



UPPSALA
UNIVERSITET

Hur hanterar vi multipla exponeringar?

Liisa Byberg

Institutionen för kirurgiska vetenskaper

Uppsala universitet



Höstmöte – Framtidens forskning inom arbets- och miljömedicin – 15/11 2018



UPPSALA
UNIVERSITET

Epidemiologi och statistik

- Multipla exponeringar en anledning till tvärprofessionell samverkan?
Hur designa studier, samla in och statistiskt analysera data?
- Vi använder statistiska metoder för att analysera data
- För att kunna bestämma hur data ska analyseras behöver vi först använda oss av epidemiologi

1. Forskningsfrågan
2. Studiedesign
3. Forskningsfrågan
4. Statistisk analys
5. Tolkning av resultat

Forskningsfrågan påverkar strategi

- Etiologi (undersöka orsak och verkan)
- Prediktion (på bästa sätt förutsäga vem som kommer få utfallet eller ej)

Forskningsfrågan påverkar strategi

	Etiologi (orsak-verkan)	Prediktion
Individuella riskfaktorer	Huvudsakligt intresse	Irrelevant
Confounding	Mycket viktigt	Irrelevant
Avsaknade data	Möjligt bekymmer	Kanske inte ett problem
Model fit (hur bra man har anpassat sin statistiska modell)	Inte viktigt	Avgörande
Kausalitet (orsak-verkan)	Avgörande	Irrelevant

Varför vill vi identifiera orsaker?

The most significant purpose of epidemiology is to acquire knowledge of causal mechanisms that form a basis for preventive measures against diseases not currently preventable

MacMahon&Pugh, 1970

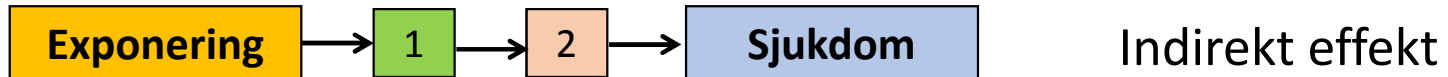
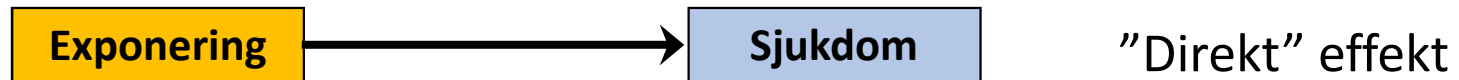
Kausal inferens = sluta sig till om kausalitet
föreligger eller inte

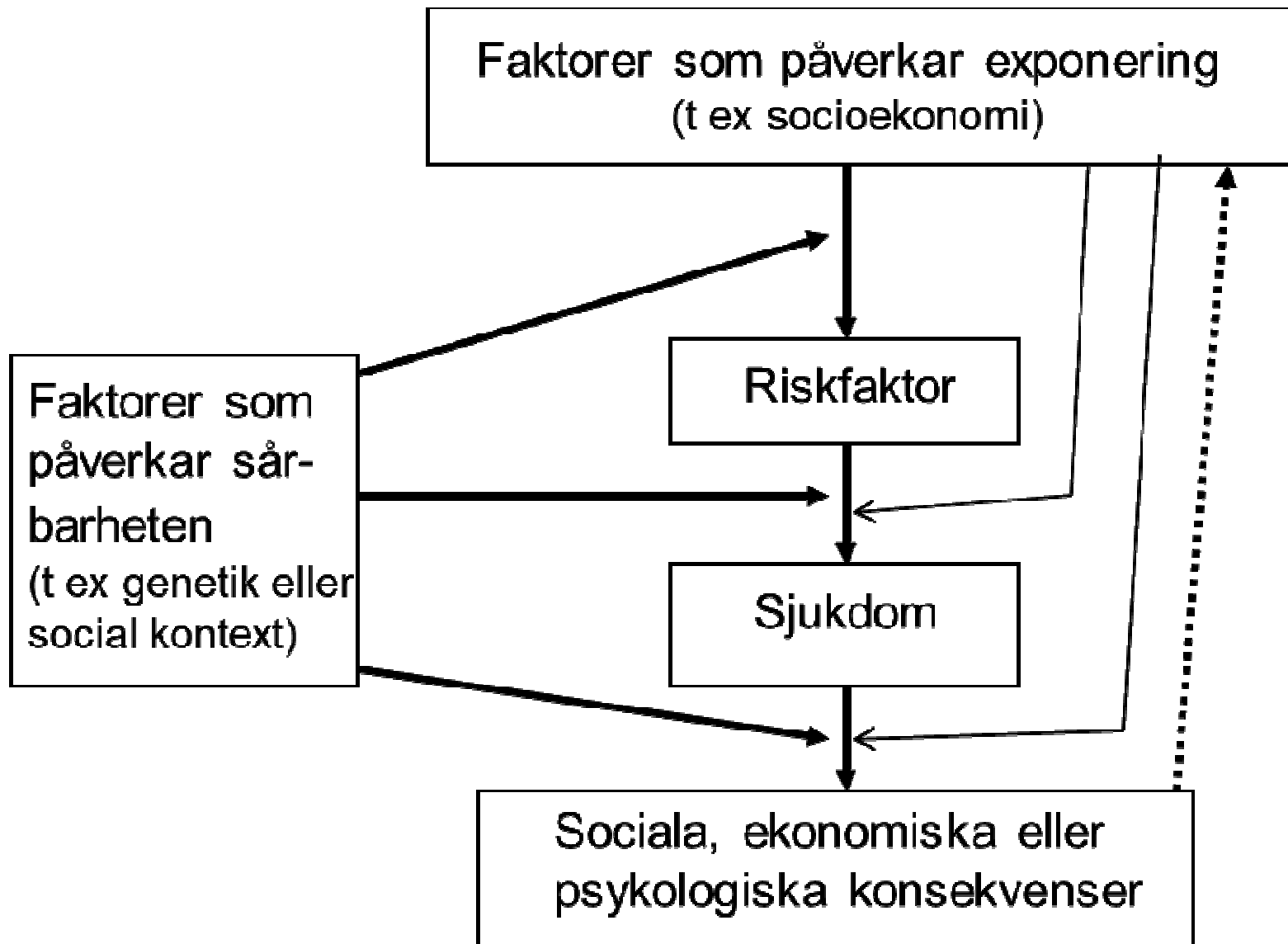
Den epidemiologiska frågeställningens form – en enkel modell

- | | | |
|----------------------|---|-------------------------------|
| • orsak | → | verkan |
| • determinant | → | förekomst av utfallet |
| • riskfaktor | → | sjukdom/ohälsa |
| • riskindikator | → | sjukdom/ohälsa |
| • friskfaktor | → | hälsa |
| • exponering | → | utfall |
| • x | → | y (statistik) |
| • oberoende variabel | → | beroende variabel (statistik) |

Exempel: rökning som orsak till lungcancer

Kausalitet – orsak och verkan





Kausalitet – vad orsakar sjukdom?

