
Fra laboratorium til klinikk

– tur-retur, takk...

MARIT ØILO

Innledning

Ny kunnskap om oral helse og terapimuligheter er viktig for tannleger som vil yte optimal tannpleie. Både pasienter og helsemyndigheter forventer at tannlegene legger vitenskapelig dokumentasjon til grunn for diagnoser og terapi. I den norske Stortingsmelding 35 (2006-2007) står følgende: ”Det forutsettes at utøvelsen av tannhelsetjenester, som øvrige helsetjenester, i hovedsak er kunnskapsbasert. Dette innebærer at tjenesteytelsen er basert på forskning og/eller oppsummert erfaring”. Helsemyndighetene i andre skandinaviske land setter også fokus på kunnskapsbasert tannpleie i sine retningslinjer: ”... evidensbaserade nationella riktlinjer” (www.socialstyrelsen.se) eller ”... tandlægefagligt bedste skøn” (www.sst.dk). Spørsmålet blir da hva som er kunnskapsbasert tannhelse, og hvordan denne kunnskapen kan fremskaffes^{1,2}.

Forskning er kostbart og tidkrevende, men det publiseres minst 100.000 tannhelserelaterte fagartikler per år. Utfordringen ligger i å tolke resultatene fra forskjellige studier av samme problemstilling, slik at resultatene kan nyttiggjøres.

Bakgrunn

Tradisjonelt skilles det mellom to hovedtyper av forskning; Grunnforskning, også kalt basalforskning, og anvendt forskning som innen odontologi og medisin vil være klinisk forskning. I tillegg finnes teoretisk forskning som benytter eksisterende kunnskap til å utvikle nye teorier på basis av denne. Begge de praktiske forskningsgrenene bygger sine hypoteser på et teoretisk fundament ved at eksisterende kunnskap etterprøves eller videreutvikles gjennom nye studier. Skillet mellom forskningstypene er diffust og omdiskutert.

Grunnforskning har den fordel at det er relativt enkelt å studere enkeltkomponenter hver for seg, mens det i klinisk forskning er et stort og komplekst spekter av variabler som fungerer i samspill. Dette fører til at mulige sammenhenger mellom årsak og virkning blir vanskeligere å oppdage. Ulempen ved grunnforskningen er at resultatene ikke lar seg overføre til klinisk praksis uten tolkning.

Kunnskap bygges trinnvis, og den sikreste kunnskapen finnes først når alt er på plass. Å benytte kun kliniske studier for å vurdere en behandlingsmetode mot en annen blir som å bygge taket på et hus uten grunnmur og vegger. Det ligger mange timer med nitide studier bak nye materialer og metoder, før de kan introduseres og testes i kliniske studier.

Grunnforskning

Odontologisk grunnforskning er i hovedsak forskning som utføres på laboratoriet, også kalt *in vitro*. Denne baseres på studier med kontroll på variabler og påvirkningseffekter. Detaljkunnskaper som for eksempel de mekaniske og kjemiske egenskaper for et dentalt materiale lar seg godt belyse i et laboratorium. De ulike aspekter ved en problemstilling kan vurderes hver for seg i ”enkle” laboratorieoppsett. Hypotesene som testes, er ofte utar-

beidet av spesialiserte forskere eller materialutviklere som jobber utelukkende i en laboratoriesetting, men med risiko for at de har opparbeidet seg et "nisje-preget" syn på situasjonen.

Standardiserte laboratorietester utarbeidet av The International Organization for Standardization (www.iso.org) benyttes til kvalitetskontroll av dentale materialer. Det er imidlertid vanskelig å forutsi klinisk oppførsel basert på resultater fra slike standardtester uten å bygge på tidligere erfaring med tilsvarende materialer og andre, mer spesialiserte tester.

Mange laboratorieforsøk utføres med mer komplekse tester for å simulere den naturlige orale situasjon med multifaktorielle og dynamiske belastninger. Dette gir resultater som er lettere å tolke med hensyn på klinisk relevans, men det blir også vanskeligere å skille mellom enkeltfaktorene som påvirker resultatet. Odontologisk forskning har en stor utfordring i og med at munnhulen er et ekstremt komplekst system med veldig mange påvirkningsfaktorer som er unike for hvert enkelt individ. Det er ingen enkel oppgave å imitere dette miljøet, og faren er stor for at ukjente feilkilder introduseres ved bruk av kompliserte tester.

