



1

## ATTRIBUTABLE RISIKEN IN EPIDEMIOLOGIE UND PUBLIC HEALTH

Prof. Dr. Hajo Zeeb  
Leibniz-Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung  
BIPS

*DAGStat Symposium Berlin 2013*

630

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

March 12, 1981

### COFFEE AND CANCER OF THE PANCREAS

BRIAN MACMAHON, M.D., STELLA YEN, M.D., DIMITRIOS TRICHOPOULOS, M.D., KENNETH WARREN, M.D.,  
AND GEORGE NARDI, M.D.

- 1981
- Kaffeetrinken ein Kanzerogen ?
- „... etwas mehr als 50% aller Pankreaskarzinome potenziell dem Kaffeegenuss zuschreibbar“
- *Aber nur, sofern Unsicherheiten über Kausalität beseitigt*
- *... und weitere Bedingungen zutreffen*

## Konzept des Attributablen Risikos



3

- Anteil der Erkrankungs- oder Todesfälle, der durch Elimination von Expositionen verhindert werden kann
- .. Unter Exponierten
- ... in der Gesamtbevölkerung
- ... auch als absolute Zahl ausdrückbar
- Nützliches Maß, um Präventionsmöglichkeiten zu quantifizieren
- ... bzw. um Anteil der durch bestimmte Expositionen verursachten Fälle zu bestimmen (*etiologic fraction*)

## „Maßzahl der Auswirkung“



4

Measure of impact

- Anders als mit (*reinen*) Unterschieds – oder Zusammenhangsmaße wird mit attributablen Maßen ausgedrückt: wieviel an Erkrankung geht auf Exposition X zurück?
- Aber oft gilt:
  - Der maximale (potentielle) Anteil unterscheidet sich vom wirklichen Anteil durch Exposition X
  - Ausnahme: spezifische Bedingungen werden (alle) erfüllt

## Terminologie - Dschungel



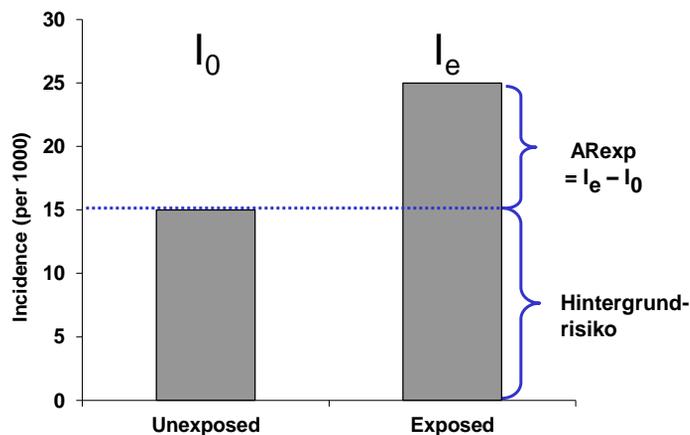
5

- Attributables Risiko
- Attributable Rate
- Populationsattributables Risiko
- Populationsattributabler Risikoanteil
- Präventabler Anteil
- Excess Anteil (excess fraction)
  - [entspricht PA Risikoanteil]
- Ursächlicher Anteil (etiologic fraction)
  - [nur mit starken biologischen/kausalen Annahmen]
- Korrekt: es wird ein anteiliges Risiko benannt !
  - Nämlich dasjenige, das bei Elimination der Exposition beseitigt würde

## Attributable Risiken bei Exponierten



6



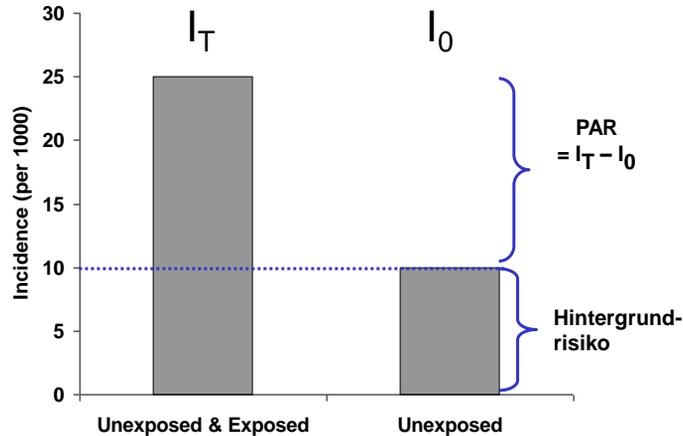
Nach: Szklo M & Nieto F J, Epidemiology – Beyond the Basics, An Aspen Publication, Gaithersburg, 2000