Koch-Henles principer (postulat) för kausalitet

- orsaken skall hittas hos alla fall (=nödvändig)
- orsaken skall kunna odlas utanför kroppen
- den odlade orsaken skall kunna reproducera sjukdomen (=tillräcklig)

1981 listades 246 kända riskfaktorer till akut hjärtinfarkt
(Hopkins & Williams. Atherosclerosis 1981)

- Mono- eller multikausalitet?
- Alla 246 nödvändiga och tillräckliga?
- Ligger i en enda kausal kedja?
- Annan modell?

Kausalitet

- Ofta studeras en orsak-verkan-relation i taget
- 1:a generationens frågeställningar handlar om att identifiera och belägga riskfaktorer (en riskfaktor åt gången)
- Som 2:a generationens frågeställningar tillkommer eventuellt mediering, samverkan och effektmodifiering (flera riskfaktorer samtidigt)

Koncept för att beskriva sambandet mellan två exponeringar och ett utfall

- Beroende/konditionell kausalitet (conditional causation)
- Biologisk interaktion mellan orsaker
- Kausal interaktion, "counterfactual interaction"
- Samverkan mellan de två orsakerna (combined/joint action)
- Synergi eller antagonism
- Specifik susceptibilitet
- Potentiering av effekt, effektmodifiering
- På den kausala vägen, mediering, direkt effekt, indirekt effekt



UPPSALA
UNIVERSITET





UPPSALA
UNIVERSITET

Interaktion – konditionell kausalitet

- Ett fenomen i den verkliga världen
- Hur är det med orsaker till sjukdom?
 - Mutation+kost → Fenylketonuri (PKU)
 - Rökning+asbest → lungcancer
 - Psykologiska krav + beslutsnivå → sjukskrivning
 - Ateroskleros + trombos → hjärtinfarkt
 - Låg födelsevikt + obesitas senare i livet → hjärtinfarkt
- De flesta orsaker verkar tillsammans med andra orsaker
- Det här är något vi vill undersöka och förstå för att använda i riskvärdering och prevention

En multikausal modell

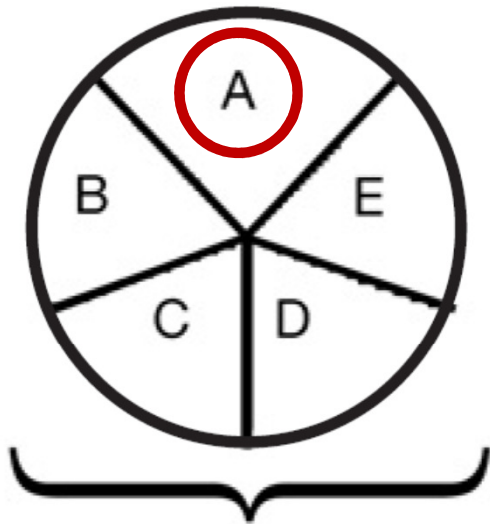
- Multikausalitet: varje sjukdom har många orsaker.
- Jfr: Alla rökare får inte lungcancer och alla fall av lungcancer har inte rökt.
- (inte ens rökning är tillräcklig eller nödvändig)
- Det finns en tredje typ av orsaker
 - Tillräcklig orsak
 - Nödvändig orsak
 - Bidragande orsak (=component cause)



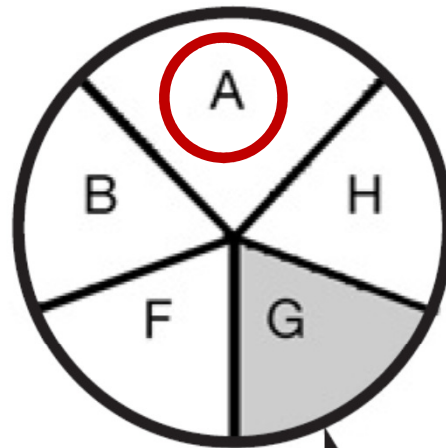
UPPSALA
UNIVERSITET

The sufficient-component cause model (tillräckligt många bidragande orsaker-modellen)

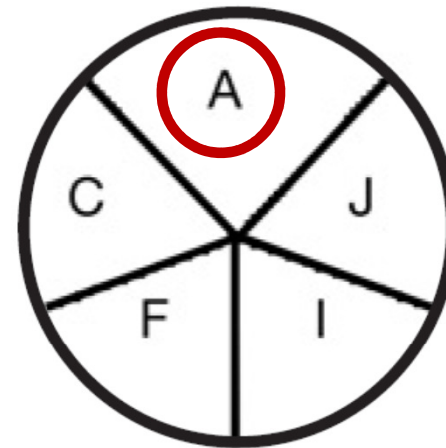
Abstrakt exempel: en sjukdom med 3 sjukdomsmekanismer



One Causal Mechanism
One sufficient cause
En tillräcklig orsak



Single Component Cause
Bidragande orsak



A är en
nödvändig orsak

Causal pie model (Rothman & Greenland
2005, doi:10.2105/AJPH.2004.059204)



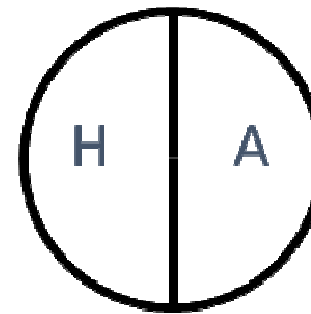
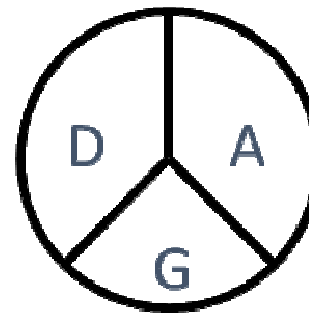
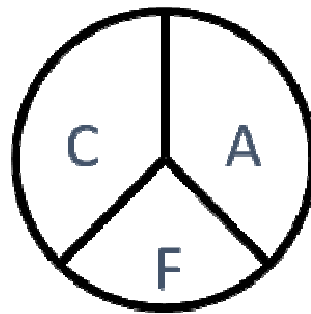
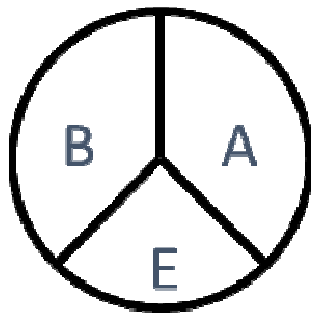
UPPSALA
UNIVERSITET

The sufficient-component cause model

- Tillräcklig orsak (sufficient cause)
- Nödvändig orsak (necessary cause)
- Bidragande orsak (component cause)

