

Effectmodificatie en interactie

Mirjam J. Knol en Rolf H.H. Groenwold

'Effectmodificatie' en 'interactie' zijn veelgebruikte begrippen in medisch onderzoek. Het bestuderen van effectmodificatie en interactie heeft echter verschillende doelen. Deze 2 fenomenen vereisen een verschillende manier van analyseren en presenteren.

Effectmodificatie betekent dat de bestudeerde relatie verschillend is in bepaalde subgroepen, bijvoorbeeld tussen mannen en vrouwen. Het doel is om klinisch relevante subgroepen te identificeren, zonder de onderliggende oorzaak van de modificatie te willen achterhalen. De aanwezigheid en richting van effectmodificatie kan afhangen van de effectmaat die men berekent, bijvoorbeeld risicoverschil of risicoratio.

Interactie betekent dat de combinatie van 2 determinanten meer of minder effect heeft dan de determinanten afzonderlijk. Het doel is om de causale relatie tussen deze 2 determinanten en de uitkomst zo goed mogelijk te schatten. Interactie kan op een additieve of multiplicatieve schaal berekend worden.

Effectmodificatie' en 'interactie' zijn veelgebruikte termen in medisch onderzoek.¹ Sommigen zullen zeggen dat effectmodificatie en interactie hetzelfde zijn en dat het een kwestie van je achtergrond is – epidemioloog of statisticus – welke term je gebruikt. In dit artikel willen wij echter duidelijk maken dat het bestuderen van effectmodificatie een ander doel heeft dan het bestuderen van interactie en dat de gegevens dus op een verschillende manier geanalyseerd en gepresenteerd moeten worden, afhankelijk van het doel.

EFFECTMODIFICATIE

DOEL

Effectmodificatie kan optreden in medisch onderzoek waarin een relatie wordt bestudeerd tussen een behandeling of risicofactor enerzijds en een gezondheidsuitkomst anderzijds. Effectmodificatie betekent dat de bestudeerde relatie – bijvoorbeeld de relatie tussen het gebruik van benzodiazepines en het risico op een heupfractuur – niet in elke groep hetzelfde is; de relatie kan bijvoorbeeld anders zijn bij mannen dan bij vrouwen. Effectmodificatie wordt soms verward met confounding, maar het zijn 2 verschillende fenomenen, zoals eerder in het NTvG werd uitgelegd.²

Bij het bestuderen van effectmodificatie is het doel om vast te stellen welke groepen het meeste baat hebben bij een behandeling of welke groepen het meeste last hebben van een risicofactor. Deze kennis kan vervolgens gebruikt worden om bepaalde groepen te benaderen met een specifieke behandeling of preventiestrategie, ook wel 'personalised medicine' genoemd. Het doel is daarbij niet om te

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum voor infectieziektebestrijding, Bilthoven.

Dr. M.J. Knol, epidemioloog.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht.

Dr. R.H.H. Groenwold, arts-epidemioloog.

Contactpersoon: dr. M.J. Knol (mirjam.knol@rivm.nl).

achterhalen waardoor groepen van elkaar verschillen, anders gezegd: wat de oorzaak van de effectmodificatie is; het doel is louter het identificeren van de groepen, bij voorkeur op basis van gemakkelijk en goedkoop vast te stellen variabelen als leeftijd en geslacht.

ANALYSEREN EN PRESENTEREN

Eén manier om effectmodificatie te analyseren is om het effect van een behandeling apart weer te geven voor de verschillende groepen. In gerandomiseerde klinische studies wordt dit ook wel 'subgroepanalyse' genoemd. Tabel 1 geeft een voorbeeld van effectmodificatie. Hierin is te zien dat het effect van antibiotica op pijn na 3-7 dagen veel groter was bij patiënten met een dubbelzijdige otitis media (risicoverschil: 20%) dan bij degenen met een enkelzijdige otitis media (risicoverschil: 3%).³ Het is overigens ook mogelijk om naar effectmodificatie door 2 of meer variabelen te kijken. In de meta-analyse waar tabel 1 op gebaseerd is, hebben de onderzoekers bijvoorbeeld gekeken naar het effect van antibiotica bij kinderen jonger dan 2 jaar met een dubbelzijdige otitis media, kinderen jonger dan 2 jaar met een enkelzijdige otitis media, kinderen van 2 jaar of ouder met een dubbelzijdige otitis media, en kinderen van 2 jaar of ouder met een enkelzijdige otitis media.

