

Epidemiologie

4.seminář

Diagnostické testy



PREVENCE (zabránění vzniku nemoci)

- Primární prevence – cílem je zabránit vzniku nemoci → **pokles incidence**
 - Sekundární prevence – záchyt existujícího onem. v časném, asymptomatickém stadiu + léčba → **pokles mortality**
 - Terciární prevence – zabránit vzniku komplikací a následků nemoci
-

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

- **screening** – předem naplánovaná, rozsáhlá akce, sloužící k *hromadnému vyhledávání* rizikových nebo nemocných osob v populaci zdánlivě zdravých pomocí **diagnostického(screeningového) testu**
 - dg. test rozdělí vyšetřovanou populaci na osoby ***pravděpodobně nemocné*** (pozit. test) a osoby ***pravděpodobně zdravé*** (negat. test)
-

Kdy se screening používá? (WHO)

- ❑ Vyhledávané onemocnění závažné
- ❑ Onemocnění relativně časté
- ❑ Existence účinná terapie, jejíž zavedení vede k poklesu nemocnosti či úmrtnosti

Vyjimky - *kriteria nemusí být splněna* vždy –
př.- **fenylketonurie**

Vše splňuje – hypertenzní choroba

Kriteria screeningové metody (WHO)

- ❑ Bezpečná, s malým či žádným rizikem
 - ❑ Jednoduchá, vhodná pro vyšetření velkých populací
 - ❑ Přijatelná pro testované osoby (finance, čas, sociálně - kulturní aspekt)
 - ❑ Přesná, spolehlivá
 - ❑ **Vysoká senzitivita, specificita a pozitivní prediktivní hodnota**
 - ❑ Levná
 - ❑ Opakovatelnost
-

Diagnóza v epidemiologii

Diagnóza – jednoznačné přijetí nebo zamítnutí rozhodnutí o každé osobě vyšetřovaného souboru, zda se vyznačuje přítomností studované nemoci.

→ opírá se o **rutinní testy**

Diagnóza v epidemiologii

Klinická diagnóza

U koho: sami navštíví lékaře →
zkreslený obraz nemoci

Předmět zájmu: pacient -individuum

Cíl: stanovit klin.dg a vyléčení
pacienta

Informace: velký počet info (osobní,
rodinná anamnéza, klinická a
laboratorní vyšetření)

Stanovení dg. na základě: EBM,
teoretické znalosti + osobní
zkušenosti (subj. prvek)

Správnost: dána:

- a) množstvím objektivních dat
- b) využíváním subjektivních
zkušeností (intuice)

Epidemiologická diagnóza

U koho: různě def.a rozsáhlé
populace → skutečný obraz nemoci

Předmět zájmu: populační zdraví,
frekvence a distribuce nemoci v
populaci, závažnost,
determinanty

Cíl: prevence nemoci, ochrana
zdraví velkých skupin lidí,

Informace: zredukované info,
pouze výsledky testů +/-

Subjektivní prvek: výrazně
potlačen; nemoc a diagnóza
jasně definovány

Správnost: riziko chyby vyšší než u
klinické diagnózy

Epidemiologická dg. (ED)

ED = stavební kámen populačního výzkumu

□ **RIZIKO CHYBY u ED větší** než u KD,

proto důležitý: **výběru** dg. testu,
znalost **vlastností** dg. testu →
optimální metoda

Požadavky na vlastnosti testu

- ❑ **1. Opakovatelnost** – schopnost testu dávat tytéž výsledky při opakovaných měřeních stejných osob za stejných podmínek (až 100%)
 - ❑ **2. Jednoduchost** (test nenáročný z hlediska časového i finančního, snadno proveditelný, rychle vyhodnotitelný)
 - ❑ **3. Validita (správnost)** – shoda výsledku vyšetření se skutečností (schopnost metody měřit skutečně to, co chceme měřit).
-

VALIDITA dg. testu

- mírou validity je stupeň shody se skutečným stavem
 - základní ukazatele validity dg. testu:
 - **senzitivita** (citlivost) Se
 - **specificita** (specifita) Sp
 - **ukazatele predikce** $PV+$, $PV-$
-

