

Vad får vi veta i implantatstudier?

AUTOREFERAT Tusentals studier på orala implantat inleds och publiceras varje år, flertalet med ett kommersiellt syfte. Trots det stora behovet av att kunna jämföra lyckandefrekvenserna för olika implantatsystem saknas det klara riktlinjer för studiernas genomförande. Tre viktiga faktorer att ta hänsyn till vid utvärdering av orala implantatsystem är statistiska metoder, studiedesign och lyckandekriterium.

Godkänt för publicering 28 augusti 2007



Irene Herrmann
leg tandläkare, odont
doktor
E-post: irene.herrmann
@lifcore.se

Syftet med avhandlingen var att studera hur olika statistiska metoder inverkar på resultatet och därmed slutsatserna av kliniska studier.

Fyra multicenterstudier, alla med likvärdig studiedesign och lyckandekriterium slogs samman till en databas som användes för statistiska analyser. Multicenterstudierna var inriktade på fyra olika behandlingsprotokoll för orala implantat: restbett, täckprotes, enstaka tandförluster och helt tandlösa käkar. Databasen innehöll 487 patienter och 1 738 implantat.

För att selektera ut riskpatienter konstruerades olika undergrupper från databasen baserat på signifikanta skillnader i lyckandefrekvens och patientkaraktäristika. Fyra nya kombinationer baserade på benrelaterade faktorer skapades; kombination I innehöll patienter med högst lyckandefrekvens för båda undergrupperna och kombination IV innehöll de med lägst lyckandefrekvens. De två andra kombinationerna hade en undergrupp som var bra och en som var mindre bra sett till lyckandefrekvens. De statistiska me-

DISPUTATION

Den 11 juni försvarade Irene Herrmann sin doktorsavhandling »Influences of statistical analyses on result presentations of oral implant treatment« vid Göteborgs universitet, Sahlgrenska akademien, käkkirurgiska institutionen. Fakultetsopponent var professor Steven Eckert från Mayo kliniken i Minnesota, USA. Handledare var professor Ulf Lekholm, Sahlgrenska akademien, käkkirurgiska institutionen och professor emeritus Sture Holm, biostatistiska institutionen i Göteborg.

toder som har använts är överlevnadsstatistik, till exempel life-tableanalyser med konfidensintervall och log-ranktest, men även Chi²-tester, post hoc-analyser, multivariat analys och den så kallade Jackknifetekniken.

Delarbete I

Finns det ett beroende mellan implantat redan innan bron kopplar samman implantaten? Ökar risken för implantatförluster om en patient har förlorat ett implantat? Hur påverkas resultaten av att slumpmässigt välja ett implantat per patient för att ta hänsyn till beroendet? Detta var frågeställningarna i delarbete I.

Följande statistiska beräkningar utfördes:

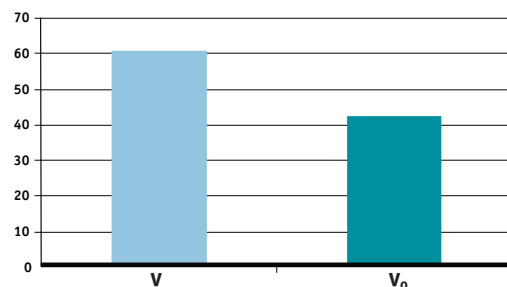
- Beräkning av variansen (v_0) med ett antagande att fördelningen var binomial och att inget beroende finns, det vill säga; man beräknar den totala förlustfrekvensen för hela materialet.

- Beräkning av variansen (v) med ett antagande att fördelningen var allmänt diskret och att ett beroende fanns. Man beräknar den förlustfrekvensen per patient.

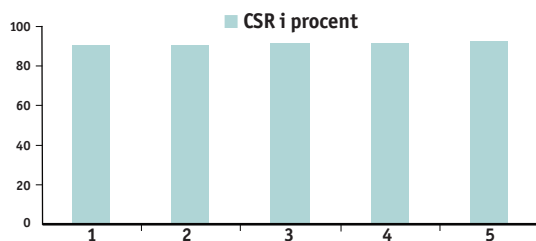
- Om v är större än v_0 finns en stark indikation på ett beroende mellan implantaten i samma käke.