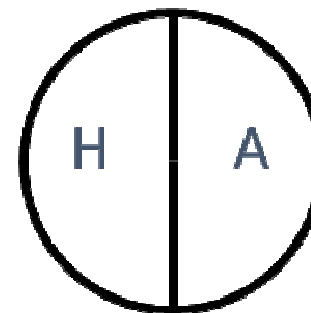
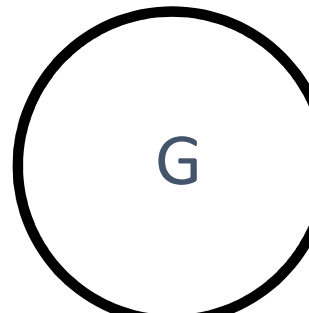
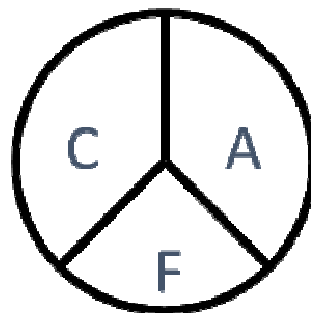
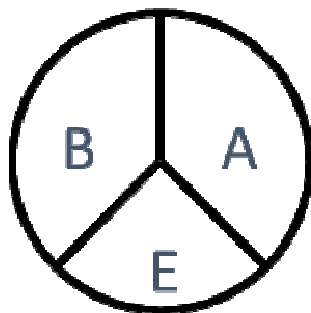
- Kausalt komplement – bidragande orsaker som vi inte nödvändigtvis behöver specificera

Orsaks mekanismer för att utveckla tuberkulos



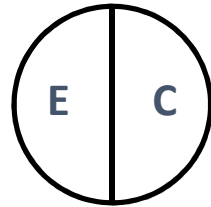
A= tbb
B= nutrition
C= housing
D= measles
E-H= other

Orsaks mekanismer för att utveckla lungcancer



A= rökning
B= genetik
C= asbest
E-H= övrigt
(kausalt
komplement)

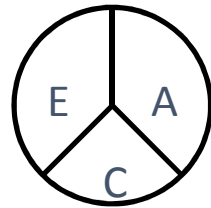
I varje forskningsfråga förenklar vi modellen



En tillräcklig orsaksmekanism där

E = exponering

C = kausalt komplement

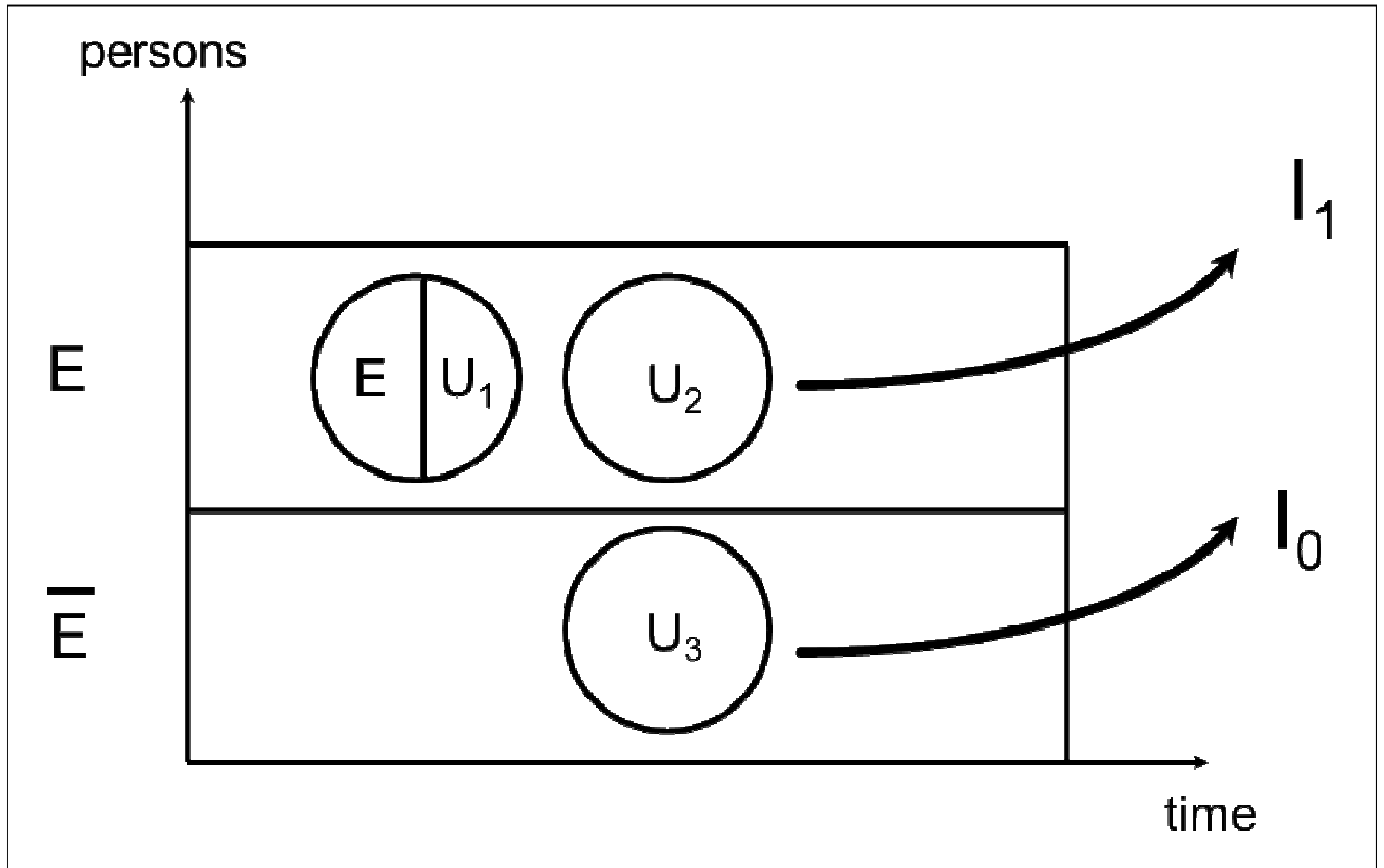


En tillräcklig orsaksmekanism med
två bidragande orsaker där

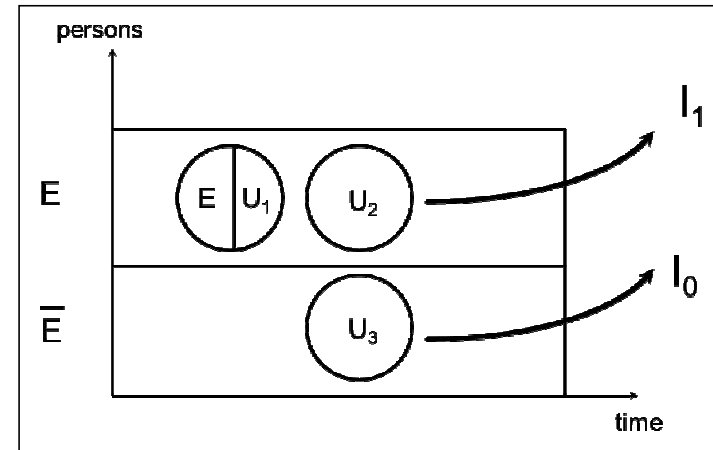
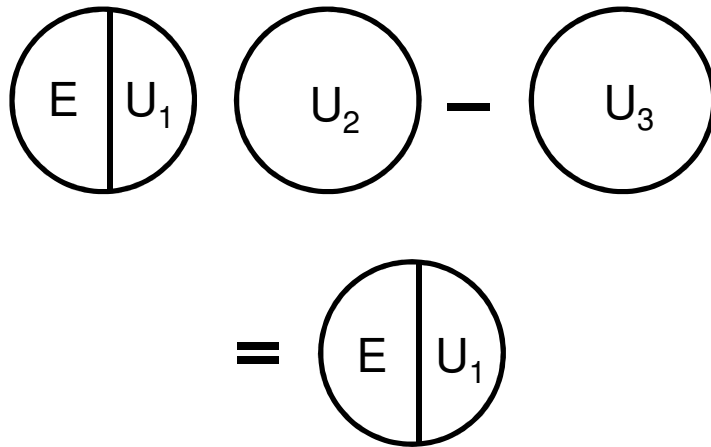
E = exponering

