

RC SYD

REGISTERCENTRUM SYD

Gemensamma Nordiska riktlinjer för analys av ledprotesregisterdata

Jonas Ranstam

Vanlig missuppfattning

Statistisk analys är enbart till för forskning

1. Statistisk analys handlar om att beräkna signifikans
2. Forskning måste vara statistiskt signifikant för att publiceras
3. Det finns en motsättning mellan statistisk analys och förbättringsarbete

Bakgrund

Problem: Prediktiva och reliabla generaliseringar

- Från vissa patienter till andra (urvalsfenomen)

Kvalitativ metodik

- När urvalsosäkerhet ej föreligger

Kvantitativ metodik

- När urvalsosäkerheten måste kvantifieras

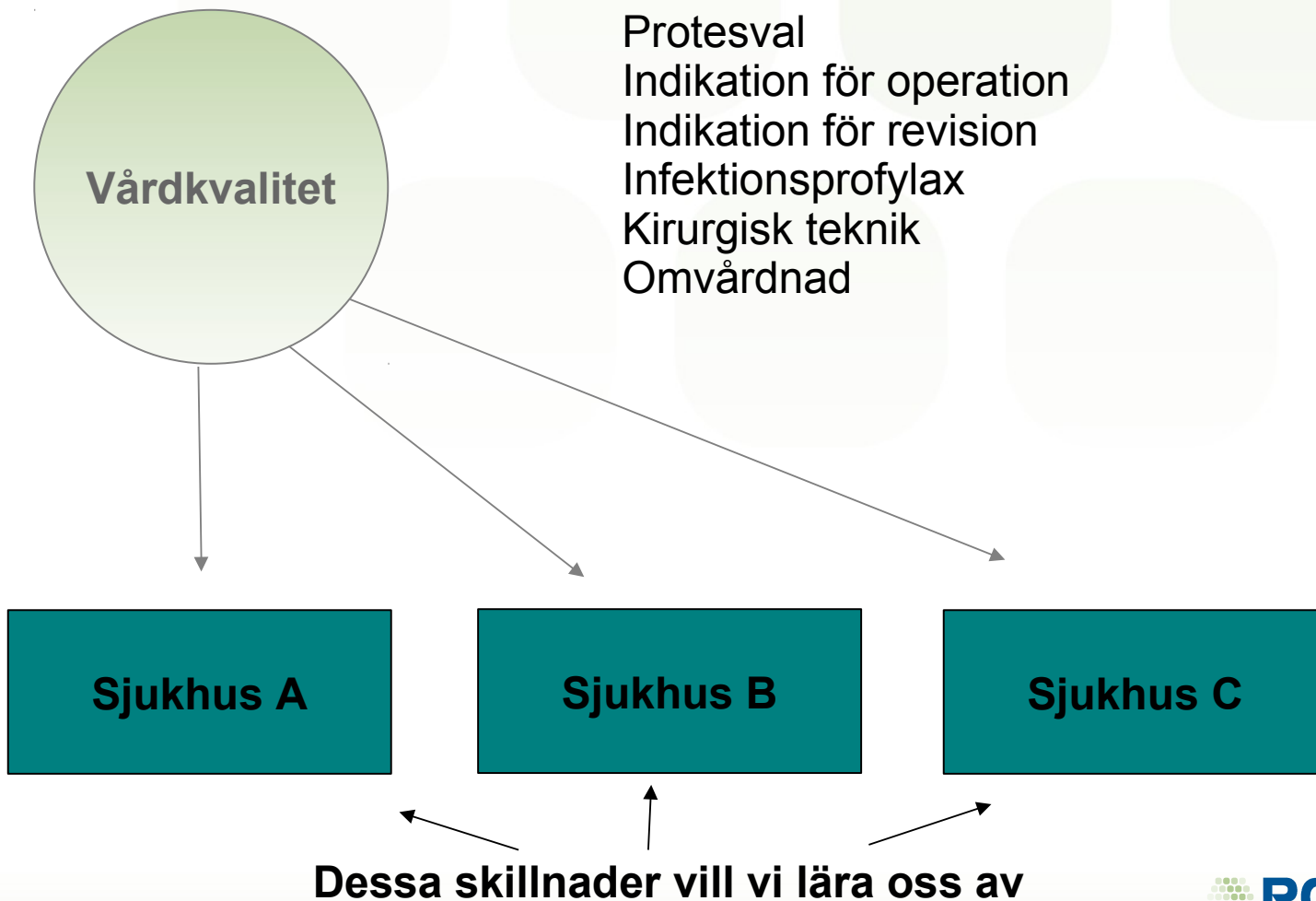
Denna presentation handlar om

1. Vad är urvalsosäkerhet?
2. Varför behöver urvalsosäkerhet beaktas i kliniskt förbättringsarbete?
3. Hur kan urvalsosäkerhet beräknas vid analys av ledprotesregisterdata?
4. Vilka andra problem bör beaktas vid analys av ledprotesregisterdata?