Forsøk med dyr kan brukes for å gi mer klinisk relevante resultater. Det er i de senere år blitt mer fokus på å begrense slike forsøk til et absolutt minimum for å hindre unødvendig plage og ulempe for dyrene. Dyreforsøk er imidlertid svært godt egnet til enkelte typer forskning, men overføringen av resultatene fra dyr til menneske har klare begrensninger og må alltid understøttes av andre typer studier.

Anvendt forskning

Anvendt forskning tar utgangspunkt i en klinisk problemstilling eller nye materialer og metoder. Det finnes mange forskjellige typer av kliniske studier med ulik nytteverdi. Den kliniske relevansen er i stor grad bestemt av studiens design i forhold til hypotesen samt av eventuelle inklusjons- og eksklusjonskriterier. Studi-

ene deles inn i forskjellige nivåer etter klinisk relevans. På topp i denne tradisjonelle inndelingen kommer randomiserte, kontrollerte kliniske oppfølgingsstudier. De odontologiske studiene av denne typen består ofte av et begrenset antall utvalgte forsøksdeltakere. Dette innebærer at den allmenngyldige relevansen ikke er så stor, men det er slike studier som legges til grunn for "evidens-basert" behandling i Cochrane-rapporter og lignende. Andre typer kliniske studier kan imidlertid ha vel så stor gyldighet avhengig av problemstilling og hypotese. For eksempel vil en randomisert, kontrollert studie ikke være etisk forsvarlig hvis hensikten er å vurdere eventuelle skadelige virkninger fra oral piercing.

Odontologisk forskning har liten tradisjon for randomiserte, kontrollerte kliniske studier med langtidsoppfølging. Et søk på PubMed (www.pubmed.gov) for randomiserte, kontrollerte kliniske studier innen tannhelse relaterte problemstillinger ga 3338 treff, men nærmere kontroll viste at mange av disse var pilot-studier (prøveprosjekter). En litteraturstudie som skulle vurdere behandlingsalternativer for en tann med pulpitt og større behandlingsbehov, fant 903 artikler om kliniske studier av følgende behandlingsalternativer: rotfylling + restaurering, ekstraksjon + singelimplantat, ekstraksjon + liten bro eller ekstraksjon + ingen erstatning³. Av disse ble kun 117 artikler vurdert til å ha god nok kvalitet til å kunne benyttes i analysen. Det inkluderte fem randomiserte kontrollerte studier, mens 15 andre studier hadde en form for ikke-randomisert kontrollgruppe. Forfatterne konkluderer med at det er vanskelig å finne et entydig svar på hva som er best behandlingsalternativ for en tann med pulpitt og stort behandlingsbehov på grunn av den varierende kvaliteten på tilgjengelige studier. Dette er et problem tannleger må ta stilling til daglig, men hvor de tydeligvis ikke får særlig kunnskapsbasert støtte.

Mange kliniske studier ser ut til å være basert på utprøving av et nytt produkt. Resultatene har i stor grad blitt rapportert som overlevelsesprosent over tid. Det er sjelden utført noen videre

analyser av de mislykkede kasus utover det å skille mellom karies, endodontiske problemer eller fraktur av tann eller restaurering som årsak.

Utfordringer i dagens situasjon

Motivene for å drive forskning er forskjellige alt etter hvilket ståsted forskeren har. En materialprodusent har helt andre motiver enn en kliniker eller en uavhengig laboratorieforsker. Det store spørsmålet er hva vi skal forske på, og hvem som skal avgjøre hvilke forskningsmotiver som er viktigst (Fig. 1).



Figur 1. Det er ikke entydig hvilke momenter som bør veie tyngst når nye forskningsprosjekter skal initieres.

Oppdagelser fra grunnforskning er ikke lett få overført til klinisk praksis. Banebrytende funn har ofte lang vei å gå før de får innpass i kliniske studier og terapi. Det tar gjerne enda lenger tid før en ny metode implementeres i daglig praksis selv om den er bekräftet i kliniske studier⁴. Mange gode ideer kommer aldri frem til klinisk prøving, mye på grunn av mangel på kompetanse i mellomfasen hvor kunnskapen skal overføres fra et felt til et annet. Prosessen krever tid, penger og samhandling mellom disipliner. Forskerne i de forskjellige disipliner har ofte ulik fagterminologi

og grunnkunnskap som gjør kommunikasjon dem imellom vanskelig. De forskjellige forskergruppene er som regel alle presset når det gjelder både tid og penger samt nødvendigheten av å publisere sine arbeider. Da kan det bli lite attraktivt å tilegne seg ny kunnskap og fagterminologi for å kunne sette i gang et samarbeidsprosjekt med fremmede forskere.

