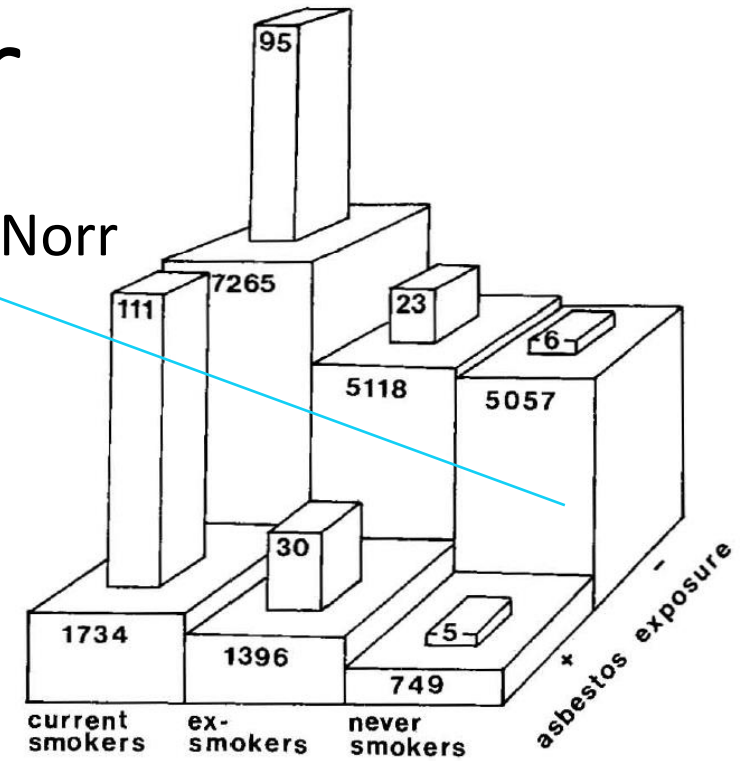


Interaktioner

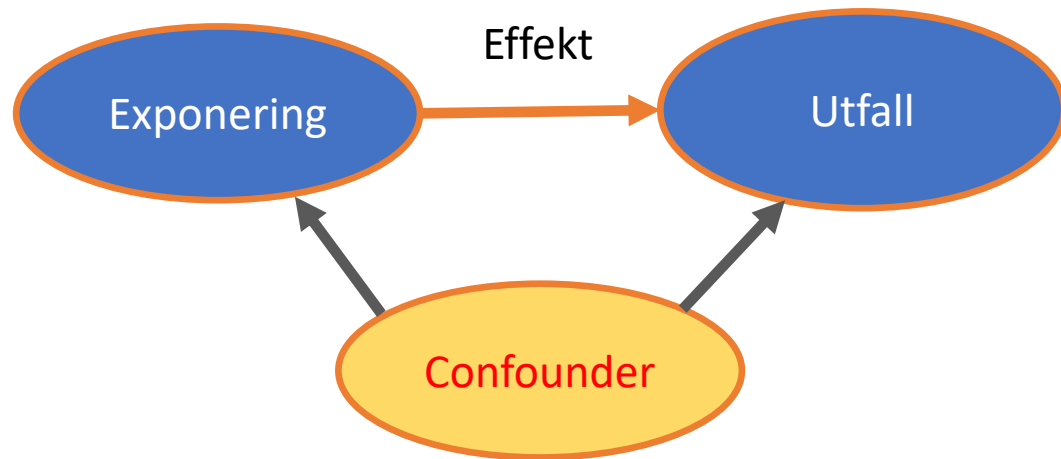
Gabriel Granåsen Registercentrum Norr



Dagens meny

- Vad är en interaktion och varför vill vi studera interaktioner?
- Vilka olika typer av interaktioner finns det?
- Statistisk (multiplikativ) interaktion
- Interaktion inom epidemiologin (additiv interaktion)
- Hur redovisar vi interaktioner?
- Referenser

Definitioner



Relativ risk: RR
Oddsquot: OR

Vad menar vi med interaktion?