EFFECTMODIFICATIE IS AFHANKELIJK VAN EFFECTMAAT

In bovenstaand voorbeeld werd het risicoverschil tussen 2 groepen vergeleken, maar men kan ook de risicoratio of de oddsratio vergelijken. Het voorbeeld in tabel 2 laat zien dat de richting van de effectmodificatie kan omdraaien, afhankelijk van welke effectmaat wordt berekend.

Het verschil in risico op wondinfecties bij het gebruik van povidonjodium ten opzichte van chloorhexidine is groter bij patiënten die een buikoperatie ondergaan dan bij patiënten die een andere operatie ondergaan (8 vs. 4%). In tegenstelling tot dit *verschil* in risico's is de *verhouding* van de risico's op wondinfecties – de risicoratio – bij het

gebruik van povidonjodium ten opzichte van chloorhexidine kleiner bij patiënten die een buikoperatie ondergaan dan bij patiënten die een andere operatie ondergaan (1,6 vs. 3,4). Kortom, de aan- of afwezigheid van effectmodificatie en de richting van effectmodificatie kunnen afhangen van de effectmaat – risicoverschil, risicoratio et cetera – die men berekent.⁴

De 'Consolidated standards of reporting trials'(CONSORT)-richtlijn voor gerandomiseerde klinische studies adviseert om voor dichotome uitkomsten zowel absolute als relatieve effectmaten te presenteren (CONSORT-checklist 2010, item 17b). De 'Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology'(STROBE)-richtlijn voor observationele studies geeft in overweging om relatieve schattingen om te zetten naar absolute schattingen wanneer dat relevant is (STROBE-checklist, item 16c). Wat ons betreft geldt dit ook voor effectmodificatie: presenteer zo mogelijk absolute en relatieve effectmaten.

Vanuit volksgezondheidsperspectief is een absolute effectmaat relevanter, omdat hiermee het absolute aantal gevallen kan worden berekend dat kan worden voorkomen door bijvoorbeeld een risicofactor weg te nemen. Het risicoverschil is echter wel per definitie begrensd door het absolute risico in de controlegroep, terwijl dat niet het geval is bij relatieve effectmaten. Daarmee is het risicoverschil meer contextafhankelijk en minder extra-poleerbaar naar andere situaties.

INTERACTIE

DOEL

In bovenstaande voorbeelden en tabellen gaat het om het effect van 1 determinant – bijvoorbeeld een behandeling of een risicofactor – op de uitkomst; gekeken wordt of het effect van die ene determinant verschillend is in subgroepen, zonder te verklaren waarom dit zo is. Soms is men echter geïnteresseerd in het effect van 2 determinanten op een uitkomst: is er een causale relatie tussen deze

TABEL 1 Voorbeeld van effectmodificatie: gegevens uit een meta-analyse van studies naar het effect van antibiotica op pijn bij patiënten met enkelzijdige en dubbelzijdige otitis media

aandoening	behandeling (n)	pijn na 3-7 dagen; n (%)	risicoverschil* (95%-BI)
enkelzijdige otitis media	controle (445)	343 (77%)	102 (23%)
	antibiotica (427)	342 (80%)	85 (20%)
dubbelzijdige otitis media	controle (220)	132 (60%)	88 (40%)
	antibiotica (236)	188 (80%)	48 (20%)

* Het gaat steeds om het verschil tussen de controlegroep en de behandelde groep.