Kroky pro měření validity

Před zavedením nového testu do praxe:

1. Zvolíme **soubor osob**
 2. Vyšetříme **novým testem** (*pozitivní x negativní*)
 3. Vyšetříme **standardní metodou** (klinické, laboratorní vyšetření), která dává správné výsledky (*zdraví x nemocní*)
 4. Validitu nové metody určíme vypočítáním **senzitivity** a **specificity**
- o *Dokonalé správné dg. metody neexistují!*
-

Možné výsledky testu u zdravých a nemocných osob

(vztah mezi výsledkem testu a přesnou dg.)

Test	Skutečnost (standardní metoda)		Celkem
	nemocní	zdraví	
pozitivní	a souhlas.poz.	b falešně poz.	a+b
negativní	c falešně neg.	d souhlas.neg.	c+d
celkem	a+c	b+d	a+b+c+d

Charakteristiky validity

SENZITIVITA (senzitivnost, citlivost)- **Se**

= schopnost testu dávat pozitivní odpověď, když testovaná osoba je skutečně nemocná

Senzitivita = (nemocné osoby s pozitivním testem / počet všech nemocných v souboru) * 100 = $[a/(a+c)]*100$

SPECIFITA (specifičnost)- **Sp**

= schopnost testu dávat negativní odpověď, jestliže testovaná osoba nevykazuje příslušnou nemoc (je zdravá)

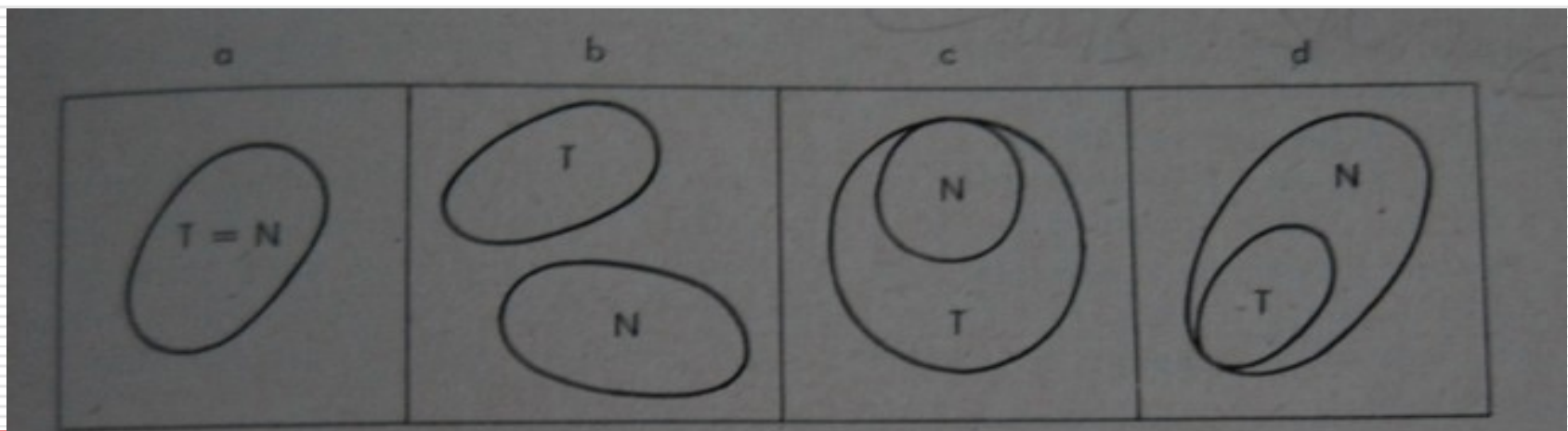
Specifita = (osoby bez nemoci s negativním testem / počet všech bez nemoci v souboru) * 100 = $[d/(b+d)]*100$

S poklesem falešně negat. odpovědí se zvyšuje senzitivita, s poklesem falešně pozitivních odpovědí se zvyšuje specificita !

