillinger og frekvenser av MI-E nøye og forsøke å blinde i alle fall utfallsmåler.

Oppsummering

Målet med denne systematiske oversikten var å bestemme effekter av mekanisk insufflasjon-eksufflasjon (MI-E) sammenlignet med standard behandling, for å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos intensivpasienter som ikke har en eksisterende nevrologisk sykdom. To randomiserte kontrollerte studier ble inkludert. Deltakerne var rekrutterte fra en generell intensivavdeling og en thoraxkirurgisk avdeling, noe som representerer populasjonen godt. Resultater basert på enkeltstudiene indikerer at MI-E sammenlignet med standard behandling kan bidra til vellykket ekstubering og redusert varighet av respiratorbehandling for pasienter som ble ekstubert, og redusere forekomsten av atelektase etter thoraxoperasjoner. For pasienter som ble ekstubert bidro MI-E til en ikke-signifikant reduksjon i varighet av opphold på intensivavdelingen. Vi kan ikke si noe om effektene av MI-E når det gjelder forekomst av intubasjon, varighet av sykehusopphold, pasientrapporterte symptomer / QoL eller uønskede hendelser fordi vi fant ingen studier som rapporterte disse utfallene. Kvaliteten på den samlede evidensen er lav og vi har derfor begrenset tillit til effektestimaterne. Funnene i denne oversikten understøttes av lignende oversikter.

Styrker ved oversikten er at jeg har brukt kunnskapsbaserte, etterprøvbare og transparente metoder i hele arbeidsprosessen, kvaliteten på den samlede evidensen ble vurdert ved hjelp av GRADE, og syntesen ble utført etter forhåndsdefinerte kriterier for narrativ syntese.

Svakheter ved oversikten er at de inkluderte studiene har små utvalgsstørrelser og manglende representasjon av flere pasientpopulasjoner, blant annet barn. Fordi ingen av studiene rapporterte på samme utfall, og begge hadde uklar til høy risiko for systematiske feil, kunne vi ikke slå sammen resultatene. En narrativ syntese er mer subjektiv enn en meta-analyse og må tolkes med mer forsiktighet.

KONKLUSJON

Basert på to studier er resultatet i denne systematiske oversikten for usikkert til å trekke konklusjoner for eller mot bruk av mekanisk insufflasjon–eksufflasjon for å forebygge respiratoriske komplikasjoner hos pasienter innlagt i intensivheter. Dokumentasjon av lav og veldig lav kvalitet indikerer at MI-E kan bidra til vellykket ekstubering, redusere varighet av invasiv mekanisk ventilasjon og redusere postoperativ atelektase uten å påføre skade. Det er stort behov for flere studier som måler klinisk viktige utfall og er designet på en måte som reduserer risikoen for systematiske feil.

Referanser

Adhikari, N.K.J., Fowler, R.A., Bhagwanjee, S. og Rubenfeld, G.D. (2010) Critical care and the global burden of critical illness in adults. *The Lancet*, 376 (9749), s. 1339-1346.

Ahangarzade Rezai, S., Rahimi, F., Habibzadeh, H. og Feizi, A. (2014) Effect of cough-assist on respiratory complications in patients under thoracic surgery. *Journal of Urmia Nursing & Midwifery Faculty*, 11 (11), s. 847-853 847p.

Andersen, T. (2014) The mechanical cough assist device; Can experience from airway clearance in neuromuscular patients be used in th ICU? *Hjertesukket*, Jubileumsnummer 2014, s. 17-19.

Anderson, J.L., Hasney, K.M. og Beaumont, N.E. (2005) Systematic review of techniques to enhance peak cough flow and maintain vital capacity in neuromuscular disease: the case for mechanical insufflation–exsufflation. *Physical Therapy Reviews*, 10 (1), s. 25-33.

Andrews, J., Sathe, N.A., Krishnaswami, S. og McPheeters, M.L. (2013) Nonpharmacologic airway clearance techniques in hospitalized patients: a systematic review. *Respir Care*, 58 (12), s. 2160-2186.

B&D Electromedical (2017) *NIPPY CLEARWAY* [Internett]. Tilgjengelig fra: <<http://nippyventilator.com/products/nippy-clearway/>> [Lest 1.1.2017].

Bach, J.R. (1993) Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest*, 104 (5), s. 1553-1562.

Bach, J.R. (1996) A historical perspective on the use of noninvasive ventilatory support alternatives. *Respir Care Clin N Am*, 2 (2), s. 161-181.

Bach, J.R. (2010) Respiratory muscle aids to avert respiratory failure and tracheostomy: a new patient management paradigm. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*, 46 (3), s. 24-32.

Bach, J.R., Ishikawa, Y. og Kim, H. (1997) Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*, 112 (4), s. 1024-1028.

Bach, J.R. og Saporito, L.R. (1996) Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest*, 110 (6), s. 1566-1571.

Bach, J.R., Sinqee, D.M., Saporito, L.R. og Botticello, A.L. (2015) Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respiratory Care*, 60 (4), s. 477-483.

Boitano, L.J. (2006) Management of airway clearance in neuromuscular disease. *Respir Care*, 51 (8), s. 913-922; discussion 922-914.

Boitano, L.J. (2009) Equipment options for cough augmentation, ventilation, and noninvasive interfaces in neuromuscular respiratory management. *Pediatrics*, 123 Suppl 4, s. S226-230.

Bott, J., Blumenthal, S., Buxton, M., Ellum, S., Falconer, C., Garrod, R., Harvey, A., Hughes, T., Lincoln, M., Mikelsons, C., Potter, C., Pryor, J., Rimington, L., Sinfield, F., Thompson, C., Vaughn, P. og White, J. (2009) Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*, 64 (Suppl 1), s. i1-i52.

Branson, R.D. (2007) Secretion management in the mechanically ventilated patient. *Respir Care*, 52 (10), s. 1328-1342; discussion 1342-1327.

Brautaseth, K. (2012) *Fysioterapi for forebygging av lungekomplikasjoner ved sternotomi, thoracotomi, laparotomi og thoracolaparotomi* [Internett]. Fagprosedyrer.no: Oslo Universitetssykehus. Tilgjengelig fra: <<http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/fysioterapi-for-forebygging-av-lungekomplikasjoner-ved-sternotomi-thoracotomi-laparotomi-og-thoracolaparotomi#preparation>> [Lest 10.11.2015].

Brocki, B., Oliel, V., Quist, J., Rudolph, S. og Weelling, K.-L. (2011) Kapittel 7 Den intensive pasient. . I: Brocki, B. og Poulsgaard, I. red. *Lungefysioterapi - en grundbog*. København: Munksgaard danmark.

Centre for Reviews and Dissemination (2009) *Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care* [Internett]. Published by CRD, University of York: York Publishing Services Ltd. Tilgjengelig fra: <<https://www.york.ac.uk/crd/guidance/>> [Lest 16.11.2015].

Chatwin, M. og Simonds, A.K. (2009) The addition of mechanical insufflation/exsufflation shortens airway-clearance sessions in neuromuscular patients with chest infection. *Respiratory Care*, 54 (11), s. 1473-1479.

Chen, T.H., Hsu, J.H., Wu, J.R., Dai, Z.K., Chen, I.C., Liang, W.C., Yang, S.N. og Jong, Y.J. (2014) Combined noninvasive ventilation and mechanical in-exsufflator in the treatment of pediatric acute neuromuscular respiratory failure. *Pediatric pulmonology*, 49 (6), s. 589-596.

Clarivate Analytics (2016) *Web of Science* [Internett]. Clarivate Analytics. Tilgjengelig fra: <http://ipsience.thomsonreuters.com/product/web-of-science/?utm_source=false&utm_medium=false&utm_campaign=false> [Lest 4.1.2016].

ClinicalTrials.gov (2016) *ClinicalTrials.gov* [Internett]. U.S. National Library of Medicine. Tilgjengelig fra: <<https://clinicaltrials.gov/>> [Lest 1.1.2016].

Conde, M., Adams, S., Manaker, S. og Hines, R. (2015) *Overview of the management of postoperative pulmonary complications* [Internett]. UpToDate. Tilgjengelig fra: <<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-postoperative-pulmonary-complications>> [Lest 13.02.2016].

Courey, A.J., Hyzy, R.C., Parsons, P.E. og Finlay, G. (2017) *Overview of mechanical ventilation* [Internett]. UpToDate. Tilgjengelig fra: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-mechanical-ventilation>> [Lest 6.5.2017].

Deeks, J., Higgins, J. og Altman, D.e. (2011) *Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors).* [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Review and Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org>

Deucht, M.D., Sundov, I.S. og Kraljevic, A.K. (2015) Bronchial hygiene techniques in acute respiratory diseases. *European Journal of Cardiovascular Nursing, Conference, s.* EuroHeartCare 2015 Dubrovnik Croatia. Conference Start: 20150614 Conference End: 20150615. Conference Publication: (var.pagings). 20150614 (pp 20150112-20150113).

Dhand, U. (2006) Clinical approach to the weak patient in the intensive care unit. *Respir Care, 51* (9), s. 1024-1040; discussion 1040-1021.

DIMA Italia Srl. (2017) *PEGASO COUGH* [Internett]. Tilgjengelig fra: <<http://www.dimaitalia.com/english/index.php/prodotti/respiratory-care/cough-assistance/pegaso-a-cough>> [Lest 1.1.2017].

Epstein, S.K., Ciubotaru, R.L. og Wong, J.B. (1997) Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest, 112* (1), s. 186-192.

Esteban, A., Anzueto, A., Frutos, F., Alia, I., Brochard, L., Stewart, T.E., Benito, S., Epstein, S.K., Apezteguia, C., Nightingale, P., Arroliga, A.C. og Tobin, M.J. (2002) Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA, 287* (3), s. 345-355.

Falk, M., Kelstrup, M., Andersen, J.B., Kinoshita, T., Falk, P., Stovring, S. og Gothgen, I. (1984) Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis, 65* (6), s. 423-432.

Farias, J.A., Fernández, A., Monteverde, E., Flores, J.C., Baltodano, A., Menchaca, A., Poterala, R., Pánico, F., Johnson, M., von Dessauer, B., Donoso, A., Zavala, I., Zavala, C., Troster, E., Peña, Y., Flamenco, C., Almeida, H., Nilda, V. og Esteban, A. (2012) Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: A multicenter study*. *Pediatric Critical Care Medicine, 13* (2), s. 158-164.

Fauroux, B., Guillemot, N., Aubertin, G., Nathan, N., Labit, A., Clement, A. og Lofaso, F. (2008) Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest, 133* (1), s. 161-168.

Finder, J.D. (2010) Airway clearance modalities in neuromuscular disease. *Paediatr Respir Rev, 11* (1), s. 31-34.

Finder, J.D. (2011) Pediatric Secretion Clearance: State of the Art. *RT: The Journal for Respiratory Care Practitioners, 24* (2), s. 12-15 14p.

Forgiarini Junior, L.A. (2015) *Comparison of Cough Assist and Endotracheal Suctioning in airways hygiene of patients in mechanical ventilation* [Internett]. ICTRP International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: World Health Organization Tilgjengelig fra: <<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2bm36r>> [Lest 09.02.2017].

Garstang, S.V., Kirshblum, S.C. og Wood, K.E. (2000) Patient preference for in-exsufflation for secretion management with spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 23 (2), s. 80-85.

Gomez-Merino, E., Sancho, J., Marin, J., Servera, E., Blasco, M.L., Belda, F.J., Castro, C. og Bach, J.R. (2002) Mechanical insufflation-exsufflation: pressure, volume, and flow relationships and the adequacy of the manufacturer's guidelines. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 81 (8), s. 579-583.

Gonçalves, M. (2011) *Effects of Mechanical Insufflation-Exsufflation in Preventing Respiratory Failure After Extubation (MIEICU)* [Internett]. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health. Tilgjengelig fra: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424202>> [Lest 31.1.2017].

Goncalves, M., Honrado, T., Winck, J.C. og Paiva, J.A. (2009) Effects of mechanical insufflation-exsufflation in preventing respiratory failure after extubation: A randomized controlled trial. *Intensive care medicine*, Conference, s. 22nd Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM Vienna Austria. Conference Start: 20091011 Conference End: 20091014. Conference Publication: (var.pagings). 20091035 (pp S20091202).

Goncalves, M.R., Honrado, T., Winck, J.C. og Paiva, J.A. (2012) Effects of mechanical insufflation-exsufflation in preventing respiratory failure after extubation: a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)*, 16 (2), s. R48.

Green, S. og Higgins, J. (2008) *Chapter 2: Preparing a Cochrane review. In: Higgins JPT, Green S (editors)* [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 19.10. 2015].

Green, S., Higgins, J., Alderson, P., Clarke, M., Mulrow, C. og Oxman, A. (2011) *Chapter 1: Introduction. In: Higgins JPT, Green S (editors)* [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 1.1.2017].

Guerin, C., Bourdin, G., Leray, V., Delannoy, B., Bayle, F., Germain, M. og Richard, J.C. (2011) Performance of the coughassist insufflation-exsufflation device in the presence of an endotracheal tube or tracheostomy tube: a bench study. *Respiratory Care*, 56 (8), s. 1108-1114.

Guyatt, G., Oxman, A.D., Akl, E.A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Glasziou, P., deBeer, H., Jaeschke, R., Rind, D., Meerpohl, J., Dahm, P. og Schünemann, H.J. (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64 (4), s. 383-394.

Haas, C.F., Loik, P.S. og Gay, S.E. (2007) Airway clearance applications in the elderly and in patients with neurologic or neuromuscular compromise. *Respir Care*, 52 (10), s. 1362-1381; discussion 1381.

Haugland, I., Andersen, A., Brekka, A. og Moland, C. (2014) *Hostemaskin - Cough Assist / Cough Assist E70. Fysioterapi, SSHF* [Internett]. Sørlandet Sykehus: Sørlandet Sykehus. Tilgjengelig fra: <<http://ek.sshf.no/docs/pub/dok35202.pdf>> [Lest 23.11.2015].

Herbert, R., Jamtvedt, G., Hagen, K.B. og Mead, J. (2012) *Practical Evidence-based Physiotherapy*. 2. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.

Hermans, G. og Van den Berghe, G. (2015) Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*, 19, s. 274.

Higgins, J., Altman, D. og Sterne, J. (2011) *Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies*. In: Higgins JPT, Green S (editors). [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org>

Higgins, J. og Deeks JJ (2011) *Chapter 7: Selecting studies and collecting data*. In: Higgins JPT, Green S (editors) [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org>

Higgins, J. og Green, S.e. (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. [Internett]. The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.handbook.cochrane.org>

Homnick, D.N. (2007) Mechanical insufflation-exsufflation for airway mucus clearance. *Respir Care*, 52 (10), s. 1296-1305; discussion 1306-1297.

Hull, J., Aniapravan, R., Chan, E., Chatwin, M., Forton, J., Gallagher, J., Gibson, N., Gordon, J., Hughes, I., McCulloch, R., Russell, R.R. og Simonds, A. (2012) British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*, 67 Suppl 1, s. i1-40.

Israel, H. og Richter, R.R. (2011) A Guide to Understanding Meta-analysis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 41 (7), s. 496-504.

Jelic, S., Cunningham, J.A. og Factor, P. (2008) Clinical review: Airway hygiene in the intensive care unit. *Critical Care*, 12 (2), s. 209.

Kanda, H., Yano, S., Iwamoto, S., Nishikawa, E., Kadowaki, T., Kobayashi, K., Kimura, M. og Ikeda, T. (2015) Mechanical insufflation-exsufflation for patients with bronchiectasis and after tracheal stenting. *Chest*, Conference, s. CHEST 2015 Montreal, QC Canada. Conference Start: 20151024 Conference End: 20151028. Conference Publication: (var.pagings). 20151148 (20151024 MEETING ABSTRACT) (no pagination).

Khirani, S., Bersanini, C., Aubertin, G., Bachy, M., Vialle, R. og Fauroux, B. (2014) Non-invasive positive pressure ventilation to facilitate the post-operative respiratory outcome of spine surgery in neuromuscular children. *European Spine Journal*, 23 Suppl 4, s. S406-411.

Khuri, S.F., Henderson, W.G., DePalma, R.G., Mosca, C., Healey, N.A. og Kumbhani, D.J. (2005) Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*, 242 (3), s. 326-341; discussion 341-323.

Kim, S.M., Choi, W.A., Won, Y.H. og Kang, S.-W. (2016) A Comparison of Cough Assistance Techniques in Patients with Respiratory Muscle Weakness. *Yonsei Med J*, 57 (6), s. 1488-1493.

Lacomis, D., Shefner, J.M. og Dashe, J.F. (2015) *Neuromuscular weakness related to critical illness* [Internett]. UpToDate. Tilgjengelig fra: <<http://www.uptodate.com/contents/neuromuscular-weakness-related-to-critical-illness>> [Lest 13.02.2016].

Lefebvre, C., Manheimer, E. og Glanville, J. (2011) *Chapter 6: Searching for studies*. In: *Higgins JPT, Green S (editors)* [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org>

Loke, Y., Price, D. og Herxheimer, A. (2011) *Chapter 14: Adverse effects*. In: *Higgins JPT, Green S (editors)*, [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.handbook.cochrane.org>

Lone, N.I. og Walsh, T.S. (2011) Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care*, 15 (2), s. R102.

McCool, F.D. og Rosen, M.J. (2006) Nonpharmacologic airway clearance therapies : Accp evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 129 (1_suppl), s. 250S-259S.