- Om effekten av en **exponering** på ett **utfall** beror på närvaron av en annan **exponering** säger vi att vi har en **interaktion** mellan de båda exponeringarna.
- **Interaktion** är om den samtida effekten av två eller flera faktorer påverkan på ett utfall skiljer sig mot summan av faktorernas individuella effekt. $1+1 = 3$

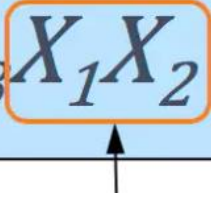
Varför vill vi studera interaktioner

- Undersöka hur olika **riskfaktorer samspelar** och undersöka biologiska mekanismer
- Kan användas för att **identifiera de subgrupper** där en behandling har störst effekt
- Kan användas för att **identifiera alternativa exponeringar** för prioritering av behandlingsinsatser
- Undersöka **samband** mellan variabler
- Skapa bättre, stabilare och **flexiblare statistiska modeller**

Några ytterligare begrepp

- **Effektmodifikation:** När vi är intresserade av hur effekten av **en exponering** på ett utfall påverkas av en **tredje faktor**.
- **Interaktion:** När vi är intresserade av den effekten av två exponeringar tillsammans på ett utfall
- **Interaktionsterm:** Det matematiska begreppet som beskriver kombination av två variabler i en regressionsmodell

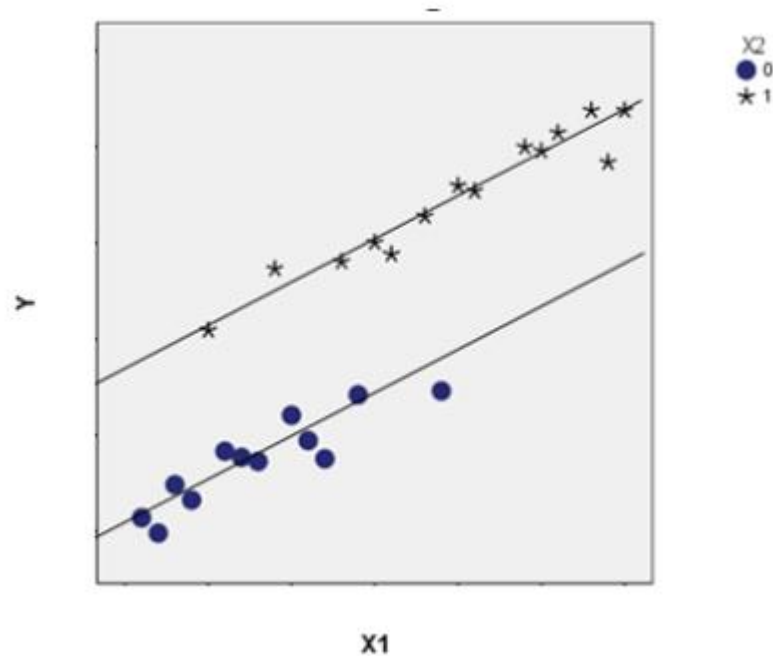
Statistisk interaktion (interaktionstermer)

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2 + \varepsilon$$


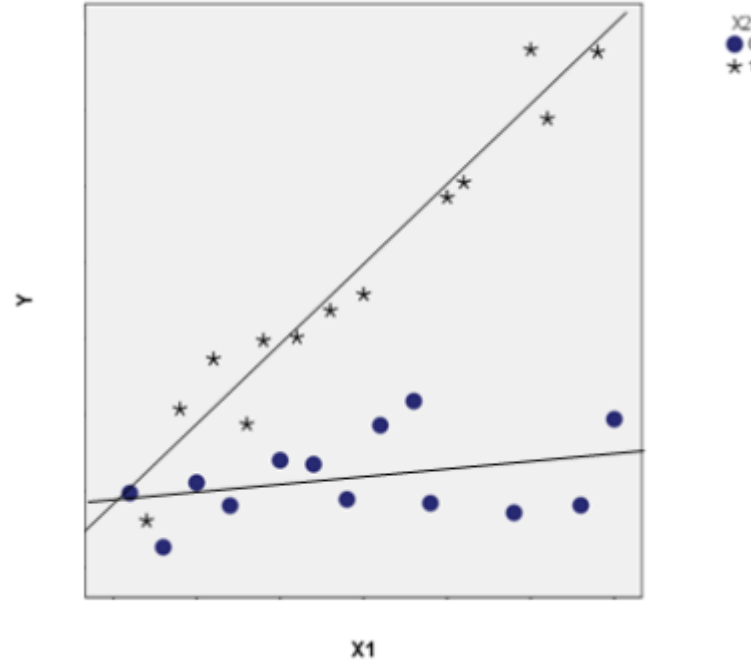
- Den statistiska integrationen är oftast bara en produkt-term i en regressionsmodell
- Integration beskrivs oftast som Exponering1 * Exponering2 i statistikprogram
- Vi kan använda detta för att
 - Anpassa våra statistiska modeller bättre
 - Beräkna mått för interaktion