Patienter som endast fått ett implantat uteslöts från denna analys. Resultaten visar att v var större än v_0 , vilket visar på ett beroende mellan implantaten som måste beaktas statistiskt (figur 1).

Ett implantat per patient randomiserades manuellt och sedan beräknades den kumulativa lyckandefrekvensen (CSR) med hjälp av life-tableanalys. Beräkningen av life-tableanalyserna gjordes på 5 års data och upprepades 5 gånger med olika randomiseringsscheman för att studera slumpens inverkan på CSR. Lägsta CSR var 91,4 procent och högsta 93,1 procent (figur 2).



Figur 1. Förhållande mellan varianserna V och V₀.



Figur 2. Resultatet från 5 randomiserade grupper med avseende på 5 års kumulativ lyckandefrekvens.

Om samtliga implantat ingick och inget hänsyn togs till beroende blev CSR 92,7 procent.

Delarbete II

Frågeställningarna i delarbete II var: Hur påverkas resultatet av bortfall? Hur stort kan bortfallet vara innan man ska vara tveksam till slutsatserna? De flesta uppföljningsstudier har ett bortfall av patienter. Långtidsresultat i CSR baseras ofta på ett fåtal patienter som behandlats tidigt och följaktligen har längst uppföljningstid. När resultaten presenteras som kumulativa lyckandefrekvenser utan en life-table döljs det faktum att det prognostiska värde man fått fram kan vara baserat på mindre än 10 procent av den totala populationen (figur 3).

Man kan studera bortfallets inverkan på resultatet på många sätt. Bäst är om man kan undersöka bortfallspatienterna. I den här studien kallades de patienter som inte fullföljt hela 5-årsprogrammet åter. Tyvärr gav detta för liten respons; därför skapades nya grupper genom att man slumpmässigt valde bort 25 (grupp a), 50 (grupp b) respektive 75 procent (grupp c) av den totala populationen. För att studera skillnaderna mellan slumpmässigt och selektivt bortfall skapades dessutom grupper baserade på selektiva faktorer som ålder, kön och behandlad käke.

Samma population (n=487) som i delarbete I var basen för analyserna även i den här studien. Baserat på resultatet från studie I användes metoden »ett implantat per patient« men i stället för att välja en av de fem tidigare randomiserade grupperna gjordes ytterligare en randomisering.

Inga signifikanta skillnader kunde påvisas vid slumpmässigt bortfall. Man bör dock notera skillnaden i CSR när 75 procent (grupp c) slumpmässigt tagits bort. En falsk men högre lyckandefrekvens uppnås för grupp c (figur 4). Life-tablemetoden är den vanligaste statistiska metoden för implantatberäkningar. Den enda signifikans som kunde påvisas var när selekterade fall utgjordes av enbart över- eller underkäkar (figur 5).

Delarbete III

Frågan, »Vilka patienter löper störst risk för implantatförluster?«, användes för delarbete III. Samma databas som i studie II användes igen. I en multivariat analys beräknades eventuella riskfak-

torer och kombinationer av dessa steg för steg.

Först (nivå ett) signifikantestades patientfaktorer som kön, ålder, behandlad käke, benkvalitet och kvantitet samt behandlingsprotokoll, därefter behandlades klinikrelaterade faktorer och sist implantatrelaterade faktorer. På nivå två testades fyra nya kombinationer baserade på de signifikanta skillnader som identifierats för benkvalitet och benkvantitet.

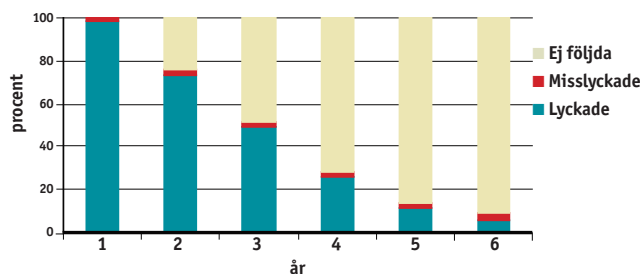
Tre procent av patientpopulationen stod för två tredjedelar av implantatförlusterna. Dessa patienter tillhörde benkombination IV.