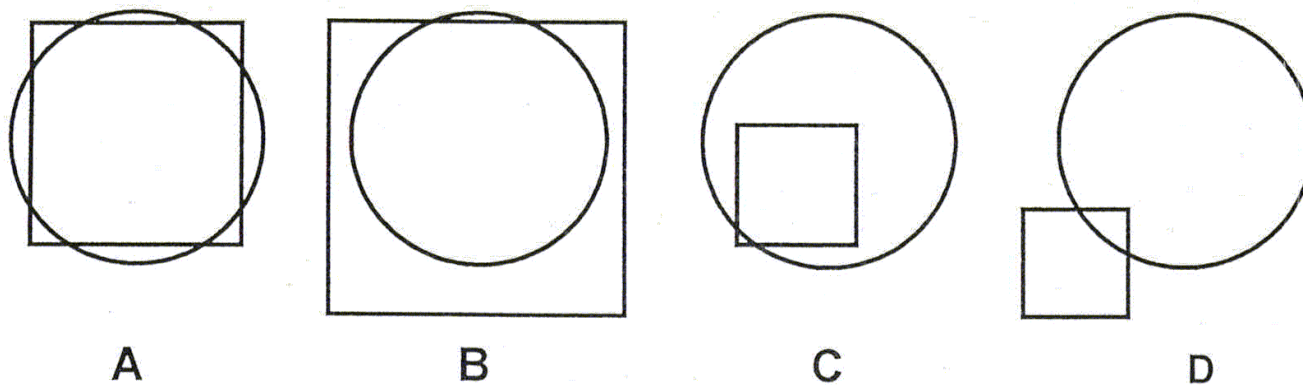
Pozor - chyba ve skriptech str. 37!!!

Senzitivita/specifita

- a) test je naprosto citlivý a naprosto specifický. Jediným vyšetřením rozdělí populaci na nemocné a zdravé – prakticky nereálné.
- b) test je absolutně necitlivý a nespecifický
- c) test je naprosto citlivý a málo specifický. Každý nemocný je na test pozitivní, avšak není tomu naopak: někteří pozitivní jsou zdraví. Testem „vychytáme“ všechny nemocné, přestože bude s nimi spousta falešně pozitivních. Druhý test užijeme s vysokou specifíčností.
- d) test je naprosto specifický a málo citlivý. Každý pozitivní je nemocný, ale není tomu naopak: někteří nemocní nejsou na test pozitivní.



Graf 32. Krajní typy diagnostických testů. N = osoby s nemocí, T = osoby na test pozitivní.



osoby označené testem jako pozitivní



osoby ve skutečnosti nemocné

Základní typy diagnostických testů:

- A) test s vysokou senzitivitou a specificitou
- B) test s vysokou senzitivitou a malou specificitou
- C) test s malou senzitivitou a vysokou specificitou
- D) test s malou senzitivitou a malou specificitou.

Kompromis mezi senzitivitou a specificitou

- **Ideální testy** absolutně specifické a absolutně senzitivní v praxi **neexistují!**
 - Nutný kompromis – co je daných okolností závažnější :
 - falešná pozitivita
 - falešná negativita
-

Hemokult (test na okultní krvácení ve stolici)

- Vysoká specificita (cca 100%) → málo falešně pozit. výsledků, málo zbytečných kolonoskopií
 - Nízká senzitivita (cca 30%) → hodně falešně negat. výsledků, proto řada nemocných jedinců unikne nepoznána
 - Ale HK vhodný pro skríninkové programy
pro vysokou specificitu a cenovou nenáročnost !!!
 - Imunochemické testy vyšší citlivost, ale menší specifitu, mnoho faleš. poz. výsledků, mnoho kolonoskopií + vyšší cena → ekonomicky nevýhodné
-

Ukazatelé predikce

Se a a Sp popisují vlastnosti testu, neříkají nic o tom, zda pacient má či nemá určitou nemoc v závislosti na pozit. či negativitě testu