McGowan, J., Sampson, M. og Lefebvre, C. (2010) An Evidence Based Checklist for the Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS EBC). *Evidence Based Library and Information Practice*, 5 (1).

McKim, D. og Rose, L. (2015) Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respiratory Care*, 60 (4), s. 621-622.

Miske, L.J., McDonough, J.M., Weiner, D.J. og Panitch, H.B. (2013) Changes in gastric pressure and volume during mechanical in-exsufflation. *Pediatric pulmonology*, 48 (8), s. 824-829.

Miskovic, A. og Lumb, A.B. (2017) Postoperative pulmonary complications. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 118 (3), s. 317-334.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. og the, P.G. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *Annals of Internal Medicine*, 151 (4), s. 264-269.

Morrison, L. (2015) Evaluation of the oscillatory Cough Assist E70 in adults with cystic fibrosis (CF). *Journal of cystic fibrosis*, Conference, s. 38th European Cystic Fibrosis Conference Brussels Belgium. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference Publication: (var.pagings). 20150614 (pp S20150101).

Morrow, B., Zampoli, M., van Aswegen, H. og Argent, A. (2013) Mechanical insufflation-exsufflation for people with neuromuscular disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internett], (12). DOI: 10.1002/14651858.CD010044.pub2

Mustfa, N., Aiello, M., Lyall, R.A., Nikolettou, D., Olivieri, D., Leigh, P.N., Davidson, A.C., Polkey, M.I. og Moxham, J. (2003) Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 61 (9), s. 1285-1287.

Nakagawa, N.K., Franchini, M.L., Driusso, P.c., de Oliveira, L.R., Saldiva, P.H.r.N. og Lorenzi-Filho, G. (2005) MUciliary clearance is impaired in acutely ill patients*. *Chest*, 128 (4), s. 2772-2777.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (2015) *Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.

Norsk Anestesiologisk Forening og Norsk sykepleieforbunds landsgruppe av intensivsykepleiere (2014) *Retningslinjer for intensivvirksomhet i Norge* [Internett]. Tilgjengelig fra: <<http://intensivregister.no/LinkClick.aspx?fileticket=kX4riNwoYxc%3d&tabid=103&mid=480>> [Lest 11.02.2016].

Norsk Intensivregister (NIR) (2016) *Årsrapport 2015* [Internett]. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/38_arsrapport_2015_intensiv.pdf> [Lest 20.4.17].

O'Connor D, Green S og Higgins JPT (2011) *Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies*. In: Higgins JPT, Green S (editors) [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. Version 5.1.0 [updated September 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org>

Open Grey (2016) *Open Grey. System for Information on Grey Literature in Europe* [Internett]. INIST-CNRS - Institut de l'Information Scientifique et Technique. Tilgjengelig fra: <<http://www.opengrey.eu/>> [Lest 20.5.2016].

Osadnik, C.R., McDonald, C.F., Jones, A.P. og Holland, A.E. (2012) Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (3), s. Cd008328.

Pasquina, P., Tramer, M.R., Granier, J.M. og Walder, B. (2006) Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery: a systematic review. *Chest*, 130 (6), s. 1887-1899.

Philips Respironics (2017) *CoughAssist E70 Mechanical Insufflator-Exsufflator* [Internett]. Koninklijke Philips N.V. Tilgjengelig fra: <<http://www.philips.co.uk/healthcare/product/HC1098159/coughassist-e70-mechanical-insufflatoresufflator>> [Lest 05.01.2017].

Polit, D.F. og Beck, C.T. (2012) *Nursing research: generating and assessing evidence for nursing practice*. 9. utg. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer Health.

Pryor, J.A. og Prasad, S.A. (2008) Physiotherapy techniques. I: Pryor, J.A. og Prasad, S.A. red. *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems Adults and Paediatrics*. 4. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, s. 134-217.

Reeves, B.C., Deeks, J.J., Higgins, J.P.T. og Weells, G.A. (2011) *Chapter 13: Including non-randomized studies*. In: Higgins JPT, Green S (editors), [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org>

Restrepo, R.D. og Braverman, J. (2015) Current challenges in the recognition, prevention and treatment of perioperative pulmonary atelectasis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 9 (1), s. 97-107.

Review Manager (RevMan) (2014) Version 5.3 I: Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration, 2014.

Rhodes, A., Ferdinande, P., Flaatten, H., Guidet, B., Metnitz, P.G. og Moreno, R.P. (2012) The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Medicine*, 38 (10), s. 1647-1653.

Rhodes, J.D., Lemons, N.V., Coupland, D.J., Orr, S.C., Soto, R.D. og Gomez, C.R. (2003) Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient. *Stroke; a journal of cerebral circulation* [Internett], 34 (1), s. 314. Tilgjengelig fra: <<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/553/CN-00421553/frame.html>> [Lest 1.1.2017].

Rose, L. (2015) Strategies for weaning from mechanical ventilation: a state of the art review. *Intensive & Critical Care Nursing*, 31 (4), s. 189-195.

Rose, L., Adhikari Neill, K.J., Leasa, D., Fergusson Dean, A. og McKim, D. (2015) Cough augmentation techniques for extubation and weaning critically ill patients from mechanical ventilation (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internett], (8). DOI: 10.1002/14651858.CD011833

Rose, L., Adhikari, N.K., Leasa, D., Fergusson, D.A. og McKim, D. (2017) Cough augmentation techniques for extubation or weaning critically ill patients from mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).

Sancho, J., Servera, E., Marin, J., Vergara, P., Belda, F.J. og Bach, J.R. (2004) Effect of lung mechanics on mechanically assisted flows and volumes. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 83 (9), s. 698-703.

Sancho, J., Servera, E., Vergara, P. og Marin, J. (2003) Mechanical insufflation-exsufflation vs. tracheal suctioning via tracheostomy tubes for patients with amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [Internett], 82 (10), s. 750-753. DOI: 10.1097/01.PHM.0000087456.28979.2E

Saski, T., Ebihara, S., Yasuda, H. og Yamaya, M. (2005) Effect of combination of mechanical insufflation-exsufflation and flutter for sputum removal in elderly patients with dyspnea [Abstract]. *American Thoracic Society 2005 International Conference; May 20-25; San Diego, California* [Internett]. Tilgjengelig fra: <<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/682/CN-00525682/frame.html>> [Lest 1.1.2017].

Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glaziou P og GH., G. (2011) *Chapter 11: Presenting results an "Summary of findings" tables. In: Higgins JPT, Green S (editors)*, [Internett]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org>

Senent, C., Golmard, J.L., Salachas, F., Chiner, E., Morelot-Panzini, C., Meninger, V., Lamouroux, C., Similowski, T. og Gonzalez-Bermejo, J. (2011a) A comparison of assisted cough techniques in stable patients with severe respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, 12 (1), s. 26-32.

Senent, C., Golmard, J.L., Salachas, F., Chiner, E., Morelot-Panzini, C., Meninger, V., Lamouroux, C., Similowski, T. og Gonzalez-Bermejo, J. (2011b) A comparison of assisted cough techniques in stable patients with severe respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis*, 12 (1), s. 26-32.

Sivasothy, P., Brown, L., Smith, I.E. og Shneerson, J.M. (2001) Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*, 56 (6), s. 438-444.

Soares, M.L., Goncalves, M., Gazola, N. og Bach, J.R. (2014) Late-breaking abstract: Mechanical insufflation-exsufflation in neuromuscular disease: What is the best combination of pressures? *European respiratory journal*, Conference, s. European Respiratory Society Annual Congress 2014 Munich Germany. Conference Start: 20140906 Conference End: 20140906. Conference Publication: (var.pagings). 20140944 (no pagination).

Standal, A., Larun, L., Dyregrov, G., Andersen, T. og Moran, F. (2016) *Effects of mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) in the intensive care setting: a systematic review* [Internett]. PROSPERO 2016:CRD42016047929. Tilgjengelig fra: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016047929> [Lest 1.1.2017].

- Stiller, K. (2013) Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest*, 144 (3), s. 825-847.
- Strickland, S.L., Rubin, B.K., Drescher, G.S., Haas, C.F., O'Malley, C.A., Volsko, T.A., Branson, R.D. og Hess, D.R. (2013) AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *Respir Care*, 58 (12), s. 2187-2193.
- Striegl, A.M., Redding, G.J., Diblasi, R., Crotwell, D., Salyer, J. og Carter, E.R. (2011) Use of a lung model to assess mechanical in-exsufflator therapy in infants with tracheostomy. *Pediatric pulmonology*, 46 (3), s. 211-217.
- Suri, P., Burns, S.P. og Bach, J.R. (2008) Pneumothorax Associated with Mechanical Insufflation–Exsufflation and Related Factors. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 87 (11), s. 951-955.
- Swingwood, E. og Forster, E. (2014) How does mechanical insufflation:exsufflation (MI:E) affect lung recruitment? A patient case study. *European Respiratory Journal*, 44 (Suppl 58).
- Thomson Reuters (2014) *ENDNOTE* [Internett]. Tilgjengelig fra: <<http://endnote.com/>> [Lest 17.01.2016].
- Toussaint, M. (2011) The use of mechanical insufflation-exsufflation via artificial airways. *Respiratory Care*, 56 (8), s. 1217-1219.
- Velasco Arnaiz, E., Pons Odena, M., Fernandez Urena, S., Ortiz Rodriguez, J. og Palomeque Rico, A. (2011) [Mechanical cough assistance in neuromuscular patients in the intensive care unit]. *Anales de Pediatría*, 75 (2), s. 146-148.
- Verhulst, S. (2012) *Cough Assist in Bronchiolitis* [Internett]. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health. Tilgjengelig fra: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757496?term=NCT01757496&rank=1>> [Lest 09.02.2017].
- Veritas Health Innovation (2015) *Covidence* [Internett]. Veritas Health Innovation. Tilgjengelig fra: <<https://www.covidence.org/>> [Lest 28.02.2016].
- Vianello, A., Corrado, A., Arcaro, G., Gallan, F., Ori, C., Minuzzo, M. og Bevilacqua, M. (2005) Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84 (2), s. 83-88.
- Watson, R.S. og Hartman, M.E. (2009) Epidemiology of critical illness. *Science and Practice of Pediatric Critical Care Medicine*. Springer, s. 1-5.
- Wibart, P. (2013) *Mechanical Insufflation-Exsufflation in Preventing Post Extubation Respiratory Failure in Patient With Critical Care Neuromyopathy* [Internett]. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health. Tilgjengelig fra: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01931228>> [Lest 09.02.2017].

Winck, J.C., Gonçalves, M.R., Lourenço, C., Viana, P., Almeida, J. og Bach, J.R. (2004) Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest*, 126 (3), s. 774-780 777p.

World Health Organization (WHO) (2016) *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* [Internett]. World Health Organization (WHO). Tilgjengelig fra: <<http://apps.who.int/trialsearch/>> [Lest 1.1.2017].

Wunsch, H., Linde-Zwirble, W.T., Angus, D.C., Hartman, M.E., Milbrandt, E.B. og Kahn, J.M. (2010) The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States*. *Critical care medicine*, 38 (10), s. 1947-1953.

Wunsch, H., Wagner, J., Herlim, M., Chong, D., Kramer, A. og Halpern, S.D. (2013) ICU Occupancy and mechanical ventilator use in the United States. *Critical care medicine*, 41 (12), s. 10.1097/CCM.1090b1013e318298a318139.

Zakrisson, A.B., Nilsagard, Y., Berggren, L., Kanahols, M., Svantesson-Sandberg, M. og Ostlund, P. (2015) Lack of evidence for mechanical in-and exsufflation-How do we proceed? *European respiratory journal*, Conference, s. European Respiratory Society Annual Congress 2015 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20150926 Conference End: 20150930. Conference Publication: (var.pagings). 20150946 (no pagination).

Article

for submission in

Critical Care (BioMed Central)

Effects of mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) in the intensive care setting: a systematic review

Anne Rørvik Standal

Mastergrad i kunnskapsbasert praksis i helsefag

Avdeling for Helse- og sosialfag

Høgskolen på Vestlandet

Abstract

Background

Patients admitted to intensive care are exposed to respiratory complications because of impaired airway clearance. The mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) device aims to clear secretion from the airways by applying positive and negative flows into the lungs, simulating a cough. The technique is recommended for airway clearance in people chronic with weak respiratory muscles, but effects for unselected intensive care population have not been established. The primary objective of this systematic review is to determine the effects of MI-E in prevention of respiratory complications in critically ill people not previously diagnosed with neuromuscular disease.

Methods

Systematic searches in the databases Cochrane Library, MEDLINE, Embase, AMED, CINAHL and PEDro from inception to May 2016. Inclusion criteria were randomised or clinical controlled trials, patients of all ages admitted to a high intensity unit, MI-E in any mode, comparison intervention standard care. We excluded studies targeting a population with chronic neuromuscular disorders. Two reviewers independently performed study selection, data extraction and assessed risk of bias. Results were compiled using narrative synthesis. The GRADE method was used to determine the overall quality of the evidence.

Results

Two randomised controlled trials including a total of 135 participants were included. Evidence of low and very low quality suggests that MI-E compared to usual care can significantly enhance successful extubation (RR 1,58, 95% CI 1,13 to 2,20), reduce postoperative atelectasis (RR 0,22, 95% CI 0,10 to 0,50) and reduce duration of invasive mechanical ventilation (MD -6,10, 95% CI -8,40 to -3,80). In one study a non-significant

reduction in duration of ICU-stay was found in the MI-E group (MD -2,40, (95% CI -6,85 to 2,05). Studies have unclear to high risk of bias.

Conclusion

Based on two studies the results of this review are insufficient to make recommendations for or against the use of MI-E in patients hospitalized in high intensity care.

PROSPERO protocol registration CRD42016047929.

Key words: mechanical insufflation-exsufflation, MI-E, airway clearance, cough augmentation, respiratory therapy, critical care, cough assist

Background

Description of the condition

Patients admitted to intensive care units (ICU) have acute, life-threatening conditions characterized by potentially reversible failure of vital organ systems, and a significant proportion of these patients are submitted for respiratory support [1]. Respiratory complications are common and associated with prolonged hospitalization, increased morbidity, mortality and healthcare expenditure [2, 3]. Airway secretions in healthy lungs are cleared by the mucociliary escalator and effective cough with sufficient airflow and respiratory muscle strength [4, 5].

Several risk factors contribute to impaired ability in clearing airway secretions in the ICU population. These include decline of lung function associated with age, compromised respiratory muscle strength associated with intensive care unit acquired weakness (ICUAW) and other neuromuscular disorders (NMD), respiratory depression due to drug interactions or anesthetics, atelectasis and pneumonia in relation to surgery and invasive mechanical

ventilation (IMV) which disrupts the mucociliary escalator and predisposes for infections and critical illness itself [5-8].

Frequently used airway clearing techniques (ACT) aimed at preventing and treating respiratory complications in hospitalized patients is: conventional chest physiotherapy with postural drainage, percussion and vibration, active cycle of breathing technique (ACBT), positive expiratory pressure (PEP), the Flutter device and intrapulmonary percussive ventilation (IPV) [9]. Systematic reviews have evaluated these modalities and concluded that ACTs are safe and confer small benefit to some clinical outcomes, i.e pulmonary function, oxygenation and need for mechanical ventilation [10-13]. Many of the techniques are effort dependent and may be unsuitable for ICU-patients [14]. Routine secretion management in the mechanically ventilated patient is tracheal suctioning which removes secretions from the upper airways, but is associated with complications such as local airway tissue damage and hemodynamic instability [7]. Manual and mechanical hyperinflation techniques can improve short time oxygenation, but are associated with side effects [7, 15]. Manual assisted cough (abdominal thrust timed to exhalation) can contribute to enhance cough efficiency [16].

Description of the intervention

Mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) is a cough augmentation which aims to clear secretions by applying positive (insufflation) and negative (exsufflation) flows of air into the lungs [17]. The device is administered non-invasively by a mask or via an endo-/ tracheal tube [17]. MI-E delivers a prespecified number of insufflations based on a preset pressure to insufflate the lungs, followed by an immediate change to a preset exsufflation pressure that produces a high peak expiratory flow to clear secretions [17]. The Philips Respironics CoughAssist® device [18] is widely used. It allows in-exsufflation pressures of ± 70 cmH₂O, and although pressures of ± 40 cmH₂O is considered effective [19], ideal settings are based on individual assessment and titrated to pressures tolerated by the patient [20]. In the presence

of a tracheostomy tube or when thoraco-pulmonary compliance is decreased, higher pressures might be necessary to overcome airway resistance [21]. Maximum chest expansion and rapid lung emptying generally requires 2-4 seconds in-exsufflation time [19], shorter for children [22]. Treatment sessions consists of about 5 in-exsufflation cycles, interrupted by short breaks of normal breathing, until secretions are expelled, repeated as frequent as needed, up to every 30 minute during chest infections [19]. MI-E is often combined with an abdominal thrust [16, 23].

How the intervention might work

The clinical efficacy can be attributed to MI-E ability to achieve peak cough flows (PCF) more than 160 L/minute, which is considered necessary to cough effectively [24, 25].

Several clinical guidelines recommend MI-E for airway clearance to adult and children with NMD [26-29]. In a systematic review based on four controlled studies including 110 adults and children with stable NMD, they found that MI-E achieves the highest PCF compared to other cough augmentation techniques [30]. Other studies support these findings in both children [31] and adults [32, 33]. In the presence of chest infection and threatening acute respiratory failure (ARF), two controlled studies [23, 34] and two observational studies [22, 35] report that MI-E might shorten treatment sessions and the need for progression to IMV.