TABEL 2 Gegevens uit een gerandomiseerde klinische studie naar het effect van 2 verschillende huiddesinfectiemiddelen op postoperatieve wondinfecties

ingreep	huiddesinfectie (n)	postoperatieve wondinfecties; n (%)*		risicoverschil (95%-BI)	risicoratio (95%-BI)
		nee	ja		
buikoperatie	povidonjodium (308)	245 (80%)	63 (20%)	8% (2-14)	1,6 (1,1-2,4)
	chloorhexidine-alcohol (297)	260 (88%)	37 (12%)	referentie	referentie
andere operatie	povidonjodium (132)	124 (94%)	8 (6%)	4% (-0,5-9)	3,4 (0,7-15,7)
	chloorhexidine-alcohol (112)	110 (98%)	2 (2%)	referentie	referentie

* Gekeken werd naar postoperatieve wondinfecties binnen 30 dagen na operatie bij buikoperaties en bij operaties op andere plaatsen.

2 determinanten en de uitkomst? Bij het kijken naar interactie is men in het bijzonder geïnteresseerd of de combinatie van deze 2 factoren meer of minder effect heeft dan de factoren apart. Dit is relevant, omdat juist als er een interactie is, het toevoegen van een behandeling of bijvoorbeeld het wegnemen van een risicofactor additionele waarde kan hebben.

Geneesmiddeleninteractie is hier een bekend voorbeeld van. Zo kan de klinische respons bij gebruik van een combinatie van 2 of meer geneesmiddelen verschillen van de verwachte respons bij afzonderlijke toediening van de geneesmiddelen. Dit kan negatief uitpakken, bijvoorbeeld een verminderde werking van 1 of beide geneesmiddelen, maar het kan ook positief uitpakken als een van de middelen in de combinatie beter werkt. Van dit laatste wordt gebruikgemaakt bij combinatiepreparaten van 2 antimicrobiële componenten.

ANALYSEREN EN PRESENTEREN

Een ander soort interactie die vaak onderzocht wordt, is gen-omgevingsinteractie. Hierbij gaat het om een causale vraag, namelijk: hoe werken deze 2 factoren samen in het veroorzaken van de ziekte? In tabel 3 staan de resultaten van een patiënt-controleonderzoek naar de bekende interactie tussen het *factor V Leiden*-gen en het gebruik van orale anticonceptie op het risico op veneuze trombose.⁵ Deze interactie werd ook eerder in het *NTvG* beschreven.⁶

Tabel 3 presenteert de oddsratio voor veneuze trombose bij de combinatie van een mutatie in het *factor V Leiden*-gen en het gebruik van orale anticonceptie, en de oddsratio's bij alleen een mutatie in het *factor V Leiden*-gen of alleen orale anticonceptie, allemaal berekend ten opzichte van de afwezigheid van zowel de mutatie als orale anticonceptie. Alle oddsratio's worden dus berekend ten opzichte van 1 referentiecategorie. Dit is een andere manier van presenteren dan effectmodificatie,

waarbij 2 referentiecategorieën gebruikt worden. Zie bijvoorbeeld tabel 1: daarin dienen zowel de kinderen in de controlegroep met enkelzijdige otitis media als de kinderen in de controlegroep met dubbelzijdige otitis media als referentiecategorie. Door de resultaten te presenteren met 1 referentiecategorie kan gemakkelijk berekend worden of er inderdaad sprake is van interactie, anders gezegd: of het effect van de combinatie van 2 determinanten meer is dan het effect van de afzonderlijke determinanten.

ADDITIEVE VERSUS MULTIPLICATIEVE INTERACTIE

Of er daadwerkelijk interactie is kan op 2 manieren berekend worden. Ten eerste kan men berekenen of de oddsratio bij de combinatie van een mutatie in het *factor V Leiden*-gen en het gebruik van orale anticonceptie groter of kleiner is dan het product van de oddsratio's bij alleen de mutatie en alleen het gebruik van orale anticonceptie. Dit staat verder uitgewerkt in het rekenvoorbeeld 'multiplicatieve interactie'. Als er geen interactie zou zijn, zou de

TABEL 3 Gegevens uit een patiënt-controleonderzoek naar het effect van een mutatie in het *factor V Leiden*-gen en het gebruik van orale anticonceptie op het optreden van veneuze trombose bij jonge vrouwen⁵

mutatie in <i>factor V</i> <i>Leiden</i> -gen	orale anticonceptie	veneuze trombose; n		oddsratio (95%-BI)
		nee (n = 169)	ja (n = 155)	
-	-	100	36	1,0 (referentie)
-	+	63	84	3,7 (2,2-6,1)
+	-	4	10	6,9 (2,0-24)
+	+	2	25	34,7 (7,8-154)

REKENVOORBEELD

Multiplicatieve interactie

Bij multiplicatieve interactie wordt de oddsratio voor een bepaalde uitkomst of aandoening bij een combinatie van 2 risicofactoren vergeleken met het **product** van de oddsratio's bij de afzonderlijke risicofactoren. In dit rekenvoorbeeld gebruiken we de getallen in tabel 3.