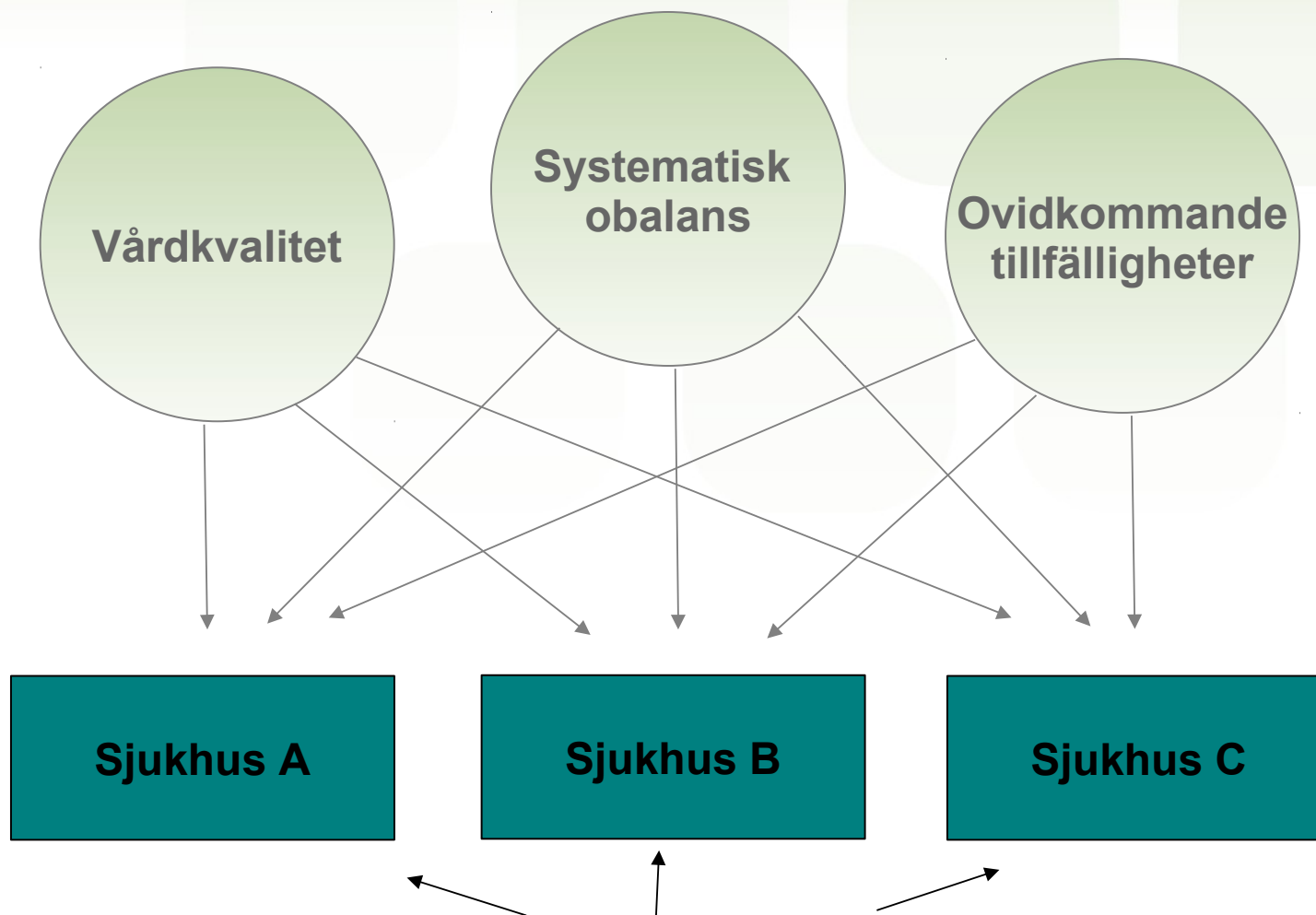
Generaliserbar kunskap

Revisionsrisk som kvalitetsmått

Protesval
Indikation för operation
Indikation för revision
Infektionsprofylax
Kirurgisk teknik
Omvårdnad