6

## Populationsattributable Risikoanteile (Population = Exponierte und Nicht-Exponierte)



7



Quelle: Spallek, eigene Darstellung

7

## Bei Bezug auf Bevölkerung



8

- PAR bezieht zwei Aspekte ein:
  - Die Stärke der Assoziation (RR) zwischen Exposition und Outcome
  - Die Prävalenz der interessierenden Exposition
- Damit auch:
  - Bei fehlender Assoziation:  $PAR = 0$
  - Bei nicht vorhandener Exposition:  $PAR = 0$
  - Bei protektiver Exposition  $PAR = \text{neg. (!)}$
- Hohe Relative Risiken (aus epidemiolog. Studien)
  - Hohes oder niedriges PAR, je nach Expositionsprävalenz

## Beispiel Radon in Wohnhäusern



9

- Lungenkrebs Schweiz und Deutschland, differenzierte Berechnung (starke Abhängigkeit vom Modell)
- PAF Radon Schweiz Männer (kaum Unterschiede bei Frauen)
  - Nicht Raucher: 8,8 (3,3-23,2) %
  - Raucher: 8,2 (3,1-21,5) %
- PAF Radon Deutschland Männer
  - Nicht Raucher: 5,2 (1,8-13,2) %
  - Raucher: 5,0 (1,7-12,5) %

Menzler et al, 2008

## Unterschiede in PAF für Radon



10

- 5 - 9 % aller Lungenkrebstodesfälle durch Radon
  - Deutschland: ca. 1900 / Jahr
  - Schweiz: ca. 230 / Jahr
- Unterschiede im PAF hauptsächlich erklärbar durch Unterschiede in der mittleren Höhe und Verteilung der Radon-Innenraumkonzentration
  - Deutschland      49 Bq/m<sup>3</sup>
  - Schweiz            78 Bq/m<sup>3</sup>
- Wenig Differenz Raucher-Nichtraucher
  - Erklärbar durch zugrunde gelegtes Risikomodel
  - Mit anderen Risikomodellen auch deutlich andere Werte

## Beispiel Strahlung - Fukushima



11

- Public Health Interesse: Abschätzung möglicher Folgen
- Vorgehen bei PAR – analogen Berechnungen im Bereich Strahlenepidemiologie
  - Messung, Abschätzung der Exposition
  - Anwendung eines Risikokoeffizienten: RR per Dosis
    - Bekannt: ICRP Schätzer zusätzliches Krebsrisiko: 5% per Sievert
  - Komplexere Form: Risikomodell (additiv, multiplikativ)
  - Einberechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten

## Zwei Berichte zu Risiken bzw. Folgen



12



IPPNW-Informationen  
zu Atomenergie und Energiewende



Atomkatastrophe in Japan  
Gesundheitliche Folgen von Fukushima  
Von Henrik Paulitz, Winfried Eisenberg und Reinhold Thiel, 6. März 2013



Die Nahrungswerte in Japan ist seit 2011 durch Fukushima vielfach belastet mit Radionukliden.  
Bis: IPPNW



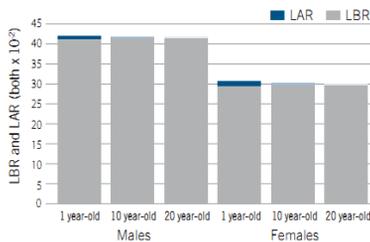
13

## WHO

### Feine Unterscheidung:

Health effect – „tatsächliche“  
Gesundheitsveränderung (Indiv.  
oder Bevölkerung)

Health risk – Wahrscheinlichkeit,  
dass Effekt unter bestimmten  
Expositionsbedingungen auftritt