Statistisk interaktion (interaktionstermer)

Interaktion mellan en kontinuerlig exponering och en kategorisk exponering



Parallella linjer =
Ingen interaktion



Olika lutning =
Interaktion

Olika
lutning!

Interaktioner i SPSS

Dependent Variable:

 O6aPerOpBlodningMI

Specify Model Effects

Factors and Covariates:

 Rökning
 PoAlder

Build Term(s)

Type:

Interaction ▼

Model:

Rökning
PoAlder
Rökning*PoAlder

Interaktioner i SPSS

Parameter Estimates

Parameter	B	Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.
(Intercept)	260.420	5.2293	250.170	270.669	2480.002	1	.000
[Rökning Ja/nej=1.00]	-90.356	16.1175	-121.946	-58.767	31.428	1	<.001
[Rökning Ja/nej=2.00]	0 ^a	.	.	.	.	.	.
Patientens ålder vid operationen	-1.092	.0928	-1.274	-.910	138.539	1	.000
→ [Rökning Ja/nej=1.00] * Patientens ålder vid operationen	1.368	.3075	.765	1.970	19.776	1	<.001
[Rökning Ja/nej=2.00] * Patientens ålder vid operationen	0 ^a	.	.	.	.	.	.
(Scale)	98465.921 ^b	519.3615	97453.235	99489.130			

Dependent Variable: Peroperativ blödning (ml)

Model: (Intercept), Rökning Ja/nej, Patientens ålder vid operationen, Rökning Ja/nej * Patientens ålder vid operationen

a. Set to zero because this parameter is redundant.

b. Maximum likelihood estimate.

Parameter Estimates

		Std. Error	95% Wald Confidence Interval		Hypothesis Test		
			Lower	Upper	Wald Chi-Square	df	Sig.
(Intercept)	253.608	5.0007	243.807	263.409	2571.986	1	.000
[Rökning Ja/nej=1.00]	-20.462	3.5702	-27.460	-13.465	32.849	1	<.001
→ [Rökning Ja/nej=2.00]	0 ^a	.	.	.	.	.	.
Patientens ålder vid operationen	-.968	.0885	-1.141	-.794	119.614	1	.000
(Scale)	98493.007 ^b	519.5043	97480.043	99516.498			

Dependent Variable: Peroperativ blödning (ml)