På nivå tre testades betydelsen av implantatets längd inom de fyra kombinationerna. Dock gav det ingen ytterligare signifikans (tabell 1). Därför var det benkombinationerna som var avgörande för lyckande eller ej.

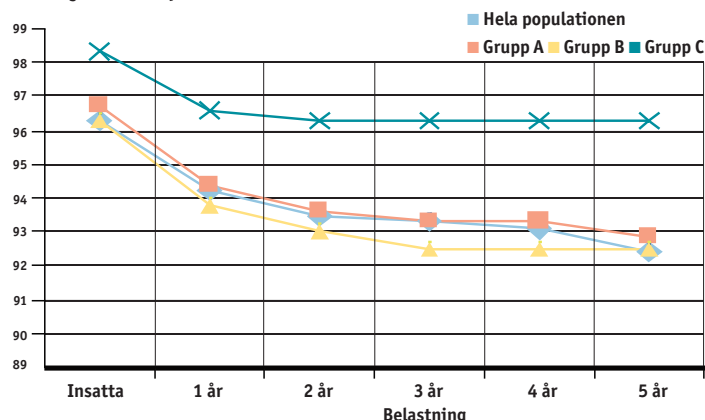
Delarbete IV

Samma kombinationer av benrelaterade faktorer som användes i studie III användes även i denna studie. Syftet var att använda den så kallade Jackknifetekniken i stället för ett slumpmässigt urval implantat per patient för att ta hänsyn till beroendet.

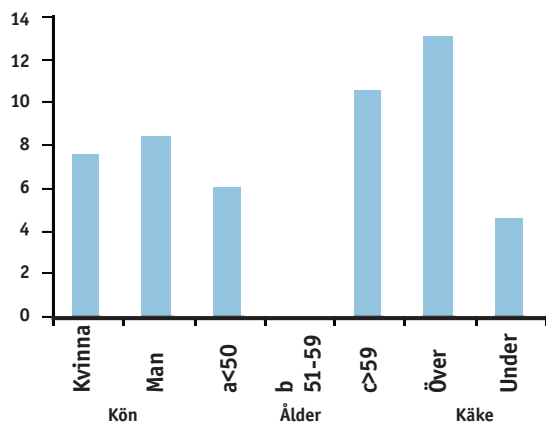
Jackknifetekniken går ut på att databasen av patienter delas upp i lika stora grupper vilket indirekt ger olika många implantat per grupp. Därefter tar man bort en grupp per gång och räk-



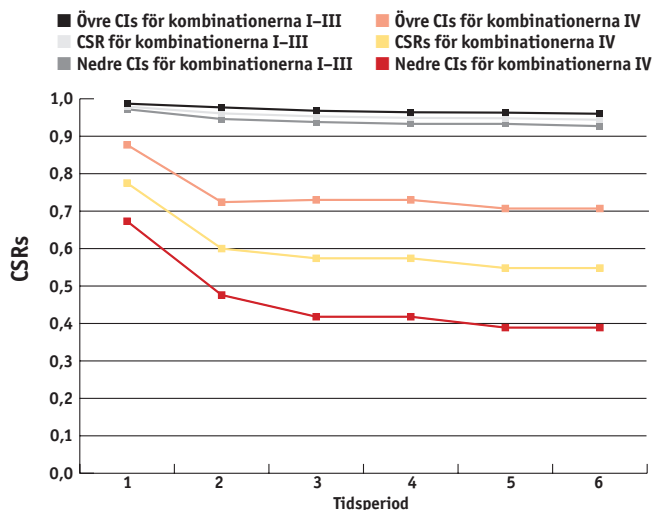
Figur 3. Life-table med 96 procent CSR (Babbush et al 1993) efter 5 år omarbetad till en grafisk illustration för att visa antalet ej följda, misslyckade samt lyckade implantat.



Figur 4. Fördelning av kumulativ lyckandefrekvens genom att slumpmässigt ta bort 25, 50 respektive 75 procent av implantaten.



Figur 5. Fördelningen av förlustfrekvens i procent för tre selekterade kriterier.

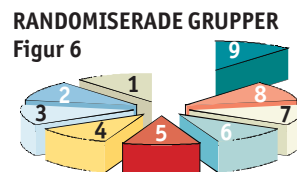


Figur 7. Kumulativa lyckandefrekvenser med konfidensintervall för kombinationerna 1-3 ■■■ respektive 4 ■■■■.

