

DIAGNÓZA V EPIDEMIOLOGICKÝCH ŠETŘENÍCH

Před zahájením jakékoliv epidemiologické studie je nezbytné na základě výstižné definice nemoci stanovit kritéria, která nám umožní o každé osobě ve zkoumaném souboru jednoznačně rozhodnout, zda se u ní vyskytuje či nevyskytuje sledované onemocnění. Provádění takového rozhodnutí pak v populačních šetřeních označujeme za diagnostiku. Protože rozhodnutí musí být často provedeno v relativně krátkém čase, u velkého počtu lidí, a ne vždy v úplně příznivých podmínkách, je důležité, aby diagnostický proces byl co nejjednodušší.

Diagnóza v epidemiologii je proto často založena na provedení jednoho tzv. **rutinního testu**. V něm je zjišťována přítomnost jednoho nebo několika málo znaků, které nejlépe vystihují sledované onemocnění. Výsledkem testu je pouze dichotomickou odpověď – tj. osoba má buď výsledek testu pozitivní nebo negativní. Test samotný přitom může mít různou podobu – může jít o:

- klinické vyšetření,
- laboratorní vyšetření (tkání, tekutin),
- měření fyziologických funkcí (vitální kapacita plic),
- dotazník či řízený rozhovor (různé baterie otázek pro odhad diagnózy, např. test na přítomnost syndromu vyhoření), případně se může využít i kombinace těchto postupů.

Diagnóza nemoci v epidemiologických šetřeních se zásadně liší od diagnózy klinické (viz rámečky). Množství informací, na základě kterých se epidemiologická diagnóza provádí, je omezené a riziko chyby je u ní větší. Před zahájením šetření je proto nezbytné věnovat výběru rutinního testu co největší pozornost a tím minimalizovat množství chyb.

KLINICKÁ DIAGNÓZA

U KOHO:

u těch, kteří sami navštíví zdravotnické zařízení

PŘEDMĚT ZÁJMU:

konkrétní člověk a jeho nemoc (mechanismy jejího vzniku, příčiny patologických změn)

CÍL:

vyléčení pacienta

INFORMACE:

velké množství informací (osobní a rodinná anamnéza, klinická a laboratorní vyšetření)

SUBJEKTIVNÍ PRVEK:

ZÁSADNÍ, při shrnutí informací jsou důležité teoretické znalosti a osobní zkušenosti lékaře

SPRÁVNOST:

- množství objektivních dat
- využívání subjektivních zkušeností, což zvyšuje diagnostiku na umění

EPIDEMIOLOGICKÁ DIAGNÓZA

U KOHO:

u různě definovaných skupin lidí a populací

PŘEDMĚT ZÁJMU:

populační zdraví, frekvence a rozložení nemoci v populaci, její závažnost a všechny okolnosti, které s výskytem a rozložením nemoci souvisejí

CÍL:

prevence nemoci, ochrana zdraví velkých skupin lidí, ovlivnění obrazu nemoci v populaci

INFORMACE:

využívá velmi zredukované informace, k dispozici jsou pouze výsledky testů ve formě +/-

SUBJEKTIVNÍ PRVEK:

je potlačen, což je dáno vlastnostmi testu; výsledek testu je stejný bez ohledu na to, kdo test vyhodnocuje

SPRÁVNOST:

riziko chyby je vyšší než u klinické diagnózy, je nutno věnovat velkou pozornost výběru diagnostického testu, sledovat jeho vlastnosti a tím minimalizovat množství chyb.

Vlastnosti testů

Jako každé jiné měření i testy mají dvě základní vlastnosti, a to reliabilitu a validitu.

Reliabilita (přesnost, či opakovatelnost) testu

Reliabilní je takový test, který dává při opakované aplikaci stejné výsledky (za předpokladu, že se stav testovaného objektu nemění). Rozdílné výsledky při opakovaném použití testu mohou být též způsobeny:

- biologickou variabilitou (změna objektu měření),
- chybami měření, které mohou být způsobeny pozorovatelem nebo použitým postupem či přístrojem.

K měření reliability testu se používají speciální statistické metody, které srovnávají, do jaké míry se frekvence a velikost skutečně zjištěných rozdílných výsledků shodují s těmi, které by mohly vzniknout čistě náhodou. Tím je možné vyhodnotit, zda je daný test dostatečně přesný a zda můžeme jeho výsledkům důvěřovat.

Validita (správnost) testu

Validní je takový test, který měří to, co skutečně měřit chceme. Validita testu je dána jeho schopností označovat jako test pozitivní ty osoby, které sledovanou nemoc mají a jako test negativní ty osoby, které nemoc nemají.