De oddsratio voor veneuze trombose bij een jonge vrouw die een mutatie in het *factor V Leiden*-gen heeft én orale anticonceptie gebruikt, is 34,7.

Het product van de oddsratio's bij ofwel alleen orale anticonceptie (OR: 3,7) ofwel alleen de mutatie (OR: 6,9) bedraagt $3,7 \times 6,9 = 25,5$.

De oddsratio van de combinatie (34,7) is 1,4 keer zo hoog als het product (25,5). Dit betekent dat er multiplicatieve interactie is tussen de risicofactoren 'mutatie in het *factor V Leiden*-gen' en 'orale anticonceptie'.

combinatie van de risicofactoren een oddsratio van 25,5 opleveren. Men observeert echter een oddsratio van 34,7 (zie tabel 3); deze is 1,4 keer zo groot als het verwachte effect, met andere woorden: het geheel is meer dan het product der delen. Er is dus sprake van interactie. Aangezien we nu naar het product van de oddsratio's kijken, wordt dit ook wel 'multiplicatieve interactie' genoemd.

Men kan ook berekenen of de oddsratio van de combinatie groter of kleiner is dan de som van de delen (zie het rekenvoorbeeld 'additieve interactie'). Hierbij wordt gerekend met het verschil van de oddsratio en de referentie, die als oddsratio 1,0 heeft. Als er geen interactie is, is de oddsratio bij een combinatie van risicofactoren gelijk aan de som van de afzonderlijke oddsratio's. In het rekenvoorbeeld is echter te zien dat het gecombineerde effect van de mutatie en het gebruik van orale anticonceptie (33,7) groter is dan de 'som der delen' (8,6). Er is dus sprake van interactie; aangezien het de som van de oddsratio's betreft, wordt dit ook wel 'additieve interactie' genoemd.

Of interactie wordt waargenomen kan dus afhangen van de schaal waarnaar men kijkt, de additieve of de multiplicatieve schaal. Dit is vergelijkbaar met wat we bij effectmodificatie zagen, waarbij de aanwezigheid van effectmodificatie kan afhangen van de effectmaat waarnaar men kijkt. De richting van de interactie hangt eveneens af van de schaal waarnaar men kijkt. Zo kan het effect van de 2 determinanten samen groter zijn dan de som van de delen – dus positieve additieve interactie – maar kleiner dan het product van de delen – dus negatieve multiplicatieve interactie.

Er is geen eenduidig antwoord op de vraag op welke schaal interactie het beste bekeken kan worden.⁷ Een argument voor het gebruik van een additieve schaal is dat dit aansluit op het concept van 'sufficient cause frame-

REKENVOORBEELD

Additieve interactie

Bij het berekenen van additieve interactie wordt de oddsratio van een combinatie van risicofactoren vergeleken met de **som** van de oddsratio's van de afzonderlijke risicofactoren.

In dit rekenvoorbeeld gebruiken we de getallen in tabel 3. Er wordt gerekend met het verschil van de oddsratio's met de referentie (OR: 1,0). Voor de oddsratio van de combinatie 'mutatie + orale anticonceptie' komen we dan op $34,7 - 1,0 = 33,7$.

De som van de afzonderlijke oddsratio's van de mutatie in het *factor V Leiden*-gen (OR: 6,9) en van de orale anticonceptie (OR: 3,7) berekenen we als volgt: $(6,9 - 1,0) + (3,7 - 1,0) = 8,6$.