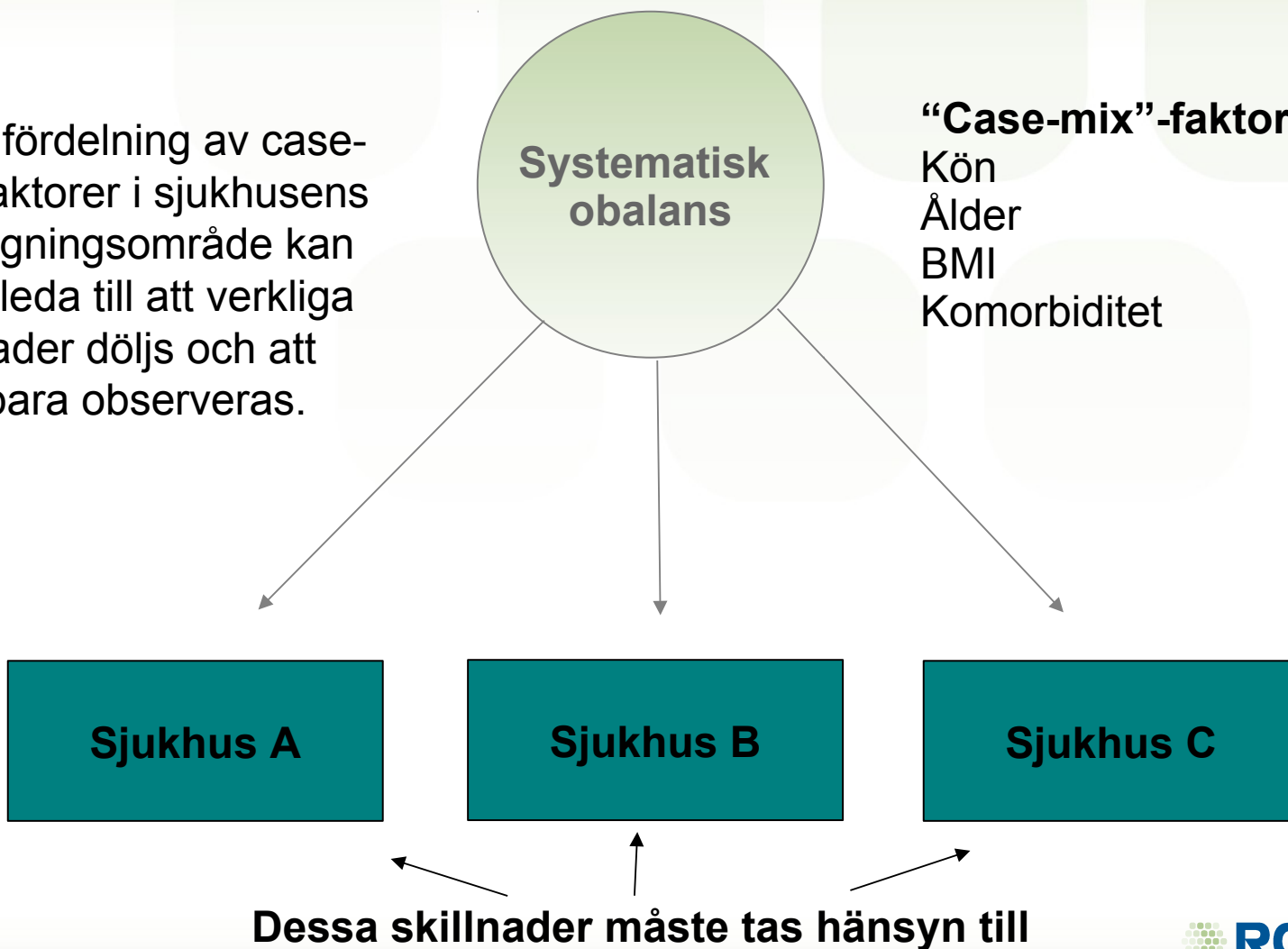
Generaliserbar kunskap



Dessa skillnader kan vi se

Generaliserbar kunskap

Olika fördelning av case-mix-faktorer i sjukhusens upptagningsområde kan både leda till att verkliga skillnader döljs och att skenbara observeras.



Korrigerering för case-mix effekter

Effekt av obalans i kända riskfaktorer kan justeras bort med hjälp av

- Standardisering (intern eller extern)
- Statistisk modellering (olika former av regressionsmodeller)

Obalans i okända riskfaktorer kan inte justeras bort. Randomisering krävs för jämförelser som är rättvisa även med hänsyn till sådana.

Eftersom man inte vet vad man inte vet, finns alltid risk för kvarstående obalans på grun av av okända case-mix-faktorer.