MI-E has occasionally been used in other populations. Studies including patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) demonstrated a reduction in, or unchanged PCF values with the use of MI-E, but was otherwise well tolerated [36, 37]. A case report of one person with bronchiectasis and another with a tracheal stent reported ease of expectoration [38], and a small observational study on adults with cystic fibrosis (CF) found that MI-E significant increased sputum weight, compared to standard therapy [39]. In this study oscillation was added to airway flows. In a RCT, Gonçalves et al. examined the effect of MI-

E in preventing respiratory failure after extubation to a mixed ICU population, and found a 33% reduction in the reintubation rate in the study group. [40].

Why it is important to do this review

Critically ill patients are highly exposed to respiratory complications, and might experience impaired airway clearance, chest infections, acute respiratory failure or difficult weaning from ventilator [5-8].

A growing body of literature suggest that there are indications that MI-E could be beneficial for selected ICU patients [20, 21, 27, 29, 41-44]. Evidence in this area is not previously summarised.

The objective of this review is to determine the effects of mechanical insufflation-exsufflation in prevention of respiratory complications in critically ill people not previously diagnosed with neuromuscular disease.

Methods

Search methods and information sources

The following databases was searched from their inception to May 2016; The Cochrane Library (Wiley), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), AMED (Ovid), CINAHL (EBSCOhost) and PEDro physiotherapy database. Open grey, WHO International Clinical Trials Search Portal (ICTRP) and ClinicalTrials.gov were searched for grey literature and ongoing studies. In addition, we contacted clinical experts, physiotherapy organizations and Philips Respironics. We performed a citation search of included studies and selected articles in Web of Science, as well as reviewing their reference lists, to identify additional articles. The following text words were used and combined with OR; Cough assist, cough augment, cough aid, cough support, mechanical cough, mechanical insufflation, mechanical exsufflation, in-ex

sufflation, MI-E, coughassist, Nippy Clearway. The search strategy was peer reviewed by a research librarian according to the PRESS guidelines [45]. Complete search strategies are presented in an additional file [see Additional file 1].

Study selection and eligibility criteria

Two authors (ARS, GD) used the Covidence screening tool (Veritas Health Innovation, 2015) and independently screened the search results against eligibility criteria (Table 1). We piloted the screening tool to clarify criteria and ensure consistency, before we commenced to the first step of screening based on title and abstracts. In the next step, we retrieved potentially eligible records for full text reading. Disagreements were resolved by discussion or by consulting a third person.

Table 1 Eligibility criteria

Elements	Inclusion	Exclusion
Study design	Randomized controlled trial (RCT) Clinical controlled trial (CCT)	Observational study Case – control study Cohort study Descriptive studies
Population	Adult or children all ages admitted to a high intensity care unit* for medical, surgical or trauma diagnosis Mechanically ventilated or spontaneously breathing With respiratory complications, or at risk for respiratory complications or impaired airway clearance or Weaning from ventilator	Studies targeting populations with chronic neuromuscular disease Studies in home settings and primary care
Intervention	Mechanical insufflation-exsufflation device in any mode: Mechanical insufflation alone Mechanical exsufflation alone Mechanical in-exsufflation in combination Delivered using a mask, mouthpiece or endo- / tracheal tube Pressure settings \pm 15 -70 cmH ₂ O MI-E in combination with a manually assisted cough	
Comparison / control	Standard treatment Oxygen Chest physiotherapy Manual cough augmentation techniques Tracheal suctioning Non-invasive ventilation (NIV, NPPV, IPPV etc.) No treatment	
Outcomes	Intubation Pulmonary complications Successful extubation Duration of mechanical ventilation Duration of ICU stay Duration of hospital stay Patient reported outcomes (symptoms / quality of life) Adverse events Others	

* Intensive care unit, respiratory intermediate unit, or high dependency unit

The comparison is MI-E versus standard care. Primary outcome intubation is measured by counting the numbers needing to progress to invasive mechanical ventilation. Secondary outcomes are pulmonary complications (atelectasis or pneumonia verified by x-ray or microbiological data), successful extubation (numbers not needed to reintubate), duration of mechanical ventilation (days), duration of ICU stay (days), duration of hospital stay (days), patient reported outcomes (validated measurement tool, e.g. questionnaire) and adverse events occurring as consequence of the intervention.

Data collection process

Two authors (ARS, GD) independently extracted the following data from the included studies; study characteristics (design, setting), patient characteristics (gender, age, diagnosis, co-morbidity, disease severity), intervention characteristics (type of MI-E device, interface, settings, timepoints, frequencies), comparison intervention and results of all relevant outcomes. We contacted authors of the study with missing data.

Methodological quality

Two authors (ARS, GD) independently assessed the methodological quality of the included studies using Cochrane “Risk of Bias” tool for RCT [46]. Disagreements were resolved by discussion or by consulting a 3rd person.

The six domains particularly exposed to bias includes random sequence allocation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective reporting and other bias. For each outcome, we judged the risk of bias to be “low”, “high” or “unclear”, considering the relative importance of the different domains. A priori, we decided that lack of blinding of personnel and outcome assessor are important in this assessment.

We summarized the overall risk of bias (RoB) for a study as suggested by Cochrane [46]; 1.

Low risk of bias; all domains are scored as low RoB, 2. High risk of bias; one or more key

domains are scored as high RoB, 3. Unclear risk of bias: one or more key domains are scored as unclear RoB.

Data synthesis and analysis

We used the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) checklist for reporting systematic reviews [47]. (Additional file 2. PRISMA checklist).

We summarised findings of the included studies in descriptive tables. To assess the quality of the body of evidence, we used the GRADE scale (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) which takes into consideration methodological quality, directness of the evidence, heterogeneity of the data, precision of the estimates and risk of publication bias [48]. We analysed pulmonary complication and successful extubation as dichotomous data (yes/no) using counts and percentages. Duration of IMV, duration of ICU and hospital stay were analysed as continuous data, using means and standard differences. For one study, we used the primary outcome data (re-intubation) to calculate extubation success [40].

Meta-analysis of studies that are at risk of bias may be seriously misleading. Because the included studies have unclear to high risk of bias we decided pooling of the results are inappropriate and carried out a narrative synthesis. The “CRD’s guidance for undertaking reviews in health care” was used to guide a narrative synthesis [49].

Results

Study selection

Two randomized controlled trials (four publications), met all the inclusion criteria for this review [40, 50]. A flow diagram illustrating the selection process is presented in Figure 1. Of the 1134 potentially relevant records, twelve were retrieved for full text reading. Eight records

were excluded; Two because of wrong study design [51, 52], one because of wrong population [36], three were ongoing studies [53-55] and two were not studies [21, 56].

Characteristics of excluded studies, see Additional file 3. Characteristics of ongoing studies, see Additional file 4.

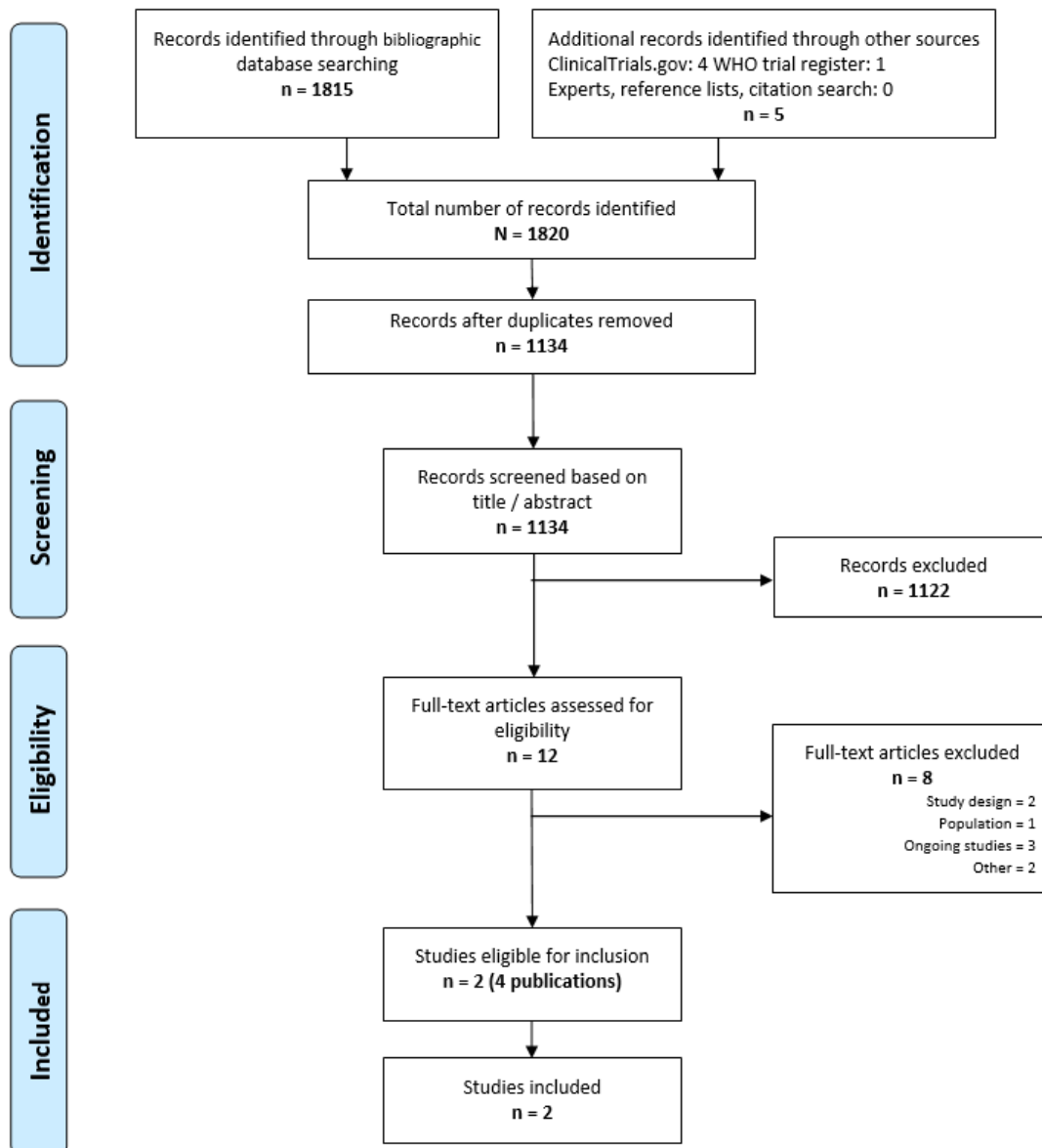


Figure 1. Study flow diagram

Risk of bias within studies

Using the Cochrane’s Risk of Bias tool [46], the two included studies have unclear risk to high risk of bias for important outcomes. Figure 2 summarizes the of risk of bias across

studies. None of the included studies described correct blinding of participants, personnel, or investigators, which might introduce serious detection bias. A study protocol was identified for one of the studies [40], only this was published after data collection was completed [57]. The other study supplies insufficient information on most key variables considering both population, interventions and outcomes, which might seriously affect internal and external validity [50]. We repeatedly, but unsuccessfully, contacted the authors for missing data. Explicit judgements of risk of bias for each study are displayed in Additional file 5 and 6.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahangarzade Rezai 2014	?	?	-	?	+	?	?
Goncalves 2012	+	+	-	-	+	?	?

Figure 2. Summary of Risk of Bias across studies

Participants

The two studies in this review include a total of 135 adult patients. Studies were conducted in Portugal [40] and Iran [50]. An overview of participant characteristic is displayed in Table 2. Both studies included adult patients from a high intensity care unit. Gonçalves et al. [40] assessed the effect of MI-E in addition to an extubating protocol to enhance successful

extubation. The 75 patients enrolled (49 male), had a mean age of 61.8 years, and were randomized, 35 to the study group and 40 to the control group. To be included, participants would have to be submitted to invasive mechanical ventilation > 48 hours because of acute respiratory failure, and have passed a spontaneous breathing trial. The most common co-morbidities in both intervention and control group were hypoxemic respiratory failure and chronic pulmonary disorder. Baseline disease severity, classified by use of the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), was 45 in the intervention group and 47.8 in the control group, which represents no significant group differences. Ahangarzade Rezai et al. [50] aimed to evaluate the effects of MI-E on postoperative respiratory complications. All patients undergoing thoracic surgery were eligible and 60 patients (30 male), mean age 48 years, were randomized, 30 to the intervention group and 30 to control group. In this article, they did not provide information on reasons for surgery, underlying disease, co-morbidity or disease severity. The authors state that the groups were comparable in respect of sex, age, relationship status (married/single), education and work.

Table 2. Characteristics of participants

Characteristics of participants							
Study	Sample size ^a (% male)	Age, years ^b	Setting	Inclusion criteria / Exclusion criteria	Diagnosis	Common co-morbidity	Disease severity, SAPS II ^{c,b}
Gonçalves, 2012 [40]	I: 35 (80%) C: 40 (52,5%)	I: 61,4 (15,1) C: 62 (19,2)	12-bed mixed ICU	Patients > 18 years, under mechanical ventilation > 48 hours, for acute hypoxemic and/or hypercapnic respiratory failure from a specific etiology, and successfully tolerated a spontaneous breathing trial SBT / Persistent weaning failure (failing ≥ 3 SBT in 1 week), facial/cranial trauma, tracheostomy, active upper gastrointestinal bleeding, neurologic instability (inability to respond to direct simple orders), hemodynamic instability, lack of cooperation, and confirmed diagnosis of neuromuscular disease.	I: COPD exacerbations n=4 Congestive heart failure n=4 Community-acquired pneumonia n=6 Hospital-acquired pneumonia n=2 Postoperative respiratory failure n=8 Acute lung injury n=1 Thoracic trauma n=3 Sepsis n=4 Cardiac arrest n=3 C: COPD exacerbations n=6 Congestive heart failure n=5 Community-acquired pneumonia n=11 Postoperative respiratory failure n=5 Thoracic trauma n=6 Sepsis n=7	Hypoxemic respiratory failure: I: 18 (52%) C: 24 (60%) COPD: I: 7 (20%) C: 9 (23%)	I: 45 (15) C: 47,8 (17,7)

Ahangarzade Rezaei, 2014 [50]	I: 30 (47%) C: 30 (53%)	I: 47,9 (8,5) C: 48 (42*)	Thoracic surgery hospital unit	All patients undergoing thoracic surgery / NR	NR	NR	NR
-------------------------------	----------------------------	------------------------------	--------------------------------	---	----	----	----

^a no drop-outs / withdrawals reported in any of the studies, ^b data are provided as means (standard deviation), ^c Simplified Acute Physiology Score (SAPS). Point score between 0 and 163 predicts mortality between 0% and 100%.

I: intervention group, C: control group, NA = Not applicable, NR = Not reported, SBT = Spontaneous breathing trial

* SD 42 is not possible (range 34 -64 years). Misprint in the article / comma error? (Authors state that the groups were comparable in respect of baseline characteristics, including age).

Intervention

Characteristics of interventions are shown in Table 3. The duration of the interventions ranged from 48 hours to 120 hours (5 days). Only one study provided sufficient details concerning the nature of the intervention [40]. In this study, inspiratory and expiratory pressures were set at +/- 40 cmH₂O. One treatment was given immediately before extubation, through the endotracheal tube, and thereafter via face mask 3 daily treatments the first 48 hours after extubation. MI-E was combined with a manually assisted cough (MAC) timed to the exsufflation cycle. Both intervention group and control group received postextubation standard medical therapy. In the thoracic surgery study [50], the intervention group received MI-E treatment five consecutive days starting from the first postoperative day. Device settings, modes and frequencies are not reported. The control group received routine care and exercise.

Outcomes

Characteristics of outcomes are shown in Table 3. The two studies have measured respiratory complications using different outcomes. In the extubation study, they counted the number of reintubations during the first 48 hours after extubation, and duration of IMV and ICU length of stay (LOS) were measured in days [40]. Other outcomes in this study was NIV-failure and post-extubation LOS [40]. In the surgery study, respiratory complications (atelectasis) after five days was measured by x-ray [50]. Other outcomes in this study were efficient cough and normal lung sounds [50].

Table 3. Characteristics of intervention and outcomes

Characteristics of interventions and outcomes			
Study ID	Intervention by groups	MI-E delivery	Outcome (tools)
Gonçalves, 2012 [40]	I: MI-E in combination with a MAC + standard medical therapy. One treatment (MI-E + MAC) was given immediately before extubation, and thereafter three daily treatments the first 48 hours after extubation C: standard medical therapy (supplemental oxygen, respiratory chest physiotherapy, bronchodilators, antibiotics, NIV and any other therapies, as directed by the attending physician).	Device: Cough Assist device (Philips Respironics) Air delivery: Facemask (once through endotracheal tube before extubation) Settings: Inspiratory pressure (cmH ₂ O): +40 cmH ₂ O Inspiratory time (sec): 3 seconds Inspiratory flow (low/medium/high): not reported Expiratory pressure (cmH ₂ O): -40 cmH ₂ O Expiratory time (sec): 2 seconds Pause (sec): 3 seconds Treatment description: One treatment comprises three sessions, each containing eight cycles of in-exsufflation and pause. A manually assisted cough was timed to the exsufflation cycle. Total number of treatments: 7 Delivered by: trained respiratory therapist, ICU physician, or nurse	Primary outcome: Reintubation (rates) first 48 hours after extubation Decision to reintubate was made by attending physician according to specific criteria* Secondary outcomes: Duration of IMV (days) Duration of ICU stay (days) Other outcomes: NIV-failure rate, post-extubation ICU length of stay
Ahangarzade Rezaei, 2014 [50]	I: MI-E from first postoperative day and five consecutive days C: Routine care / exercise	Device: Emerson CoughAssist™ Mechanical In-Exsufflator Air delivery: NR Settings: NR Treatment description: NR Total number of treatments: Five consecutive days Delivered by: nurse	Primary outcome: Respiratory complications; Atelectasis, x-ray, 5th postoperative day. Other outcomes: Efficient cough, after 5 days (no description of definition or how measured), mean (SD). Normal lung sounds left lung, after 5 days. (Normal lung sounds not described), auscultation, n (%). Lung sounds right lung (normal or abnormal), after 5 days. Auscultation, n (%). Outcomes measured by nurse.