De uitkomst voor de combinatie (33,7) is hoger dan voor de som der delen (8,6). Dit betekent dat er additieve interactie is tussen de risicofactoren 'mutatie' en 'orale anticonceptie'.

work' en dat de additieve schaal belangrijk is vanuit volksgezondheidsperspectief.^{7,8} Het sufficient-cause-framework is een theoretisch model over mechanismen van het ontstaan van ziekte. Een belangrijk aspect van dit model is dat ziektes in het algemeen pas ontstaan wanneer er voldoende verschillende oorzaken aanwezig zijn, maar welke combinatie van oorzaken tot ziekte leidt kan per patiënt verschillen.⁹

EFFECTMODIFICATIE VERSUS INTERACTIE

Het voorgaande laat zien dat het bekijken van effectmodificatie een ander doel heeft dan het bekijken van interactie, dat effectmodificatie en interactie op verschillende manieren geanalyseerd worden en dat de gegevens op verschillende manieren gepresenteerd worden. Het aantonen van effectmodificatie heeft als doel om klinisch relevante subgroepen te identificeren, terwijl de analyse van interacties tot doel heeft om te kijken of de combinatie van 2 factoren meer of minder effect heeft dan elke factor afzonderlijk. Bij effectmodificatie bekijkt men of de effecten in de subgroepen onderling verschillen. Bij elke subgroep hoort een referentiegroep ('controle'), wat impliceert dat er bij de analyse minstens 2 referentiegroepen zijn. Bij het onderzoeken of er sprake is van interactie hanteert men slechts 1 referentiecategorie en wordt gekeken of het effect van de combinatie van 2 factoren meer is dan het effect van de factoren apart.

Voor het resultaat, namelijk de grootte en statistische significantie van de effectmodificatie of interactie, maakt het niet uit welke van de twee onderzocht wordt, behalve als er sprake is van confounding (zie de literatuur voor uitleg hierover).¹⁰⁻¹² Dit kunnen we zien als we de gegevens uit tabel 3 op een andere manier bewerken, namelijk

met 2 referentiecategorieën, te weten: ‘geen mutatie en geen orale anticonceptie’ en ‘wel mutatie maar geen orale anticonceptie’ (tabel 4). In het rekenvoorbeeld van de multiplicatieve interactie zagen we dat de ratio tussen het verwachte gecombineerde effect (25,5) en het geobserveerde gecombineerde effect (34,7) 1,4 was. Volgens tabel 4 is de oddsratio voor veneuze trombose bij gebruik van orale contraceptiva 3,7 als de vrouwen de mutatie niet hebben en 5,0 als zij de mutatie wél hebben. De ratio tussen deze twee oddsratio's is 1,4, gelijk aan wat we in het rekenvoorbeeld bij tabel 3 zagen.

Hoewel deze verhoudingen gelijk zijn, beïnvloedt de manier van weergeven wel de interpretatie van de gegevens. Uit tabel 3 leiden we af dat de combinatie van een mutatie in het *factor V Leiden*-gen en het gebruik van orale contraceptiva tot een hoger risico op veneuze trombose leidt dan je zou verwachten als je de effecten van alleen orale contraceptiva en alleen de mutatie samen zou nemen; anders gezegd: er is interactie. Uit tabel 4 leiden we af dat het effect van het gebruik van orale contraceptiva een hoger risico geeft op veneuze trombose bij vrouwen met een mutatie in het *factor V Leiden*-gen dan bij vrouwen zonder deze mutatie, wat zou kunnen betekenen dat het gebruik van orale contraceptiva afgeraden moet worden bij vrouwen met een mutatie in het *factor V Leiden*-gen.

STATISTISCH TOETSEN

Zowel bij effectmodificatie als interactie is het belangrijk om te toetsen of de effecten in de subgroepen statistisch significant verschillend zijn – bij effectmodificatie – of dat het effect van de combinatie van 2 determinanten statistisch significant groter of kleiner is dan de som of het product van de delen – bij interactie. Zo was in tabel 1 het verschil in risicoverschil tussen enkelzijdige en dubbelzijdige otitis media statistisch significant ($p < 0,01$), terwijl in tabel 2 geen van beide effectmodificaties statistisch significant was ($p = 0,33$ voor risicoverschil, en $p = 0,37$ voor risicoratio).