## IPPNW

### Schätzt durch Strahlung induzierte Krankheits – und Todesfälle

Kumulative Strahlendosis durch  
Fukushima-Unfall (für ganz Japan) x  
Risikomodell

z.B.  $206.516 \text{ Sv} \times 0,2/\text{Sv}$   
= 41.303 erwart. Krebsfälle

## Unterschiede



14

## WHO

### Beziffert:

Attributables Lebenszeitrisiko  
(LAR) für Personen in 4  
unterschiedlichen  
Expositionsszenarien

... und für unterschiedliche  
Erkrankungen/Endpunkte

Für Japan außerhalb Fukushima  
wg. sehr geringer Dosen keine  
Risikoberechnungen

## IPPNW

### Beziffert:

Konkrete zukünftige Fälle,  
verteilt über ganz Japan

z.B.  $206.516 \text{ Sv} \times 0,2/\text{Sv}$

= 41.303 erwart. Krebsfälle

z.B.  $206.516 \text{ Sv} \times 0,4/\text{Sv}$

= **82.606** erwart. Krebsfälle

„Neuere  
Erkenntnisse“  
2 Studien

## Unterschiedliche Annahme über Referenz



15

### WHO

Minimale Erhöhung der Strahlenexposition in der japanischen Allgemeinbevölkerung (außerhalb Fukushima) geht im „Rauschen“ der üblichen Strahlung unter

- Damit Exposition = Referenz
- PAR = 0

### IPPNW

Jedwede nominelle Erhöhung der Strahlenexposition (auch im microSv-Bereich pro Kopf) erhöht das Risiko und kann auf die Grundexposition aufgeschlagen werden

- Damit Exposition > Referenz
- PAR ≠ 0

## Zwischenfazit



16

- „Effekte“ versus Risiken
- Für Public Health Kommunikation werden gerne konkrete absolute Zahlen verwendet
- Unsicherheiten werden nicht kommuniziert / lassen sich ggf. schwer kommunizieren
- Anwenden „einfacher epidemiologischer Maße“ weit verbreitet (und auch leicht machbar)
- Globales Multiplizieren mit Faktoren in der Risikogleichung für PAR >> **Fälle ++**

## Praktische Probleme mit PAFs



17

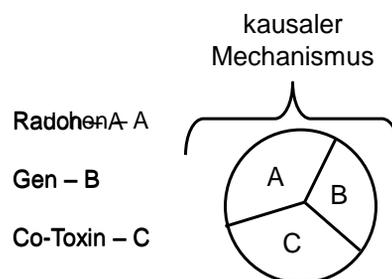
- Einfaches Aufsummieren einzelner PAF kann zu mehr als 100% präventabler Erkrankungen führen – unplausibel

## Summieren von PAF



18

- Aufsummieren geht nur, wenn Risikofaktoren additiv wirken, bzw. niemand durch beide/mehrere RF exponiert ist
- Erklärung: Überlappung der Risikofaktoren
- multikausale Ätiologie die Regel



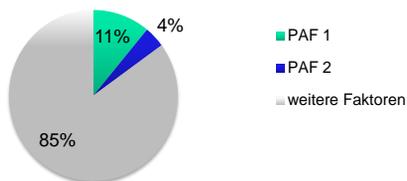
## Pfadspezifische PAFs



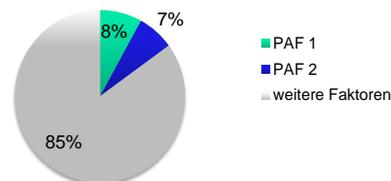
19

- Situation: mehrere Risikofaktoren für Erkrankung X
- Kausalität: Komponentenmodell von Rothman
- Es kommt darauf an, welchen Risikofaktor man zuerst eliminiert oder vermindert
- Sequentielle Attributable Fraktionen SAF
  - Summieren immer auf 1 - Anteil durch unbekannte Faktoren