I = intervention group, C= control group, IMV = invasive mechanical ventilation, MAC = manual assisted cough, MI-E = Mechanical insufflation-exsufflation, NR = Not reported

* respiratory or cardiac arrest; respiratory pauses with loss of consciousness; respiratory distress despite 2-hour treatment with SMT and NIV; decreasing level of consciousness; intolerance to NIV; hypotension, with a systolic blood pressure below 90 mm Hg for more than 30 minutes despite adequate volume challenge, the use of vasopressors, or both; and copious secretions that could not be adequately cleared or that were associated with severe hypoxemia.

Effects of interventions

In the following section, we present the results of the included studies, categorized by outcomes of interest in this review. A summary of findings is presented in Table 4.

Successful extubation

Gonçalves et al [40] compared MI-E + MAC in addition to an extubation protocol (n = 35) with standard medical therapy (n = 40) to increase extubation success [40]. The primary outcome, defined as no need to reintubate first 48 hours after extubation, was determined by

the attending physician according to specific criteria. Successful extubation were significantly higher in the MI-E group (29/35 (83%)) compared to control group (21/40 (52%)). RR 1,58 (95% CI 1,13 to 2,20) (Figure 3).



Figure 3. MI-E compared to standard care. Outcome: Successful extubation

Pulmonary complications - atelectasis

Ahangarzade Rezai et al [50] compared the use of MI-E (n = 30) to standard treatment and exercise (n = 30) in prevention of postoperative respiratory complications. The primary outcome, pulmonary complications (atelectasis), was measured by x-ray on the fifth post-operative day, and was significantly less frequent in the MI-E group (5/30 (16,7%)) compared to the control group (23/30 (66,5%)). RR 0,22 (CI 95% 0,10 to 0,50) (Figure 4).

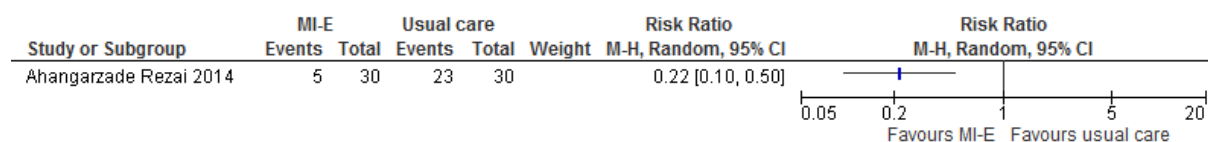


Figure 4. MI-E compared to standard care. Outcome: Atelectasis

Total duration of invasive mechanical ventilation

In the extubation study [40], duration of invasive mechanical ventilation was significant less by 6 days in the MI-E group (mean 11,7 (3,5)) compared to control (17,8 (6,4)). Mean difference -6,10 (95% CI -8,40 to -3,80) (Figure 5).

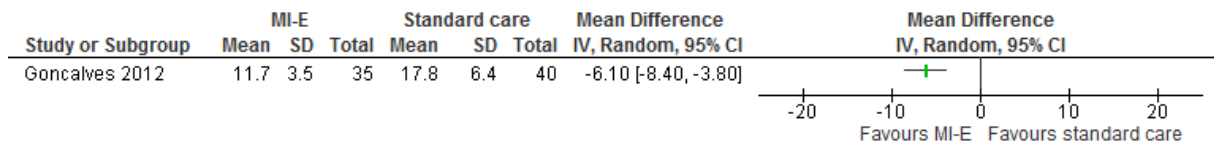


Figure 5. MI-E compared to standard care. Outcome: duration of invasive mechanical ventilation

Total duration of ICU stay

One study [40] found non-significant differences in total duration of ICU stay between MI-E group (mean 16,9 days (11,1)) vs control group (mean 19,3 days (8,1)). Mean difference -2,40 (95% CI -6,85 to 2,05) (Figure 6).

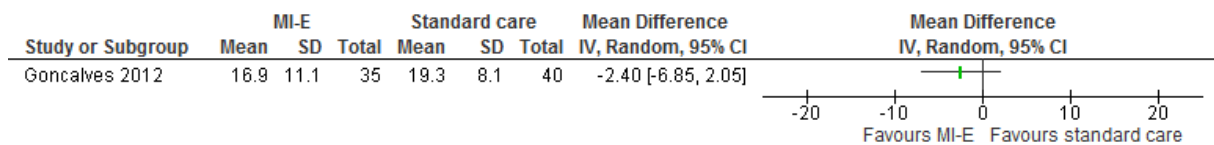


Figure 6. MI-E compared to standard care. Outcome: Duration of ICU stay

No long-term data were available in either study. None of the studies reported on the primary outcome intubation, or the secondary outcomes; duration of hospital stay, patient reported symptoms / quality of life or adverse events.

Table 4. Summary of findings

Summary of findings:

Mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) compared with standard care for prevention of respiratory complications in the intensive care setting

Patient or population: Critically ill patients of all ages

Setting: Intensive care (ICU) or high intensity care unit for medical, surgical or trauma reason,

Intervention: Mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) alone or MI-E + MAC (manually assisted cough)

Comparison: Standard care

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk (based on control group)	Corresponding risk (intervention group)				
	Standard care	Mechanical insufflation-exsufflation				
Successful extubation (no need to re-intubate 48 hours after extubation)	52 per 100	83 per 100	RR 1.58 (1.13 to 2.20)	75 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{1,3}	Adverse events were not reported in this study
Postoperative atelectasis (x-ray fifth post-operative day)	77 per 100	17 per 100	RR 0.22 (0.1 to 0.50)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ Very low ^{1,2,3}	Adverse events were not reported in this study
Duration of invasive mechanical ventilation (IMV) (days)	17.8	11.7	The mean duration of IMV in the intervention group was 6.1 days lower (-8.4 to -3.8)	75 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{1,3}	Adverse events were not reported in this study
Duration of ICU stay (days)	19.3	16.9	The mean duration of ICU stay in the intervention group was 2.4 days lower (-6.85 to 2.05)	75 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ Low ^{1,3}	Adverse events were not reported in this study

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Decision to downgrade is based on high risk of bias

² Decision to downgrade is based on indirectness

³ Decision to downgrade is based on limited number of studies

Discussion

The two randomized controlled trials included in this review, recruited participants from a thorax surgery unit and a mixed ICU, meaning the study findings may be applicable to the patient population found in most intensive care environments.

Patients undergoing major surgery have high risk of atelectasis, which is often a precursor to more serious postoperative pulmonary complications (PPC) [2]. Ahangarzade Rezai et al [50] found in their study that treatment with MI-E reduced the incidence of atelectasis after thoracic surgery significantly (16,7 % in the intervention group vs 76,7 % in the control group). The development of atelectasis occur in more than 75 % of patients receiving general anesthetics and neuromuscular blocking drug [6], but we don't know if the participants in Ahangarzade Rezai's study is from this population, nor what degree of atelectasis was considered cut-off point. Few other studies have explored MI-E for postoperative management. One observational study by Khirani et al [58] enrolled 13 consecutive NMD children (mean age 13,9 (2,6) years) to evaluate a combination of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) and MI-E to facilitate postoperative respiratory outcome after scoliosis surgery. The devices were introduced preoperative for familiarization, and continued in the postoperative period during a mean of 2.7 days (range 0–7 days) after surgery. No respiratory complication was observed [58].

Cough strength, peak expiratory flow and airway secretions are considered important risk factors for extubation failure. Gonçalves demonstrated in his RCT that the addition of MI-E to an extubation protocol increased extubation success by 31 % [40]. Reintubation rates in the control group in this study are high, 48%, as incidence of extubation failure generally varies between 6 and 47% [59], and this is a limitation of the study. However, a recent retrospective chart study demonstrated successful liberation from IMV in 97 of 98 subjects with who were

basically considered unweanable [60]. To be considered for weaning, subjects had to be capable of correcting desaturation to an SpO₂ of > 95% using MI-E, and extubation success was achieved by intensive use of the MI-E, up to every 30 minutes [60]. This study suggests MI-E can be a useful tool in the ICU, but generalization may not be appropriate as reasons for respiratory failure in the NMD population is weak respiratory muscles, as opposed to in the ICU where a respiratory failure can arise from, and be complicated of other pathophysiology.

Three similar systematic reviews support our findings. Rose et al [61] compared cough augmentation techniques versus no cough augmentation techniques for extubation from mechanical ventilator. They concluded based on one RCT that MI-E might improve extubation success and duration of IMV [61]. Anderson et al [30] compared different physiotherapy methods to enhance PCF in patients with NMD. Based on four studies they concluded that MI-E increased PCF more than other physiotherapy methods and could support the use of MI-E for airway clearance [30]. Morrow et al [62] compared MI-E to other cough augmentation or normal cough in people with neuromuscular disorders. The five included studies did not report on clinically important outcomes, and authors state that there is insufficient evidence for or against MI-E [62].

MI-E is generally well tolerated by patients, and is preferred for airway clearance to suctioning [35, 63, 64]. Still, pneumothorax has been reported [65] and a recent single case study demonstrated that the mechanical exsufflation caused a substantial reduction in regional lung volume from baseline [66]. This might be particularly relevant in the ICU setting, as it may leave a patient vulnerable to clinical deterioration.

Quality of the evidence

The magnitude of effects is relatively high, and there is consistency of a beneficial effect of MI-E across studies [40, 50]. Nevertheless, the body of evidence in this review does not allow firm conclusions of the effects of MI-E in the ICU population. Key limitations of the studies

are small sample sizes, lack of representation of different conditions and unreliable outcome measures. High risk of bias exists, particularly because of poor blinding of outcome assessor [40] and insufficient reporting of data [50].

Limitations of this review

In planning the search strategy, we focused on the mechanical cough device in order to avoid large amounts of irrelevant hits. We cannot rule out that the search strategy was not comprehensive enough, and some studies may have been missed. We did not identify any studies on children. The ICU population have variable severity of illness, burden of comorbidities and baseline risks, all of which are broader than the narrow subset enrolled in randomized trials, and diverse clinical characteristics in single studies may affect the ability to pool and generalise results. Nevertheless, with a growing body of evidence, firmer conclusions can be reached and increase the applicability of this review.

Conclusions

Based on two studies, the results of this review are insufficient to make recommendations for or against the use of MI-E in a mixed ICU population. Very low quality evidence indicate that MI-E may facilitate extubation success, reduce the duration of invasive mechanical ventilation and reduce post-operative pulmonary complications while not increasing harm. Further high quality studies are needed. End-points should be clinically meaningful, outcome measures objective and reliable, and description of MI-E settings fully reported.

Additional files

Additional file 1: Complete search strategies

Additional file 2: A completed copy of the Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) checklist

Additional file 3: Characteristics of excluded studies

Additional file 4: Characteristics of ongoing studies

Additional file 5: Judgements for Risk of Bias in individual study (Gonçalves et al, 2012)

Additional file 6: Judgements for Risk of Bias in individual study (Ahangarzade Rezai et al, 2014)

Abbreviations

ACT – airway clearance techniques, ICU - intensive care unit, ICUAW – intensive care unit acquired weakness, IMV – invasive mechanical ventilation, MAC – manually assisted cough, MI-E – mechanical insufflation–exsufflation, NMD – neuromuscular disease, NPPV – non-invasive positive pressure ventilation, PCF – peak cough flow, PPC – postoperative pulmonary complications

Acknowledgements

We are grateful to senior scientist Vida Hamidi at the Norwegian Knowledge Center for Health Services, for her help translating one of the included studies.

Funding

One of the authors (ARS) have received a scholarship through funds for continuing education provided by Norwegian Physiotherapist Association.

Availability of data and materials

Not applicable

Authors' contributions

Not applicable

Competing interests

The author declares she has no conflict of interest relevant to this manuscript

Consent for publication

Not applicable

Ethics approval

Not applicable

References

1. Esteban, A., et al., *Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study*. JAMA, 2002. **287**(3): p. 345-55.
2. Restrepo, R.D. and J. Braverman, *Current challenges in the recognition, prevention and treatment of perioperative pulmonary atelectasis*. Expert Review of Respiratory Medicine, 2015. **9**(1): p. 97-107.
3. Lone, N.I. and T.S. Walsh, *Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. R102.
4. Boitano, L.J., *Management of airway clearance in neuromuscular disease*. Respir Care, 2006. **51**(8): p. 913-22; discussion 922-4.
5. Haas, C.F., P.S. Loik, and S.E. Gay, *Airway clearance applications in the elderly and in patients with neurologic or neuromuscular compromise*. Respir Care, 2007. **52**(10): p. 1362-81; discussion 1381.

6. Miskovic, A. and A.B. Lumb, *Postoperative pulmonary complications*. BJA: British Journal of Anaesthesia, 2017. **118**(3): p. 317-334.
7. Branson, R.D., *Secretion management in the mechanically ventilated patient*. Respir Care, 2007. **52**(10): p. 1328-42; discussion 1342-7.
8. Nakagawa, N.K., et al., *MUciliary clearance is impaired in acutely ill patients**. Chest, 2005. **128**(4): p. 2772-2777.
9. Pryor, J.A. and S.A. Prasad, *Physiotherapy techniques*, in *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems Adults and Paediatrics*, J.A. Pryor and S.A. Prasad, Editors. 2008, Churchill Livingstone Elsevier: Edinburgh. p. 134-217.
10. Andrews, J., et al., *Nonpharmacologic airway clearance techniques in hospitalized patients: a systematic review*. Respir Care, 2013. **58**(12): p. 2160-86.
11. Pasquina, P., et al., *Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery: a systematic review*. Chest, 2006. **130**(6): p. 1887-99.
12. Osadnik, C.R., et al., *Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. Cd008328.
13. Stiller, K., *Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review*. Chest, 2013. **144**(3): p. 825-47.
14. Finder, J.D., *Airway clearance modalities in neuromuscular disease*. Paediatr Respir Rev, 2010. **11**(1): p. 31-4.
15. Paulus, F., et al., *Benefits and risks of manual hyperinflation in intubated and mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review [with consumer summary]*. Critical Care 2012 Aug 3;16(4):R145, 2012.
16. Kim, S.M., et al., *A Comparison of Cough Assistance Techniques in Patients with Respiratory Muscle Weakness*. Yonsei Med J, 2016. **57**(6): p. 1488-1493.
17. Boitano, L.J., *Equipment Options for Cough Augmentation, Ventilation, and Noninvasive Interfaces in Neuromuscular Respiratory Management*. Pediatrics, 2009. **123**(Supplement 4): p. S226-S230.
18. Philips Respironics. *CoughAssist E70 Mechanical Insufflator-Exsufflator*. 2017 [cited 2017 05.01.]; Available from: <http://www.philips.co.uk/healthcare/product/HC1098159/coughassist-e70-mechanical-insufflatorexufflator>.
19. Bach, J.R., *respiratory muscle aids to avert respiratory failure and tracheostomy: a new patient management paradigm*. Canadian Journal of Respiratory Therapy, 2010. **46**(3): p. 24-32.

20. Andersen, T., *The mechanical cough assist device; Can experience from airway clearance in neuromuscular patients be used in th ICU?* Hjertesukket, 2014. **Jubileumsnummer 2014**: p. 17-19.
21. Toussaint, M., *The use of mechanical insufflation-exsufflation via artificial airways.* Respiratory Care, 2011. **56(8)**: p. 1217-9.
22. Chen, T.H., et al., *Combined noninvasive ventilation and mechanical in-exsufflator in the treatment of pediatric acute neuromuscular respiratory failure.* Pediatric Pulmonology, 2014. **49(6)**: p. 589-96.
23. Chatwin, M. and A.K. Simonds, *The addition of mechanical insufflation/exsufflation shortens airway-clearance sessions in neuromuscular patients with chest infection.* Respiratory Care, 2009. **54(11)**: p. 1473-9.
24. Bach, J.R. and L.R. Saporito, *Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning.* Chest, 1996. **110(6)**: p. 1566-71.
25. Gomez-Merino, E., et al., *Mechanical insufflation-exsufflation: pressure, volume, and flow relationships and the adequacy of the manufacturer's guidelines.* American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2002. **81(8)**: p. 579-83.
26. Bott, J., et al., *Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient.* Thorax, 2009. **64(Suppl 1)**: p. i1-i52.
27. Hull, J., et al., *British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness.* Thorax, 2012. **67 Suppl 1**: p. i1-40.
28. McCool, F.D. and M.J. Rosen, *Nonpharmacologic airway clearance therapies : Accp evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2006. **129(1_suppl)**: p. 250S-259S.
29. Strickland, S.L., et al., *AARC Clinical Practice Guideline: Effectiveness of Nonpharmacologic Airway Clearance Therapies in Hospitalized Patients.* American Association of Respiratory Care. Respiratory Care, 2013. **58(12)**: p. 2187-2193 7p.
30. Anderson, J.L., K.M. Hasney, and N.E. Beaumont, *Systematic review of techniques to enhance peak cough flow and maintain vital capacity in neuromuscular disease: the case for mechanical insufflation-exsufflation.* Physical Therapy Reviews, 2005. **10(1)**: p. 25-33.
31. Fauroux, B., et al., *Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases.* Chest, 2008. **133(1)**: p. 161-8.
32. Mustafa, N., et al., *Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis.* Neurology, 2003. **61(9)**: p. 1285-7.
33. Senent, C., et al., *A comparison of assisted cough techniques in stable patients with severe respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis.* Amyotroph Lateral Scler, 2011. **12(1)**: p. 26-32.