A = bidragande orsak

C = kausalt komplement



Riskdifferens



$$I_1 - I_0 = RD$$

$$(RD > 0)$$

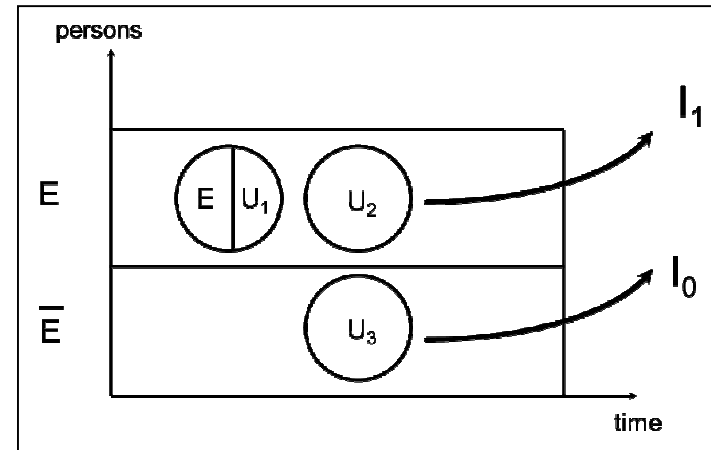
En exponering

Riskkvot (relativ risk, risk ratio)

$$RR = \frac{\begin{array}{c} \text{E} \quad | \quad U_1 \end{array} \quad U_2}{U_3}$$