TABELL 1. Variablerna testades för att studera risken för implantatförluster. De statistiska metoderna Chi2-test och post hoc analyser användes (multiple P nivå .05).

Utvärderad variabel	X2	Avvikande grupp
Nivå ett		
Patientrelaterade faktorer:		
Kön: Man eller kvinna	P>0.05	
Ålder: <51, 51-59 eller >59 år	P>0.05	
Käke: Maxilla eller mandibel	P<0.01	
Benkvalitet: 1, 2, 3 eller 4	P<0.001	benkvalitet: 4
Benkvantitet: A, B, C, D eller E	P<0.001	benkvantitet: D och E
Behandlingsprotokoll: Restbett, täckprotes; ex-tands ersättning eller fullbro	P<0.05	täckprotes
Behandlande tandläkare/klinikrelaterade faktorer:		
Antal implantat per protetisk konstruktion	P>0.05	
Ansvarig klinik	P>0.05	
Implantatrelaterade faktorer:		
Implantat längd	P<0.001	7 och 10 mm
Nivå två		
Individuella käkbensrelaterade faktorer:		
Kombinationerna I, II, III eller IV	P<0.001	kombination IV
Nivå tre		
Implantatets längd (långa eller korta):		
Inom käkbenskombinationerna I, II, III eller IV	P>0.05	

nar ut variansen för resterande grupper. Den borttagna gruppen läggs tillbaka och nästa grupp tas bort och proceduren upprepas tills man gjort variansberäkning för samtliga grupper och tidsperioder (figur 6, ovan). Kombinationerna 1-3 slogs samman och kumulativ lyckandefrekvens med konfidensintervall beräknades. En tydlig skillnad mellan grupperna och inga överlappningar av konfidensintervallerna sågs för grupperna. Större spridning ses för grupp 4 (figur 7).



Samma grupper (1-3 sammanslagna jämfört med 4) visade på en signifikant skillnad även med log-rank och Jackknifetekniken. Därefter utfördes log ranktest på kombination 1-3 och 4 utan att man beräknat variansen med Jackknifetekniken; alltså utan att ha tagit hänsyn till det fastställda beroendet. Det gav en starkare men »falsk« signifikans.

SLUTSATSER

Baserat på avhandlingens resultat har det statistiskt kunnat visas att det finns ett beroende mellan implantat insatta i en och samma käke redan innan den protetiska konstruktionen binder samman implantaten. Tar man inte hänsyn till det beroendet får man en starkare signifikans mellan grupperna som inte är statistiskt korrekt utan »falsk«. För att ta hänsyn till beroende är »ett implantat per patient« och Jackknifetekniken metoder som fungerar väl.

Om 25 procent eller mer av patienterna inte har ingått i hela uppföljningen bör man vara reserverad till långtidsresultat även om överlevnadsresultat i form av kumulativa lyckandefrekvenser har beräknats.

Störst risk för implantatförlust har patienter med benkombination IV. Därför borde denna typ av patienter användas i studier där man vill visa nya implantatsystems eller ytors förträfflighet. En signifikant skillnad kan då påvisas utan att tusentals patienter måste ingå i undersökningen, vilket är fallet om patienter med övriga benkombinationer och lyckandefrekvenser >90 procent används i studierna.

DELARBETEN

- I. Herrmann I, Lekholm U, Holm S, Karlsson S. Impact of implant interdependency when evaluating success rates: A statistical analysis of multicentre results. Int J Prosthodont 1999; 12: 160-6.
- II. Herrmann I, Lekholm U, Holm S. Statistical outcome of random versus selected withdrawal of dental implants. Int J Prosthodont 2003; 16: 25-30.
- III. Herrmann I, Lekholm U, Holm S, Kultje C. Evaluation of patient/implant characteristics as potential prognostic factors for oral implant failures. Int J Oral Maxillofac Implants 2005; 20: 220-30.
- IV. Herrmann I, Kultje C, Holm S, Lekholm U. A study on variances in multivariate analyses of oral implant outcome. Clin Implant Dent Relat Res 2007; 9: 6-14.