

Probleme der Extrapolation attributabler Risikoschätzungen

Olaf Gefeller

Abteilung für Sozialmedizin und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum

Die Problematik der Verallgemeinerung von Ergebnissen einer epidemiologischen Studie auf Populationen jenseits der Studienpopulation wird seit langem kontrovers in der epidemiologischen Literatur diskutiert [1–4]. Streng genommen besitzen alle Aussagen einer Studie nur Gültigkeit für das untersuchte Studienkollektiv. Unter Beachtung statistischer Stichproben- und Inferenztheorie lässt sich das Resultat auf die entsprechende Grundgesamtheit übertragen. Für den Schluss auf weitere Populationen gibt es jedoch aus methodischer Sicht keine Rechtfertigung mehr. Werden z B aus den Ergebnissen der amerikanischen Framingham Studie [5] zum Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf Morbidität und Mortalität an koronaren Herzerkrankungen Empfehlungen zum Präventionsverhalten für die deutsche Bevölkerung abgeleitet, so ist dies ausschliesslich medizinisch-inhaltlich und nicht statistisch begründet. Sämtliche derartige Verallgemeinerungen stellen inhaltlich zu begründende Analogieschlüsse dar, die sich einer unmittelbaren statistischen Beurteilung entziehen.

Die Extrapolation geschätzter attributabler Risiken aus einer Studienpopulation auf andere, nicht untersuchte Populationen birgt dieselben Probleme in sich. In dieser Arbeit werden nach einem kurzen Überblick über das Konzept des attributablen Risikos zwei unterschiedliche Extrapolationsverfahren allgemein und an einem konkreten Beispiel vorgestellt und anschließend kritisch diskutiert.

Definition des attributablen Risikos

Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen einer dichotomen Expositionsvariablen E und einem Krankheitsereignis D werden in epidemiologischen Anwendungen eine ganze Reihe spezieller Assoziationsmassen verwendet. Hamilton [6] diskutiert in seinem Übersichtsartikel allein 14 unterschiedliche Masse und ihre epidemiologische Interpretation. Darunter befindet sich auch das von Levin [7] eingeführte attributable Risiko (AR). Es ist wie folgt definiert:

$$(1) \text{ AR} = \frac{P(D) - P(D|\bar{E})}{P(D)}$$

Dieses Assoziationsmass der Expositions-Krankheits-Beziehung erlaubt die Interpretation als Anteil der auf

die Exposition zurückzuführenden Erkrankungsfälle an allen Erkrankungen in der Population. Im Hinblick auf die Planung von Interventionsmassnahmen auf Bevölkerungsebene ist auch die Interpretation des attributablen Risikos als der Prozentsatz aller Erkrankungsfälle, der durch die Elimination der Exposition in der Bevölkerung vermieden werden kann, interessant. Das attributable Risiko nach Levin weist jedoch wie das relative Risiko durch die Quotientenbildung keinen Bezug zu den absoluten Erkrankungswahrscheinlichkeiten auf. Im Unterschied zum relativen Risiko erlaubt dieses Mass dennoch auf Bevölkerungsebene einen sinnvollen Vergleich der AR-Werte zu verschiedenen Expositionen bei gleicher Krankheit zur Beurteilung des Stellenwerts einer Exposition für die Erkrankung.

Die obige Definitionsgleichung des attributablen Risikos lässt sich in einer Vielzahl algebraisch äquivalenter Formen darstellen. Eine Übersicht ist in [8] zu finden. Für die weiteren Betrachtungen werden die beiden folgenden Darstellungen, die den funktionalen Zusammenhang zwischen attributablem Risiko und relativem Risiko (RR) einerseits und attributablem Risiko und Phi-Koeffizienten (ϕ , siehe Definition (4) im folgenden Abschnitt) andererseits offenbaren, benötigt:

$$(2) \text{ AR} = \frac{P(E) \cdot [RR - 1]}{P(E) \cdot [RR - 1] + 1}$$

$$(3) \text{ AR} = \phi / \sqrt{\frac{P(D)}{1 - P(D)} \cdot \frac{1 - P(E)}{P(E)}}$$

Extrapolationsverfahren

a) Das Vorgehen nach Walter

Walter [9] gibt ein einfaches Verfahren an, um das geschätzte attributable Risiko aus einer Studie auf andere Populationen zu extrapolieren. Er argumentiert, dass man in der obigen Darstellung (2) des attributablen Risikos das relative Risiko RR als eine Art «biologische Konstante» betrachten könne, die in einer Vielzahl verschiedener Populationen Gültigkeit besitze. Die Prävalenz der Exposition sei dagegen ein populationsabhängiger Parameter. Für beliebige Populationen könne man daher bei Kenntnis der Exposi-

tionsprävalenz in der interessierenden Population das extrapolierte attributable Risiko durch Einsetzen des aus der Studie gewonnenen Schätzers für das relative Risiko RR und der bekannten Expositionsprävalenz P(E) in die obige Gleichung berechnen.

