

Epidemiologie , 4. seminář

SCREENING

DIAGNOSTICKÉ TESTY v epidemiologii



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 a screening

- jeden z nejužívanějších sekundárně-preventivních postupů
- hromadné vyhledávání nemocných nebo rizikových osob pomocí jednoduchých metod (testů +/-) v populaci osob zdánlivě zdravých
- testy prováděny spíše u zdravých než u nemocných lidí (x běžná lékařská praxe)
- test rozdělí vyšetřovanou populaci na osoby pravděpodobně nemocné (pozit. test) a pravděpodobně zdravé (negat.test)
- všechny osoby s pozitivním testem jsou podrobeny vysoce přesnému klinickému testu, který odliší falešně pozitivní od skutečně nemocných
- falešně pozitivní si oddechnou, nemocní se začnou léčit

Podmínky pro použití screeningu (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

Požadavky WHO na vyšetřovací metodu

- 1. bezpečná** a bez rizika či s pouze malým, zanedbatelným rizikem pro vyšetřované osoby.
 - 2. jednoduchá**, vhodná pro vyšetřování velkých populací.
 - 3. přijatelná** (finanční náklady, časová náročnost, přijatelnost z hlediska sociálně kulturního).
 - 4. reliabilní** - přesná, správně provedená a spolehlivá.
 - 5. validní** - má mít vysokou senzitivitu, specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu.
 - 6. levná**, aby nehrozilo přerušení započatého vyšetřování.
-

Screeningové programy v ČR

- Prenatální testy (UTZ, biochemie) na VVV
 - Novorozenecký screening
 - z tzv. suché kapky krve (endokrinní onemocnění , dědičné poruchy metabolismu, cystická fibróza)
 - UTZ kyčlí
 - Cytologie - ca děložního hrdla
 - Mamografie - ca prsu
 - Test okultního krvácení ve stolici - ca kolorekta
-

Národní programy screeningu zhoubných nádorů v ČR – stav v roce 2009

Program	Cílová populace	Screeningová metoda
Screening karcinomu prsu	ženy od 45 do 69 let	mamografické vyšetření jednou za dva roky
Screening kolorektálního karcinomu	muži a ženy od 50 let	50-54 let věku – test na okultní krvácení jednou ročně
		od 55 let věku – test na okultní krvácení jednou za dva roky NEBO primární screeningová kolonoskopie jednou za 10 let
Screening karcinomu děložního hrdla	ženy od 15 let; je plánováno zvaní žen ve věku 25 – 60 let	cytologické vyšetření stěru z děložního hrdla jednou ročně

DIAGNOSTICKÉ TESTY V EPIDEMIOLOGII

Diagnóza v populačních šetřeních

- ❑ Musíme **rozhodnout o každé osobě** v souboru, zda se vyznačuje přítomností sledované nemoci či nikoli.
 - ❑ Toto rozhodování probíhá **v krátkém čase u velkého počtu lidí**, proto musí být diagnostický proces co nejjednodušší.
 - ❑ Používají se **rutinní diagnostické testy**, kterými zjišťujeme přítomnost jednoho nebo několika málo znaků typických pro zvolenou nemoc.
-

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

Vlastnosti diagnostických testů

- ❑ **reliabilita** (opakovatelnost, přesnost)
- ❑ **validita** (správnost)

Jde o obecné vlastnosti jakýchkoli testů, resp. jakéhokoliv měření v nejširším smyslu.

V medicíně tyto vlastnosti sledujeme u testů používaných jak pro epidemiologickou, tak pro klinickou diagnózu.

Vlastnosti diagnostických testů

Přesnost, (spolehlivost) testu (reliabilita)

□ **Reliabilní test** je takový test, který nám při opakované aplikaci dává shodné výsledky, pokud se ovšem stav pozorovaného objektu nezměnil.

Správnost testu (validita)

□ **Validní test** je takový test, který měří skutečně to, co jsme zamýšleli 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** $PV+$, $PV-$
-

Vlastnosti diagnostických testů

MĚŘENÍ RELIABILITY

Příčiny rozdílných výsledků při opakovaném měření

- biologická variabilita (změna objektu měření)
- chyby měření
 - pozorovatel(é)
 - přístroj, metoda

Měření opakovatelnosti testu

- speciální metody, které berou v úvahu frekvenci rozdílných výsledků, které mohou být výsledkem pouhé náhody
-

Vlastnosti diagnostických testů

MĚŘENÍ VALIDITY TESTU

- validitu testu musíme znát dříve, než začneme test využívat v praxi

- kroky pro měření validity:

1. zvolíme soubor osob

2. vyšetříme novým testem (pozitivní - negativní)

3. vyšetříme standardní metodou (např. klinické nebo labor.vyšetření), která dává správné výsledky (zdraví - nemocní)

4. míru validity nové metody určíme vypočítáním

specificity a senzitivity

Vlastnosti diagnostických testů

CHARAKTERISTIKY VALIDITY

□ **Senzitivita** (citlivost) je schopnost vyšetřovací metody označit jako pozitivní osobu, která je skutečně nemocná.

□ **Specifita** (specificita) je schopnost označit jako negativní osobu, která je skutečně zdravá.

POZOR na chybu ve skriptech- str. 37!!!