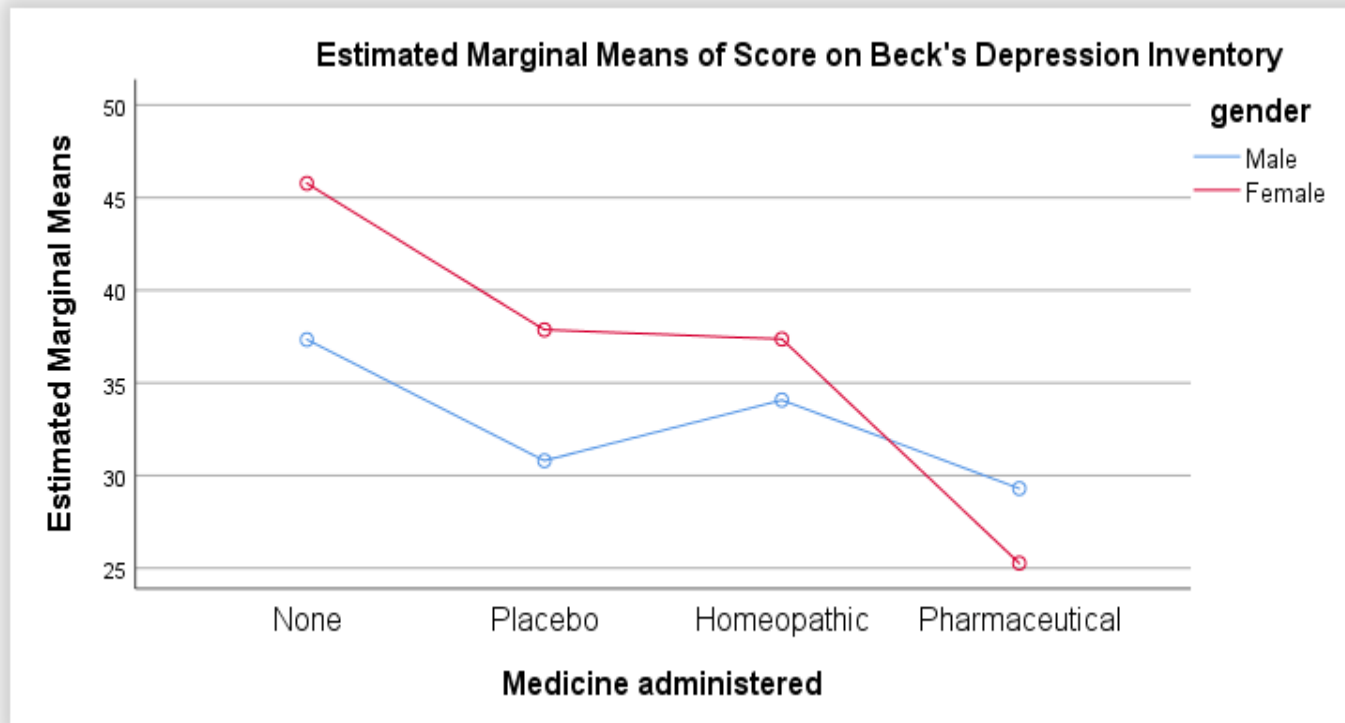
Model: (Intercept), Rökning Ja/nej, Patientens ålder vid operationen

a. Set to zero because this parameter is redundant.

b. Maximum likelihood estimate.