- Před použitím se u každého (klinického či rutinního) testu se zjišťuje jeho validita, provádí se tzv. validizace (či validace) testu.
- Studie, jejichž cílem je validizace nového testu, jsou samy specifickým typem epidemiologické studie. Studie zabývající se validizací klinických diagnostických testů jsou příkladem využití epidemiologických metod pro účely klinické medicíny.

Průběh validizace testu

1. Zvolíme soubor osob (reprezentativní vzorek souboru, na kterém se bude test používat).
2. Vyšetříme všechny osoby novým testem a o každé rozhodneme, zda má výsledek testu pozitivní nebo negativní.
3. Stejný soubor vyšetříme podruhé, tentokrát metodou, která nám dává správné výsledky – tzv. zlatý standard (např. klinické či laboratorní vyšetření) a u každé osoby stanoví, zda skutečně má či nemá sledovanou nemoc.
4. Na základě výsledků tohoto dvojího testování vypočítáme míru validity nové metody, a to určením specifity, senzitivity a prediktivních hodnot výsledků testů.

Charakteristiky validity

Senzitivita

- je schopnost testu označit jako pozitivní osobu, která je skutečně nemocná,
- vyjadřuje podíl test pozitivních osob z celkového počtu nemocných (v %).

Specifita (též specificita)

- je schopnost testu označit jako negativní osobu, která je skutečně zdravá,
- udává podíl test negativních osob z celkového počtu zdravých (v %).

Východiskem pro výpočet ukazatelů validity je čtyřpolní tabulka, ve které jsou zaznamenány výsledky validizace testu.

Test	Skutečnost (stand. metoda)		Celkem
	Nemocní	Zdraví	
Pozitivní +	a	b	a + b
Negativní -	c	d	c + d
Celkem	a + c	b + d	a + b + c + d

a = správně pozitivní b = falešně pozitivní

d = správně negativní c = falešně negativní

Senzitivita = $\frac{a}{a + c} \times 100$ (v %), je tím vyšší, čím méně produkuje falešně negativních výsledků.

Specifita (specificita) = $\frac{d}{b + d} \times 100$ (v %), je tím vyšší, čím méně produkuje falešně pozitivních výsledků.

Ukazatele predikce

Ukazatele predikce jsou další ukazatele validity testu, které vypovídají o významu pozitivního či negativního výsledku testu pro testovaného jedince.

- **Prediktivní hodnota pozitivního testu** udává pravděpodobnost, že osoba označená testem jako pozitivní, je skutečně nemocná.

$$P^+ = \frac{a}{a + b} \times 100 \text{ (v \%)}$$

- **Prediktivní hodnota negativního testu** vyjadřuje pravděpodobnost, že osoba označená testem jako negativní je skutečně zdravá.

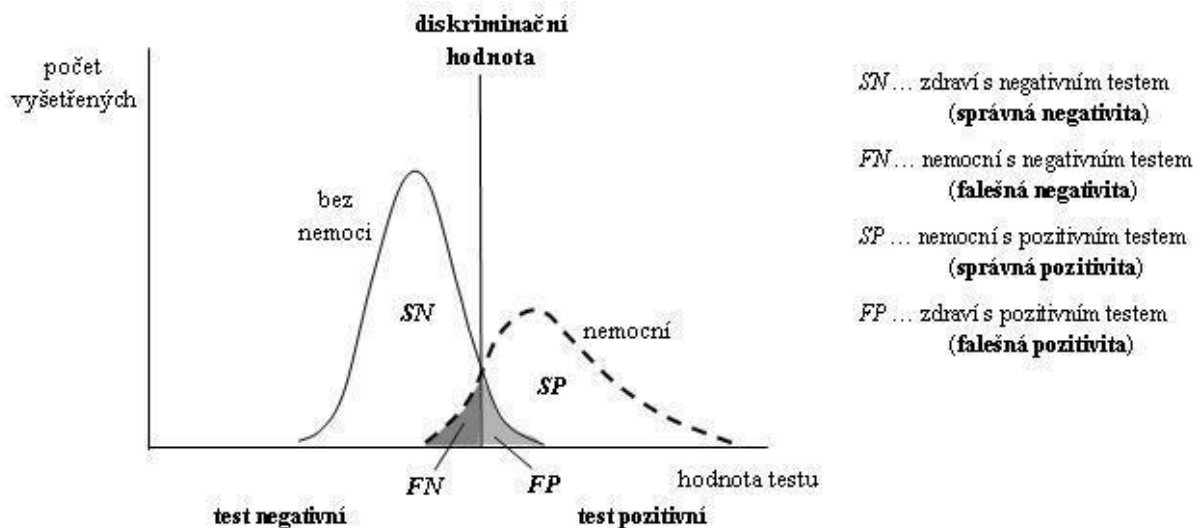
$$P^- = \frac{d}{c + d} \times 100 \text{ (v \%)}$$