- Odpovídají na otázku, jaká je **pravděpodobnost**, že pacient s pozit. (resp. negat.) výsledkem testu má (nemá) danou nemoc
 - **PV+** pozitivní prediktivní hodnota testu
 $a / (a+b) \cdot 100$ (%)
= pravděpodobnost nemoci u pacienta s pozit. testem
 - **PV-** negativní prediktivní hodnota testu
 $d / (c+d) \cdot 100$ (%)
= pravděpodobnost, že pacient s negat. testem nemá nemoc
-

Faktory ovlivňující prediktivní hodnoty

- Senzitivita
- Specificita
- **Prevalence nemoci** ve vyšetřované populaci

(čím nižší je prevalence nemoci, tím nižší prediktivní hodnota pozit. testu)

Prevalence nemoci $\rightarrow 0$: PV+ $\rightarrow 0\%$

Prevalence nemoci $\rightarrow 100\%$: PV+ $\rightarrow 100\%$

Ukazatelé predikce - příklady

- pozit. **mamografie** - ↑PV+ ženy s
nálezem
- ↓PV+ ženy subj.
bpn
 - pozit. **ELISA** - ↓ PV+ (1%) dárci krve
↑ PV+ (50%) gayové
-

Vliv prevalence na PV+ dg. testu

Test prost. kysel \acute{e} fosfat \acute{a} zy - Ca prostaty

- Všeobecn \acute{a} populace - P 35 /100 tis.
PV+ 0,4%
 - Muži nad 75 let - P 500/100 tis.
PV+ 5,6%
 - Muži s obj. nálezem – P 50 000/100
tis.
PV+ 93,0%
-

Diagnostická mez (hraniční hodnoty)

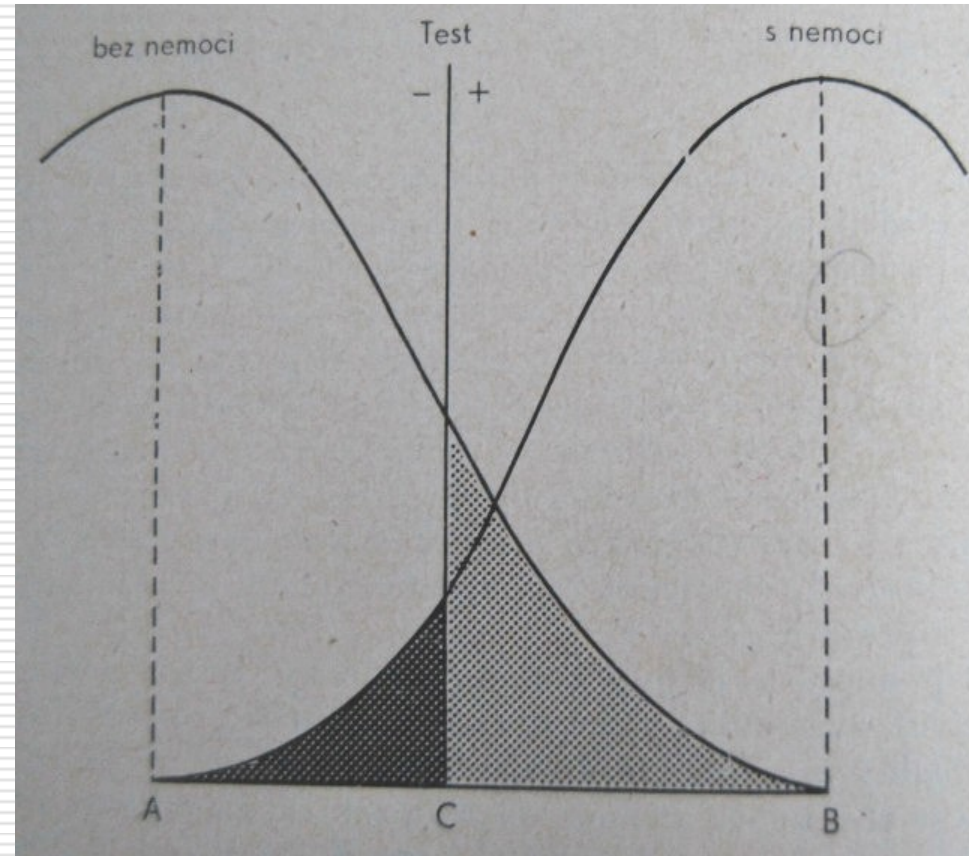
- test není ani zcela specifický, ani senzitivní → některé zdravé osoby jsou na test pozitivní a naopak, někteří nemocní reagují negativně (zejména u spojitých znaků – chol, Hg, glykemie...)
 - záleží na určení hraniční hodnoty mezi pozitivním a negativním výsledkem – **tzv. diagnostická mez**
 - její stanovení rozhoduje o **zastoupení falešně pozitivních a falešně negativních výsledků testu**
-