Visualisering av interaktioner

- Interaction plot



Interaktion inom epidemiologi

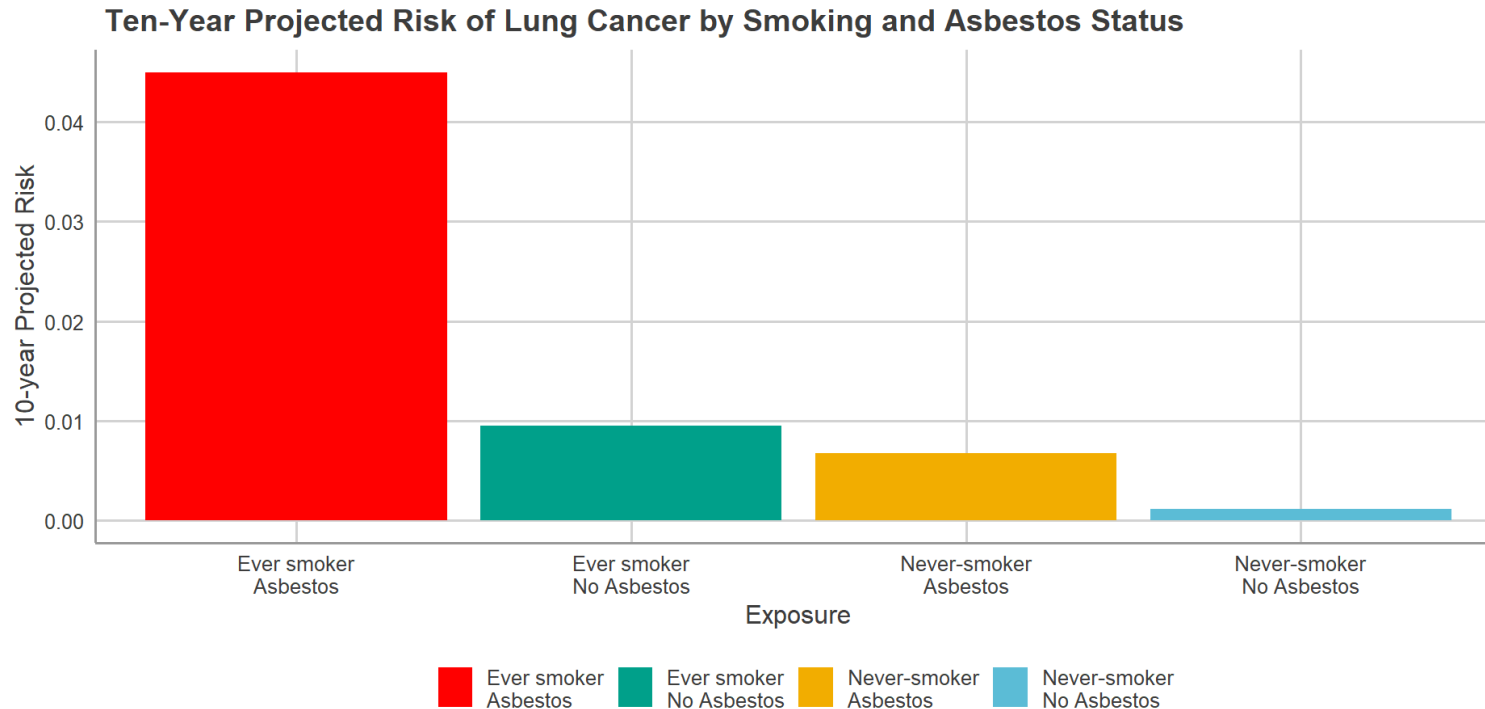
- Vi utgår från ett **binärt utfall** och **två binära exponeringar**
- Inom epidemiologi är den "rådande" meningen att **additiv skala** bäst redovisar folkhälsoperspektivet av interaktionseffekter.
- Interaktion på **multiplikativ skala** är dock enklare att beräkna (det gjorde vi nyss)!
- Guidelines är att både **additiv** och **multiplikativ skala** skall redovisas

Additiv interaktion – olika mått

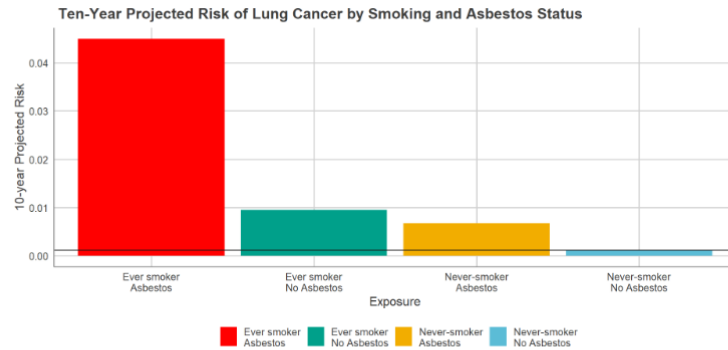
- Relative excess risk due to interaction (RERI)
- Attributable proportion due to interaction (AP)
- Synergy index (S)

Exempel Additiv interaktion

- 10-års risk för lungcancer. Projected risk = Uppskattad andel i populationen för ett utfall givet en exponering.