34. Vianello, A., et al. *Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections*. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2005. **84**, 83-8; discussion 89-91 DOI: 10.1097/01.phm.0000151941.97266.96.
35. Velasco Arnaiz, E., et al., [*Mechanical cough assistance in neuromuscular patients in the intensive care unit*]. Anales de Pediatria, 2011. **75**(2): p. 146-8.
36. Sivasothy, P., et al., *Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness*. Thorax, 2001. **56**(6): p. 438-44.
37. Winck, J.C., et al., *Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance*. CHEST, 2004. **126**(3): p. 774-780 7p.
38. Kanda, H., et al., *Mechanical insufflation-exsufflation for patients with bronchiectasis and after tracheal stenting*. Chest, 2015. **Conference**: p. CHEST 2015 Montreal, QC Canada. Conference Start: 20151024 Conference End: 20151028. Conference Publication: (var.pagings). 148 (4 MEETING ABSTRACT) (no pagination).
39. Morrison, L., *Evaluation of the oscillatory Cough Assist E70 in adults with cystic fibrosis (CF)*. Journal of Cystic Fibrosis, 2015. **Conference**: p. 38th European Cystic Fibrosis Conference Brussels Belgium. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference Publication: (var.pagings). 14 (pp S101).
40. Goncalves, M.R., et al., *Effects of mechanical insufflation-exsufflation in preventing respiratory failure after extubation: a randomized controlled trial*. Critical Care (London, England), 2012. **16**(2): p. R48.
41. Brocki, B., et al., *Kapitel 7 Den intensive pasient.* , in *Lungefysioterapi - en grundbog*, B. Brocki and I. Poulsgaard, Editors. 2011, Munksgaard danmark: København.
42. Finder, J.D., *Pediatric Secretion Clearance: State of the Art*. RT: The Journal for Respiratory Care Practitioners, 2011. **24**(2): p. 12-15 4p.
43. Rose, L., *Strategies for weaning from mechanical ventilation: a state of the art review*. Intensive & Critical Care Nursing, 2015. **31**(4): p. 189-95.
44. Deucht, M.D., I.S. Sundov, and A.K. Kraljevic, *Bronchial hygiene techniques in acute respiratory diseases*. European Journal of Cardiovascular Nursing, 2015. **Conference**: p. EuroHeartCare 2015 Dubrovnik Croatia. Conference Start: 20150614 Conference End: 20150615. Conference Publication: (var.pagings). 14 (pp 112-113).
45. McGowan, J., M. Sampson, and C. Lefebvre, *An Evidence Based Checklist for the Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS EBC)*. Evidence Based Library and Information Practice, 2010. **5**(1).

46. Higgins, J., D. Altman, and J. Sterne. *Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies*. In: *Higgins JPT, Green S (editors)*. 2011; Available from: www.cochrane-handbook.org
47. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement*. *Annals of Internal Medicine*, 2009. **151**(4): p. 264-269.
48. Guyatt, G.H., et al. *Going from evidence to recommendations*. 2008. **336**, 1049-1051 DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE.
49. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. 2009 [cited 2015 16.11.]; Available from: <https://www.york.ac.uk/crd/guidance/>.
50. Ahangarzade Rezai, S., et al., *Effect of cough-assist on respiratory complications in patients under thoracic surgery*. *Journal of Urmia Nursing & Midwifery Faculty*, 2014. **11**(11): p. 847-853 7p.
51. Saski, T., et al. *Effect of combination of mechanical insufflation-exsufflation and flutter for sputum removal in elderly patients with dyspnea [Abstract]*. American Thoracic Society 2005 International Conference; May 20-25; San Diego, California, 2005.
52. Rhodes, J.D., et al. *Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2003. **34**, 314.
53. Wibart, P. *Mechanical Insufflation-Exsufflation in Preventing Post Extubation Respiratory Failure in Patient With Critical Care Neuromyopathy* 2013 [cited 2017 09.02.]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01931228>.
54. Verhulst, S. *Cough Assist in Bronchiolitis*. 2012 [cited 2017 09.02.]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757496?term=NCT01757496&rank=1>.
55. Forgiarini Junior, L.A. *Comparison of Cough Assist and Endotracheal Suctioning in airways hygiene of patients in mechanical ventilation*. 2015 [cited 2017 09.02.]; Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2bm36r>.
56. McKim, D. and L. Rose, *Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders*. *Respiratory Care*, 2015. **60**(4): p. 621-2.
57. Gonçalves, M. *Effects of Mechanical Insufflation-Exsufflation in Preventing Respiratory Failure After Extubation (MIEICU)*. 2011 [cited 2017 31.1.2017]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424202>.
58. Khirani, S., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation to facilitate the post-operative respiratory outcome of spine surgery in neuromuscular children*. *European Spine Journal*, 2014. **23 Suppl 4**: p. S406-11.

59. Kulkarni, A.P. and V. Agarwal, *Extubation failure in intensive care unit: Predictors and management*. Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 2008. **12**(1): p. 1-9.
60. Bach, J.R., et al., *Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders*. Respiratory Care, 2015. **60**(4): p. 477-83.
61. Rose, L., et al., *Cough augmentation techniques for extubation or weaning critically ill patients from mechanical ventilation*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(1).
62. Morrow, B., et al. *Mechanical insufflation-exsufflation for people with neuromuscular disorders*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD010044.pub2.
63. Garstang, S.V., S.C. Kirshblum, and K.E. Wood, *Patient preference for in-exsufflation for secretion management with spinal cord injury*. Journal of Spinal Cord Medicine, 2000. **23**(2): p. 80-5.
64. Sancho, J., et al. *Mechanical insufflation-exsufflation vs. tracheal suctioning via tracheostomy tubes for patients with amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study*. American journal of physical medicine & rehabilitation, 2003. **82**, 750-3 DOI: 10.1097/01.PHM.0000087456.28979.2E.
65. Suri, P., S.P. Burns, and J.R. Bach, *Pneumothorax Associated with Mechanical Insufflation–Exsufflation and Related Factors*. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2008. **87**(11): p. 951-955.
66. Swingwood, E. and E. Forster, *How does mechanical insufflation:exsufflation (MI:E) affect lung recruitment? A patient case study*. European Respiratory Journal, 2014. **44**(Suppl 58).

Additional file 1. Complete search strategies.

Database: MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

From Ovid interface

Search: 24. May 2016.

- 1 (cough* adj3 assist*).mp.
- 2 (cough* adj3 augment*).mp.
- 3 (cough* adj3 aid*).mp.
- 4 (cough* adj3 support*).mp.
- 5 (mechanic* adj3 cough*).mp.
- 6 (mechanic* adj3 insuffl*).mp.
- 7 (mechanic* adj3 exsuffl*).mp.
- 8 in-exsuffl*.mp.
- 9 MI-E.mp.
- 10 coughassist*.mp.
- 11 Nippy Clearway.mp.
- 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

Database: AMED (Allied and Complementary Medicine) <1985 to May 2016>

From EBSCOhost interface

Search: 24. May 2016

- 1 (cough* adj3 assist*).mp.
- 2 (cough* adj3 augment*).mp.
- 3 (cough* adj3 aid*).mp.
- 4 (cough* adj3 support*).mp.
- 5 (mechanic* adj3 cough*).mp.
- 6 (mechanic* adj3 insuffl*).mp.
- 7 (mechanic* adj3 exsuffl*).mp.
- 8 in-exsuffl*.mp.
- 9 MI-E.mp.
- 10 coughassist*.mp.
- 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10

Database: Embase <1974 to 2016 May 23>

Search: 24. May 2016

From Ovid interface

- 1 (cough* adj3 assist*).mp.
- 2 (cough* adj3 augment*).mp.

- 3 (cough* adj3 aid*).mp.
- 4 (cough* adj3 support*).mp.
- 5 (mechanic* adj3 cough*).mp.
- 6 (mechanic* adj3 insuffl*).mp.
- 7 (mechanic* adj3 exsuffl*).mp.
- 8 in-exsuffl*.mp.
- 9 MI-E.mp.
- 10 coughassist*.mp.
- 11 Nippy Clearway.mp.
- 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

Database: Cochrane Library (Wiley)

Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 5 of 12, May 2016

Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 4 of 12, April 2016

Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2016

NHS Economic Evaluation Database : Issue 2 of 4, April 2015

Date Run: 24/05/16 11:54:36.63

ID	Search Hits
#1	cough* near/3 assist*:ti,ab,kw
#2	cough* near/3 augment*:ti,ab,kw
#3	cough* near/3 aid*:ti,ab,kw
#4	cough* near/3 support*:ti,ab,kw
#5	mechanic* near/3 cough*:ti,ab,kw
#6	mechanic* near/3 insuffl*:ti,ab,kw
#7	mechanic* near/3 exsuffl*:ti,ab,kw
#8	in-exsuffl*:ti,ab,kw
#9	MI-E:ti,ab,kw
#10	coughAssist:ti,ab,kw
#11	nippy clearway:ti,ab,kw
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

Database – CINAHL

Interface - EBSCOhost Research Databases

Search Screen - Advanced Search

Search 24. May 2016:

S1 TX cough* n3 assist*

S2 TX cough* n3 augment*

S3 TX cough* n3 aid*

S4 TX cough* n3 support*

S5 TX mechanic* n3 cough*

S6 TX mechanic* n3 insuffl*

S7 TX mechanic* n3 exsuffl*

S8 TX in-exsuffl*

S9 TX MI-E

S10 TX coughassist*

S11 TX nippy clearway

S12 TX S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11

PEDro online database

The database was last updated on 2 May 2016 (this includes records added or amended since 4 April 2016).

Advanced search

Search 24. May 2016:

- 1 Cough* assist*
- 2 Cough* augment*
- 3 cough* aid*
- 4 cough* support*
- 5 mechanic* cough*
- 6 mechanic* insuffl*
- 7 mechanic* exsuffl*
- 8 in-exsuffl*
- 9 MI-E
- 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 9



Additional file 2. PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2-3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	6-8
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	3
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Additional file 1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	8
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	8
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	8
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	9



Additional file 2. PRISMA 2009 Checklist

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	9
----------------------	----	---	---

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	8
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	10 - 11
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	12 - 13
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	11
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	15 - 16
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	11
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	17
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	19 - 20
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	20
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	21



Additional file 2. PRISMA 2009 Checklist

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Additional file 3. Characteristics of excluded studies

Study ID	Reason for exclusion
Forgiarini Junior, 2015	Ongoing (Forgiarini Junior, 2015).
McKim, 2015	Not a study
Rhodes, 2003	Wrong study design. Lack of randomization (non-randomized cross-over study). Wrong intervention. The intervention is a combination of MI-E and a vibrating vest (Rhodes et al., 2003). This combination makes it impossible to identify the effects of the MI-E only. The only combination allowed for in the inclusion criteria, is a manual assisted cough.
Saski, 2005	Wrong study design. We were unable to detect abstract or full text of this study, but it is referred to in a the Cochrane review "Airway clearance techniques for obstructive pulmonary disease" by Osadnik et al (2012), where it is listed among excluded studies because it is not a RCT. Wrong intervention. The intervention is a combination of MI-E and flutter (Saski et al., 2005). This combination makes it impossible to identify the effects of the MI-E only. The only combination allowed for in the inclusion criteria, is a manual assisted cough. Wrong population? It is unclear whether the patients are situated in an ICU setting.
Sivasothy, 2001	Wrong population. The population of normal volunteers and NMD do clearly not meet the inclusion criteria. The use of MI-E to prevent respiratory complications of an acute exacerbation of COPD could meet inclusion criteria, but the fact that the participants were practicing the use of MI-E before study commenced, and the method is a cross-over study with only 5 minutes between each maneuver (Manually assisted cough(MAC), mechanically insufflation (MI) or a combination of MAC and MI), suggest that this is not an ICU setting (Sivasothy et al., 2001).
Toussaint, 2011	Not a study
Verhulst, 2012	Ongoing (Verhulst, 2012).
Wibart, 2013	Ongoing (Wibart, 2013).

NMD: neuromuscular disease

MI-E: mechanical insufflation-exsufflation

Forgiarini Junior, L.A. (2015) *Comparison of Cough Assist and Endotracheal Suctioning in airways hygiene of patients in mechanical ventilation* [Internet]. ICTRP International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: World Health Organization Available from: <<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2bm36r>> [Read 09.02.2017].

McKim, D. and Rose, L. (2015) Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respiratory Care*, 60 (4), p. 621-2.

Rhodes, J.D., Lemons, N.V., Coupland, D.J., Orr, S.C., Soto, R.D. and Gomez, C.R. (2003) Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient. *Stroke; a journal of cerebral circulation* [Internet], 34 (1), p. 314. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1161/01.STRK.00000421553.11611.11>>

Saski, T., Ebihara, S., Yasuda, H. and Yamaya, M. (2005) Effect of combination of mechanical insufflation-exsufflation and flutter for sputum removal in elderly patients with dyspnea [Abstract]. *American Thoracic Society 2005 International Conference; May 20-25; San Diego, California* [Internet], p. [B52] [Poster: F96]. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1161/01.STRK.00000525682.11611.11>>

Sivasothy, P., Brown, L., Smith, I.E. and Shneerson, J.M. (2001) Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*, 56 (6), p. 438-44.

Toussaint, M. (2011) The use of mechanical insufflation-exsufflation via artificial airways. *Respiratory Care*, 56 (8), p. 1217-9.

Verhulst, S. (2012) *Cough Assist in Bronchiolitis* [Internet]. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health. Available from: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757496?term=NCT01757496&rank=1>> [Read 09.02.2017].

Wibart, P. (2013) *Mechanical Insufflation-Exsufflation in Preventing Post Extubation Respiratory Failure in Patient With Critical Care Neuromyopathy* [Internet]. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health. Available from: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01931228>> [Read 09.02.2017].

Additional file 4. Characteristics of ongoing studies

Ongoing studies and studies awaiting assessment (ordered by study ID)

Study ID Contact info. Study start date/ Estimated completion date	Name of study	Method	Population / condition	Intervention / comparison	Outcome
ClinicalTrials.gov* ID NCT01757496 (Verhulst, 2012) Stijn Verhulst, MD, PhD, University Hospital, Antwerp September 2012 / December 2017	Cough Assist in Bronchiolitis	Randomized controlled trial	Children between 3 and 18 months admitted to our hospital with a clinical diagnosis of bronchiolitis in the RSV season or with a positive nasopharyngeal aspirate for RSV. Estimated enrollment: 20	I: 2 Cough Assist sessions daily C: Standard care, no physiotherapy	Primary: Oxygen requirement Secondary: Atelectasis, bronchoscopy, hypercapnia, hospitalization length
ClinicalTrials.gov ID NCT01931228 (Wibart, 2013) Philippe Wibart, University Hospital, Bordeaux philippe.wibart@chu- bordeaux.fr May 2012 / May 2016	Mechanical Insufflation- Exsufflation in Preventing Post Extubation Respiratory Failure in Patient With Critical Care Neuromyopathy	Randomized controlled trial	Male or female patient aged ≥ 18 years. •Patient admitted in participant ICU. •Patient intubated for 48 hours at least. •Patient presenting an ICU acquired neuromuscular disorders. Estimated enrollment: 240	I: MI-E plus manually assisted coughing twice a day for 48h after extubation C: Manually assisted coughing twice a day for 48h after extubation	Primary Outcome Measures: •Incidence of respiratory failure after extubation Secondary Outcome Measures: •the increase in peak cough flow •the incidence of reintubation •the average time of hospitalization in the intensive care unit •the incidence of nasotracheal suction •the number of additional physiotherapy sessions •the ICU mortality or 28-day survival •90 days survival
WHO ICTRP** RBR- 2bm36r (Forgiarini Junior, 2015) Luiz Alberto Forgiarini Junior, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre, RS, Brazil forgiarini.luiz@gmail.com February 2014 / Data analyses completed. Author contacted by mail nov.2016; the article is submitted for publication	Comparison of Cough Assist and Endotracheal Suctioning in airways hygiene of patients in mechanical ventilation	Randomized controlled trial, open, crossed with two arms.	>18 years; who were on mechanical ventilation for more than 48 hours; Target samples size: 43	I: three aspirations were performed on each individual C: Cough assist device, 5 sets of 4 cycles in automatic and the predefined pressure at + 20 / - 20 cm H ₂ O insufflation and exsufflation mode, at the end three aspirations were performed on each individual	Primary: Secretion volume and weight Second: Respiratory mechanics enhancement

Additional file 5. Judgement of Risk of Bias Ahangarzade Rezai

Risk of Bias assessment. Ahangarzade Rezai, 2014		
Domain	Support for judgement	Review authors judgement (low/high/unclear risk of bias)
Random sequence generation	“The subjects have been chosen by sequential sampling, and they were allocated randomly into two groups of intervention (30) and control (30)” (abstract). Method of randomization is not reported.	Unclear risk
Allocation concealment	Allocation concealment not reported	Unclear risk
Blinding of participants and personnel	Not reported	High risk
Blinding of outcome assessment	Not reported. The outcome atelectasis was measured by x-ray, a fairly objective unit of measurement, which reduces the risk of serious bias.	Unclear risk
Incomplete outcome data	Outcomes are reported for all study participants	Low risk
Selective reporting	Protocol not available	Unclear risk
Other sources of bias	Full text is only available in Persian language. Data were translated with help of a bilingual researcher. There is insufficient information on most key variables considering both population, intervention and outcomes, which might affect internal and external validity. We unsuccessfully contacted the authors for missing data.	Unclear risk
Notes: Information on methods is obtained from the abstract – there is no additional information in the full text.		