Prävention Sequenz 1 - 2: anteilige PAF



Prävention Sequenz 2 - 1; anteilige PAF



Eide &amp; Gefeller 1995

## Erweiterte Möglichkeiten



20

- Genaue Spezifikation: wenn alle anderen Umstände bleiben und nur Faktor A eliminiert wird, lassen sich 11 % der Krankheit verhindern
- **Sinnvoll:** Untere und obere Limits von SAFs präsentieren
  - Limits ergeben sich aus der Betrachtung verschiedener Pfade
  - Hinweis: nur Addition der unteren Limits mehrerer SAF macht Sinn (als konservative Schätzung des Präventionspotentials)
- **Sinnvoll:** PAFs für Kombination von RF präsentieren
  - Dabei die richtigen Methoden verwenden (z.B. nach Bruzzi)

Rowe et al 2004

## Attributable Risiken und Public Health Interpretation I



21

- Theoretisch: Anteil der Erkrankung, der bei Elimination werden kann, wenn die entsprechende Exposition komplett verhindert wird
- Gilt im engeren Sinne nur
  - Wenn es sich wirklich um eine kausale Beziehung handelt
  - Wenn die Schätzung des AR (bzw. RR) ohne Bias erfolgt
  - Wenn sich kein anderer beteiligter Risikofaktor bei Elimination von Faktor X verändert
- **Vollständige Elimination realistisch?**

## Verbessertes Vorgehen



22

- Nutzung der Generalized Impact Fraction

$$GIF = \{\text{Pr}(D) - \text{Pr}^*(D)\} / \text{Pr}(D)$$

- Im Fokus: aktuelle Exposition versus Exposition post Intervention (nicht unbedingt 0)
- ... damit realistische Abschätzungen des „Impact“ im Vergleich von Szenarien möglich
- Aktuelle biostatistische Entwicklungen \*

\* Taguri et al 2012

## Interpretation II



23

- Was heißt eine PAF von 25% ? (*Bsp. Leukämie*)
- **Korrekt:** 25% aller auftretenden Fälle könnten (maximal) durch die Elimination der in der PAF-Berechnung berücksichtigten Risikofaktoren verhindert werden
- **Inkorrekt:** Nur für 25% aller Fälle sind die Risikofaktoren bekannt
- **Inkorrekt:** 75% der Fälle haben keine bekannten Risikofaktoren

Rockhill &amp; Weinberg 1998

## Kritik PAF



24

- Outcome - und Expositionsdaten oft aus unterschiedlichen Populationen
  - ...Strahlenrisikoschätzungen: von Atombombenüberlebenden
- Angemessene Berücksichtigung von
  - Confounding
  - Latenz zwischen Exposition und Erkrankung
  - Kategorisierung der Exposition
- Realistische Referenzlevel
  - Ist Null-Exposition realistisch?
- Sind Risiken für relevanten Expositionsbereich bekannt?
  - Strahlung: Niedrigdosisbereich – wenige 10 mSv



## Public Health: Perspektiven



25

- PAF besonders interessant, wenn:
  - Klare kausale Beziehung Risikofaktor – Erkrankung
  - Starke Risikoerhöhung
  - Risikofaktor zugänglich für Präventionsmaßnahmen
  
- Vorsicht bei Nutzung von Surrogatfaktoren, die nicht selber der kausale Faktor sind
  - Höhere Schulbildung - Brustkrebsrisiko erhöht
  - Intervention zur Vermeidung höherer Schulbildung ?
  
- PAF wird oft als Aussage zur Kausalität genutzt, (... 10% werden verursacht...); Aussage ist aber limitierter

## Fazit



26

- Attributable Risiken – besonders als Absolutmaße – vielfach für die Kommunikation genutzt
- Im besten Fall hilfreich zur Abschätzung der Reichweite von Präventionsanstrengungen
  
- **Aber: komplexer als zunächst erkennbar**
- **Spielraum für Fehlberechnung und – Interpretation**
- **Generierung von Toten / Kranken durch „forsche“ Annahmen**
  
- **Verantwortlichkeit der Public Health Community**
  - **Methodensorgfalt**
  - **Limitationen, Unsicherheiten**

# Vielen Dank

[www.bips.uni-bremen.de](http://www.bips.uni-bremen.de)



**Leibniz-Institut**  
für Präventionsforschung und  
Epidemiologie – BIPS GmbH