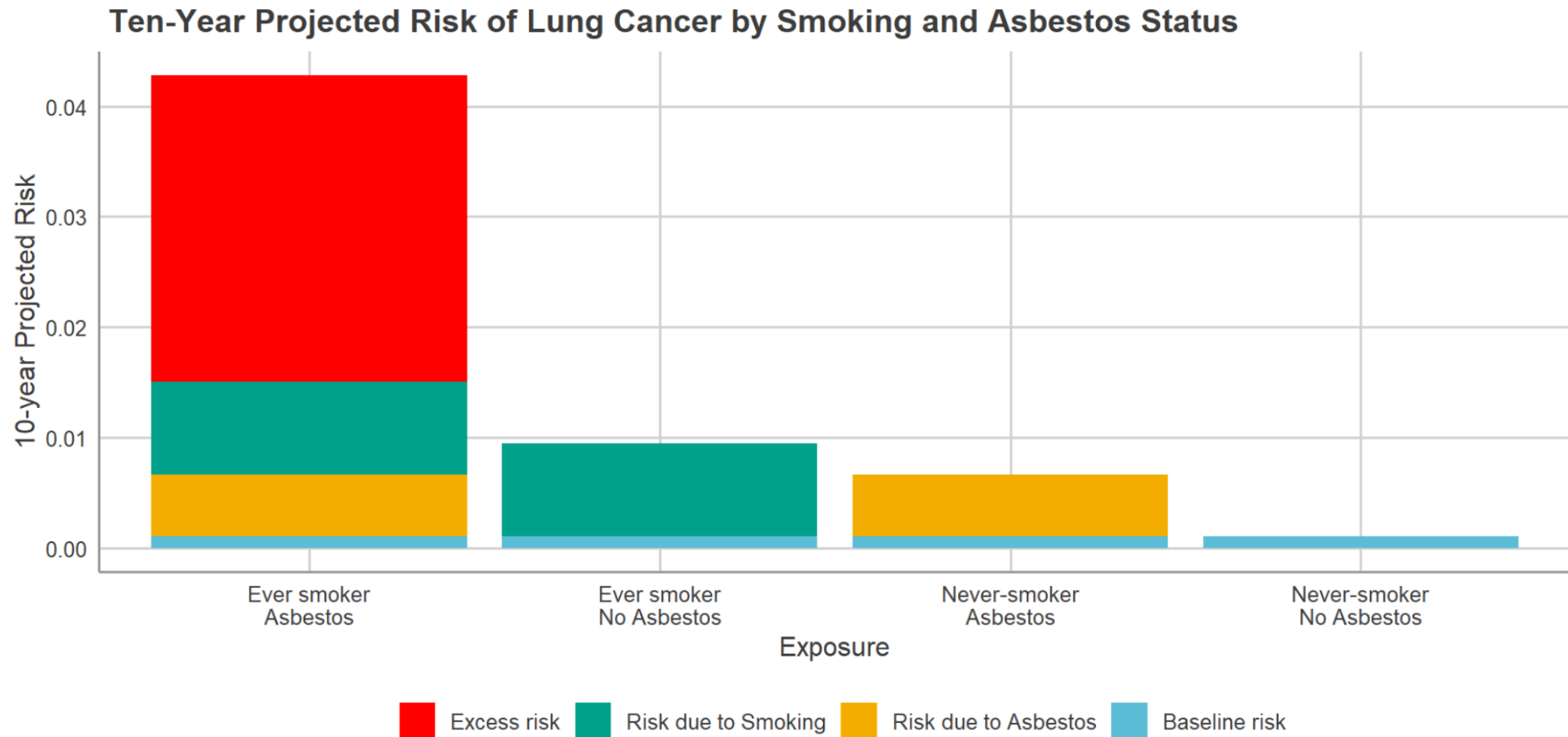


Exempel Additiv interaktion



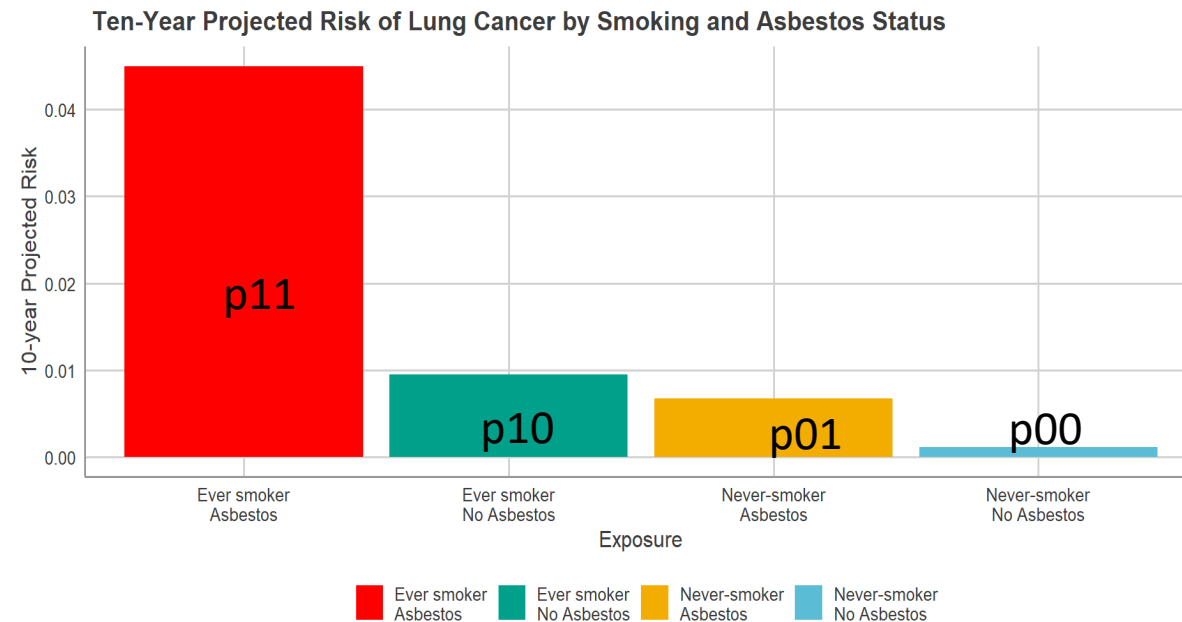
	No Asbestos	Asbestos
Never-smoker	0.0011	0.0067
Ever smoker	0.0095	0.0450

Exempel Additiv interaktion



Exempel Additiv interaktion

Den additiva interaktionen beräknas som överskottseffekten i gruppen med båda exponeringarna



Om

$$p_{11} - p_{10} - p_{01} + p_{00} > 0,$$

Så har vi en positiv interaktion!

Additiv interaktion

	No Asbestos	Asbestos
Never-smoker	p_{00} 0.0011	p_{01} 0.0067
Ever smoker	p_{10} 0.0095	p_{11} 0.0450

$$P_{11} - P_{10} - P_{01} + P_{00} = 0.0450 - 0.0095 - 0.0067 + 0.0011 = 0.0299 > 0.$$

Relative excess risk due to interaction (RERI)

- Det kändaste måttet för additiv interaktion är RERI
- RERI mäter hur mycket som effekten av den samtidiga exponeringen överstiger den individuella exponeringen.

Relative excess risk due to interaction (RERI)

- Vi kan beräkna den genom riskskillnader eller genom relativa risker eller oddskvoter.

$$RR_{10} = p_{10}/p_{00}$$

$$RR_{01} = p_{01}/p_{00}$$

