

INR-värden över 2,3 ökar risken för död vid warfarinbehandling

Svensk frontlinjeforskning

■ Ungefär en procent av befolkningen i Sverige behandlas med orala antikoagulantia av typen vitamin K-antagonister. Läkemedlet som används heter warfarin (Waran). Intensiteten räknas ut från protombintiden och uttrycks som international normalized ratio (INR). Referensvärdet för en obehandlad individ är 1,0. Målvärden för behandling varierar såväl inom landet som mellan länder.

Provtagning och justering av dosen sker oftast med några veckors mellanrum. I Sverige har behandlingsintensiteten minskat under senare år beroende på nya studier i utlandet. En intensitet mellan 2,0 och 3,0 oberoende av indikation är vanlig. På en del håll behandlas patienter med klaffprotes mer intensivt, särskilt om protesen är i mitralostiet, och övre målvärdet har satts så högt som 4,0.

Nyligen publicerade vi en artikel i *British Medical Journal*, där risken för död ställdes i relation till aktuella INR-värden. Studien baseras på data från 46 mottagningar med datoriserade system och omfattar 42 451 patienter, 3 553 dödsfall (dödsorsaker från Socialstyrelsens dödsorsaksregister). Antalet patientår var 60 668, och 1,25 miljoner INR-prov utnyttjades i den statistiska analysen. Risken för död skattades med hjälp av Poissonregression. Ett nyligen uppmätt och högst 7 veckor gammalt INR-värde ingick i beräkningen.

Studien visade att risken för död avtar med INR upp till värdet 2,2 och där-

efter ökar. Att risken avtar rejält i intervallet 1–2,2 indikerar att behandlingen räddar liv. Vid lägsta risk var den något högre än den som gäller för normalbefolkningen då ålder och kön beaktas. Risktillväxten vid höga INR-värden är avsevärd. En enhets ökning av INR i intervallet över 3 motsvarar ungefär en dubbling av risken. På grund av materialets storlek är skattningen mycket säker. Klaffpatienternas kurva är inte annorlunda i sin form och har en lägsta risk vid INR 2,3, varför vi i artikeln hävdar att behandling bör vara försiktigare än brukligt och riktas för samtliga till en punkt i området 2,2–2,3.

Att det finns en överdödlighet till följd av blödning är välkänt sedan decennierna, men studien påvisar en generell överdödlighet vid höga INR-värden med ungefär samma relativa risktillväxt med INR som för död i blödning. Det är viktigt att notera att dödsfall utan känd blödning är mer än tio gånger vanligare än dödsfall i känd blödning.

Överdödligheten vid höga INR skulle kunna orsakas enbart av en spontan ökning av INR hos moribunda patienter. Detta motsägs emellertid av ett viktigt fynd i studien, nämligen att den relativa risktillväxten med INR är väl så stor för dem som uppnått ett högt INR efter doshöjning som för dem som uppnått samma höga värde spontant (ålder och kön har beaktats).

Att antalet dödsfall utan känd blödning ökar med stigande INR-värden vid höga nivåer skulle kunna bero på en förekomst av många patienter med ouppäckta blödningar. Om blödningsrelaterad död vore hela förklaringen skulle

den relativa riskökningen med INR inte alls vara av samma storleksordning för död med som för död utan känd blödning.

Antalet patienter som avlidit efter ett INR på 3 eller högre var 1 069. Om risken med hänsyn till ålder och kön aldrig stigit högre än den vi beräknat för INR-värdet 2,9 med hjälp av Poissonregressionen skulle det förväntade antalet döda varit 569, alltså 500 färre.

Den överdödlighet som vi mätt med stor precision i denna studie kan knappast påvisas i någon randomiserad studie. En sådan studie försvåras bl a av att det är mycket svårt att styra INR-nivån med dosjusteringar. Det finns andra svårigheter. Låt oss anta att 10 procent av de 500 dödsfallen skulle kunna undvikas. Det är 1,4 procent av samtliga dödsfall i studien, vilket är mer än 50 dödsfall per år i Sverige. För att fastslå en sådan reduktion i en randomiserad studie skulle fordras $2 \times 830\ 000$ patienter, alltså mer än 1,6 miljoner patienter. Vi har förutsatt att styrkan ska vara 80 procent och signifikansnivån 0,05, tvärsidigt test. Det är inte troligt att vi kommer att få se en sådan studie. Den som förordar att all vetenskapligt grundad behandlingspolicy ska bygga på randomiserade studier enbart har något att lära av detta exempel.

Anders Odén

anders.oden@mbox301.swipnet.se

Martin Fahlén

Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. BMJ 2002;325:1073-5.

Mammans rökning är riskfaktor för infantil pylorusstenos

■ Infantil pylorusstenos utvecklas i typiska fall vid 4–8 veckors ålder. Etiologin är oklar. Genetiska faktorer anses vara av viss betydelse. Det senaste decenniet har incidensen sjunkit i samma takt som minskningen av maternell rökning i Danmark. Samtidigt har det skett en minskning av plötslig spädbarnsdöd, där maternell rökning är en riskfaktor.

Samtliga graviditeter i norra Jylland under 1990-talet studerades retrospektivt. Uppgifter om mödrarnas rökvanor hämtades från mödravårdsjournaler, och uppgifter om behandling av infantil pylorusstenos togs från sjukhusregister. Med logistisk regressionsanalys uppskattades risken för infantil pylorusste-

nos bland rökande respektive icke rökande mödrar justerat för faktorer som maternell ålder, civilstånd och barnets kön.

Sammanlagt studerades 57 996 graviditeter. Modern rökte i 29 procent av fallen. 78 fall av infantil pylorusstenos noterades, vilket ger en incidens av 0,13 procent. 35 av fallen hade rökande mödrar (incidens 0,2 procent) och 43 hade icke rökande mödrar (incidens 0,1 procent) innebärande en relativ riskökning på 2,0 om modern röker. Den justerade riskökningen var likaledes 2,0 (95 procent konfidensintervall; 1,3–3,1).

Författarna drar slutsatsen att maternell rökning är en riskfaktor för utveck-

ling av infantil pylorusstenos. Man antyder ett kausalt samband men nämner även att okända faktorer som har samband med rökning kan vara av betydelse. Man avstår från att spekulera om prenatal eller postnatal rökning skulle vara av störst betydelse.

Björn Frenckner

bjorn.frenckner@ks.se

Sørensen H, et al. Maternal smoking and risk of hypertrophic infantile pyloric stenosis: 10 year population based cohort study. BMJ 2002;325:1011-2.