Generaliserbar kunskap

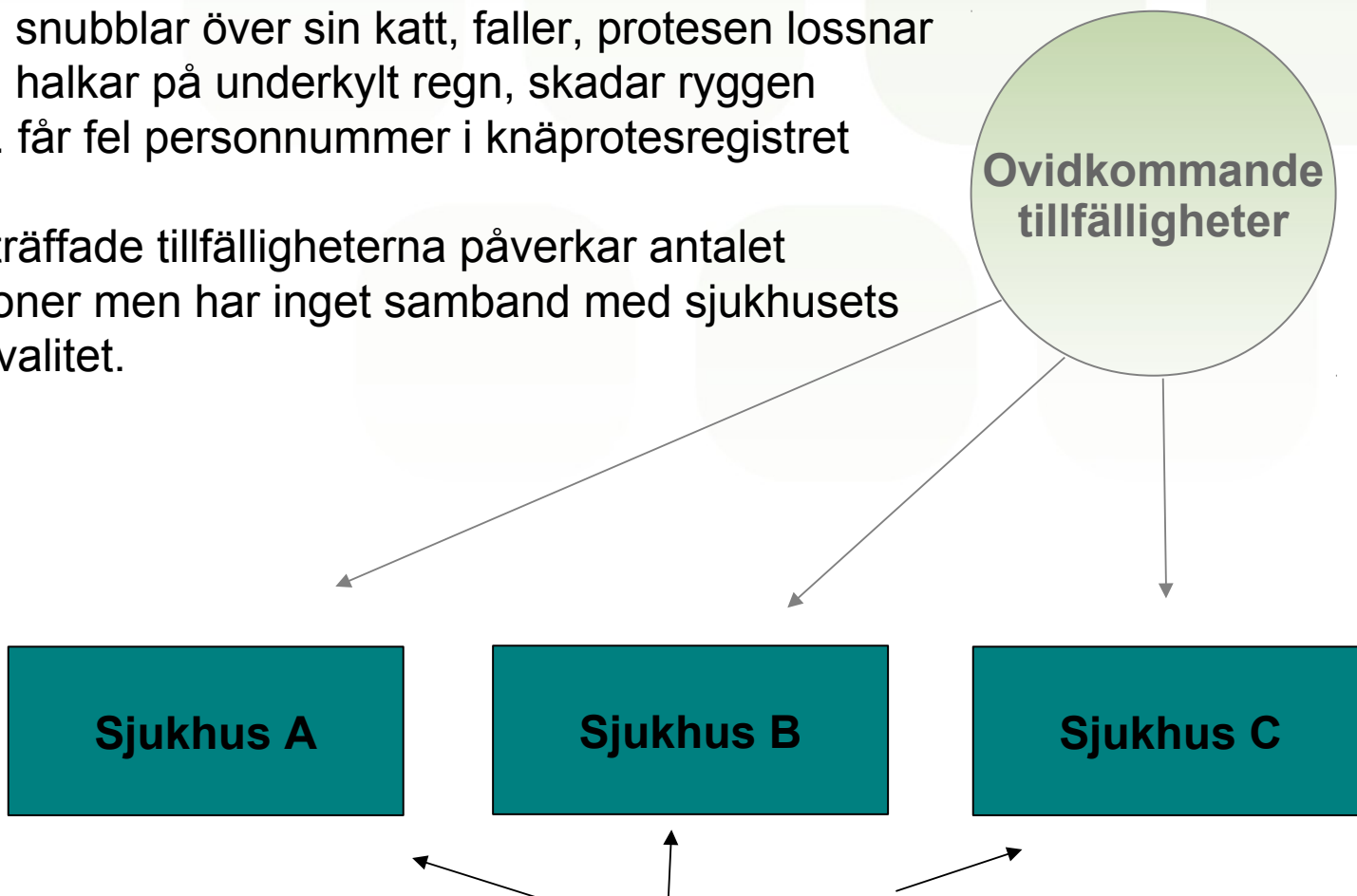
Tre patienter som fått knäprotes

A pat. snubblar över sin katt, faller, protesen lossnar

B pat. halkar på underkylt regn, skadar ryggen

C pat. får fel personnummer i knäprotesregistret

De inträffade tillfälligheterna påverkar antalet revisioner men har inget samband med sjukhusets vårdkvalitet.



Dessa skillnader måste tas hänsyn till

Kvantifiering av urvalsosäkerhet

För att kunna tolka gruppjämförelser kvantifieras osäkerheten.

1. Kan man vara säker på att det finns en skillnad? P-värde, konf. int.,
2. Kan man vara säker på att det inte finns en skillnad? konf. int.
3. Hur stor skillnad finns det? konf. int.

Man kan arbeta med olika grad av säkerhet i resultaten.

Vanliga nivåer är:

99%, 95% och 85%

Gemensamma Nordiska riktlinjer

Riktlinjer för statistisk analys av ledprotesregisterdata

- uppnå samsyn beträffande analys av protesöverlevnad
- beskriva förutsebara problem och föreslå lösningar
- förbättra analysresultats jämförbarhet
- förenkla författandet av rapporter
- underlätta tolkningen av redovisade resultat

Gemensamma Nordiska riktlinjer

Ranstam J, Kärrholm J, Pulkkinen P, Mäkelä K, Espehaug B, Becic Pedersen A, Mehnert F, Furnes O, for the NARA study group. Statistical analysis of arthroplasty data.

Acta Orthopaedica 2011;82:253-267.

The Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) study group

Norway: Leif Ivar Havelin, Lars B Engesæter (deputy), and Anne Marie Fenstad (deputy). Denmark: Søren Overgaard and Anders Odgaard. Finland: Antti Eskelinen, Ville Remes (deputy), and Petri Virolainen. Sweden: Göran Garellick, Martin Sundberg, and Otto Robertsson (deputy).