Additional file 6. Judgement of Risk of Bias Gonçalves

Risk of Bias assessment. Gonçalves, 2012		
Domain	Support for judgement	Review authors judgement (low/high/unclear risk of bias)
Random sequence generation	The investigators describes a randomization process; Quote: «..using a computer generated table..» (Article, p.2.) Comment: Probably done	Low risk
Allocation concealment	Quote: «The randomization table and allocation sequence were concealed both from the primary investigator and from all..staff of the ICU.» (Article, p.2) Comment: Probably done	Low risk
Blinding of participants and personnel	Blinding of participants and personnel is not described, and probably not done. Comment: It is not possible to blind participants and personnel when the intervention being studied is MI-E and the comparison is usual treatment. We think that the lack of blinding of participants in this study (critically ill patients) probably not introduces bias, but lack of blinding of key personnel might introduce bias.	High risk
Blinding of outcome assessment	The study protocol states that this is a single blind study (outcome assessor)(Gonçalves, M., 2011), but the article describes limitations. Quote: «...potential limitation...difficulty for a correct blinding of the investigators..» (Article,p. 6). Comment: Primary outcome (reintubation rate) was based on observer-reported judgement; Quote: «...final decision to reintubate was made by the attending physician...» (Article, p.3). Several causes for reintubation were subjective, such as «respiratory distress», «intolerance to NIV», «copious secretions» (Article, Table 2, p.5). Blinding of outcome assessment is probably not done, and this can introduce serious bias.	High risk
Incomplete outcome data	Outcomes are reported for all study participants (Article, Table 2 p.5).	Low risk
Selective reporting	Prespecified outcomes are reported in accordance with the study protocol (Gonçalves, M., 2011). Comment: The study was completed in October 2010, and the protocol was published in August 2011. This might introduce reporting bias.	Unclear risk
Other sources of bias	The authors suggest possible bias due to high reintubation rate in the control group (Article, p.5). Comment: No significant differences in baseline characteristics (article, table 1, p.4). Two authors received fees for lecturing and for attending professional meetings from Philips Respirationics, Inc., which has an interest in the subject of this manuscript (article, p.7).	Unclear risk
Notes:		

PROSPERO International prospective register of systematic reviews**Effects of mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) in the intensive care setting: a systematic review***Anne Rørvik Standal, Lillebeth Larun, Gerd Dyregrov, Tiina Andersen, Fidelma Moran***Citation**

Anne Rørvik Standal, Lillebeth Larun, Gerd Dyregrov, Tiina Andersen, Fidelma Moran. Effects of mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) in the intensive care setting: a systematic review. PROSPERO 2016:CRD42016047929 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42016047929

Review question(s)

What are the effects of mechanical insufflation-exsufflation (MI-E) in prevention of respiratory complications in patients admitted to intensive care units?

Searches

Electronic databases: The following databases will be searched from their inception: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PEDro, AMED. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal and ClinicalTrials will be search to identify unpublished and ongoing trials.

OpenGrey will be searched for grey literature. We will perform citation searches of the included studies in Web of Science and manually check reference lists of included studies and previous systematic reviews relevant to this review.

People being admitted to ICUs are critically ill for various reasons, and trying to describe the different diagnoses for admittance to this level of health care, increases the risk of excluding important trials. Thus only relevant keywords for the intervention will be included in the search. We will not make other limitations to the search.

The search strategies will be refined with the assistance of a research librarian, and peer reviewed according to the PRESS guidelines.

Link to search strategy http://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/47929_STRATEGY_20160821.pdf

Types of study to be included

Inclusion criteria:

Randomized controlled trial (RCT),

Clinical controlled trial (CCT).

Exclusion criteria:

Observational study (e.g. Case – control study, Cohort study, Descriptive studies)

Condition or domain being studied

Many critically ill patients experience respiratory complications due to impaired ability in coughing and clearing airway secretions. In some cases this leads to a need for invasive mechanical ventilation (MV), or difficulties in weaning from MV. Common airways clearings techniques, like tracheal suctioning and chest physiotherapy might be associated with discomfort, adverse events or they confer only small benefit. The mechanical insufflation-exsufflation device (MI-E) simulates a normal cough by delivery of positive and negative pressure to the lungs, and has shown to be effective of managing airway clearance in people with neuromuscular disease (NMD). Although

Studieprotokoll

patients admitted to the ICU might experience comparable risks for impaired secretions clearance, there might be substantial differences between the NMD and ICU populations, in respect of both age, comorbidity and habituation with the MIE device. The technology of MI-E has gained widespread popularity in recent years, and evidence for its use in the ICU population is previously not summarized.

Participants/ population

Inclusion criteria:

Adult or children all ages admitted to a high intensity care unit for medical, surgical or trauma diagnosis.

Mechanically ventilated or spontaneously breathing.

With respiratory complications, or at risk for respiratory complications or impaired airway clearance,

or Weaning from ventilator Exclusion criteria:

Studies targeting populations with chronic neuromuscular disease. Studies in home settings and primary care.

Intervention(s), exposure(s)

The intervention is the use of a mechanical insufflation-exsufflation device aimed at assisting airway clearance, cough augmentation and / or lung recruitment. The device might be used in the following setting:

Mechanical insufflation alone,

Mechanical exsufflation alone,

Mechanical in-exsufflation in combination,

Delivered using a mask, mouthpiece or endo- / tracheal tube,

Pressure settings \pm 15 -70 cmH₂O,

MI-E in combination with a manually assisted cough (timed abdominal thrust).

Comparator(s)/ control

The comparator intervention will be usual treatment (e.g. oxygen, chest physiotherapy, manual cough augmentation techniques, tracheal suctioning, non-invasive ventilation) or no treatment.

Context

Only studies conducted in intensive care units, respiratory intermediate unit or other high dependency unit will be accepted for inclusion.

Outcome(s)

Primary outcomes

Intubation (Need for mechanical ventilation as judged by attending physician).

Calculation pooled intubation risk ratio using proportion of patients intubated throughout study period (as reported in study).

Secondary outcomes

Pulmonary complications,

Successful extubation,

Duration of mechanical ventilation,

Studieprotokoll

Duration of ICU stay,

Duration of hospital stay,

Patient reported symptoms / quality of life,

Adverse events.

Measures of treatment effect will be reported depending on the type of data presented in the studies. Findings for dichotomous outcomes (e.g. intubation) will be calculated in terms of risk ratios (RR) with corresponding 95% confidence intervals (CI). For continuous outcomes (e.g. number of pulmonary complications, duration of ICU stay), mean difference (MD) and corresponding 95% CI will be calculated.

Data extraction, (selection and coding)

All references will be imported into the bibliographic software tool EndNote, and duplicates will be removed. Two reviewers will independently screen references first based on title and abstract, and then by reading the full text versions of potentially eligible references. Disagreement will be resolved through consensus or by involving a third reviewer. Two independent individuals will extract data from the included studies by using a pre-piloted data extraction form.

Extracted information will include: study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; description of the intervention and control conditions; study methodology; recruitment and study completion rates; outcomes and times of measurement; information for assessment of the risk of bias. Two review authors will extract data independently, discrepancies will be identified and resolved through discussion (with a third author where necessary).

Risk of bias (quality) assessment

We will assess the risk of bias in each study based on the following criteria; sequence generation, allocation concealment, treatment integrity, blinding of participants and providers, blinding of outcome assessors, incomplete outcome data, selective outcome reporting, validity and reliability of outcome measures, and other sources of bias. Each criteria will be assessed as "high", "low", or "unclear" risk of bias. Two independent reviewers will assess the studies. Disagreement will be resolved through consensus or by involving a third reviewer. If necessary, study authors will be contacted to obtain missing data and/or additional information.

Strategy for data synthesis

We will provide a descriptive summary of the characteristics and findings of the included studies, both in text and tables. If there are appropriate data available (i.e. sufficiently similar population, interventions and outcomes), we will perform meta-analysis based on aggregated data from the included trials. We hypothesize that studies might not estimate the same intervention effect, in which case a Random-effects meta-analysis will be carried out. If results cannot be pooled, we will perform a narrative synthesis.

Analysis of subgroups or subsets

A subgroup analysis might be conducted based on co-morbidity or disease status, if trials provide sufficient data. Sensitivity analysis might be carried out depending on issues arising during the review process.

Dissemination plans

Findings from this systematic review will be prepared for publication in a journal from the field of respiratory therapy and critical care medicine.

Contact details for further information

Mrs Standal

Helse Møre og Romsdal HF,

Ålesund sjukehus,

Studieprotokoll

Postboks 1600,

N - 6026 Ålesund, Norway

trane@hotmail.no

Organisational affiliation of the review

Bergen University College, Norway

<http://www.hib.no/en/>

Review team

Mrs Anne Rørvik Standal, Bergen University College

Dr Lillebeth Larun, Norwegian Institute of Public Health

Mrs Gerd Dyregrov, Bergen University College

Mrs Tiina Andersen, Haukeland University Hospital

Dr Fidelma Moran, University of Ulster, Belfast, Northern Ireland

Anticipated or actual start date 24

May 2016 **Anticipated completion**

date 30 November 2017 **Funding**

sources/sponsors

This systematic review is part of a masters degree. The master student (ARS) have received a scholarship through funds for continuing education provided by Norwegian Physiotherapist Association.

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Northern Ireland, Norway

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Critical Care; Humans; Insufflation; Neuromuscular Diseases; Respiratory Therapy

Stage of review

Ongoing

Date of registration in PROSPERO 22

September 2016 **Date of publication of**

this revision

22 September 2016

Stage of review at time of this submission

Preliminary searches

Started

Completed

No

Yes

Piloting of the study selection process

No

Yes

Formal screening of search results against eligibility criteria

No

Yes

Data extraction

No

No

Studieprotokoll

Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	No	No

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

Vedlegg II. Kartlegging av utfallsmål

UTFALL MÅLT I SO som omhandler MI-E og / eller airway clearance teknikker			
Referanse	Tittel	Objective	Utfall
Anderson, J.L., Hasney, K.M. and Beaumont, N.E. (2005)	Systematic review of techniques to enhance peak cough flow and maintain vital capacity in neuromuscular disease: the case for mechanical insufflation–exsufflation. <i>Physical Therapy Reviews</i> , 10 (1), p. 25-33.	Sammenligne effektivitet ved forskjellige fysioterapiteknikker for å bedre PCF, VC og max inspir.cap. hos NMD	PCF, VC og max inspiratory capacity
Andrews, J., Sathe, N.A., Krishnaswami, S. and McPheeters, M.L. (2013) (mange studier som ser på postoperative eller ICU (medisinsk / po)	Nonpharmacologic airway clearance techniques in hospitalized patients: a systematic review. <i>Respir Care</i> , 58 (12), p. 2160-86.	Evaluerer intervensjoner som respiratory therapists bruker (LFT, usual care, ACBT, IPV, PEP, flutter, drenasjestillinger, skvising) for å oppnå mucus clearance hos hospitaliserte eller nyopererte	Sputum vekt eller volum, gassutveksling, lungefunksjonstest, progression to ventilator (intubasjon), duration MV, signs and symptoms, exercise tolerance, pulmonary complications, hospital stay, eksaserbasjon, reinnleggelse, QoL, Harms
Morrow, B., Zampoli, M., van Aswegen, H. and Argent, A. (2013)	Mechanical insufflation-exsufflation for people with neuromuscular disorders. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> [Internett], (12). DOI: 10.1002/14651858.CD010044.pub2	Bestemme effektivitet og trygghet av MI-E til pasienter med NMD	Pooled mortality hazard ratio, Gas exchange or pulmonary function (FEV ₁ , FVC, PEFRate), morbidity (measured by duration of hospital stay), QoL (validated instrument), patient intubated at 6 mths, adverse event as consequence of the intervention.
Osadnik, C.R., McDonald, C.F., Jones, A.P. and Holland, A.E. (2012)	Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , (3), p. Cd008328.	Evaluerer om ACT har god effekt på eksaserbasjon, hospitalisering og HealthRelated QoL Om trygt	Antall og tid til eksaserbasjon, def. I studiet, økt NIV / MV, varighet NIV/ MV, ICU og hospital stay, reinnleggelse mm, HRQoL målt med generell eller sykdomsspesifikke instrument. Lungefunksjonsmål, gasexchange, symptomer (hoste, dyspnø), sputum clearance (vekt/volum), mm
Paulus, F., Binnekade, J.M., Vroom, M.B. and Schultz, M.J. (2012)	Benefits and risks of manual hyperinflation in intubated and mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review [with consumer summary]. <i>Critical Care</i> 2012 Aug 3;16(4):R145.	This systematic review aims to collect the evidence for the suggested benefits and risks of MH in critically ill intubated and mechanically ventilated patients.	pulmonary compliance, arterial oxygenation, and sputum clearance? duration of MV, length of stay ICU, and incidence of pneumonia? side effects of MH?
Rose, L., Adhikari Neill, K.J., Leasa, D., Fergusson Dean, A. and McKim, D. (2015) Protokoll	Cough augmentation techniques for extubation and weaning critically ill patients from mechanical ventilation (Protocol). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> [DOI: 10.1002/14651858.CD011833	Evaluate cough augmentation techniques (lung volume recruitment, manually assisted cough, mechanically assisted cough) compared to control without this intervention	Extubation success (no need for IMV min 24 hours), duration MV, dur.weaning, duration hospital stay, mortality after discharge, tracheostomy, harms, type of patients this is most efficacious
Pasquina, P., Tramer, M.R., Granier, J.M. and Walder, B. (2006)	Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery: a systematic review. <i>Chest</i> , 130 (6), p. 1887-99.	To examine the efficacy of respiratory physiotherapy for prevention of pulmonary complications after abdominal surgery.	Pneumonia, atelectasis, unspecified pulmonary complications
do Nascimento Junior, P., Modolo,	Incentive spirometry for prevention of postoperative	Assess the effect of incentive spirometry	pulmonary complications and mortality, other postoperative

<p>N.S., Andrade, S., Guimaraes, M.M., Braz, L.G. and El Dib, R. (2014)</p> <p>Update of SR</p>	<p>pulmonary complications in upper abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev, (2), p. Cd006058.</p>	<p>compared to no therapy or physiotherapy, including coughing and deep breathing, on all-cause postoperative pulmonary complications and mortality in adult patients admitted to hospital for upper abdominal surgery.</p>	<p>complications, adverse events, and spirometric parameters.</p>
<p>Faria, D.A., da Silva, E.M., Atallah, A.N. and Vital, F.M. (2015)</p>	<p>Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure following upper abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev, (10), p. Cd009134.</p>	<p>Assess the effectiveness and safety of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV), that is, continuous positive airway pressure (CPAP) or bilevel NPPV, in reducing mortality and the rate of tracheal intubation in adults with acute respiratory failure after upper abdominal surgery, compared to standard therapy (oxygen therapy),</p>	<p>Mortality, rate of tracheal intubation, changes in arterial blood gas levels, hospital and intensive care unit (ICU) length of stay, gastric insufflation, and anastomotic leakage.</p>

Vedlegg III. Valg av bibliografiske databaser

The Cochrane Library (Wiley) (Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2016). Cochrane organisasjonen er et globalt samarbeid av bidragsytere som forskere, klinikere, pasienter og organisasjoner i mer enn 130 land. Målsettingen med arbeidet deres er å bedre tilgjengeligheten av trygg informasjon for å støtte informert beslutningstaking i helsespørsmål. The Cochrane Library består av referanser til forskning av høy kvalitet fra Cochranes egne databaser, deriblant CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials). I CENTRAL er det høy konsentrasjon av referanser til randomiserte kontrollerte studier (RCT) og kvasi-RCT. Referansene i CENTRAL hentes hovedsakelig fra MEDLINE og Embase, og fra Cochrane Review Groups egne spesialiserte registre (Specialised Registers).

MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to present>. MEDLINE produseres av National Library of Medicine (NLM) i USA, og er en av de viktigste medisinske databasene med referanser fra rundt 5600 tidsskrifter.

Embase (Ovid) <1974 to 2016 May 23>. Embase består av mer enn 8500 medisinske tidsskrifter fra ulike land, og er et viktig supplement til MEDLINE.

AMED (Allied and Complementary Medicine) (Ovid) <1985 to May 2016>. AMED er en fagspesifikk database utarbeidet av British Library, og dekker medisinske støttefag som blant annet fysioterapi, ergoterapi, palliativ behandling og rehabilitering.

CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) (EBSCOhost Research Databases) er også en fagspesifikk database som inneholder referanser fra over 3000 tidsskrifter om sykepleie og tilgrensende fag, blant annet fysioterapi, ergoterapi og ernæring.

PEDro (the Physiotherapy Evidence Database) (last updated on 2 May 2016) produseres av Center for Evidence Based Physiotherapy og er en fysioterapispesifikk database som inneholder referanser til randomiserte kontrollerte studier, systematiske oversikter og kliniske retningslinjer.