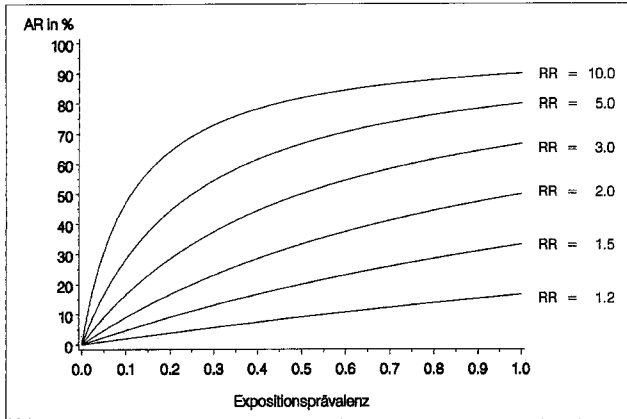


Abb. 1. Das attributable Risiko (AR) in Abhängigkeit von der Expositionsprävalenz für verschiedene Werte des relativen Risikos (RR)

Abbildung 1 setzt diesen Vorschlag graphisch um. Für eine Kurvenschar verschiedener RR-Werte (RR = 1.2, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0) ist das attributable Risiko in Abhängigkeit von der Expositionsprävalenz gezeichnet. Die Abbildung vermittelt zudem eine Vorstellung über die Sensitivität des extrapolierten attributablen Risikos gegenüber Variationen der Expositionsprävalenz, die in der Praxis meist kein exakt bekannter Wert, sondern ebenfalls eine Schätzung sein wird.

b) Das Vorgehen nach Ellenberg

Ellenbergs Vorschlag [10] zur Extrapolation des attributablen Risikos auf weitere Populationen basiert auf dem funktionalen Zusammenhang zwischen attributablen Risiko und Phi-Koeffizienten (siehe (3) im vorherigen Abschnitt).

Der Phi-Koeffizient

$$(4) \phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}}, \quad \chi^2 \triangleq (\text{unkorrigierte}) \chi^2\text{-Statistik der } 2 \times 2\text{-Tafel}, \\ N \triangleq \text{Gesamtstichprobenumfang},$$

stellt wie das relative Risiko ein Assoziationsmass für den Zusammenhang zwischen Exposition und Krankheit dar [11]. Bislang findet der Phi-Koeffizient jedoch hauptsächlich in der Psychometrie Verwendung [12]. Mit der gleichen Argumentation, die das relative Risiko als «biologische Konstante» erklärt, kann man auch den Phi-Koeffizienten als «biologische Konstante» betrachten, die den interessierenden Zusammenhang Exposition – Krankheit unabhängig von einer spezifischen Population beschreibt. Neben der Expositionsprävalenz P(E) wird in diesem Konzept noch ein weiterer populationsabhängiger Parameter, die Krankheitswahrscheinlichkeit P(D), eingeführt.

Zur Anwendung des Ellenbergschen Extrapolationsverfahrens ist die Kenntnis beider Populationsparameter, P(E) und P(D), in der Zielpopulation notwendig. Erst dann kann durch Einsetzen dieser beiden Größen und des in der Studie ermittelten Schätzers für den Phi-Koeffizienten ϕ in die obige Gleichung das extrapolierte attributable Risiko für die Zielpopulation berechnet werden. Dabei ist zu beachten, dass als direkte Konsequenz der Eigenschaften des Phi-Koeffizienten das Tripel $(\phi^2, P(D), P(E))$ nicht alle Werte aus dem Intervall $[0,1]^3$ annehmen kann. Der maximal und minimal mögliche Wert des Phi-Koeffizienten hängt von den Randverteilungen der konkreten 2x2-Tafel ab [13]. Im vorliegenden Fall bedeutet dies, dass