$$I_1 / I_0 = RR \quad (RR > 1)$$

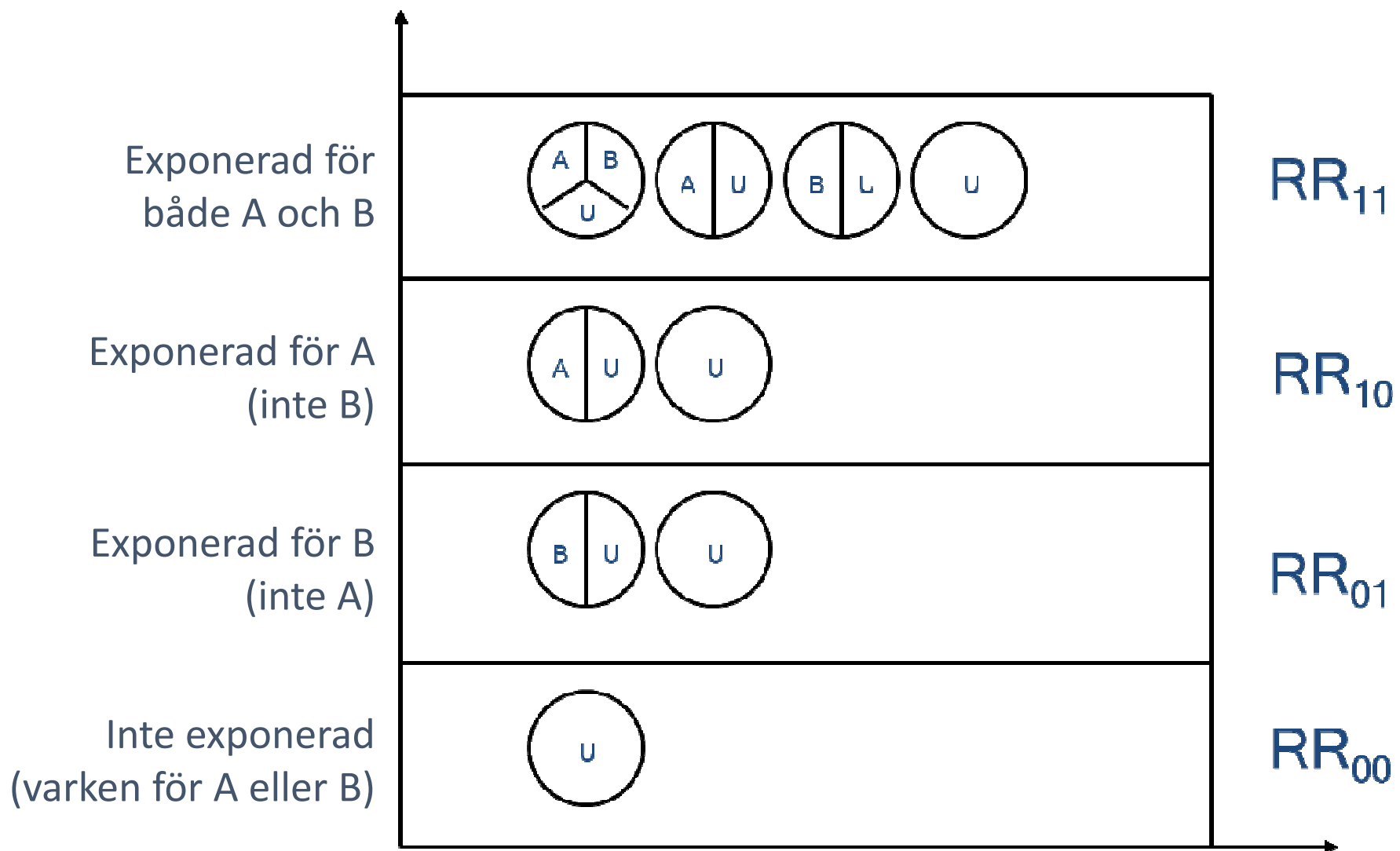
En exponering





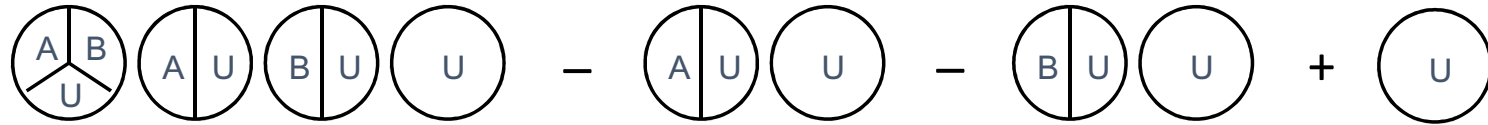
UPPSALA
UNIVERSITET

Den kombinerade effekten av två exponeringar

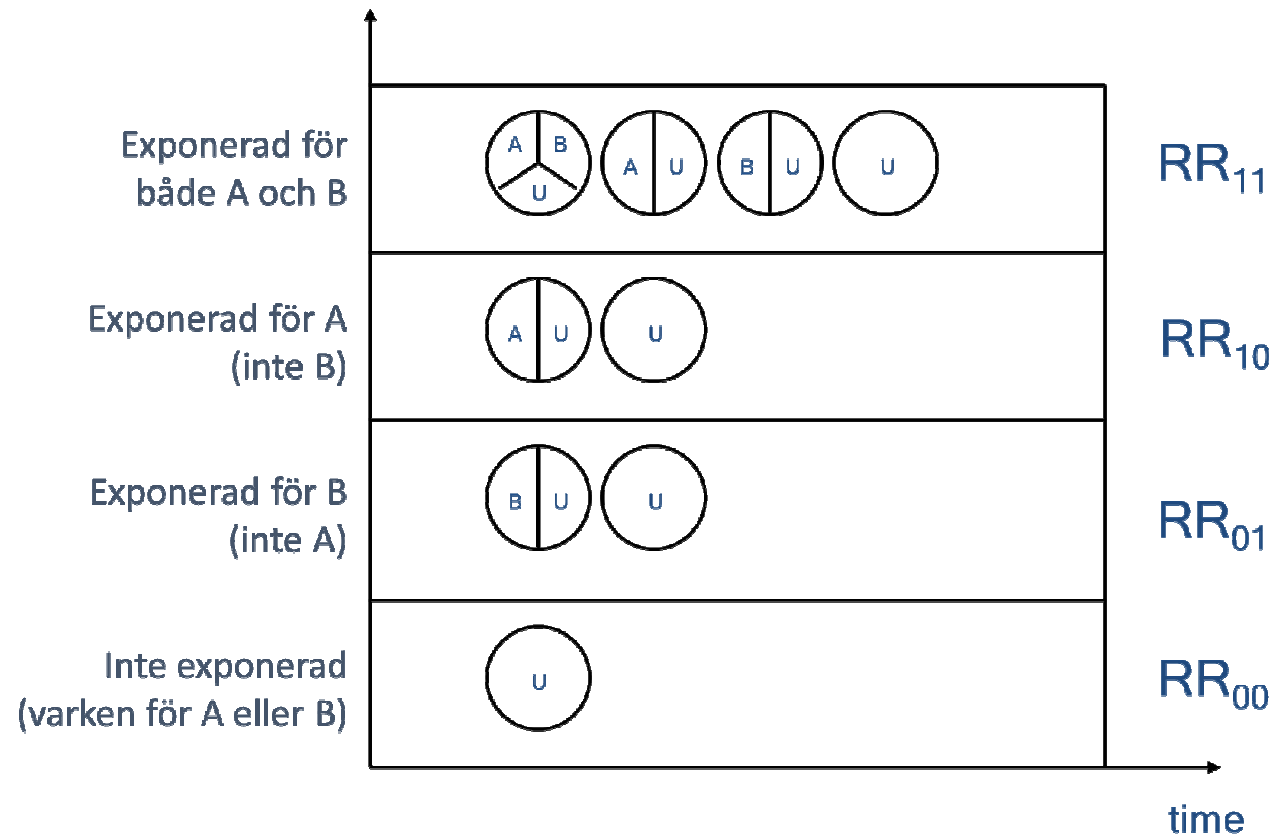




UPPSALA
UNIVERSITET



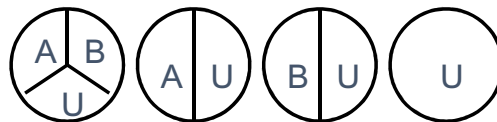
$$RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1 = RERI \text{ (relative excess risk due to interaction)}$$





UPPSALA
UNIVERSITET

- $RERI = RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1$
- Om $RERI > 0 \rightarrow$ synergi/positiv interaktion
- Innebär att de två bidragande orsakerna är del av samma tillräckliga orsak
- De två bidragande orsakerna potentierar varandras effekt
- Att vara exponerad för en av dem ökar effekten av den andra
- Intervention?
- Negativ interaktion = antagonism eller blockering av effekt





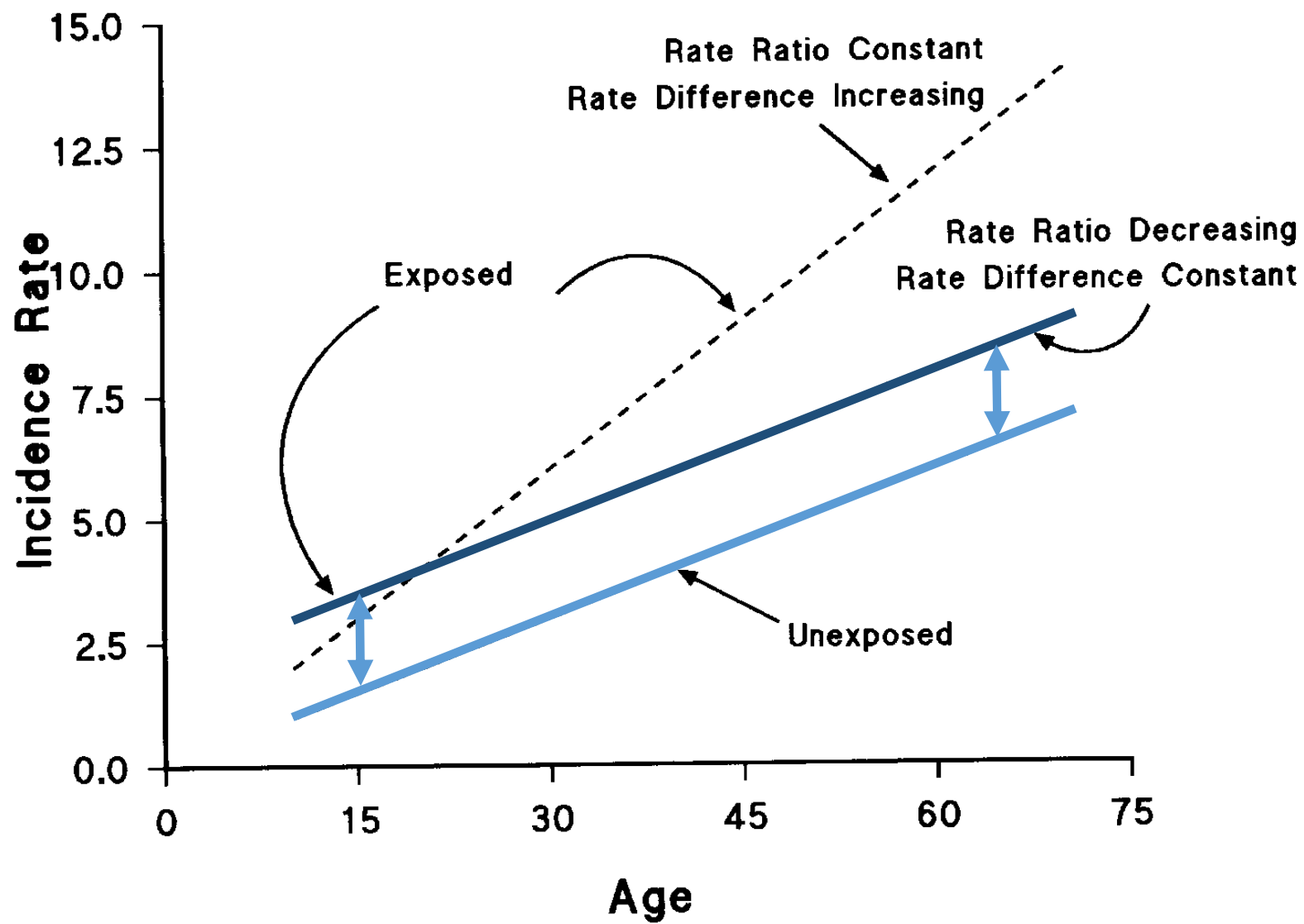
UPPSALA
UNIVERSITET

- Om det inte finns någon interaktion ($RERI=0$) innebär det att de två bidragande orsakerna inte är del av samma tillräckliga orsak
- Riskvärdering kan göras separat för faktorerna då de inte påverkar effekten av den andra