$$RR_{11} = p_{11}/p_{00}$$

$$RERI = \frac{R_{11} - R_{10} - R_{01} + R_{00}}{R_{00}}$$

$$= RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1$$

$$RERI_{OR} = OR_{11} - OR_{10} - OR_{01} + 1$$

Andra mått för interaktion

- Attributable proportion
 - Andelen under risk i den dubbelexponerade gruppen på grund av interaktion

$$AP = (RR_{11} - RR_{10} - RR_{01} + 1)/RR_{11}$$

- Synergy index
 - I vilken utsträckning är den sammanlagda exponeringen större än 1

$$S = (RR_{11} - 1)/[(RR_{10} - 1) + (RR_{01} - 1)].$$

Beräkningar i praktiken

- Vi måste beräkna RR₁₁, RR₀₁, RR₁₀ och RR₀₀
- Vi gör detta genom en regressionsmodell för logistisk regressoin
- Då kan vi även justera för confounding.
- Från våra relativa risker och oddskvoter kan vi beräkna:

$$RR_{10} \approx e^{\beta_1}, \quad RR_{01} \approx e^{\beta_2}, \quad RR_{11} \approx e^{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3}.$$

$$RERI = e^{\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3} - e^{\hat{\beta}_1} - e^{\hat{\beta}_2} + 1.$$

