

- Gi respons på artikler gjennom artiklenes kommentarfelt på *tidsskriftet.no*. Innleggene publiseres fortløpende på Tidsskriftets nettside og et utvalg av innleggene publiseres også i papirutgaven i spalten «Brev til redaktøren». Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer. Forfattere av vitenskapelige artikler har tilsvarsrett, jf. Vancouver-gruppens regler.

Re: Skal feber hos intensivpasienter behandles?

I Tidsskriftet nr. 3/2016 kommenterer kollega Tor-Inge Tønnesen HEAT-undersøkelsen som viste at paracetamol gitt til intensivpasienter med infeksjonsutløst feber ikke medførte kortere liggetid i intensivavdelingen (1, 2). Heller ikke sekundære endepunkter; herunder død i intensivavdelingen eller etter 90 dager, ventilatortid, behov for nyreerstattende terapi, behov for vasoaktive legemidler eller liggetid i sykehuset, var påvirket av behandlingen. Derimot fant man at pasienter som overlevde intensivoppholdet hadde noe kortere liggetid i intensivavdelingen dersom de fikk paracetamol enn pasienter som fikk placebo (median liggetid 3,5 dager [IQR 1,9–6,9] vs. 4,3 dager [IQR 2,1–8,9], $P = 0,01$). Hos pasienter som ikke overlevde intensivoppholdet var forholdet motsatt: Pasienter som fikk paracetamol hadde vesentlig lengre liggetid i intensivavdelingen enn pasienter som fikk placebo (10,4 dager [IQR 4,1–16,9] vs. 4,0 dager [IQR 1,7 to 9,4], $P < 0,001$).

I intervjuet med Tor-Inge Tønnesen står det at gjennomsnittlig temperaturforskjell mellom intervensjons- og placebogruppene var på bare 0,2 grader. I det publiserte appendikset til studien finner vi imidlertid kurver som viser at pasienter som fikk paracetamol fikk normalisert kroppstemperatur allerede en dag etter randomisering, og at kurvene ikke møtes før på dag 3. Dette kan kanskje forklare hvorfor paracetamol-behandlede overlevde hadde kortere liggetid enn placebo-behandlede – og omvendt, at pasienter som døde hadde lengre liggetid om de var paracetamol-behandlet enn pasienter som fikk placebo: Temperaturfall vil av helsepersonell oppfattes som bedring av pasientens kliniske tilstand, og vedvarende høy temperatur som at behandlingen ikke fører frem. Pasienter med normalisert temperatur blir derfor skrevet ut av avdelingen, mens pasienter med vedvarende høy temperatur blir liggende, selv om det ikke er behov for organunderstøttende behandling. Motsatt vil helsepersonell som behandler pasienter med fortsatt behov for organunderstøttende terapi og med vedvarende feber oppleve at pasienten ikke svarer på behandlingen, og kanskje avslutte denne tidligere enn hos pasienter med tilsvarende dårlig prognose, men der kroppstemperaturen er normalisert.

Mens hovedresultatene av studien kan gi inntrykk av at det er likegyldig om pasientene får paracetamol eller ikke, ser vi nå at endret kroppstemperatur kan ha vesentlig effekt på helsepersonells atferd. Fra før vet vi at livsavslutning i intensivavdelinger i svært stor grad er foranlediget av beslutninger om å avgrense eller avslutte behandlingstiltak (3). Det er i mindre grad kjent hvilke forhold som påvirker disse beslutningene. Hvorvidt man konkluderer at paracetamol har en gunstig eller ugunstig effekt på beslutningsprosessen avhenger nok av øynene som ser. Selv mener jeg at vesentlig forlenget liggetid hos pasienter som likevel dør i intensivavdelingen er et onde, mens marginalt kortere liggetid for pasienter som overlever bare utgjør en marginal gevinst. Etter denne undersøkelsen vil jeg derfor begrense paracetamol-bruken til mine pasienter.

Jon Henrik Laake
jlaake@ous-hf.no

Jon Henrik Laake (f. 1963) er spesialist i anesthesiologi og overlege ved Akuttklinikken, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Slagstad K. Skal feber hos intensivpasienter behandles? Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 219.