Er zijn verschillende toetsen beschikbaar om te testen of de effectmodificatie of interactie statistisch significant is,¹³ maar het bespreken hiervan ligt buiten het bestek van dit artikel. Wel willen wij benadrukken dat kijken naar verschillende p-waarden in subgroepen of overlap van betrouwbaarheidsintervallen in de subgroepen geen goede manieren zijn om te bepalen of er sprake is van statistisch significante effectmodificatie.¹⁴ Als het effect in de ene subgroep significant is en in de andere niet, betekent dit niet automatisch dat er significante effectmodificatie is. Dit is het geval in de studie waarvan de gegevens in tabel 2 staan. Daarin gaf povidonjodium significant meer risico op wondinfecties dan chloorhexi-

TABEL 4 Gegevens uit een onderzoek naar het effect van een mutatie in het *factor V Leiden*-gen en het gebruik van orale anticonceptie op het optreden van veneuze trombose bij jonge vrouwen, weergegeven met 2 referentiecategorieën

mutatie in <i>factor V</i> <i>Leiden</i> -gen	orale anticonceptie	veneuze trombose; n		oddsratio (95%-BI)
		nee (n = 169)	ja (n = 155)	
–	–	100	36	1,0 (referentie)
–	+	63	84	3,7 (2,2-6,1)
+	–	4	10	1,0 (referentie)
+	+	2	25	5,0 (0,8-32)

dine bij een buikoperatie, terwijl de effecten van povidonjodium en chloorhexidine op wondinfecties niet significant van elkaar verschilden bij andere operaties; hier is de effectmodificatie statistisch niet significant ($p = 0,33$). Als de betrouwbaarheidsintervallen van 2 subgroepen elkaar overlappen, betekent dit overigens niet automatisch dat er géén significante effectmodificatie is.

Met name in observationeel onderzoek wordt vaak een zogenoemde ‘productterm’ of ‘interactieterm’ toegevoegd aan een regressiemodel om te bepalen of er sprake is van effectmodificatie of interactie. Afhankelijk van welk regressiemodel gebruikt wordt, kijkt men naar effectmodificatie of interactie op een bepaalde schaal. Zo zegt de productterm in logistische regressie iets over effectmodificatie of interactie op de multiplicatieve schaal. Vanuit de resultaten van een logistische regressie kan men interactie op een additieve schaal berekenen.^{7,15}

ADVIEZEN AAN DE LEZERS

Voor lezers van medische artikelen is het belangrijk om te weten wat effectmodificatie en interactie is en waar men op moet letten bij het interpreteren van de resultaten.

Kijk in de eerste plaats met welke effectmaat, of op welke schaal, de effectmodificatie of interactie onderzocht is. Hebben de onderzoekers risicoverschillen of risicoratio's vergeleken in de subgroepen? Is er gekeken of de combinatie meer is dan de som of het product van de delen?

Ten tweede moet men kijken welke richting de effectmodificatie of interactie op gaat. Welke subgroep ondervindt het grootste effect van de behandeling of heeft de meeste last van een risicofactor? Geeft de combinatie van 2 factoren meer of juist minder risico op de uitkomst dan beide factoren apart?

Ten derde moet er een statistische toets zijn uitgevoerd of

LEERPUNTEN

- **Effectmodificatie betekent dat een relatie die bestudeerd wordt in observationeel of gerandomiseerd onderzoek, verschilt tussen bepaalde groepen, bijvoorbeeld tussen mannen en vrouwen.**
- **Met kennis over effectmodificatie kan men bepaalde patiëntengroepen gericht benaderen voor een specifieke behandeling of preventiestrategie.**
- **Additieve interactie wil zeggen dat een combinatie van 2 factoren meer of minder effect heeft dan de effecten van de afzonderlijke factoren bij elkaar opgeteld ('het geheel is meer dan de som der delen').**
- **Multiplicatieve interactie wil zeggen dat een combinatie van 2 factoren meer of minder effect heeft dan de effecten van de afzonderlijke factoren met elkaar vermenigvuldigd ('het geheel is meer dan de product der delen').**
- **Kennis over interacties kan gebruikt worden om bijvoorbeeld het gunstige effect van 2 geneesmiddelen te versterken, of een ongunstige interactie tussen 2 factoren te vermijden.**