(i) bei vorgegebenem ϕ und P(D) die Expositionsprävalenz P(E) im Intervall

$$\text{im Intervall } \left[\frac{\phi^2 \cdot P(D)}{\phi^2 \cdot P(D) + 1 - P(D)}, \frac{P(D)}{P(D) + \phi^2 \cdot [1 - P(D)]} \right]$$

bzw analog

(ii) bei vorgegebenem ϕ und P(E) die Krankheitswahrscheinlichkeit P(D)

$$\text{im Intervall } \left[\frac{\phi^2 \cdot P(E)}{\phi^2 \cdot P(E) + 1 - P(E)}, \frac{P(E)}{P(E) + \phi^2 \cdot [1 - P(E)]} \right]$$

liegen muss. Unter Berücksichtigung der Nebenbedingung (i) ist das attributable Risiko für verschiedene ϕ -Werte ($\phi = 0.1, \phi = 0.6$) in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt. Jede Abbildung beinhaltet die Situation für ein festes ϕ , wobei für eine Kurvenschar verschiedener Krankheitswahrscheinlichkeiten das attributable Risiko in Abhängigkeit von der Expositionsprävalenz dargestellt ist. Die aus den Eigenschaften des Phi-Koeffizienten resultierende Einschränkung des Definitionsbereichs für die Expositionsprävalenz P(E) spiegelt sich in der stark unterschiedlichen Gestalt der beiden Abbildungen deutlich wider.

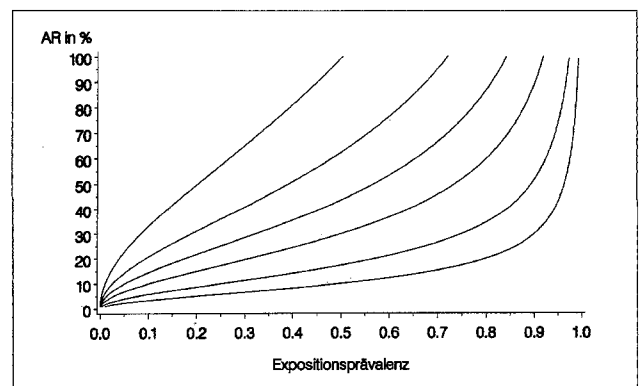


Abb. 2. Das attributable Risiko (AR) in Abhängigkeit von der Expositionsprävalenz für verschiedene Krankheitswahrscheinlichkeiten (von links nach rechts: P(D) = 0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5) bei festem $\phi = 0.1$

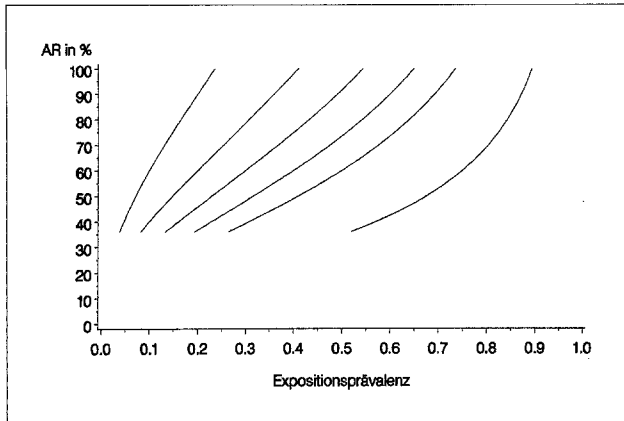


Abb. 3. Das attributable Risiko (AR) in Abhängigkeit von der Expositionsprävalenz für verschiedene Krankheitswahrscheinlichkeiten (von links nach rechts: $P(D) = 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.75$) bei festem $\phi = 0.6$

Beispiel

Anhand von Daten aus der Lübecker Blutdruckstudie (LBS), einer Querschnittsstudie an einer systematischen Zufallsstichprobe von 30- bis 69jährigen Lübecker Bürgern, werden die vorgestellten Extrapolationsverfahren illustriert. Studiendesign, -durchführung und Ergebnisse zu verschiedenen Teilbereichen der LBS sind bereits an anderer Stelle beschrieben [14–18].

Das Beispiel ist bewusst so gewählt, dass die den Extrapolationsverfahren zugrunde liegenden Annahmen verletzt sind. Dadurch sollen die aus einer fälschlichen Anwendung der Verfahren resultierenden Auswirkungen demonstriert werden.