Gemensamma Nordiska riktlinjer

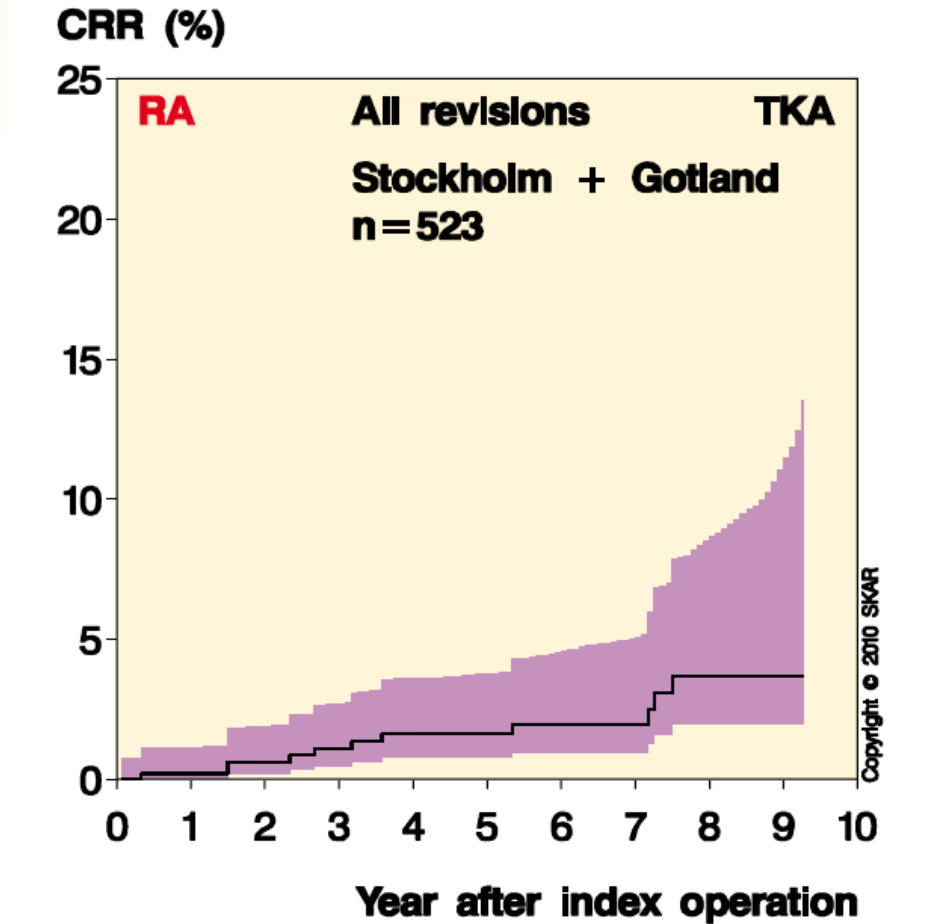
I – Metodologisk introduktion och bakgrund

1. Kaplan-Meier (absolut ojusterad revisionsrisk)
2. Cox-regression (relativ justerad revisionsrisk)

II – Riktlinjer för analys

1. Antaganden som analyser baseras på
2. Konsekvenser av uppfyllda antaganden
3. Kontroll av att antaganden är uppfyllda
4. Möjliga alternativ för analysen
5. Praktiska rekommendationer

Kaplan-Meier-analys (ojusterad risk)



Cox-regression (justerad relativ risk)