een betrouwbaarheidsinterval zijn gegeven om de waarschijnlijkheid van de effectmodificatie of interactie te kunnen beoordelen. Dit betekent overigens niet dat alleen significante resultaten gepresenteerd moeten worden. Andere kwesties die vaak discussie oproepen bij subgroepenanalyses in gerandomiseerde klinische studies zijn

het vooraf specificeren van subgroepenanalyses versus post-hoc subgroepenanalyses, het wel of niet corrigeren voor meerdere testen als meerdere subgroepen onderzocht worden, en de slechte reproduceerbaarheid van subgroepenanalyses. Voor deze discussie verwijzen wij graag naar de literatuur over dit onderwerp.^{16,17} De conclusie is dat het bestuderen van effectmodificatie en het bestuderen van interactie verschillende doelen dienen, ongeacht de onderzoeksopzet (gerandomiseerd of observationeel). Daarom worden deze fenomenen op een verschillende manier geanalyseerd en dienen ze ook op verschillende manieren te worden gepresenteerd.

In de rubriek Stand van zaken verschijnen regelmatig bijdragen over methoden die gebruikt worden bij het opzetten van wetenschappelijk onderzoek. De artikelen in deze serie illustreren op begrijpelijke wijze wat een bepaalde methode behelst, zonder dat hier uitvoerige methodologische kennis voor nodig is. Zowel oude als nieuwe methodologische principes worden zo inzichtelijk gemaakt voor artsen die klinische onderzoeken goed willen interpreteren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 december 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8499

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8499**

LITERATUUR

- 1 Knol MJ, Egger M, Scott P, Geerlings MI, Vandenbroucke JP. When one depends on the other: reporting of interaction in case-control and cohort studies. *Epidemiology*. 2009;20:161-6.
- 2 Groenwold RHH. Verstoring in observationeel onderzoek: 'confounding'. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156:A4221.
- 3 Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet*. 2006;368:1429-35.
- 4 Venekamp RP, Rovers MM, Hoes AW, Knol MJ. Subgroup analysis in randomized controlled trials appeared to be dependent on whether relative or absolute effect measures were used. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:410-5.
- 5 Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994;344:1453-7.
- 6 Kellen E, Zeegers MP, Vandenbroucke JP, Buntinx F. Het bestuderen van gen-omgevingsinteracties met behulp van patiënt-controlevergelijkingen. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005;149:977-82.
- 7 VanderWeele TJ, Knol MJ. A tutorial on interaction. *Epidemiologic methods*. 2014;3(1):33-72.
- 8 VanderWeele TJ. Sufficient cause interactions and statistical interactions. *Epidemiology*. 2009;20:6-13.
- 9 Rothman KJ. What is Causation. In: Rothman KJ. *Epidemiology: an introduction*. Hfdst. 2. Oxford: University Press; 2002.
- 10 Groenwold RH, Donders AR, van der Heijden GJ, Hoes AW, Rovers MM. Confounding of subgroup analyses in randomized data. *Arch Intern Med*. 2009;169:1532-4.
- 11 VanderWeele TJ, Knol MJ. Interpretation of subgroup analyses in randomized trials: heterogeneity versus secondary interventions. *Ann Intern Med*. 2011;154:680-3.
- 12 VanderWeele TJ. On the distinction between interaction and effect modification. *Epidemiology*. 2009;20:863-71.
- 13 Schmidt AF, Groenwold RH, Knol MJ, et al. Exploring interaction effects in small samples increases rates of false-positive and false-negative findings: results from a systematic review and simulation study. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:821-9.
- 14 Knol MJ, Pestman WR, Grobbee DE. The (mis)use of overlap of confidence intervals to assess effect modification. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:253-4.
- 15 Grouin JM, Coste M, Lewis J. Subgroup analyses in randomized clinical trials: statistical and regulatory issues. *J Biopharm Stat*. 2005;15:869-82.
- 16 Kasenda B, Schandelmaier S, Sun X, et al; DISCO Study Group. Subgroup analyses in randomised controlled trials: cohort study on trial protocols and journal publications. *BMJ*. 2014;349:g4539.