Die altersgeschichteten Daten für die männliche Teilpopulation der LBS zur Beziehung Übergewicht – Hypertonie sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Krank-

heitsvariable «Hypertonie» ist dabei nach WHO-Kriterien [19] definiert, während zur Definition der Expositionsvariablen «Übergewicht» die Empfehlungen Brays [20] zugrundegelegt wurden.

Zur Veranschaulichung des Effekts verletzter Voraussetzungen der Extrapolationsverfahren werden auf der Basis der Daten für die 30- bis 39jährigen Männer die attributablen Risiken für die anderen Altersgruppen extrapoliert und den in der LBS ermittelten AR-Werten in Tabelle 2 gegenübergestellt. Die Abweichung der extrapolierten Werte untereinander und zu den tatsächlichen Werten in der LBS ist beträchtlich. Im Falle der 40- bis 49jährigen liegen beide extrapolierten Werte sogar ausserhalb des 95 %-Konfidenzintervalls des in der LBS ermittelten Schätzers. Der Grund dafür liegt in der deutlichen Variation der schichtspezifischen relativen Risiken und Phi-Koeffizienten in diesem Beispiel (siehe Tabelle 2). Weder das relative Risiko noch der Phi-Koeffizient sind in den einzelnen Altersgruppen konstant. Somit ist die Voraussetzung einer «biologischen Konstanten» zur Beschreibung der Assoziation zwischen Übergewicht und Hypertonie in den verschiedenen Altersgruppen hier nicht gegeben.

Diskussion

Die Validität beider Verfahren zur Extrapolation geschätzter attributabler Risiken basiert auf der Annahme, dass es ein populationsunabhängiges Assoziationsmass für den interessierenden Zusammenhang Exposition – Krankheit gibt. Diese entscheidende Existenzannahme einer «biologischen Konstanten» wird weder von Walter [9] noch von Ellenberg [10] durch empirische Untersuchungen untermauert. Eine Reihe von Beispielen in der epidemiologischen Literatur zeigt jedoch, dass es erhebliche Unterschiede zwi-

Tab. 1. Zusammenhang von Übergewicht und Hypertonie bei 1065 männlichen Probanden der Lübecker Blutdruckstudie: Geschätzte attributable Risiken und deren Standardabweichungen in 10-Jahresaltersgruppen

| | | 30–39 Jahre hyperton | | | 40–49 Jahre hyperton | | | |
|--------------------|------|--|------|-----|--|------|-----|--|
| | | ja | nein | Σ | ja | nein | Σ | |
| über- gewichtig | ja | 25 | 91 | 116 | 54 | 201 | 255 | |
| | nein | 11 | 97 | 108 | 19 | 106 | 125 | |
| | Σ | 36 | 188 | 224 | 73 | 307 | 380 | |
| | | AR _{30–39} = 0.3663 Std AR _{30–39} = 0.1478 | | | AR _{40–49} = 0.2088 Std AR _{40–49} = 0.1126 | | | |
| | | 50–59 Jahre hyperton | | | 60–69 Jahre hyperton | | | |
| | | ja | nein | Σ | ja | nein | Σ | |
| über- gewichtig | ja | 46 | 160 | 206 | 40 | 101 | 141 | |
| | nein | 7 | 54 | 61 | 9 | 44 | 53 | |
| | Σ | 53 | 214 | 267 | 49 | 145 | 194 | |
| | | AR _{50–59} = 0.4219 Std AR _{50–59} = 0.1901 | | | AR _{60–69} = 0.3277 Std AR _{60–69} = 0.1824 | | | |

Tab. 2. Zusammenhang von Übergewicht und Hypertonie. Phi-Koeffizienten, attributable und relative Risiken zum Vergleich zweier Extrapolationsverfahren (Erläuterung siehe Text)

| Population | AR-Werte extrapoliert nach | | | | |
|-------------------|-------------------------------|--------|-----------|-------|--------|
| | LBS | Walter | Ellenberg | RR | Ø |
| 30- bis 39jährige | 0.3663 | – | – | 2.116 | 0.1546 |
| 40- bis 49jährige | 0.2088 | 0.4282 | 0.4530 | 1.393 | 0.0713 |
| 50- bis 59jährige | 0.4219 | 0.4627 | 0.5711 | 1.946 | 0.1143 |
| 60- bis 69jährige | 0.3277 | 0.4479 | 0.4339 | 1.671 | 0.1168 |