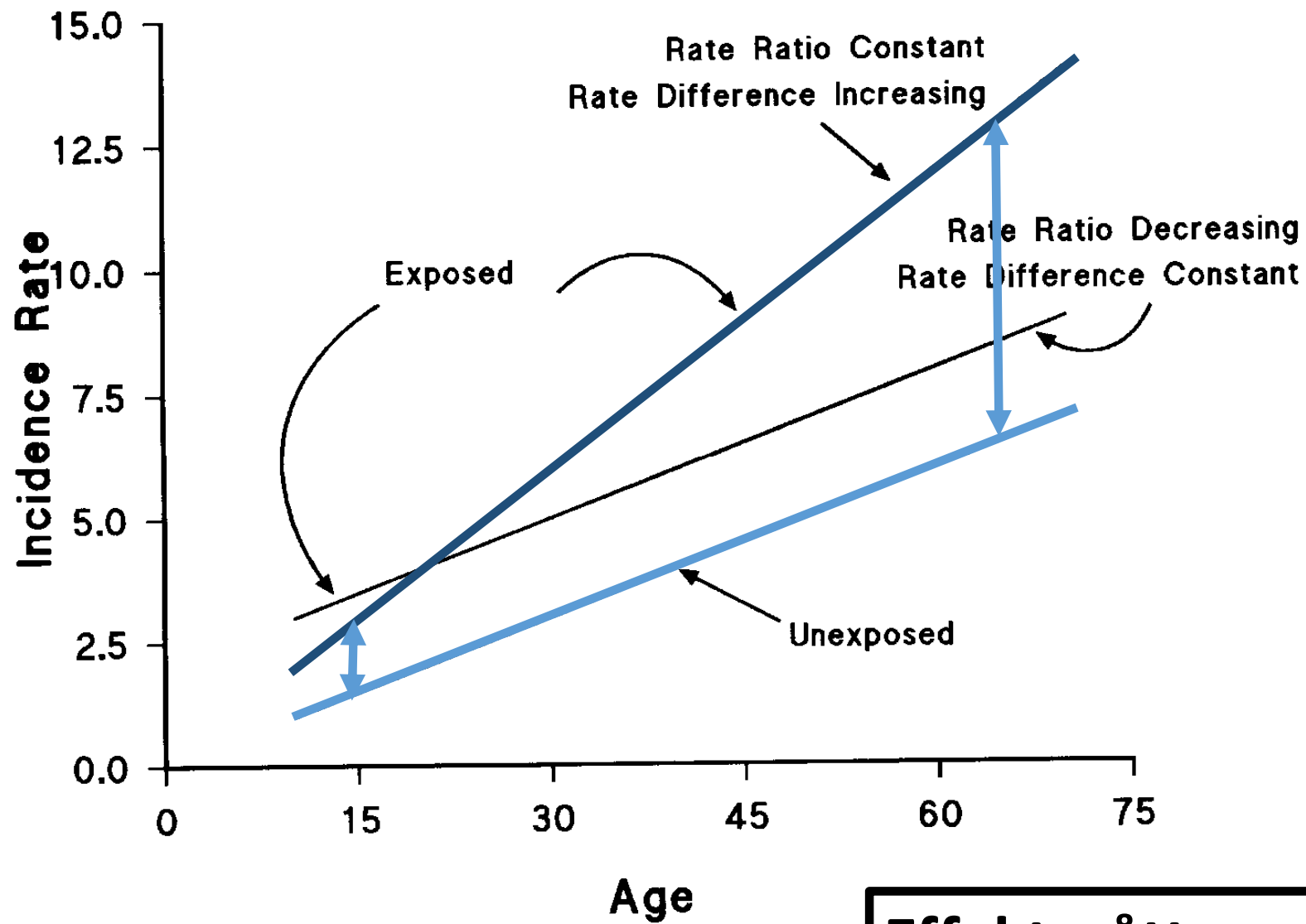
Statistisk interaktion – effektmåttmodifiering

- Terminologin blir förvirrande
- Används vid prediktion när du behöver anpassa en så bra statistisk modell som möjligt
- Produktterm läggs till i modellen
- Kan användas för att beräkna andra mått men oftast används p-värdet eller ett test för om produkttermen bidrar signifikant till modellen
- Beroende av vilken skala du mäter effekten på (riskdifferens eller riskkvot)





UPPSALA
UNIVERSITET



Effektmåttsmodifiering



UPPSALA
UNIVERSITET

Effektmodifiering eller interaktion

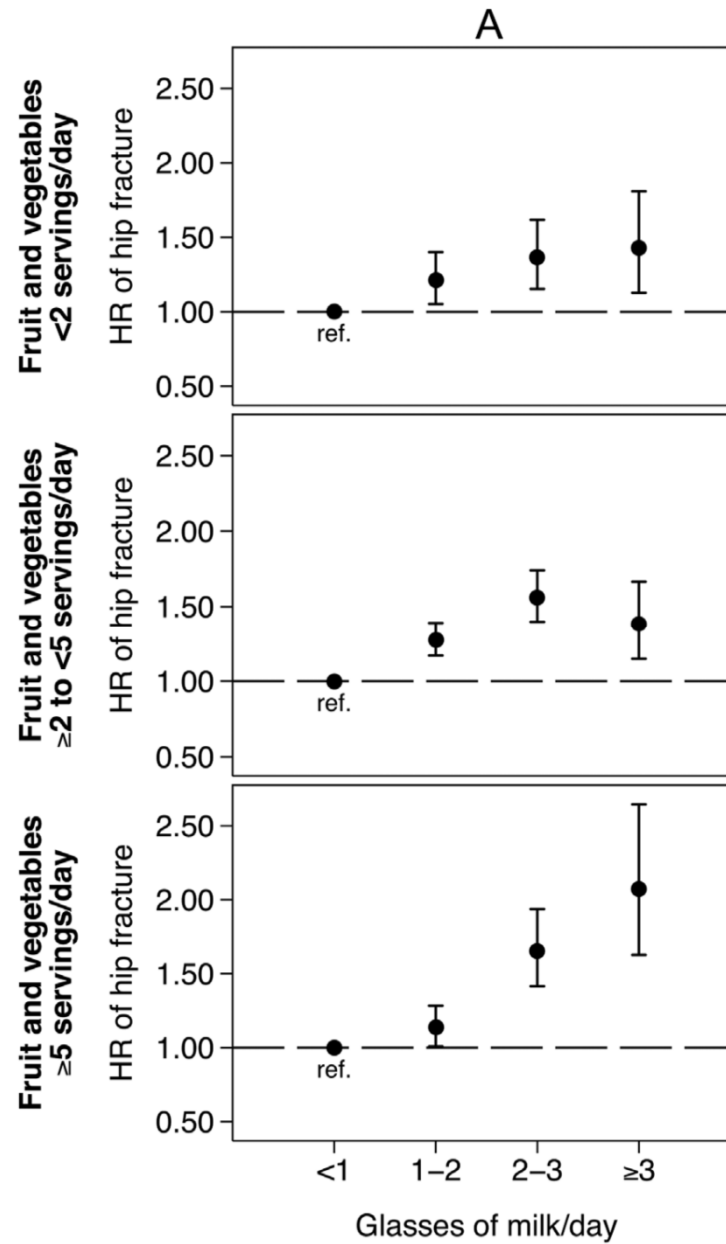
- Båda undersöker effekten av två exponeringar (samma metod)
- Interaktion – du har två potentiellt intressanta och intervenerbara exponeringar
- Effektmodifiering – en exponering är din huvudsakliga exponering som du teoretiskt skulle kunna modifiera, den andra är ej modifierbar (eller inte intressant)
 - En stratifierad analys är inte tillräcklig