Tilsvarende er det ofte vanskelig å få kliniske problemer belyst gjennom grunnforskning fordi den naturlige kommunikasjonslinjen ikke er tilstede. Imidlertid er det viktig at informasjon fra klinikk overføres til laboratoriet for at terapi- og diagnosemuligheter skal kunne optimaliseres og rasjonaliseres. Med bakgrunn i spesifikke kliniske problemstillinger vil grunnforskning kunne utføre mer målrettet forskning. Det vil dessuten være lettere å implementere eventuelle nyvinninger i daglig klinisk praksis, dersom disse løser et opplevd problem i stedet for å oppfattes som nye ”påfunn”⁴.

Med den mengden vitenskapelig publikasjoner som kommer ut hvert år, er det rimelig å forvente at lovende resultater i grunnforskningen skal kunne bidra til utvikling av klinisk brukbare materialer og metoder. Forskningsresultater og kunnskap fra ett fagfelt burde kunne overføres til ett annet for å slippe å ”finne opp hjulet på nytt” for hvert fagfelt. Slik har det ikke alltid funnet frem til i dag⁵. Overføringen krever en helt spesiell kompetanse, noe som er i ferd med å utvikles til et nytt spesialiseringsområde i flere fagdisipliner; translasjonell forskning^{6,7}.

Translasjonell forskning

Translasjonell forskning tar sikte på å lette overføringen av funn eller kunnskap mellom fagfelt. Overføringen skal gå lettere og raskere begge veier, slik at forskningsinnsatsen blir mer produktiv (Fig. 2). Økt interdisiplinær samhandling kan føre til konstruktive hypoteser som gagnar flere parter på en gang. På denne måten kan relevante hypoteser utarbeides for å gjennomføre



Figur 2. Alle tilgjengelige ressurser må benyttes for å få full uttelling av resultatet. Det kan kreve tolkning og oversettelse i alle ledd. De grå pilene representerer den tradisjonelle tankegangen av informasjonsflyt mellom forskningsgruppene.

målrettet forskning, noe som igjen vil kunne føre til mer målrettet terapi. Dette vil gi mer uttelling av den forskningsinnsatsen som legges ned innen hvert enkelt område.

Forskningsmiljøene er åpne for samarbeid på tvers av fag og disipliner. Det er etter hvert vanlig, og ofte krevet, at forskere jobber i større forskergrupper hvor personer med forskjellig utdanning og bakgrunn samles om et felles mål. Tidligere var dette mer sjeldent og vanskeligere å gjennomføre, selv om odontologi er blant de fagområdene hvor tverrfaglig samarbeid med medisin, psykologi, fysikk og kjemi har foregått lenge. Trolig vil det gagne forskningsmiljøene å utvide sine horisonter enda mer med tanke på hvem som kan tas inn i et slikt nettverk, selv om det kan bli vanskelig å arbeide konstruktivt dersom gruppene blir for store.

Eksempler på translasjonell forskning

Et eksempel på et vellykket prosjekt i denne sammenheng er det norske implantatregisteret (8). Registrering av alle innsatte ortopediske implantater samt komplikasjoner og re-operasjoner har gitt raske signaler om materialer med hyppige komplikasjoner eller uhensiktsmessige medisineringsregimer. Dette har ført til færre komplikasjoner og økt levetid på blant annet hofteladdsim-

plantater, fordi kirurgene har vært raske til å endre praksis i henhold til rapportene fra registeret. I tillegg har funn fra registeret lagt grunnlaget for diverse forskningsprosjekter på området, både innen grunnforskning og klinisk forskning, noe som gir håp om ytterligere økt funksjonstid for implantater i fremtiden. Slike implantatregistre er nå innført i flere andre land. Et tilsvarende prosjekt for tannimplantater ble innført i Norge i 2003. Forhåpentligvis blir dette like vellykket, men det avhenger av at tannlegene benytter seg av den frivillige rapporteringen (www.implantatregisteret.no).

Et relativt nytt eksempel på translasjonell forskning fra odontologi er forskning på frakturerte protetiske restaureringer. Funksjonstiden til protetiske restaureringer avhenger av mange faktorer både i selve fremstillingsprosessen og i funksjonen i pasientens munn. Det er et komplekst system der flere materialer er satt sammen i en struktur som skal fungere i tett samhandling med pasientens egne tenner og omliggende vev. De forskjellige materialenes generelle egenskaper er etter hvert belyst både via standardtester og mer spesialiserte tester. De fleste tilgjengelige behandlingsalternativer har også gjennomgått en eller annen form for klinisk studie. Likevel oppstår det situasjoner der tilgjengelig kunnskap ikke kan forklare hva som går galt når en restaurering ikke fungerer slik den skal og for eksempel knekker kort tid etter sementering.