OA / TKA	n	p-value	RR	95% CI
AGC	14,392		ref.	
F/S MIII	6,472	0.07	0.84	0.70-1.01
PFC-Sigma	21,238	0.01	0.84	0.73-0.97
Scan	667	0.11	1.35	0.93-1.95
Kinemax	1,371	<0.01	1.77	1.39-2.26
Duracon	7,518	0.86	0.98	0.83-1.17
Profix	926	0.79	0.94	0.59-1.49
NexGen	14,440	<0.01	0.53	0.44-0.64
LCS	269	0.08	0.42	0.16-1.12
Natural II	473	0.83	0.94	0.53-1.67
PFC mob. bearing	509	0.72	1.11	0.63-1.93
Triathlon	1,198	0.16	0.6	0.30-1.22
Vanguard	924	0.06	1.63	0.98-2.71
Other	779	0.07	1.41	0.97-2.03
Gender (male is ref.)		0.97	1	0.90-1.11
Age (per year)		<0.01	0.96	0.96-0.97
Year of op. (per year)		0.59	1.01	0.98-1.03

Gemensamma Nordiska riktlinjer

Förutsättningar för resultatens tillförlitlighet

- 1 – Observationer är inbördes oberoende
- 2 – Censurering är oberoende av revisionsrisk
- 3 – “Proportional hazards” under uppföljningstiden
- 4 – Revisionsriskestimat är rankabla

Gemensamma Nordiska riktlinjer

1 – Observationerna är inbördes oberoende

Inklusion av bilaterala observationer har vid analys av knä- och höftprotesöverlevnad inte visat sig få några konsekvenser för resultatens tillförlitlighet, men detta kan visa sig vara annorlunda för andra proteser.

Antalet bilaterala observationer bör alltid presenteras. Sensitivitetsanalyser kan vara användbara för att undersöka resultatens robusthet med avseende på avvikelser från antagandet om oberoende.

Gemensamma Nordiska riktlinjer

2 – Censurering är oberoende av revisionsrisk

Med konkurrerande risker överskattas överlevnaden med Kaplan-Meier-metoden.

Ett alternativ kan då, beroende på syftet med studien, istället vara att beräkna kumulativ incidens. Denna har dock, ur ett patientperspektiv, en mindre kliniskt relevant tolkning.

Förekomst av konkurrerande risker bör alltid presenteras och både antalet och typen av censurerade observationer bör redovisas.

Gemensamma Nordiska riktlinjer

3 – “Proportional hazards” under uppföljningstiden

Det bör alltid undersökas huruvida antagandet om proportionell hazard är uppfyllt eller ej. Test av Schoenfelds residual är ett bra sätt att utvärdera antagandet.

Icke-proportionell hazard kan vara ett intressant fynd i sig själv.

I registerstudier med stora datamängder kan analyser genomföras med partitionering av tidsaxeln eller inklusion av tidsberoende kovariater. Skulle ett sammanfattande mått av relativa risken vara intressant kan Schempers viktade analysmetod vara ett bättre alternativ.

Gemensamma Nordiska riktlinjer

4 – Skattningar av revisionsrisker är rankbara

Rankning är en problematisk metod för jämförelser. Om rankning görs bör osäkerheten i rangordningen tydligt redovisas med konfidensintervall för respektive rang.

Konsekvenser av felklassificering (registreringsfel) bör också utredas och case-mix-effekter beaktas så långt det är möjligt.

Statistical analysis of arthroplasty data

I. Introduction and background

Jonas Ranstam¹, Johan Kärrholm², Pekka Pulkkinen³, Keijo Mäkelä⁴, Birgitte Espehaug⁵, Alma Becic Pedersen⁶, Frank Mehnert⁶, and Ove Furnes^{5,7} for the NARA study group

¹Swedish National Competence Center Musculoskeletal Disorders, Skåne University Hospital, Lund, The Swedish Knee Arthroplasty Register, and Lund University; ²The Swedish Hip Arthroplasty Register, Sahlgrenska University Hospital and Göteborg University, Göteborg, Sweden; ³The Finnish Arthroplasty Register and Department of Public Health, University of Helsinki; ⁴The Finnish Arthroplasty Register and Turku University Central Hospital, Turku, Finland; ⁵The Norwegian Arthroplasty Register, Department of Orthopaedic Surgery, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; ⁶The Danish Hip and Knee Arthroplasty Register, Department of Clinical Epidemiology, Competence Center North, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ⁷Department of Surgical Sciences, University of Bergen, Norway
Correspondence: jonas.ranstam@med.lu.se
Submitted 11-03-27. Accepted 11-04-14

The NARA study group

Norway: Leif Ivar Havelin, Lars B Engesaeter (deputy), and Anne Marie Fenstad (deputy). Denmark: Søren Overgaard and Anders Odgaard. Finland: Antti Eskelinen, Ville Remes (deputy), and Petri Virolainen (deputy). Sweden: Göran Garellick, Martin Sundberg, and Otto Robertsson (deputy).