Obě prediktivní hodnoty testu souvisejí:

- se senzitivitou a se specifitou testu,
- a také s prevalencí testované nemoci v populaci. Např. čím je testovaná nemoc v populaci běžnější, tím je vyšší pravděpodobnost, že osoba s pozitivním výsledkem testu je skutečně nemocná, a naopak, čím je nemoc vzácnější, tím její hodnota klesá. Proto u nemocí s raritním výskytem může i vysoce senzitivní a vysoce specifický test dosahovat jen nízkou prediktivní hodnotu pozitivního testu. Prediktivní hodnoty testu je proto vždy potřeba přepočítávat podle odhadu výskytu nemoci v populaci, u které se budou testy používat.

Diagnostická mez

- Rutinní testy nebývají ve skutečnosti ani zcela specifické, ani zcela senzitivní.
- Používáme-li pro rozlišení nemocných a zdravých hodnotu spojitého znaku, je důležité správně zvolit hranici mezi pozitivním a negativním výsledkem testu – tzv. **diagnostickou mez**.
- Stanovení diagnostické meze rozhoduje o zastoupení falešně pozitivních a falešně negativních výsledků testu



- K přesnému výpočtu diskriminační hodnoty, kterou bude vedena diagnostická mez, slouží tzv. ROC křivka.
- Volbu diskriminační hodnoty lze zvolit podle potřeb studie:
 - např. tak, aby test dosahoval co nejvyšší celkovou správnost (*accuracy*), tedy nejvyšší možný podíl správně pozitivních a správně negativních výsledků,
 - nebo podle toho, zda potřebuji test spíše více senzitivní nebo spíše více specifický.

Screening

Rutinní testy se používají nejenom pro potřeby epidemiologických studií, ale lze je využít také v oblasti tzv. **sekundární prevence**.

Prevence je obecně chápána jako významný nástroj moderní medicíny, který má přispívat k trvale udržitelnému rozvoji lidstva a života. Její podstatou je představa, že aktivním ovlivňováním rizikových faktorů je možné snížit výskyt nemocí. Původní význam slova prevence, tedy předcházení vzniku onemocnění, byl postupem času významně rozšířen. Dnes již prevence pokrývá všechna stadia přirozeného vývoje nemoci. Pro odlišení prevence v těchto jednotlivých stádiích používáme termíny primární, sekundární, terciární a kvartérní prevence:

- V **primární prevenci** jde o to zabránit vzniku onemocnění (nebo alespoň oddálit jeho vznik) odstraněním již vzniklých rizikových faktorů. Týká se celé populace nebo skupin vystavených zvýšenému riziku, ovšem ještě bez prokazatelné formy nemoci. Orientuje se zejména na vytváření optimálních životních podmínek (oblast sociálních determinant zdraví, dále opatření týkající se správné stravy, přiměřené tělesné aktivity, relaxace a také boj proti kouření a závislostem na jiných drogách).
- Podstatou **sekundární prevence** je včasná diagnostika, která vede k zabránění progresi nemoci nebo k vyléčení asymptomatického nebo časného stádia vývoje nemoci. Týká se tedy pacientů ve stadiu nejlehčí klinické manifestace onemocnění. Pro včasné rozpoznání onemocnění se typicky využívají screeningové programy a preventivní prohlídky.
- **Terciární prevence** se soustřeďuje na navrácení zdraví, pokud již onemocnění propuklo, prostřednictvím kvalitní léčby onemocnění a moderních ošetrovatelských postupů. Do terciární prevence se řadí screening komplikací u rizikových pacientů, rehabilitace přispívající k brzkému návratu nemocných do běžného života, či nácvik soběstačnosti u tělesně handicapovaných.
- **Kvartérní prevencí** se rozumí prevence zbytečného vyšetřování a nadměrného léčení, které mohou ohrozit bezpečí pacienta a současně zbytečně vyčerpat zdroje na léčbu potřebných pacientů. Jedná se zejména o identifikaci zbytných invazivních vyšetření a terapeutických metod, a naopak doporučení eticky přijatelných postupů.