Vedlegg IV. Eksempel på brev til fagmiljø

Ålesund 13.May 2016

Anne Rørvik Standal
Lerstadveien 77
6015 Ålesund
Norway
e-mail: trane@hotmail.no
Phone: +4793804200

Att: Faggruppene for hjerte- og lungefysioterapi i Norge, Sverige og Danmark

Om: Mekanisk insufflasjon-ekssufflasjon

Hei!

Jeg er en fysioterapeut som jobber på intensivavdelingen på Ålesund sykehus, Helse Møre og Romsdal, Norge. Jeg tar også en mastergrad i kunnskapsbasert praksis ved Høgskolen i Bergen. Masteroppgaven min er å skrive en systematisk oversikt som har som foreløpig tittel "Effects of mechanical insufflation-exsufflation in the intensive care setting".

Mekanisk insufflasjon-ekssufflasjon (MI-E) (hostemaskin) har hatt økende popularitet de siste årene og er anbefalt i mange retningslinjer for (lunge)fysioterapi til pasienter med nevrologiske sykdommer (NMD). Mye tyder på at MI-E også kan være et effektivt hjelpemiddel til intensivpasienter, og blir i økende grad brukt i intensivavdelinger til pasienter som ikke har NMD. Kunnskap om bruk av MI-E på denne pasientpopulasjonen (intensivpasienter) er ikke oppsummert tidligere, og jeg skal derfor gjøre denne systematiske oversikten.

Den viktigste delen av dette arbeidet er å gjøre systematiske søk i relevante bibliografiske databaser (Cochrane Library, MEDLINE og flere), for å finne alle aktuelle studier. Dessverre så er det slik at mye forskning aldri blir publisert, og derfor ikke ligger i disse databasene. Derfor kontakter jeg dere, kolleger og spesialister innenfor feltet, for å be om hjelp til å finne slike studier.

Om dere kjenner til upubliserte studier i deres nærhet (konferanse abstrakter o.l.), eventuelt pågående studier som kan være relevant for min problemstilling, er jeg svært takknemlig om dere vil dele referansene eller kontakt med forfatterne med meg.

På forhånd tusen takk ☺

Med vennlig hilsen

Anne Rørvik Standal

Vedlegg V. Orienterende søk hostemaskiner

Orienterende søk på ulike «COUGH DEVICES»

CAP 700 (SIARE ENGINEERING INTERNATIONAL GROUP): Fra nettsida:

<http://www.siare.it/en/index.php> Ingen informasjon eller navnet CAP 700 finnes på siden. Ikke fått treff i søk. Heller ikke dukket opp i studier jeg har lest.

Comfort cough™ (SEOIL PACIFIC CORP.): Nettside:

http://www.comfortcough.com/bbs/board.php?bo_table=comfort_cough&wr_id=10 (Korea).

COMFORT COUGH (Mechanical In-ExSufflator) SICC2001. Søk i alle databasene uten treff, derfor fjernet fra søkestrategien. Beskrevet som MI-E, og jeg forventer derfor at eventuelle studier med denne maskinen finnes med søkestrategien som er utarbeidet, uten at jeg tar med produktnavnet.

CoughAssist E70/T70 (Philips Respironics): Europeisk og amerikansk versjon.

<http://www.philips.co.uk/healthcare/product/HC1098159/coughassist-e70-mechanical-insufflatorexufflator> Treff i noen databaser på produktnavn, derfor tatt med i søkestrategien.

Mini Pegaso A-cough (DIMA Italia): Hostemaskin beskrevet som «..Forced insufflation-exsufflation..» på nettsiden: <http://www.dimaitalia.com/english/index.php/prodotti/respiratory-care/cough-assistance/mini-pegaso-a-cough> . Søk i alle databaser uten treff. Ikke tatt med i endelig søkestrategi.

NIPPY CLEARWAY (B&D Electromedical LTD): Fått ett treff i relevant database, derfor tatt med i søkestrategi, selv om studiet ble fanget opp av søkestrategien uten Nippy clearway også (i frykt for å gå glipp av studier – overinclusive..)

Pulsar (SIARE ENGINEERING INTERNATIONAL GROUP):

http://www.siare.it/en/scheda_dettaglio.php?EW_ID=38 Dette er mekanisk in-eksufflasjon, men er ikke beskrevet nøyaktig slik. Ingen relevante treff i søk.

The Vital Cough™ System (Hill-Rom): <http://www.hill-rom.com/usa/Products/Category/Respiratory-Care/The-VitalCough-System/>

Beskrevet som MI-E. Ingen relevante treff i søk.

Vedlegg VI. Komplette søkestrategier

Database: MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

From Ovid interface

Search: 24. May 2016.

- 1 (cough* adj3 assist*).mp.
- 2 (cough* adj3 augment*).mp.
- 3 (cough* adj3 aid*).mp.
- 4 (cough* adj3 support*).mp.
- 5 (mechanic* adj3 cough*).mp.
- 6 (mechanic* adj3 insuffl*).mp.
- 7 (mechanic* adj3 exsuffl*).mp.
- 8 in-exsuffl*.mp.
- 9 MI-E.mp.
- 10 coughassist*.mp.
- 11 Nippy Clearway.mp.
- 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

Database: AMED (Allied and Complementary Medicine) <1985 to May 2016>

From EBSCOhost interface

Search: 24. May 2016

- 1 (cough* adj3 assist*).mp.
- 2 (cough* adj3 augment*).mp.
- 3 (cough* adj3 aid*).mp.
- 4 (cough* adj3 support*).mp.
- 5 (mechanic* adj3 cough*).mp.
- 6 (mechanic* adj3 insuffl*).mp.
- 7 (mechanic* adj3 exsuffl*).mp.
- 8 in-exsuffl*.mp.
- 9 MI-E.mp.
- 10 coughassist*.mp.
- 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10

Database: Embase <1974 to 2016 May 23>

Search: 24. May 2016

From Ovid interface

- 1 (cough* adj3 assist*).mp.
- 2 (cough* adj3 augment*).mp.

- 3 (cough* adj3 aid*).mp.
- 4 (cough* adj3 support*).mp.
- 5 (mechanic* adj3 cough*).mp.
- 6 (mechanic* adj3 insuffl*).mp.
- 7 (mechanic* adj3 exsuffl*).mp.
- 8 in-exsuffl*.mp.
- 9 MI-E.mp.
- 10 coughassist*.mp.
- 11 Nippy Clearway.mp.
- 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11

Database: Cochrane Library (Wiley)

Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 5 of 12, May 2016

Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 4 of 12, April 2016

Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2016

NHS Economic Evaluation Database : Issue 2 of 4, April 2015

Date Run: 24/05/16 11:54:36.63

ID	Search Hits
#1	cough* near/3 assist*:ti,ab,kw
#2	cough* near/3 augment*:ti,ab,kw
#3	cough* near/3 aid*:ti,ab,kw
#4	cough* near/3 support*:ti,ab,kw
#5	mechanic* near/3 cough*:ti,ab,kw
#6	mechanic* near/3 insuffl*:ti,ab,kw
#7	mechanic* near/3 exsuffl*:ti,ab,kw
#8	in-exsuffl*:ti,ab,kw
#9	MI-E:ti,ab,kw
#10	coughAssist:ti,ab,kw
#11	nippy clearway:ti,ab,kw
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

Database – CINAHL

Interface - EBSCOhost Research Databases

Search Screen - Advanced Search

Search 24. May 2016:

S1 TX cough* n3 assist*

S2 TX cough* n3 augment*

S3 TX cough* n3 aid*

S4 TX cough* n3 support*

S5 TX mechanic* n3 cough*
S6 TX mechanic* n3 insuffl*
S7 TX mechanic* n3 exsuffl*
S8 TX in-exsuffl*
S9 TX MI-E
S10 TX coughassist*
S11 TX nippy clearway
S12 TX S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11

PEDro online database

The database was last updated on 2 May 2016 (this includes records added or amended since 4 April 2016).

Advanced search

Search 24. May 2016:

- 1 Cough* assist*
- 2 Cough* augment*
- 3 cough* aid*
- 4 cough* support*
- 5 mechanic* cough*
- 6 mechanic* insuffl*
- 7 mechanic* exsuffl*
- 8 in-exsuffl*
- 9 MI-E
- 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 9

Opengrey

Søkt med * og near/3 alle linjer som i MEDLINE-søket.

0 treff på alt unntatt MI-E

MI-E ga treff i 23 rapporter om «..mentally ill people and elderly..». Jeg valgte å ikke eksportere disse treffene til ENDNOTE.

Vedlegg VII. E-post korrespondanse Rhodes

From: Standal, Anne Rørvik [<mailto:Anne.Rorvik.Standal@helse-mr.no>]

Sent: Wednesday, July 27, 2016 3:45 AM

To: Rhodes, David

Cc: 'trane@hotmail.no'

Subject: Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient

Anne Rørvik Standal

Lerstadveien 77

6015 Ålesund

Norway

e-mail: trane@hotmail.no

Phone: +4793804200

About: « Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient »

Dear J. David Rhodes

I am a physiotherapist who works in the intensive care unit at Ålesund hospital, Helse Møre and Romsdal, Norway. I am also studying at Bergen University College (Norway) for a master's degree in evidence based medicine. My master thesis is to conduct a systematic review with the preliminary title: "Effects of mechanical insufflation-exsufflation in the intensive care setting".

I have just finished the literature search in several databases, and found the reference of your study « Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient » in a bibliographic database. Based on the abstract, it is unclear if study meets the inclusion criteria of the review, but I am not able to find the full text. Can you please tell me if you have published the article?

Thank you very much in advance!

If you are not the author of this study, I apologize for the inconvenience, but will be very grateful if you let me know about it.

Kind regards,

Anne Rørvik Standal

spesialfysioterapeut, avdeling for kliniske støttfunksjoner

Klinikk for rehabilitering

Helse Møre og Romsdal HF

From: Rhodes, David [<mailto:drhodes@uab.edu>]

Sent: Wednesday, July 27, 2016 3:34 PM

To: Standal, Anne Rørvik

Subject: RE: Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient

Hi, thank you for your interest.

Unfortunately this was never turned into a manuscript as we felt the analysis needed more power (e.g. more data collection) and a more sophisticated statistical plan.

From: Standal, Anne Rørvik [<mailto:Anne.Rorvik.Standal@helse-mr.no>]

Sent: Thursday, July 28, 2016 9:43 AM

To: Rhodes, David

Subject: RE: Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient

Dear Mr. Rhodes,

Even if it never turned into a manuscript, can you please tell me if the patients were in an intensive care setting or in an ordinary ward, and if the patients were randomly allocated to the intervention (RCT design)? This is just for clarifying the exclusion reasons.

Thank you!
Kind regards,
Anne Rørvik Standal

From: Rhodes, David [<mailto:drhodes@uab.edu>]
Sent: Thursday, July 28, 2016 7:47 PM
To: Standal, Anne Rørvik
Subject: RE: Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient

Hi,

Subjects were treated in the intensive care unit but were not intubated. Each subject acted as his/ her own control with nebulized breathing treatments ordered every 4 hours with alternating standard of care (chest percussion and postural drainage) and the intervention (Chest Vest and Cough Assist). FVC, tidal volume and oxygen saturation were recorded before and after each intervention.

A n=10 was good enough for an abstract. However, we felt that we would need to improve our methods with regard to a better matched intervention and control group and increase the power to detect differences in treatment.

Never-the-less, I found from my experience that the intervention was very useful and cheap intervention from a quality of care standpoint.

I hope this helps!

From: Standal, Anne Rørvik
Sent: Friday, July 29, 2016 7:49 AM
To: 'Rhodes, David'
Subject: RE: Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient

Dear Mr. Rhodes,
Thanks again! You have been most helpful!
Kind regards,
Anne Rørvik Standal

Vedlegg VIII. Datauttrekksskjema versjon 11.

DATA COLLECTION FORM			
Please record any missing information as unclear or not reported, to make it clear that the information was not found in the study report, not that you forgot to extract it			
Systematic review			
Title: <i>Effects of mechanical insufflation – exsufflation (MI-E) in the intensive care setting - a systematic review</i>			
First author: Standal, Anne Rørvik (ARS)			
Revision date data extraction:			
Name /ID data collector:			
Name / ID responsible for completion of data extraction: ARS			
NOTES:			
Source			
Study ID (First author, year):			
Citation:			
Publication type:			
Contact details:			
Funding source:			
NOTES:			
METHODS			
Aim of study (as stated by study authors)			
Study design (RCT/CCT, parallel group/cross over)			
Total study duration (years/months)			
NOTES:			
Risk of Bias assessment			
Domain	Support for judgement	Review authors judgement (low/high/unclear risk of bias)	
Random sequence generation			
Allocation concealment			
Blinding of participants and personnel			
Blinding of outcome assessment			
Incomplete outcome data			
Selective reporting			
Other sources of bias			
Notes:			
PARTICIPANTS			
Country			
Study setting (Mixed ICU / Respiratory ICU / High dependency unit/ Other)			
Participant inclusion criteria:			
Exclusion criteria:			
Number of participants identified for participating			
Participants included	Total number of participants included N=	Intervention group n=	Control group n=

Withdrawals/ drop-outs			
Age, yr, mean (SD)			
Sex, male/female (%)			
Reasons for ICU admission (e.g. disease, condition, surgery), n/N (%) List reasons here:			
Co-morbidity (e.g. COPD), n/N (%) List co-morbidity here:			
If applicable: Mechanical ventilation (MV), n/N (%) List reasons for MV here:			
Duration of MV at entry into the study, mean (SD)			
Duration of hospital stay at entry into the study, mean (SD)			
Duration of ICU stay at entry into the study, mean (SD)			
Severity of illness (e.g.SAPS II ¹ , APACHE ² , other), mean(SD) Describe measure used here:			
Other characteristics:			
NOTES:			
INTERVENTION (Describe delivery of mechanical insufflation –exsufflation (adherence, exposure, quality of delivery):			
Device (e.g.Emerson, Philips Respironics, other):			
Treatment description (number of cycles and sessions constituting 1 treatment):			
Air delivery through (please mark with X): Facemask: Mouthpiece: Endotracheal tube: Tracheostomy tube:			
Settings Mode (manual/auto): CoughTrack (on/off): Inspiratory pressure (cmH ₂ O): Inspiratory time (sec): Inspiratory flow (low/medium/high): Expiratory pressure (cmH ₂ O): Expiratory time (sec): Pause (sec): Oscillation (inspiratory/expiratory/both/off):			
Abdominal thrust (yes/no):			
Time points Treatment start time: Frequency (hours/days): Timing (e.g. morning): Total treatment period (hours / days):			
Total number of treatments:			
Intervention was delivered by:			
Describe additional relevant co-interventions as outlined in the paper (e.g.standard medical therapy):			
NOTES:			

¹ Simplified Acute Physiology Score (SAPS). Point score between 0 and 163 predicts mortality between 0% and 100%.

² The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)

CONTROL (describe control intervention)			
NOTES:			
OUTCOMES and RESULTS			
Outcomes and results of interest in the review. Collect data in the form in which they are reported.			
Primary outcome			
INTUBATION (Number intubated during study period) Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition / diagnostic criteria (e.g. as judged by attending physician):			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
n/N (%)			
NOTES (incl. page reference):			
Secondary outcomes			
PULMONARY COMPLICATIONS (e.g. mucus plugging, atelectasis, respiratory distress, hypoxemia) Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition and measuring instrument:			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
n/N (%)			
NOTES (incl. page reference):			
SUCCESSFUL EXTUBATION Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition / diagnostic criteria (e.g. no requirement for reintubation first 48 hours):			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
n/N (%)			
NOTES (incl. page reference):			
TOTAL DURATION OF INVASIVE MECHANICAL VENTILATION Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition / diagnostic criteria:			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
Mean ± SD			
NOTES (incl. page reference):			
TOTAL DURATION OF ICU STAY Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition / diagnostic criteria:			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
Mean ± SD			

NOTES (incl. page reference):			
TOTAL DURATION OF HOSPITAL STAY			
Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition / diagnostic criteria:			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
Mean ± SD			
NOTES (incl. page reference):			
PATIENT REPORTED SYMPTOMS / QUALITY OF LIFE.			
Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition / unit of measurement ³ :			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
Mean (SD) / Median (IQR)			
NOTES (incl. page reference):			
ADVERSE EVENTS occurring as a consequence of the intervention (e.g. Haemodynamic compromise, arrhythmias, pneumothorax, Aspiration).			
Please tick for "Not reported":			
Please specify outcome definition / diagnostic criteria:			
Time points collected:			
Outcome recorded by:			
Results	Intervention n=	Control n=	Effect estimate (CI) P-value
n/N (%)			
NOTES (incl. page reference):			
OUTCOMES REPORTED IN THE STUDY			
Please list names of all outcomes reported in the study. Outcomes relevant for SR should be marked with ^{SR}			
Primary outcomes:			
Secondary outcomes:			
NOTES (incl. page reference):			
MISCELLANEOUS			
CONCLUSIONS (as reported by authors)			
COMMENTS (as reported by authors)			
CORRESPONDANCE / need to contact the authors			
NOTES			

³ For scales: upper and power limits, and whether a high or low score is favourable.