Beräkningar i praktiken

$$\hat{AP} = \frac{e^{\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3} - e^{\hat{\beta}_1} - e^{\hat{\beta}_2} + 1}{e^{\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3}} \quad \hat{S} = \frac{e^{\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3} - 1}{(e^{\hat{\beta}_1} - 1) + (e^{\hat{\beta}_2} - 1)}.$$

- Beräkningarna sker enklast i ett statistiskprogram som R, Stata eller SAS. Det finns guider på Youtube för SPSS

Multiplikativ skala

- Kan tas direkt från regressionsmodellen.

$$\frac{RR_{11}}{RR_{10}RR_{01}} = \frac{p_{11}p_{00}}{p_{10}p_{01}}.$$

- Det är samma som den relativa risken för interaktionstermen!

Konfidensintervall för interaktioner

- Vi kan testa om våra interaktioner är statistiskt signifikanta med konfidensintervall
- Multiplikativ skala -> Enkelt. Det kommer av regressionsmodellen
- RERI/ AP/ Synnergy index:
 - Deltametoden (Hosmer & Lemeshow)
 - Bootstrapping
- Se **T. J. VanderWeele and M. J. Knol: A Tutorial on Interaction** för beskrivning hur beräkning skall ske
- Det är enkelt i R
 - `epiR::epi.interaction()`
 - interactionR-paketet

Redovisning av additiv interaktion

1. Present RRs, ORs or RDs with CIs and *P*-values for **each stratum of A and B** with a single reference category (possibly taken as the stratum with the lowest risk of D).
2. Present RRs, ORs or RDs with CIs and *P*-values of the effect of **A on D in strata of B** and of **B on D in strata of A**.
3. Present measures of effect modification on both additive (**RERI**) and **multiplicative scales with CIs** and *P*-values.
4. **List the confounders** for which the relation between A and D and for which the relation between B and D were adjusted.

Redovisning av additiv interaktion

	XRCC1 codon 399 genotype				
	<i>Arg/Gln + Gln/Gln</i>		<i>Arg/Arg</i>		OR (95% CI) for <i>Arg/Arg</i> within strata of vitamin E
	N cases/controls	OR (95% CI)	N cases/controls	OR (95% CI)	
High vitamin E intake	17/46	1.0	14/44	1.04 (0.42–2.60); <i>P</i> = 0.93	1.04 (0.42–2.60); <i>P</i> = 0.93
Low vitamin E intake	22/57	1.22 (0.53–2.82); <i>P</i> = 0.65	24/33	2.40 (1.02–5.63); <i>P</i> = 0.04	1.97 (0.89–4.41); <i>P</i> = 0.10
ORs (95% CI) for vitamin E within strata of genotype		1.22 (0.53–2.82); <i>P</i> = 0.65		2.30 (0.93–5.74); <i>P</i> = 0.07	

Measure of interaction on additive scale: RERI (95% CI) = 1.14 (–0.57 to 2.85); *P* = 0.19.

Measure of interaction on multiplicative scale: ratio of ORs (95% CI) = 1.89 (0.56 to 6.34); *P* = 0.30.

ORs are adjusted for age, ethnicity, first-degree relative with prostate cancer, education, ever been a farmer, BMI, total energy intake, total fat intake and intake of other antioxidants.

Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction.
Int J Epidemiol. 2012

Mer att tänka på

- Confounding!
 - Vid interaktioner så måste båda exponeringarna justeras för confounding
- Effektmodifikation skall också redovisas korrekt
 - Se VanderWeele guidelines + STROBE
- Vid case-control kan det tillkomma utmaningar vid ytterligare justering i modellen. Se Skrondal et. al för resonemang.

Referenser

- Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. Int J Epidemiol. 2012
- Rothman, K. J., Lash, T. L., VanderWeele, T. J., Haneuse, S. (2019). Modern Epidemiology, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins.
- VanderWeele, Tyler J.. On the Distinction Between Interaction and Effect Modification. Epidemiology 20(6):p 863-871, November 2009
- Interaction as Departure from Additivity in Case-Control Studies: A Cautionary Note, Skrandal et. al