Sekundární prevence a screening

Jedním z cílů sekundární prevence je časná diagnóza nemoci, umožňující poskytnout včasnou léčbu, která vede k lepšímu zvládnutí nemoci, než kdyby k jejímu zjištění došlo později. K časnému odhalení nemocí v populaci se používají screeningové programy.

Screening je předem naplánované a zajištěné šetření, jehož smyslem je vyhledávání vysoce rizikových nebo latentně nemocných osob v populaci zdánlivě zdravých (asymptomatických) lidí. Vyhledávání se provádí jednoduchým, tzv. screeningovým testem, s následným klinickým vyšetřením a léčbou vyhledaných nemocných:

- Screening je nejefektivnější, pokud má podobu organizovaného, dlouhodobého, systematického, populačně orientovaného programu.
- Screeningový test sám o sobě nediagnostikuje nemoc, pouze rozděluje testované osoby na ty, kterým vyšel test pozitivní a kterým negativní.
- Protože screeningové testy produkují část falešně pozitivních výsledků, je nutné následné dovyšetření všech na test pozitivních osob pomocí dalších a přesnějších laboratorních nebo klinických metod.
- Osobám, u kterých je nemoc potvrzena, je poskytnuta včasná účinná léčba.
- Test produkuje také falešně negativní výsledky, je třeba počítat s tím, že nejsou odhaleni všichni nemocní.

Senzitivita a specifita ve screeningu

Ani screeningové testy nebývají zcela senzitivní a zcela specifické a má zde významnou roli rozhodnutí, kudy se bude vést diagnostická mez. Je především nezbytné pečlivě zvažovat, která chyba testu (falešně pozitivní či falešně negativní výsledky) je v dané situaci závažnější a tomu pak přizpůsobit stanovení diagnostické meze.

Použití vysoce senzitivního testu

- Použití vysoce senzitivního testu je klíčové, když nerozpoznání nemoci může mít vážné následky, například v případě dárců krve. Pro dosažení vyšší senzitivity nastavujeme diagnostickou mez testu na nižší úroveň. To znamená, že tolerujeme vyšší počet falešně pozitivních výsledků u zdravých jedinců. Avšak tato chyba je snadno odstranitelná pomocí následného podrobného klinického vyšetření.
- Při časném stádiu diagnostiky, kdy je třeba vyloučit více možných nemocí jako nepravděpodobných, je nejužitečnější, když je výsledek vysoce senzitivního testu negativní. V takovém případě je pravděpodobnost, že je člověk nemocný, velmi malá (jelikož je malá pravděpodobnost falešně negativního výsledku).

Použití vysoce specifického testu

- Když jiné okolnosti ukazují na přítomnost testované nemoci, je pro potvrzení nemoci vhodnější vysoce specifický test, protože jen málokdy dává pozitivní výsledky při nepřítomnosti nemoci
- Pokud by falešně pozitivní výsledky mohly přinášet lidem velkou psychickou zátěž z důvodu strachu z nemoci nebo z následného vyšetření.
- Pokud je nežádoucí vyšší počet falešně negativních výsledků, protože následné vyšetření, které podstupují všichni test pozitivní, je příliš nákladné anebo jde o invazivní vyšetření s vyšší rizikem poškození zdraví vyšetřované osoby.

Screeningový program

Pro zavedení organizovaného plošného screeningového programu v populaci musí být splněno několik základních podmínek. Musíme mít:

- vhodné onemocnění,
- vhodný test,
- vyhodnocení screeningového programu z hlediska jeho proveditelnosti a očekávané účinnosti a efektivity.

Ne každou nemoc je možné a vhodné vyhledávat screeningem. **O screeningovém programu lze uvažovat u nemocí, které mají:**

- častý výskyt (a tím samozřejmě i smysluplný záchyt nemocných),
- závažné následky (z hlediska jedince či celé populace),
- účinnou terapii (u níž je vědecky prokázáno, že čím dříve je zahájena, tím lepších výsledků se dosahuje).

Pro zvažovanou nemoc musí být k dispozici také vhodný screeningový test. **Podle WHO je pro plošné použití vhodná taková vyšetřovací metoda, která je:**

- **Bezpečná**, to znamená bez rizika či s pouze malým, zanedbatelným rizikem poškození zdraví u vyšetřovaných osob.
- **Jednoduchá**, vhodná pro opakované vyšetřování velkých populací.
- **Přijatelná** pro účastníky screeningů (finanční náklady, časová náročnost, přijatelnost z hlediska sociálně kulturního).
- **Reliabilní**, tj. přesná, správně provedená a spolehlivá.
- **Validní**, tzn. že má mít vysokou senzitivitu, specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu.