Vedlegg IX. Cochrane Risk of Bias tool

Table 8.5.a: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias.</i>		
Random sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias.</i>		
Blinding of participants and personnel <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias.</i>		
Blinding of outcome assessment <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias.</i>		
Incomplete outcome data <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
<i>Reporting bias.</i>		
Selective reporting.	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
<i>Other bias.</i>		
Other sources of bias.	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

Vedlegg X. Ekskluderte studier med referanser

Karakteristika for ekskluderte studier med referanser

Study ID	Reason for exclusion
Forgiarini Junior, 2015	Ongoing (Forgiarini Junior, 2015).
McKim, 2015	Not a study
Rhodes, 2003	Wrong study design. Lack of randomization (non-randomized cross-over study). Wrong intervention. The intervention is a combination of MI-E and a vibrating vest (Rhodes et al., 2003). This combination makes it impossible to identify the effects of the MI-E only. The only combination allowed for in the inclusion criteria, is a manual assisted cough.
Saski, 2005	Wrong study design. We were unable to detect abstract or full text of this study, but it is referred to in a the Cochrane review "Airway clearance techniques for obstructive pulmonary disease" by Osadnik et al (2012), where it is listed among excluded studies because it is not a RCT. Wrong intervention. The intervention is a combination of MI-E and flutter (Saski et al., 2005). This combination makes it impossible to identify the effects of the MI-E only. The only combination allowed for in the inclusion criteria, is a manual assisted cough. Wrong population? It is unclear whether the patients are situated in an ICU setting.
Sivasothy, 2001	Wrong population. The population of normal volunteers and NMD do clearly not meet the inclusion criteria. The use of MI-E to prevent respiratory complications of an acute exacerbation of COPD could meet inclusion criteria, but the fact that the participants were practicing the use of MI-E before study commenced, and the method is a cross-over study with only 5 minutes between each maneuver (Manually assisted cough(MAC), mechanically insufflation (MI) or a combination of MAC and MI), suggest that this is not an ICU setting (Sivasothy et al., 2001).
Toussaint, 2011	Not a study
Verhulst, 2012	Ongoing (Verhulst, 2012).
Wibart, 2013	Ongoing (Wibart, 2013).

NMD: neuromuscular disease

MI-E: mechanical insufflation-exsufflation

Forgiarini Junior, L.A. (2015) *Comparison of Cough Assist and Endotracheal Suctioning in airways hygiene of patients in mechanical ventilation* [Internet]. ICTRP International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: World Health Organization Available from: <<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2bm36r>> [Read 09.02.2017].

McKim, D. and Rose, L. (2015) Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respiratory Care*, 60 (4), p. 621-2.

Rhodes, J.D., Lemons, N.V., Coupland, D.J., Orr, S.C., Soto, R.D. and Gomez, C.R. (2003) Simultaneous application of vibrating vest and cough assist device improve respiratory function in stroke patient. *Stroke; a journal of cerebral circulation* [Internet], 34 (1), p. 314. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1161/01.STRK.0000081111.28882.1a>>

Saski, T., Ebihara, S., Yasuda, H. and Yamaya, M. (2005) Effect of combination of mechanical insufflation-exsufflation and flutter for sputum removal in elderly patients with dyspnea [Abstract]. *American Thoracic Society 2005 International Conference; May 20-25; San Diego, California* [Internet], p. [B52] [Poster: F96]. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-3113.11111>>

Sivasothy, P., Brown, L., Smith, I.E. and Shneerson, J.M. (2001) Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*, 56 (6), p. 438-44.

Toussaint, M. (2011) The use of mechanical insufflation-exsufflation via artificial airways. *Respiratory Care*, 56 (8), p. 1217-9.

Verhulst, S. (2012) *Cough Assist in Bronchiolitis* [Internet]. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health. Available from: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757496?term=NCT01757496&rank=1>> [Read 09.02.2017].

Wibart, P. (2013) *Mechanical Insufflation-Exsufflation in Preventing Post Extubation Respiratory Failure in Patient With Critical Care Neuromyopathy* [Internet]. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health. Available from: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01931228>> [Read 09.02.2017].

Vedlegg XI. Referat fra oversetting av artikkel

Referat fra oversetting av persisk artikkel (Ahangarzade Rezai, 2014)

DATAAUTHENTICING / oversetting ble gjort i samarbeid med forsker Vida Hamidi ved Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet, gjennom diverse mailkorrespondanse og to telefonsamtaler i perioden 31.8.-19.9.2016.

Artikkelen ble skrevet basert på en masteroppgave og publisert i «Journal of Nursing & Midwifery, Urmia University of Medical Sciences», Urmia, Iran. 2014

Demografiske data og resultatdata for venstre lunge, effektiv hoste og atelektase ble hentet fra tabeller. Andre opplysninger ble hentet fra sammendraget og artikkelen.

Demografiske data:

Setting: Studien er gjennomført på ett sykehus (Imam Khomeini Hospital). Avdelig ikke definert (ICU), men det er naturlig med en eller annen «high intensity care unit» etter thoraxkirurgi.

«Alle pasienter» som gjennomgikk thoraxkirurgi ble inkludert – 60 pasienter (hhv 30 i intervensjon og kontroll). Tidsperiode ikke oppgitt.

Kjønn: Intervensjon menn 14 (47%), kontroll 16 (53%)

Alder 35-64 år, mean (SD): intervensjon 47,86 (8,5), kontroll 48 (42)

Gruppene er like mht kjønn, alder, sivil status (gift/ugift), utdanning, jobb. Opplysninger om bakgrunnssykdom (grunn for operasjon) eller komorbiditet er ikke oppgitt.

Intervensjon:

Utstyr: Emerson CoughAssist™ Mechanical In-Exsufflator

Ingen opplysninger om innstillinger, frekvens etc.

Behandlingsperiode: 5 dager postoperativt, fra 1. postoperative dag

Intervensjon ble gitt av sykepleier

Kontroll:

Standard behandling (ikke nærmere spesifisert).

Metode (presentert i bakgrunn og metodebeskrivelse):

For studiedesign, statistikk og RoB, se abstract (ingen nye opplysninger i fulltekst).

I løpet av 5 dager målte de forskjellige kliniske variabler: temperatur, hostefrekvens, puls, respirasjonsfrekvens, «dybde av pust». Ingen data fra disse variablene er oppgitt.

Utfall og resultat

Målt ved sykepleier

Ingen frafall (N=60 målt på alle utfall).

Primærutfall:

Lungekomplikasjon i form av atelektase etter 5 dager, målt med røntgen, måleenhet n(%). Intervensjon 5 (16,7%), kontroll 23 (66,5%), $p < 0,05$

Andre utfall:

Effektiv hoste etter 5 dager (ikke beskrevet hvordan definert eller målt), måleenhet mean (SD), intervensjon 14 (5,86), kontroll 4,43 (0,568), $p < 0,05$

Normal lungelyder venstre side etter 5 dager (ikke beskrevet hvordan definert), målt med auskultasjon, måleenhet n (%), intervensjon 24 (80%), kontroll 14 (47%), $p < 0,05$

Lungelyder høyre lunge etter 5 dager, målt med auskultasjon, måleenhet n (%): intervensjon 86% normal, kontroll 60 % unormal. (utfall for høyre lunge er bare beskrevet i teksten, ikke satt tatt fra tabell slik de andre utfallene er).

Vedlegg XII. Studiekarakteristika Ahangarzade Rezai

Ahangarzade Rezai, 2014	
Methods	<p>Randomized controlled trial, parallel group design</p> <p>Setting: Hospital unit, Iran (Hospital unit not specified, but it is likely to assume a high dependency unit).</p> <p>Study duration: 5 days</p> <p>Data analysis: SPSS version 16, descriptive and inferential statistics such as chi-square and T-test</p>
Participants	<p>60 patients (50% female), mean age 48 years (range 35 – 64), undergoing thoracic surgery.</p> <p>Intervention group n= 30, control group n= 30.</p> <p>Types of / reasons for thoracic surgery, co-morbidity or severity of illness was not provided.</p> <p>Inclusion criteria: “all patients undergoing thoracic surgery”.</p> <p>Exclusion criteria was not provided.</p> <p>The authors state that the groups were comparable in respect of sex, age, relationship status, education and work.</p> <p>All 60 patients completed the study.</p>
Intervention	<p>Intervention: Treatment with a cough-assist device: Emerson CoughAssist™ Mechanical In-Exsufflator.</p> <p>Treatment descriptions in terms of device settings, modes or frequencies are not reported.</p> <p>Treatment start point was from the first postoperative day, and 5 consecutive days.</p> <p>Treatment was given by nurse.</p> <p>Control: Control group received routine care / exercise (no further description provided).</p>
Outcomes	<p>Primary outcome: Respiratory complications; Atelectasis, x-ray, 5th postoperative day, n (%).</p> <p>Other outcomes: Efficient cough, after 5 days (no description of definition or how measured), mean (SD).</p> <p>Normal lung sounds left lung, after 5 days. (Normal lung sounds not described), auscultation, n (%).</p> <p>Lung sounds right lung (normal or abnormal), after 5 days. Auscultation, n (%)</p> <p>Outcomes measured by nurse.</p>
Funding sources	Hospital / university – the study is based on a master’s thesis
Declarations of interest	Not described
Notes	The full text of this study is written in Persian, but abstract is available in English. Demographic data, results for outcomes and other data were translated by, and extracted in cooperation with, a researcher at the Norwegian Institute of Public Health in the period 31.8. to 19.9.2016.

Vedlegg XIII. Studiekarakteristika Goncalves

Gonçalves, 2012	
Methods	<p>Randomized controlled trial, parallel group design Setting: 12-bed general ICU, University hospital, Portugal Study duration: 48 hours after extubation Data analysis: SPSS software, version 15</p>
Participants	<p>75 patients (35 % female), > 18 years, mean age 62 years (SD 17,3), under mechanical ventilation (oral intubated) > 48 hours, for acute respiratory failure from a specific etiology, and successfully tolerated a spontaneous breathing trial (SBT). Intervention group n= 35, control group n= 40. Common comorbid condition was hypoxemic respiratory failure n=42 (56%) and COPD n=16 (21%).</p> <p>Reasons for mechanical ventilation was COPD exacerbation (n= 10), heart failure (n= 9), pneumonia (n= 19), postoperative respiratory failure (n= 13), acute lung injury (n= 1), thoracic trauma (n= 9), sepsis (n= 11) and cardiac arrest (n= 3).</p> <p>SAPS II score; mean 46</p> <p>Exclusion criteria included: Persistent weaning failure (failing \geq 3 SBT in 1 week), facial/cranial trauma, tracheostomy, active upper gastrointestinal bleeding, neurologic instability (inability to respond to direct simple orders), hemodynamic instability, lack of cooperation, and confirmed diagnosis of neuromuscular disease.</p> <p>All 75 patients completed the study.</p>
Intervention	<p>Intervention: Treatment with a cough-assist device: Cough Assist (Philips Respironics, USA). One treatment before extubation, thereafter three daily treatments (morning, afternoon, night) the first 48 hours post extubation. A treatment comprises three sessions, each containing eight cycles of in-exsufflation and pause. Cycle time ratio was 3:2, 3 seconds respectively. A manually assisted cough was timed to the exsufflation cycle. Pressure settings: 40 cmH₂O insufflation and -40 cmH₂O exsufflation. Trained personnel delivered intervention.</p> <p>Both intervention and control group received post extubation standard medical therapy (supplemental oxygen, respiratory chest physiotherapy, bronchodilators, antibiotics, NIV and any other therapies) as directed by the attending physician.</p>
Outcomes	<p>Primary outcome: Reintubation rates first 48 hours after extubation.</p> <p>Secondary outcomes: NIV failure rate, total duration of mechanical ventilation, total ICU length of stay, and post extubation ICU length of stay</p>
Notes	<p>NIV failure is a reason for intubation, and study confirms 100% intubation for NIV failure. It may be misleading to count a significant result two times for the same outcome.</p>

Vedlegg XIV. Risiko for systematiske feil Ahangarzade Rezai

Risk of Bias assessment. Ahangarzade Rezai, 2014		
Domain	Support for judgement	Review authors judgement (low/high/unclear risk of bias)
Random sequence generation	“The subjects have been chosen by sequential sampling, and they were allocated randomly into two groups of intervention (30) and control (30)” (abstract). Method of randomization is not reported.	Unclear risk
Allocation concealment	Allocation concealment not reported	Unclear risk
Blinding of participants and personnel	Not reported	High risk
Blinding of outcome assessment	Not reported. The outcome atelectasis was measured by x-ray, a fairly objective unit of measurement, which reduces the risk of serious bias.	Unclear risk
Incomplete outcome data	Outcomes are reported for all study participants	Low risk
Selective reporting	Protocol not available	Unclear risk
Other sources of bias	Full text is only available in Persian language. Data were translated with help of a bilingual researcher. There is insufficient information on most key variables considering both population, intervention and outcomes, which might affect internal and external validity. We unsuccessfully contacted the authors for missing data.	Unclear risk
Notes: Information on methods is obtained from the abstract – there is no additional information in the full text.		

Vedlegg XV. Risiko for systematiske feil Gonçalves

Risk of Bias assessment. Gonçalves, 2012		
Domain	Support for judgement	Review authors judgement (low/high/unclear risk of bias)
Random sequence generation	The investigators describes a randomization process; Quote: «..using a computer generated table..» (Article, p.2.) Comment: Probably done	Low risk
Allocation concealment	Quote: «The randomization table and allocation sequence were concealed both from the primary investigator and from all..staff of the ICU.» (Article, p.2) Comment: Probably done	Low risk
Blinding of participants and personnel	Blinding of participants and personnel is not described, and probably not done. Comment: It is not possible to blind participants and personnel when the intervention being studied is MI-E and the comparison is usual treatment. We think that the lack of blinding of participants in this study (critically ill patients) probably not introduces bias, but lack of blinding of key personnel might introduce bias.	High risk
Blinding of outcome assessment	The study protocol states that this is a single blind study (outcome assessor)(Gonçalves, M., 2011), but the article describes limitations. Quote: «...potential limitation...difficulty for a correct blinding of the investigators..» (Article,p. 6). Comment: Primary outcome (reintubation rate) was based on observer-reported judgement; Quote: «...final decision to reintubate was made by the attending physician...» (Article, p.3). Several causes for reintubation were subjective, such as «respiratory distress», «intolerance to NIV», «copious secretions» (Article, Table 2, p.5). Blinding of outcome assessment is probably not done, and this can introduce serious bias.	High risk
Incomplete outcome data	Outcomes are reported for all study participants (Article, Table 2 p.5).	Low risk
Selective reporting	Prespecified outcomes are reported in accordance with the study protocol (Gonçalves, M., 2011). Comment: The study was completed in October 2010, and the protocol was published in August 2011. This might introduce reporting bias.	Unclear risk
Other sources of bias	The authors suggest possible bias due to high reintubation rate in the control group (Article, p.5). Comment: No significant differences in baseline characteristics (article, table 1, p.4). Two authors received fees for lecturing and for attending professional meetings from Philips Respironics, Inc., which has an interest in the subject of this manuscript (article, p.7).	Unclear risk
Notes:		

Vedlegg XVI. Pågående studier

Ongoing studies and studies awaiting assessment (ordered by study ID)

Study ID Contact info. Study start date/ Estimated completion date	Name of study	Method	Population / condition	Intervention / comparison	Outcome
ClinicalTrials.gov* ID NCT01757496 (Verhulst, 2012) Stijn Verhulst, MD, PhD, University Hospital, Antwerp September 2012 / December 2017	Cough Assist in Bronchiolitis	Randomized controlled trial	Children between 3 and 18 months admitted to our hospital with a clinical diagnosis of bronchiolitis in the RSV season or with a positive nasopharyngeal aspirate for RSV. Estimated enrollment: 20	I: 2 Cough Assist sessions daily C: Standard care, no physiotherapy	Primary: Oxygen requirement Secondary: Atelectasis, bronchoscopy, hypercapnia, hospitalization length
ClinicalTrials.gov ID NCT01931228 (Wibart, 2013) Philippe Wibart, University Hospital, Bordeaux philippe.wibart@chu- bordeaux.fr May 2012 / May 2016	Mechanical Insufflation- Exsufflation in Preventing Post Extubation Respiratory Failure in Patient With Critical Care Neuromyopathy	Randomized controlled trial	Male or female patient aged ≥ 18 years. •Patient admitted in participant ICU. •Patient intubated for 48 hours at least. •Patient presenting an ICU acquired neuromuscular disorders. Estimated enrollment: 240	I: MI-E plus manually assisted coughing twice a day for 48h after extubation C: Manually assisted coughing twice a day for 48h after extubation	Primary Outcome Measures: •Incidence of respiratory failure after extubation Secondary Outcome Measures: •the increase in peak cough flow •the incidence of reintubation •the average time of hospitalization in the intensive care unit •the incidence of nasotracheal suction •the number of additional physiotherapy sessions •the ICU mortality or 28-day survival •90 days survival
WHO ICTRP** RBR- 2bm36r (Forgiarini Junior, 2015) Luiz Alberto Forgiarini Junior, Centro Universitário Metodista IPA - Porto Alegre, RS, Brazil forgiarini.luiz@gmail.com February 2014 / Data analyses completed. Author contacted by mail nov.2016; the article is submitted for publication	Comparison of Cough Assist and Endotracheal Suctioning in airways hygiene of patients in mechanical ventilation	Randomized controlled trial, open, crossed with two arms.	>18 years; who were on mechanical ventilation for more than 48 hours; Target samples size: 43	I: three aspirations were performed on each individual C: Cough assist device, 5 sets of 4 cycles in automatic and the predefined pressure at + 20 / - 20 cm H ₂ O insufflation and exsufflation mode, at the end three aspirations were performed on each individual	Primary: Secretion volume and weight Second: Respiratory mechanics enhancement