Den tradisjonelle måten å prøve å finne ut av dette på er å forske mer på de forskjellige aspektene ved materialene i laboratoriet. Nye tester kan utvikles for å få fram den rette kunnskapen. Eventuelt kan nye materialer utvikles. Dette innebærer en risiko for at mye tid og resurser benyttes på å belyse problemer som egentlig ikke eksisterer.

Analysen av bruddflaten og veien sprekkene har beveget seg i materialet, kan avdekke årsaken til bruddet (fraktografi). Hvis resultatene viser at alle brudd i en bestemt type restaureringer utgår fra porøsiteter i materialet, vil trolig risikoen for brudd minske dersom antallet porøsiteter i materialet reduseres. Dette

vil gi større uttelling på sluttresultatet enn endringer på andre punkter.

Andre materialer kan ha helt andre problemer som for eksempel sprekker fra maskineringen, mangelfull sementering eller for tynne kronekanter. På denne måten kan feilslåtte restaureringer brukes til å spore opp det aktuelle punktet i prosessen der feilen har oppstått og utbedre dette spesifikt.

Analyse av frakturerte komponenter er vanlig praksis i de fleste industrier der metaller og keramer benyttes. Dette gjøres for å eliminere slike frakturer i fremtidige komponenter, men har til nå vært lite brukt innen odontologi. Metoden er fullt mulig å applisere på dentale materialer som for eksempel keramer og sprø metaller⁹. Dette er eksempel på at kunnskap fra ett felt blir overført til et annet på to måter:

1. Kunnskap om bruddmekanikk overføres fra ingeniører til odontologiske forskere
2. Kliniske frakturer generer kunnskap om potensielle feilkilder til odontologiske materialforskere.

Et innsamlingsregister over protetiske restaureringer som må erstattes tilsvarende implantatregisteret, ville kunne generere signaleffekter om materialer og teknikker som fungerer bedre eller dårligere enn andre. Dette ville kunne forlenge tiden fra sementering til tap av restaureringer med de fordeler det medfører for pasientene når det gjelder komfort, økonomi og redusert tid i behandlingstolen.

Konkluderende bemerkninger

Nye arbeidsmetoder og økt samarbeid på tvers av disipliner vil kunne gi større utnyttelse av tilgjengelig kunnskap, forskning og klinisk erfaring ved at de blir satt inn i en større sammenheng der helheten kommer bedre frem. Disse metodene tar hensyn til

både nytteverdien av forskning generelt og de økede krav til kunnskapsbasert behandling. Dette krever personer med spesiell kompetanse på tolking og overføring av kunnskap for at forskere med ulik bakgrunn skal kunne forstå hverandre og dra nytte av hverandres kunnskap og erfaring.

LITTERATUR

1. Rohlin M, Aspelin P, Levi R. Evidensbaserad vård – vad är det och vad är det inte? *Tannläkartidningen* 2005; 97: 44-8.
2. Jokstad A. Evidens-basert medisin i den odontologiske hverdagen. *Odontologi 2000*. København: Munksgaards Forlag; 2000: 247-61.
3. Torabinejad M, Anderson P, Bader J, Brown LJ, Chen LH, Goodacre CJ et al. Outcomes of root canal treatment and restoration, implant-supported single crowns, fixed partial dentures, and extraction without replacement: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 2007; 98: 285-311.
4. Guldbbrandsson K. Från nyhet til vardagsnytta. *Statens folkhälsoinstitut*; 2007.
5. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med* 2003; 114: 477-84.
6. Horton B. From bench to bedside ... research makes the translational transition. *Nature* 1999; 402: 213-5.
7. Øilo M. Translasjonsforskning. *Nor Tannlegefor Tid* 2005; 115: 586-8.
8. Engesæter LB, Furnes A, Havelin LI, Lie SA, Vollset SE. Hofteregisteret. God samfunnsøkonomi. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116: 3025-7.
9. Scherrer SS, Quinn JB, Quinn GD, Kelly JR. Failure analysis of ceramic clinical cases using qualitative fractography. *Int J Prosthodont* 2006; 19: 185-92.