- **Levná**, aby nehrozilo přerušení již spuštěného screeningového programu z finančních důvodů.

Při **odhadování účinnosti a efektivity screeningu** v pilotních studiích, ale i při zpětném vyhodnocování už probíhajících programů, je třeba brát v úvahu, že při určování **medicínské účinnosti** (vyjádřené zpomalením průběhu nemoci, snížením výskytu závažných forem onemocnění, vyléčením, oddálením smrti atd.) může docházet k různým zkreslením, mezi které patří např.:

- Tzv. **lead-time bias**, který souvisí s posuzováním účinnosti screeningu na základě prodloužení doby přežití (tj. doby od stanovení diagnózy do smrti pacienta). Díky screeningu může docházet u nemocných k časnější diagnóze v rámci poměrně dlouhého latentního stádia, která takto definovanou dobu přežití samozřejmě prodlouží, i bez toho, aby došlo ke skutečnému celkovému prodloužení života. Toto zkreslení nadhodnocuje účinnost screeningu.
- **Účast lidí** spadajících do cílové populace se často v pilotních studiích nadhodnocuje a neodpovídá pak reálné účasti cílové populace ve screeningové programu. Tím se snižuje účinnost i ekonomická výhodnost celého programu.
- **Self-selection** znamená, že se screeningových programů účastní častěji osoby „zdravotně uvědomělé“, které se o své zdraví více starají a je u nich, v rámci cílové populace pro daný screeningový program, menší pravděpodobnost mít sledovanou nemoc. Vede to k menší výtěžnosti screeningu.
- **Length bias** se vztahuje ke skutečnosti, že rychle progredující nemoci mají menší záchyt (při stejných časových intervalech mezi opakováním testu) jako nemoci s dlouhým latentním stadiem, což může vést k podhodnocení výskytu i významu screeningu u těchto onemocnění.

Screeningové programy v ČR

V ČR máme tři **onkologické screeningové programy** zaměřené na časný záchyt:

- **Karcinomu prsu**

Zhoubné nádory prsu jsou v ČR závažným zdravotním problémem. V současnosti je u nás ročně diagnostikováno přibližně 7200 nových případů této nemoci a kolem 1600 žen na ni zemře. Bylo prokázáno, že pravidelným screeningem založeným na mamografickém vyšetření lze zjistit většinu nádorů v raných stádiích, kdy jsou relativně dobře léčitelné, čímž lze snížit úmrtnost až o třetinu.

Screeningové mamografické vyšetření se provádí jednou za dva roky a je určeno všem ženám od 45 let až do konce života.

- **Karcinomu děložního čípku**

Pro jeho vyhledávání se využívá tzv. cervikální screening, jehož podstatou laboratorní cytologické vyšetření stěru z děložního čípku, který je proveden během preventivní gynekologické prohlídky. Cílem vyšetření stěru je odhalení přednádorových změn nebo časných stadií zhoubného nádoru děložního čípku. V České republice je ročně nově diagnostikováno asi 800 případů rakoviny děložního čípku a více než 300 žen na toto onemocnění ročně umírá.

Vyšetření v rámci cervikálního screeningu se provádí jednou ročně a je určeno všem ženám od 25 let do konce života.

- **Kolorektálního karcinomu**

Rakovina tlustého střeva a konečníku je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz ve všech vyspělých státech. Incidence tohoto onemocnění v ČR je přibližně 7700 případů za rok a každý rok na tuto nemoc umírá okolo 3400 lidí. Cílovou populací screeningového programu jsou muži a ženy od 50 let. Jako screeningová metoda se používá test na skryté krvácení ve stolici (do 54 let každý rok, od 55 let jednou za dva roky), nebo screeningová kolonoskopie, která se pak provádí jednou za 10 let.

Významný je také **novorozenecký screening**, tj. plošné testování všech novorozenců zaměřené na současné vyhledávání 18 nemocí testy z tzv. suché kapky krve. Samy o sobě mají jednotlivé vyhledávané nemoci nízký výskyt, při skupinovém vyhledávání se ale celkově zvyšuje. Pravděpodobnost záchytu jednoho ze sledovaných onemocnění je i tak relativně malá, a to 1:1150. Ze zdravotního i ekonomického hlediska se však, zejm. díky dostupnosti cílové populace a relativně nízkých nákladů (ve srovnání s léčbou později odhalených nemocí a jejich komplikací) je tento screeningový program velmi přínosný.