

Effektmodifikation – und wie man sie richtig interpretiert

Von Effektmodifikation spricht man, wenn der Effekt einer Intervention oder Exposition auf das Outcome sich in verschiedenen Patientengruppen unterscheidet. Der Effekt der Intervention hängt also von einer zweiten Variablen ab, die Effektmodifizier genannt wird. Anders als ein Confounder* ist der Effektmodifizier nicht mit der Exposition assoziiert.

Roland Müller-Waldeck

■ Unter einem Effekt versteht man eine statistische Assoziation zwischen Exposition und Outcome, was nicht bedeutet, dass beide kausal zusammenhängen müssen. Wenn der Effektmodifizier die Qualität des Effekts bestimmt, spricht man von qualitativer Effektmodifikation, bestimmt er die Quantität, spricht man von quantitativer Effektmodifikation. Im letzteren Fall ist der Effekt in den verschiedenen Strata des Effektmodifiziers unterschiedlich stark ausgebildet. Dann muss sich das Outcome zwischen den Strata signifikant unterscheiden, sonst könnten zufällige Unterschiede zwischen den Strata zu den verschiedenen Ergebnissen geführt haben. Identifiziert werden kann die Effektmodifikation mit Stratifikation oder mit Regression.

Für die Stratifikation werden die Teilnehmer der Interventionsgruppe nach dem Effektmodifizier in Gruppen eingeteilt (z.B. Altersgruppen). Anschließend wird das Outcome für jede der Gruppen ermittelt und miteinander verglichen. Liegt eine quantitative Effektmodifikation vor, ist die zahlenmäßige Ausprägung des Outcomes zwischen den Strata signifikant unterschiedlich und abhängig vom Alter (z.B. wenn das Alter um 10 Jahre steigt, ist das Todesfallrisiko um 20% erhöht).

Regressionsmodelle** fassen die Stärke einer Assoziation in eine mathematische Formel, im einfachsten Falle eines linearen Zusammenhangs:

$$\text{Outcome (Todesfallrisiko)} = \text{Exposition (Alter)} \times \text{Regressionskoeffizient (0,2)}$$

Wenn eine Studie keine signifikanten Ergebnisse hervorbringt, wird oft in Subgruppen nach Unterschieden gesucht, jedoch sind solche Ergebnisse mit einem höheren Risiko für alpha-Fehler behaftet. Das bedeutet, die Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied, obwohl es in Wahrheit keinen gibt. Daher sollten diese Ergebnisse nicht als feststehend betrachtet werden, bevor sie nicht in anderen Studie bestätigt wurden.

Effektmodifikation kann vorgetäuscht sein

Unterscheidet sich eine Größe zwischen verschiedenen Strata, z.B. Altersstufen, kann das über die Effektmodifikation hinaus viele andere Gründe haben:

- Unterschiedlich starkes Confounding führt zu statistischen Assoziationen, wenn eine Subgruppe Confounding unterliegt, die andere aber nicht.
- Das gleiche gilt für Bias.
- Sind die Mitglieder eines Stratums dem untersuchten Risikofaktor stärker oder schwächer exponiert worden als die

Mitglieder eines zweiten Stratums, kann das als Effektmodifikation fehlinterpretiert werden, wenn die Expositionsunterschiede nicht festgestellt werden.

- Konkurrierende Risiken können eine Effektmodifikation vortäuschen. Beispiel: Weil das Risiko für Lungenkrebs bei aktiven Rauchern sehr hoch ist, steigt das Risiko durch Passivrauchen in dieser Gruppe nur noch undeutlich an. Bei Menschen, die niemals geraucht haben, steigt das Risiko jedoch durch Passivrauchen stark an. So kann der Eindruck entstehen, dass aktiv Rauchen das Risiko für Lungenkrebs durch Passivrauchen beeinflusst.

Statistische Assoziation oder Kausalzusammenhang?

Wenn in einer epidemiologischen Studie eine statistische Assoziation festgestellt wird, ist das nicht mit einem Kausalzusammenhang zu verwechseln. Für einen Statistiker ist eine Assoziation das Ergebnis eines mathematischen Modells, etwa einer Regression. Eine solche Assoziation kann einen Kausalzusammenhang haben, muss aber nicht. Deswegen sind epidemiologische Studien nicht dazu

geeignet, einen Kausalzusammenhang nachzuweisen, sie weisen nur auf einen möglichen Kausalzusammenhang hin. Wenn ein Forscher hingegen von einer „Interaction“ liest, wie eine statistische Assoziation im englischen oft bezeichnet wird, denkt er in der Regel an einen Kausalzusammenhang, an die Interaktion von zwei Molekülen, die zu einem Effekt führen. Das trifft aber auf die statistische Assoziation nicht zwingend zu:

- Es gibt viele Möglichkeiten für statistische Assoziationen, die keinen Kausalzusammenhang darstellen.
- Man kann immer irgendeine Form von Assoziation finden, entweder eine additive oder eine multiplikative, unabhängig davon, ob der Zusammenhang kausal ist oder nicht. Vermutlich ist es für additive Zusammenhänge wahrscheinlicher, dass sie auf biologischen Zusammenhängen basieren. Wenn das zutrifft, sollten die meisten Studien, die keinen Zusammenhang erkennen, auf einem biologischen Kausalzusammenhang beruhen: Die meisten in der Epidemiologie eingesetzten Modelle sind multiplikativ. Erkennt man mit ihnen keine (multiplikative) Assoziation, muss eine additive vorliegen, die auf einen biologischen Kausalzusammenhang hinweist.
- Wenn sich keine Assoziation finden lässt, schließt das eine biologische Interaktion nicht aus, denn es sind oft tausende von Teilnehmern nötig, um eine Assoziation statistisch zeigen zu können. Viele epidemiologische Studien haben aber zu wenig statistische Power, um das leisten zu können. ■

****Beitrag zu Regressionsmodellen im ärztlichen journal onkologie, Ausgabe Dezember 2019**
Literatur: 1. Kamangar F. Effect Modification in Epidemiology and Medicine. Archives of Iranian Medicine (2012) 15(9):575-582. 2. Corriani P et al. Effect modification, interaction and mediation: an overview of theoretical insights for clinical investigators. Clinical Epidemiology 2017;9 331-338. 3. Shrier I et al. Confounding, effect modification and the Odds ratio: Common missinterpretations. J Clin Epidemiol 2015 April; 68(4):470-474

	Verstorben	Überlebend	Gesamt	Risiko	RR (95%CI)	OR (95%CI)
Alle Patienten						
Verumgruppe	130	370	500	26%	0,50 (0,42 – 0,59)	0,32 (0,25 – 0,43)
Kontrollgruppe	260	240	500	52%		
Gesamt	390	610	1000			
Nicht-Diabetiker						
Verumgruppe	70	280	350	20%	0,50 (0,39 – 0,64)	0,38 (0,26 – 0,53)
Kontrollgruppe	140	210	350	40%		
Gesamt	210	490	700			
Diabetiker						
Verumgruppe	60	90	150	40%	0,50 (0,40 – 0,62)	0,17 (0,10 – 0,29)
Kontrollgruppe	120	30	150	80%		
Gesamt	180	120	300			

Beispiel für eine Fehlinterpretation

In Beobachtungsstudien oder randomisierten klinischen Studien (RCT) wird oft mit Stratifikation oder multivariater Regression auf Kovariablen adjustiert und der Effekt der Intervention wird als adjustiertes OR wiedergegeben. Unterscheiden sich stratum-spezifisches OR und Gesamt-OR, wird das oft als Nachweis für eine Effektmodifikation verstanden, wenn gleichzeitig Confounding* ausgeschlossen ist.

Das ist nicht so: In einer RCT über eine Krankheit, deren Ein-Jahres-Mortalität unbehandelt 52% beträgt und an der 1.000 Patienten teilnehmen, wird gegen Placebo untersucht, wie das Medikament A die Mortalität senkt. In beiden Gruppen beträgt der Anteil an Diabetikern 30% und die Krankheit ist gleich ausgeprägt, so dass kein Confounding durch Diabetes vorliegt. Medikament A verringert die Mortalität um 50% (multiplikatives Modell), so dass in der Verumgruppe die Mortalität um 26% reduziert ist; das gilt auch für die Subgruppe der Diabetiker. Wie in der Tabelle zu sehen ist, beträgt das RR für die Gesamtgruppe 0,5, das OR 0,32. Der Unterschied zwischen beiden Werten gibt den bekannten Fakt wieder, dass das OR ein Risiko überschätzt, wenn die Krankheit häufig auftritt.

In der unteren Hälfte der Tabelle ist das Ergebnis für die Stratifikation nach Diabetes zu sehen: Das relative Risiko beträgt in beiden Gruppen 0,5, denn es liegt kein Confounding vor, die Werte für das OR jedoch unterscheiden sich. Führt man mit den ORs eine logistische Regression mit Tod als Outcome durch, so ergibt sich eine Interaktion mit einem p-Wert von 0,01. Ohne Berücksichtigung der Werte für RR, die bei logistischer Regression oft nicht angegeben sind, scheint Medikament A mit Diabetes zu interagieren, obwohl die Daten für dieses hypothetische Beispiel eine solche Interaktion nicht unterstützen. Dieses Phänomen liegt daran, dass das OR stärker steigt als das RR, wenn die Prävalenz des Outcomes steigt. Ist also das RR in den verschiedenen Strata wie im Beispiel gleich, wird das OR das RR überschätzen, wenn die Prävalenz des Kontrollrisikos (im Beispiel Diabetes) sich in den verschiedenen Strata unterscheidet und das tut sie zwangsläufig. Also unterscheiden sich die stratum-spezifischen OR zwangsläufig, auch wenn kein Confounding und keine Effektmodifikation vorliegen.