2. Young P, Saxena M, Bellomo R et al; Australian and New Zealand intensive care society clinical trials group. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2215–24.
3. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P et al; Ethicus Study Group. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. *JAMA* 2003; 290: 790–7.

Re: Skal feber hos intensivpasienter behandles?

Kollega Jon Henrik Laake har kommet med interessante og viktige kommentarer til HEAT-studien som bemerkninger til et intervju med undertegnede om denne studien.

Forskjellen i gjennomsnittlig maksimaltemperatur mellom gruppen som ble randomisert til paracetamol vs. placebo var 0,2 °C (38,4 +/- 1,0 °C vs. 38,6 °C) og gjennomsnittlig kroppstemperatur (37,0 °C vs. 37,3 °C), figur S5 og S6 og tabell 8 i supplerende filer (1). Etter inklusjon falt temperaturen markant både i paracetamol- og placebogruppen, sannsynligvis som uttrykk for at behandling med antibiotika hadde effekt i begge grupper. Gjennomsnittlig døgntemperatur falt noe mer i paracetamol-gruppen; på dag 0 var forskjellen mellom gruppene 0,3 °C (37,7 °C vs. 37,4 °C), på dag 1, 0,5 °C (37,0 °C vs. 37,5 °C) og på dag 2 0,3 °C (37,2 °C vs. 36,9 °C), figur S6 i supplerende filer (1). Forskjellene mellom gruppene var signifikante, men ikke store. Det er verdt å merke seg at også placebogruppen nådde normaltemperatur i løpet av kort tid, og ikke hadde vedvarende høy temperatur selv om variansen i begge gruppene var stor.

Det var ingen forskjell mellom gruppene, verken i primærendepunkt (intensivfrie dager fram til dag 28) eller sekundærendepunkt. Sekundærendepunktet «liggetid i intensivavdelingen» viste heller ingen forskjell mellom gruppene, men i en subanalyse av de som overlevde versus de som døde fant en at paracetamol-gruppen hadde kortere liggetid hvis pasienten overlevde, mens paracetamol-behandlede som døde hadde lengre liggetid i intensivavdelingen. Dette var et sekundærendepunkt, og siden studiens statistiske styrke ikke primært var beregnet for dette endepunktet, kan forskjellen skyldes en type 1-feil. Imidlertid er liggetiden for pasienter som får paracetamol hos de som senere døde, betydelig lenger (10,4 dager (IQR 4,1–16,9)) enn de som fikk placebo (4,0 dager (IQR 1,7–9,4)), og funnet virker derfor klinisk veldig relevant. Forklaringen som dr. Laake understreker og som forfatterne også tar opp i diskusjonsdelen av studien, nemlig at pasienter med lavere temperatur tidlig i forløpet vil fortere utskrives fordi de fremstår bedre, mens de sykeste pasientene som senere dør behandles lengre når temperaturene er lavere fordi den kliniske tilstanden virker bedre og leder til ytterligere behandling, er plausibel. Studien sier ikke noen om at årsaken til lengre liggetid er redusert temperatur, andre biologiske effekter av paracetamol eller helsepersonells tolkning av redusert temperatur som et tegn på bedre prognose. Å avgrense eller avslutte behandlingstiltak er krevende og kompliserte prosesser som bygger på helhetlige bedømmelser av pasientenes tilstander og prognoser. Om en moderat nedgang i temperatur vil bidra til disse avgjørelsene er denne studiene selvfølgelig ikke i stand til å si noe om. Men funnet er hypotesegenererende og kan testes i fremtidige studier. Om dette skal avstedkomme begrenset paracetamolbruk til intensivpasienter er en interessant diskusjon som også forfatterne av studien, både Paul Young og Rinaldo Bellomo, har tatt opp på flere intensivkonferanser etter at studien ble publisert. Dette er en pågående diskusjon i intensivmiljøet, og siste ord er ikke sagt. Jeg er imidlertid enig med Jon Henrik Laake at terskelen for bruk av paracetamol er hevet etter denne studien.

>>>