UPPSALA
UNIVERSITET



Stratifierad analys (höftfraktur)

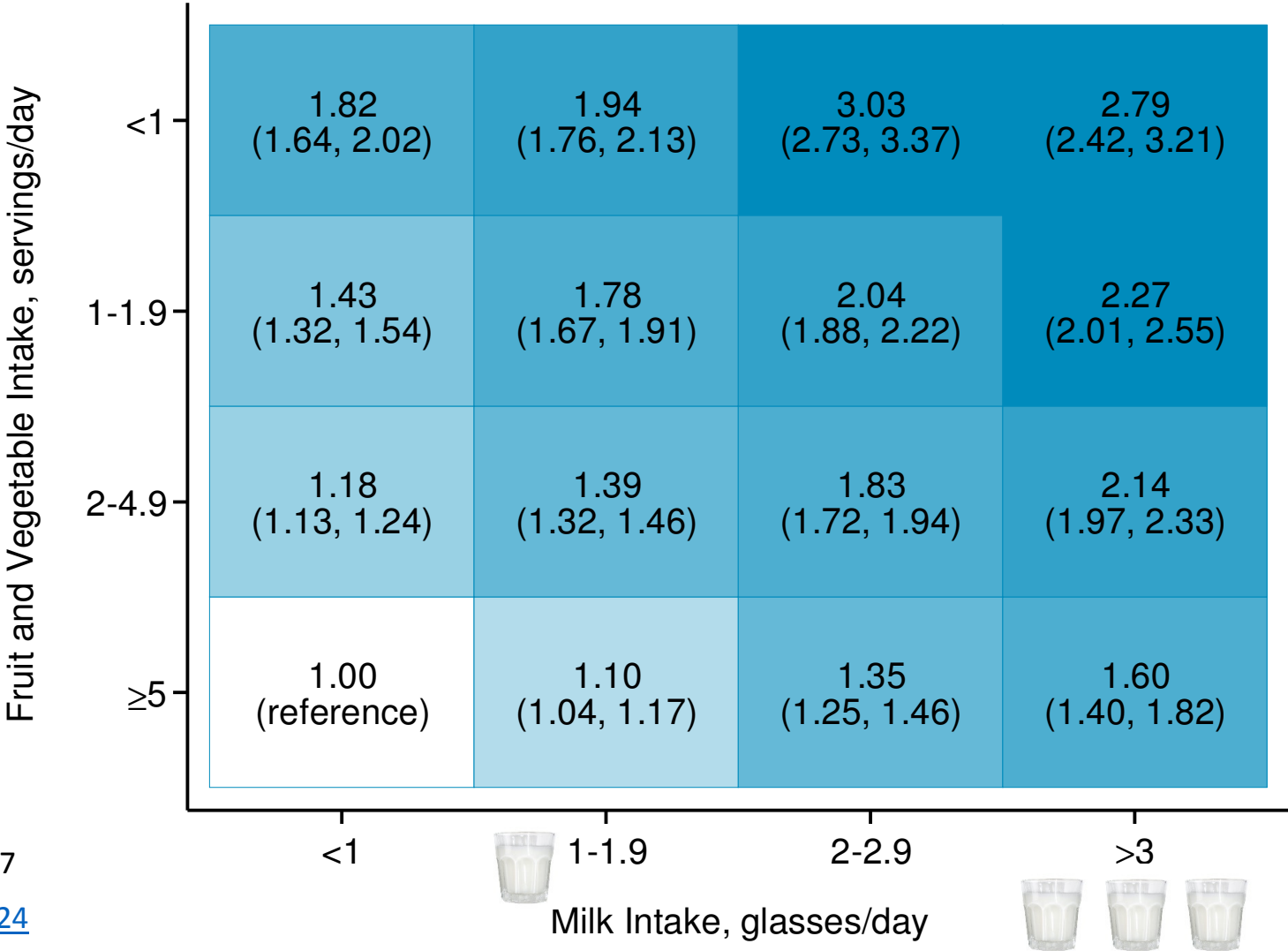




UPPSALA
UNIVERSITET



Gemensam referenskategori (mortalitet)



Michaëlsson et al. Am J Epidemiol 2017

<https://dx.doi.org/10.1093/aje/kww124>



UPPSALA
UNIVERSITET

The relative excess risk of interaction estimate of 0.37 (95% CI: 0.01, 1.27) in the time-updated analysis of women indicated a modest additive interaction.