schen verschiedenen Studien in der Schätzung von Assoziationsmassen desselben Zusammenhangs bei gleichen Rahmenbedingungen geben kann, die kaum noch mit dem Konzept einer «biologischen Konstanten» vereinbar sind [21]. Ellenberg ist sich dieser Schwäche durchaus bewusst, weist er doch nachdrücklich auf die Problematik von Extrapolationsverfahren hin und empfiehlt eine sorgfältige Überprüfung der notwendigen Annahmen. Gerade dies ist bei der praktischen Anwendung der Verfahren jedoch nicht möglich. Die entscheidende Annahme, dass sich die in der Studienpopulation beobachtete Assoziation Exposition – Krankheit in gleicher Art auch in der Zielpopulation wiederfinden liesse, ist nur bei Kenntnis der gemeinsamen Verteilung von Exposition und Krankheit in der Zielpopulation zu überprüfen. Hat man diese Information, so braucht man jedoch keine Extrapolationsverfahren mehr anzuwenden, da dann die Daten zur direkten Schätzung von Assoziationsmassen in der Zielpopulation verfügbar sind.

Eine analoge Diskussion zu dieser Problematik hat bereits auf einem anderen biometrischen Gebiet im Rahmen der Evaluierung diagnostischer Massnahmen stattgefunden [22]. Auch dort wird es aus gutem Grunde abgelehnt, von einer populationsübergreifenden Konstanz der Testparameter auszugehen. Die in diesem Artikel geäusserten Bedenken an der Annahme von populationsunabhängigen «biologischen Konstanten» finden trotz anderer Begriffe und eines anderen inhaltlichen Kontextes ihre argumentative Unterstützung durch die dortige Diskussion.

Es mag durchaus begründete Einzelfälle geben, in denen die vorgestellten Extrapolationsverfahren sinnvoll anwendbar sind; für die Routineanwendung ist dies jedoch kein problemadäquates Vorgehen. Das im Rahmen dieser Arbeit behandelte Beispiel aus der LBS demonstriert die gravierenden Auswirkungen einer ungerechtfertigten Anwendung der Verfahren. Auf der Basis zweifelhafter und nicht überprüfbarer Annahmen stellen extrapolierte attributable Risiken keinen akzeptablen Ersatz für die in guten epidemiologischen Studien gewonnenen attributablen Risikoschätzungen dar.

Zusammenfassung

Die Problematik der Verallgemeinerung von Ergebnissen einer epidemiologischen Studie auf Populationen jenseits der Studienpopulation wird seit langem kontrovers in der epidemiologischen Literatur diskutiert. Für diesen Schluss auf weitere Populationen gibt es aus methodischer Sicht keine Rechtfertigung mehr, er stellt einen inhalt-

lich zu begründenden Analogieschluss dar. Für den speziellen Fall der Übertragung geschätzter attributabler Risiken aus einer Studie auf weitere Populationen sind in der Literatur zwei unterschiedliche Methoden der Extrapolation vorgeschlagen worden. Sie werden in der Arbeit vorgestellt und kritisch diskutiert. Zuvor wird eine kurze Einführung in das Konzept des attributablen Risikos gegeben. Anhand der Daten der Lübecker Blutdruckstudie, einer Querschnittsstudie aus dem Bereich der kardiovaskulären Epidemiologie, wird die praktische Anwendung der Methoden illustriert.

Résumé

Problèmes concernant l'extrapolation du risque attribuable

Une controverse existe dans la littérature épidémiologique concernant la généralisation des résultats obtenus sur une population d'étude. Cette inférence n'a aucune justification méthodologique, elle est une conclusion par analogie fondée sur un raisonnement biomédical. Le cas particulier de l'extrapolation du risque attribuable observé dans une population d'étude à d'autres populations est analysé, en particulier les deux méthodes d'extrapolations; le concept de risque attribuable est également introduit. Des données de l'étude transversale de Lübeck sur la pression artérielle sont utilisées pour illustrer les applications pratiques et les limites des méthodes.

Summary

Problems of the Extrapolation of Attributable Risk Estimates

The problematic nature of the generalization of epidemiologic results from the study population to other populations has been controversially discussed for a long time in the epidemiologic literature. There is no methodological justification of this inference beyond the study population, it constitutes a conclusion by analogy which has to be substantiated by medical arguments. In the special case of the extrapolation of attributable risk estimates from a study population to other populations two different methods of extrapolation have been proposed. In the paper they are critically reviewed. In addition the concept of attributable risk is briefly introduced. Data from the Luebeck Blood Pressure Study, a cross-sectional study in the field of cardiovascular epidemiology, is used to illustrate the practical application and the limitations of the methods.