Diagnostická mez (hraniční hodnoty)

Zvolíme-li kritickou hodnotu **A** – podíl falešně negativních bude nulový, avšak podíl falešně pozitivních bude v nežádoucí míře vysoký.

Zvolíme-li kritickou hodnotu **B**, bude tomu přesně naopak.

Nejlépe učiníme, zvolíme-li nějakou hodnotu uprostřed, například **C**.



Diagnostická mez

- Každá změna kriterií , kt. znamená **posunutí hranice** pro odlišení zdravých a nemocných → **změna hodnot obou ukazatelů**: zvýší-li se hodnota jednoho ukazatele, nutně se sníží hodnota druhého ukazatele →

↑ Se. → ↓ Sp. a naopak !!!

(mění se i podíl zastoupení falešně pozit. a negat. odpovědí).

Rozhodnutí kam položím dg. mez záleží na mnoha okolnostech , je věcí volby.

Příklad (1)

Vypočítejte změnu senzitivity a specifity při změně diagnostické hranice pro alternativní rozlišení anemie (+/-) od normálního stavu z 10g na 12g hemoglobinu na 100ml krve.

10 g

	Nemocní	Zdraví	celkem
Pozitivní	15	2	17
Negativní	5	78	83
celkem	20	80	100

12 g

	Nemocní	Zdraví	celkem
Pozitivní	19	10	29
Negativní	1	70	71
celkem	20	80	100

Řešení příkladu 1

$$Se = [a/(a + c)] \times 100 [\%]$$

$$Sp = [d/(b + d)] \times 100 [\%]$$

$$P+ = [a/(a + b)] \times 100 [\%]$$

$$P- = [d/(c + d)] \times 100 [\%]$$

$$Se (10) = 15/20 \times 100 = 75\%$$

$$Sp (10) = 78/80 \times 100 = 98\%$$

$$P+ (10) = 15/17 \times 100 = 88,2\%$$

$$P- (10) = 78/83 \times 100 = 94\%$$

$$Se (12) = 19/20 \times 100 = 95\%$$

$$Sp (12) = 70/80 \times 100 = 88\%$$

$$P+ (12) = 19/29 \times 100 = 65,5\%$$

$$P- (12) = 70/71 \times 100 = 98,6\%$$

Příklad
Vypočítejte změnu senzitivity a specifity při změně diagnostické hranice pro alternativní rozlišení anemie (+/-) od normálního stavu z 10 g na 12 g hemoglobinu na 100ml krve.

		10g ANEMIE			12g ANEMIE		
		+	-		+	-	
TEST	+	15	2	17	19	10	29
	-	5	78	83	1	70	71
		20	80	100	20	80	100

SENZITIVITA:

$$\frac{15}{20} \cdot 100 = \underline{75\%} \qquad \frac{19}{20} \cdot 100 = \underline{95\%}$$

SPECIFITA:

$$\frac{78}{80} \cdot 100 = \underline{98\%} \qquad \frac{70}{80} \cdot 100 = \underline{88\%}$$