It is envisaged that guidelines for statistical analysis and presentation of results will improve the quality and value of research. The Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) has therefore developed guidelines for the statistical analysis of arthroplasty register data. The guidelines are divided into two parts, this one with an introduction and a discussion of the background to the guidelines, and the second one with a more technical statistical discussion on how specific problems can be handled (Ranstam et al. 2011b, see pages x-y in this issue). This first part contains an overview of implant survival analysis and statistical methods used to evaluate factors with a potential influence on this outcome.

In 1996, the guidelines known as the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement (Begg et al. 1996) were finalized. A few years earlier, two groups of experts on clinical trials had started to develop publication guidelines for randomized clinical trials, first independently of each other and later together. This was a reaction to the many reports from randomized clinical trials that had been published with insufficient information on items important for assessment of their quality.

Since then, reporting guidelines have also been developed for a number of other types of studies. Several journals (including *Acta Orthopaedica*) consider compliance with the

guidelines to be compulsory and request that manuscripts be submitted together with completed guidelines checklists (Vandembroucke 2009).

Methodological guidelines have been developed in parallel to reporting guidelines. The introduction of the ICH guideline “Statistical Principles for Clinical Trials”, adopted by the regulatory bodies of the European Union, Japan, and the USA in 1998, was, for example, the first time that clear and consistent regulatory guidance on statistical principles had been made available internationally.

The CONSORT reporting guidelines have clearly improved the reporting of clinical trials (Plint et al. 2006), and the “Statistical Principles for Clinical Trials” have had a “huge positive impact” on the quality of clinical trials by promoting a unified standard of good statistical practice (Brown et al. 2008).

Assuming that guidelines play an equally important role in improvement of the reliability and the value of registry research, the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) study group decided at a meeting in Lund, Sweden, in September, 2009, to develop statistical recommendations for analysis of arthroplasty data.

Standard methods for analysis of survival data

The term “survival analysis” is used for statistical methods developed for data that define time intervals, with one starting point and one endpoint. In analyses of data from arthroplasty registers, the time intervals analyzed may represent the survival of implants, where the starting point is the date of the primary operation and the endpoint is the date of revision.

Usually, not all implants will be revised. Some implants are well-functioning, or at least unrevised at the end of the study, or they may have been implanted in a person who died or was

Tack för uppmärksamheten!

Gemensamma Nordiska riktlinjer

Kaplan-Meier-analys

Antag att k revisioner inträffar vid olika tidpunkter (t_1, t_2, \dots, t_k) , låt n_j vara antalet individer under risk och d_j antalet revisioner vid tidpunkten t_j .

Överlevnaden, $S(t)$, till tidpunkten t kan då skrivas som:

$$S(t) = \prod_{j=1}^k (n_j - d_j) / n_j$$

När det inte finns några censurerade observationer är Kaplan-Meier-estimatet av överlevnadsfunktionen lika med proportionen oreviderade proteser.

Gemensamma Nordiska riktlinjer

Cox-regression (modellering)

Hazarden (“revisionsrisk”) defineras i termer av m variabler, $z_1 \dots z_m$, och överlevnadstid, t :

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_m z_m)$$

Den partiella (justerade) effekten av z_i : $RR_i = \exp(\beta_i)$

Modellens parametrar ($\beta_1 \dots \beta_m$) skattas genom “maximum partial likelihood”.