Literaturverzeichnis

- [1] *Susser M.* Causal thinking in the health sciences: concepts and strategies in epidemiology. New York: Oxford University Press, 1973.
- [2] *Lilienfeld AM, Lilienfeld DE.* Foundations of epidemiology – second edition. New York: Oxford University Press, 1980.
- [3] *Rothman KJ.* Modern epidemiology. Boston: Little, Brown and Company, 1986.
- [4] *Rothman KJ,* ed Causal inference. Chestnut Hill, Massachusetts: Epidemiology Research Inc, 1988.
- [5] *Dawber TR.* The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- [6] *Hamilton MA.* Choosing the parameter for 2x2 table or a 2x2x2 table analysis. Am J Epidemiology 1979; 109: 362–375.
- [7] *Levin ML.* The occurrence of lung cancer in man. Acta Unio Internationalis contra Cancrum 1953; 37: 293–302.
- [8] *Gefeller O.* Schätzung attributabler Risiken in Querschnittsstudien. Dissertation, Fachbereich Statistik, Dortmund 1989.

- [9] *Walter, SD*. Calculation of attributable risks from epidemiological data. *Int J Epidemiol* 1978; 7: 175-182.
- [10] *Ellenberg JH*. The extrapolation of attributable risk to new populations. *Stat Med* 1988; 7: 717-725.
- [11] *Fleiss JL*. Statistical methods for rates and proportions - second edition. New York: John Wiley, 1981.
- [12] *Guilford JP, Fruchter B*. Fundamental statistics in psychology and education. New York: McGraw Hill, 1973.
- [13] *Peduzzi PN, Detie KM, Chan YK*. Upper and lower bounds for correlations in 2x2 tables revisited. *J Chron Dis* 1983; 36: 491-496.
- [14] *Keil U, Remmers A, Chambless L, Hense HW, Stieber J, Lauck A*. Epidemiologie des Bluthochdruckes. Häufigkeit, Verteilung, Bekanntheits- und Behandlungsgrad der Hypertonie in der Hansestadt Lübeck. *Münch Med Wschr* 1986; 128: 424-429.
- [15] *Infratest*. Feldarbeit Lübecker Blutdruckstudie 1984. München: 1985.
- [16] *Döring A, Filipiak B, Chambless L, Remmers A, Keil U*. Epidemiologie der Hypercholesterinämie. Ergebnisse der Lübecker Blutdruckstudie. *Münch Med Wschr* 1987; 129: 8-11.
- [17] *Keil U, Gefeller O, Stieber J*. Rauchverhalten in Lübeck. Ergebnisse der Lübecker Blutdruckstudie. *Fortschritte der Medizin* 1988; 106: 563-567.
- [18] *Keil U, Chambless L, Remmers A*. Alcohol and blood pressure: Results from the Luebeck Blood Pressure Study. *Prev Med* 1989; 18: 110.
- [19] World Health Organization. Arterial hypertension. Genève: Technical Report Series, No 686, 1978.
- [20] *Bray, GA*. Definition, measurement and classification of the syndrom of obesity. *Int J Obesity* 1978; 2: 99-112.
- [21] *Schottenfeld D, Fraumeni JF*. Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia: WB Saunders Company, 1982.
- [22] *Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J (Hrsg.)*. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Massnahmen. Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik, 10, 1989.

Dank

Für die Überlassung des Datensatzes der Lübecker Blutdruckstudie sei dem Medis-Institut der GSF in Neuherberg und insbesondere Herrn Prof. Dr. med. U. Keil gedankt.

Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Trampisch, Herrn Dr. Windeler, Frau Dr. Blettner und den unbekanntem Reviewern für ihre Kritik und Anregungen zur Verbesserung der Arbeit.

Frau C. Ewe und Frau A. Pfahlberg möchte ich für ihre Unterstützung bei der Erstellung des Manuskriptes danken.

Korrespondenzadresse:

Dr. rer. nat. Olaf Gefeller
Abteilung Medizinische Statistik
Georg-August-Universität Göttingen
Humboldtallee 32
D-3400 Göttingen