PREDIKTIVNÍ HODNOTA:

$$P^+ = \frac{15}{17} \cdot 100 = \underline{88,2\%} \qquad P^+ = \frac{19}{29} \cdot 100 = \underline{65,5\%}$$
$$P^- = \frac{78}{83} \cdot 100 = \underline{94,0\%} \qquad P^- = \frac{70}{71} \cdot 100 = \underline{98,6\%}$$

Příklad 2 (1,2,3a,b,c)

1. Diagnostickým testem bylo vyšetřeno 1000 osob z populace, kde se hledaná nemoc vyskytuje v 15%. Test byl pozitivní celkem u 305 osob. Tyto osoby byly pozvány do nemocnice a klinicky vyšetřeny. Ze 305 test-pozitivních osob byla nemoc prokázána podrobným klinickým vyšetřením u 135 osob. Sestavte tabulku a vypočítejte sensitivitu a specifitu.
2. Sensitivita testu je 80%, specifita je 70%. Vypočítejte, u kolika osob můžeme očekávat pozitivitu testu, vyskytuje-li se nemoc v populaci u 5% osob a vyšetříme-li 10000 osob.
3. V populaci 1000 osob se nemoc vyskytuje ve 20%. Sensitivita diagnostického testu je 80%, specifita je rovněž 80%. Předpokládané náklady na jednu osobu jsou:

- provedení testu	1Kč
- klinické vyšetření	100Kč
- léčba nemoci v časném stádiu /nemoc byla zjištěna testem/	300Kč
- léčba nemoci v pozdním stádiu /pacient se sám dostavil do nemocnice/	1000Kč

Odpovězte na tyto otázky:

- a) Jaké budou celkové náklady, když test nepoužijeme?
 - b) Jaké budou celkové náklady, když test použijeme?
 - c) Jaké budou celkové náklady, budeme-li věnovat uvedené populaci maximální pozornost /všechny klinicky vyšetříme/?
-

Řešení příkladu 1 a 2 (tab. 1 – př. 1, tab. 2 – př. 2)

	Nemocní	Zdraví	Celkem
Pozitivní	135	170	305
Negativní	15	680	695
Celkem	150 (15%)	850	1000

	Nemocní	Zdraví	Celkem
Pozitivní	400	2850	3250
Negativní	100	6650	6750
Celkem	500 (5%)	9500	10000

Řešení příkladu 3

(tab. 3 – př. 3)

	Nemocní	Zdraví	Celkem
Pozitivní	160	160	320
Negativní	40	640	680
Celkem	200 (20%)	800	1000

Řešení příkladu 3 (odpovědi k př. 3)

Odpovědi na otázky:

a) $220\ 000 = (200 \times 100) + (200 \times 1000)$

b) $125\ 000 = (1000 \times 1) + (320 \times 100) + (160 \times 300) + (40 \times 100) + (40 \times 1000)$

c) $160\ 000 = (1000 \times 100) + (200 \times 300)$

Ekonomicky nejvýhodnější je test použít !!!

Příklad – test na HIV protilátky

Komerční ELISA testy s vysokou senzitivitou se staly všeobecně dostupné r. 1985 a krevní banky v Evropě i USA je začaly používat k testování krve dárců. Validita ELISA testu byla vyhodnocena při použití referenční „immunoblot metody“:

Elisa	Nosič HIV ano	Nosič HIV ne
Pozit.	1	65
Neg.	0	4934

- U jakého podílu dárců krve s poz. výsledkem testu bylo HIV nosičství potvrzeno referenční metodou?
- Jak se tento ukazatel jmenuje?
- Sdělili byste dárcům krve pozitivní výsledek ELISA testu?

Řešení

Ukazatel: Prediktivní hodnota pozit. výsledku testu : PV+

$$\mathbf{PV+} = a/(a+b) = 1/(1+65) = \\ = 1/66 \times 100 = \mathbf{1,5\%}$$

Interpretace: Je pouze 1,5% pst , že osoby s pozit. Elisa testem jsou HIV pozit.

Vztah ukazatelů predikce a prevalence nemoci ve sledovaném souboru: dárci krve – nízká prevalence HIV positivity, narkomani, homosexuálové – vyšší prev. HIV