Michaëlsson et al. Am J Epidemiol 2017

<https://dx.doi.org/10.1093/aje/kww124>

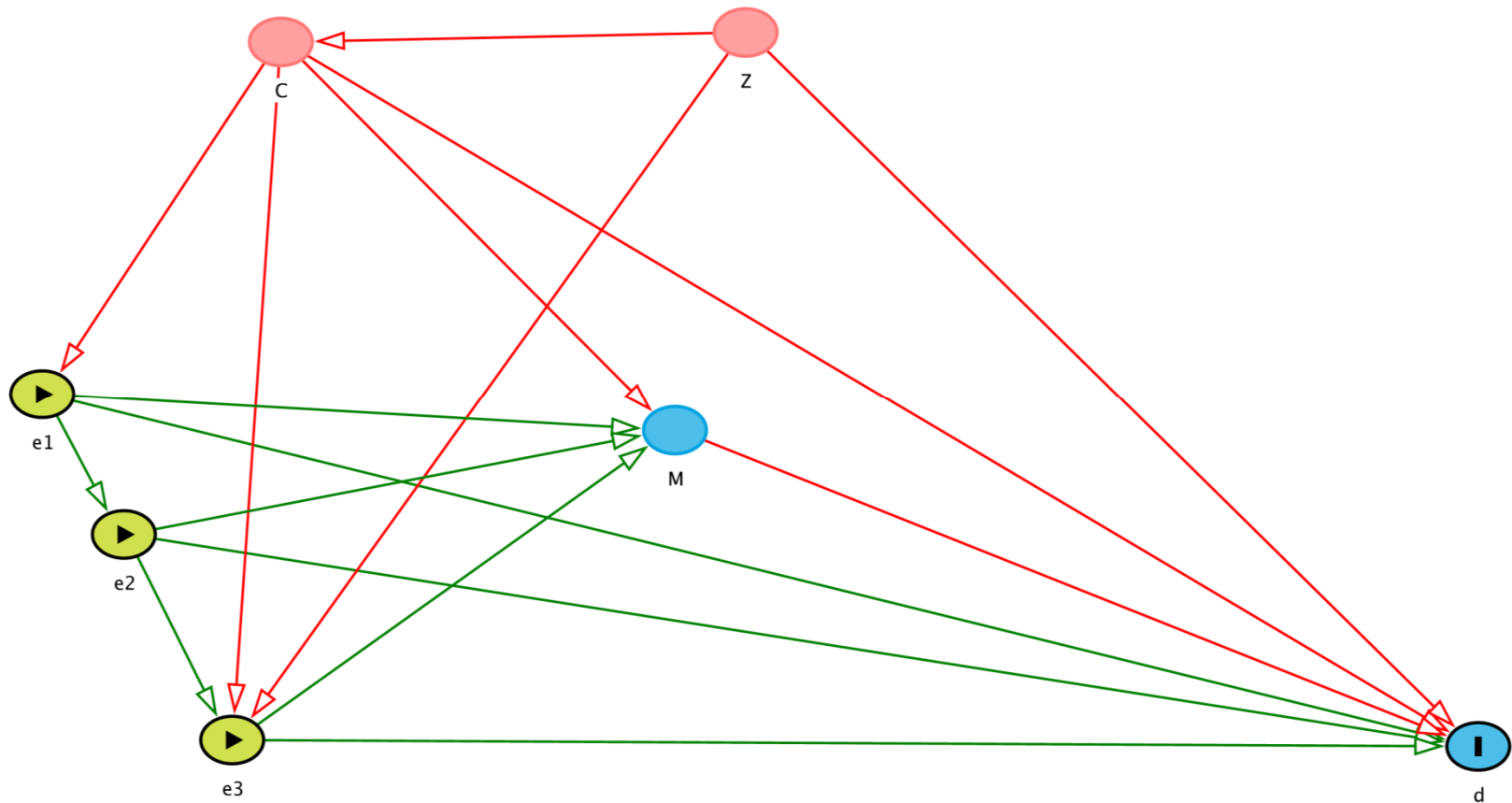
Kausalitet – vad orsakar sjukdom?

1981 listades 246 kända riskfaktorer till akut hjärtinfarkt
(Hopkins & Williams. Atherosclerosis 1981)

Andra kausala modeller

- Sufficient-component cause model (Kenneth Rothman)
- Causal counterfactuals (kausalt kontrafaktisk situation)
- Potential outcome models (Donald Rubin – möjliga utfallsmodellen)
- Directed acyclic graphs; DAG (Judea Pearl – kausala diagram, riktade acykliska grafer)

Directed acyclic graphs (dagitty.net): ett verktyg för att identifiera confounders (bl.a.)





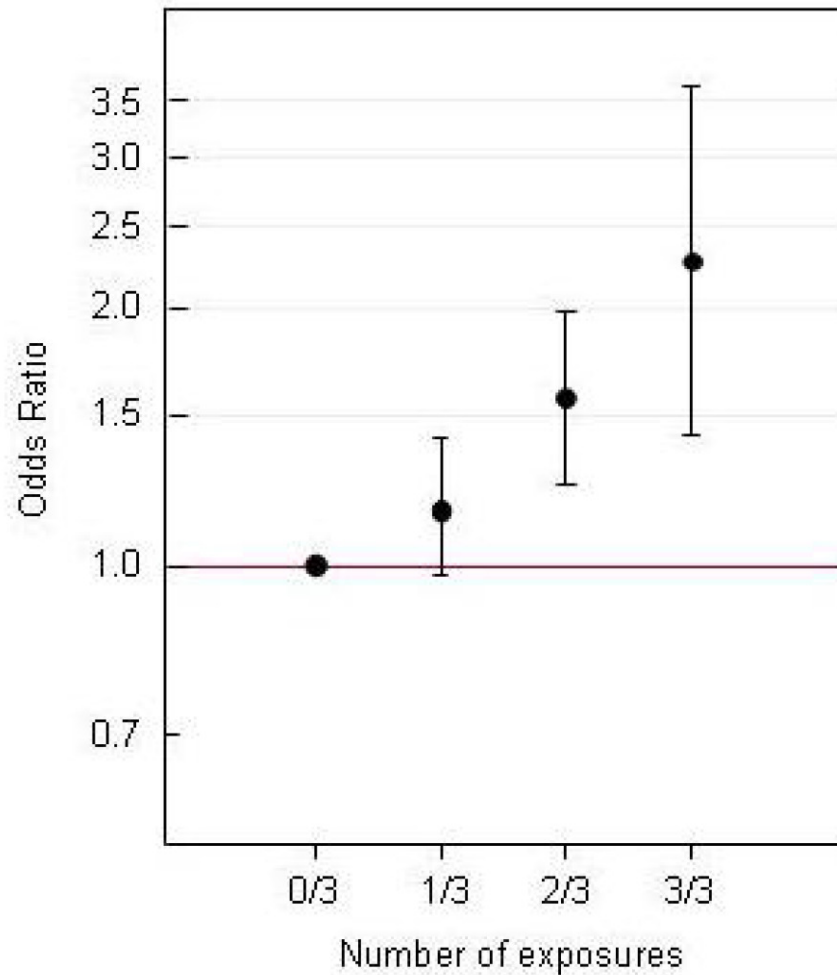
UPPSALA
UNIVERSITET

Tack!

Referenser

Interaktion

- Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int J Epidemiol* 2012;41:514-20.
- VanderWeele TJ, Knol MJ. A tutorial on interaction. *Epidemiol Methods* 2014;3(1):33-72.
- Andersson T et al. Calculating measures of biological interaction. *Eur J Epidemiol* 2005;20:575–579
- Ahlbom & Alfredsson. Interaction: A word with two meanings creates confusion. *Eur J Epidemiol* 2005;20:563–564
- STROBE guidelines
 - Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE)
 - Highlights importance of several aspects, especially in the 'explanation and elaboration' papers
(for example [doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010-w1](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010-w1))
 - <http://www.strobe-statement.org>



Antal exponeringar och
OR för hjärtinfarkt

Joint effects of job strain and road-traffic and occupational noise on
myocardial infarction

by Jenny Selander, MSc, PhD,¹ Gösta Bluhm, MD, PhD,¹ Mats Nilsson, MSc, PhD,² Johan Hallqvist, MD, PhD,³ Töres Theorell, MD, PhD,⁴ Pernilla Willix, MSc,⁵ Göran Pershagen, MD, PhD¹

Selander et al 2013. doi: 10.5271/sjweh.3324