Vlastnosti diagnostických testů

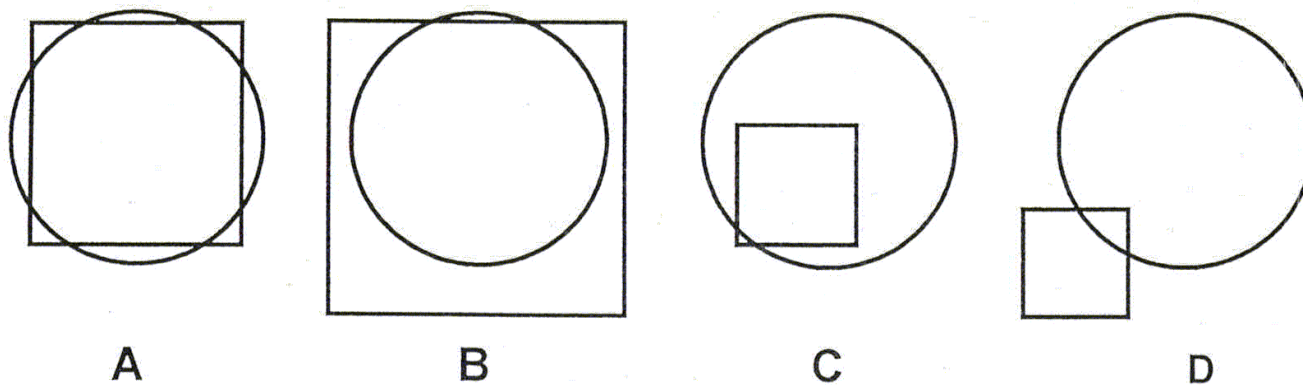
Test	Skutečnost (stand. metoda)		Celkem
	Nemocní	Zdraví	
Pozitivní +	a	b	a + b
Negativní -	c	d	c + d
Celkem	a + c	b + d	a + b + c + d

b = falešně pozitivní

c = falešně negativní

$$\text{Senzitivita} = \frac{\mathbf{a}}{\mathbf{a + c}} \times 100 (\%)$$

$$\text{Specifita (specifická)} = \frac{\mathbf{d}}{\mathbf{b + d}} \times 100 (\%)$$



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.

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
-

Vlastnosti diagnostických testů

Ukazatele predikce

vypovídají o významu pozitivního či negativního výsledku testu pro jedince.

Predikce pozitivního testu $P^+ = \frac{a}{a+b} \times 100 (\%)$

- pravděpodobnost, že osoba označená testem jako pozitivní, je skutečně nemocná

Predikce negativního testu $P^- = \frac{d}{c+d} \times 100 (\%)$

- pravděpodobnost, že osoba označená testem jako negativní je skutečně zdravá

Faktory ovlivňující prediktivní hodnoty

- Senzitivita
- Specificita
- **Prevalence nemoci** ve vyšetřované populaci
 - *čím nižší je prevalence nemoci, tím nižší je pst (prediktivní hodnota pozit. testu), že osoba na test pozit. nemoc má*
 - *čím je prevalence nemoci v populaci vyšší, tím je vyšší pravděpodobnost, že osoba s pozitivním výsledkem testu je skutečně nemocná.*

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
-

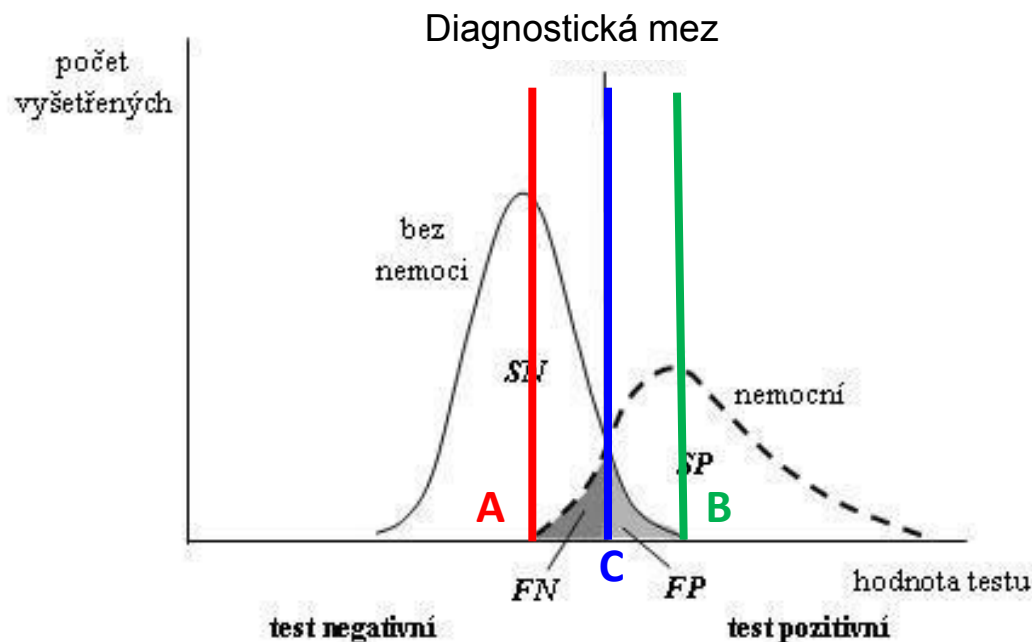
Kompromis mezi senzitivitou a specificitou

- **Ideální testy** absolutně specifické a absolutně senzitivní v praxi **neexistují!**
 - S poklesem falešně negat. odpovědí se zvyšuje senzitivita, s poklesem falešně pozitivních odpovědí se zvyšuje specificita !
 - Nutný kompromis – co je daných okolností závažnější :
 - falešná pozitivita
 - falešná negativita
-

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



- Stanovení diagnostické meze rozhoduje o zastoupení falešně pozitivních a falešně negativních výsledků testu
- A** ... nulový podíl falešně negativních, velmi vysoký podíl falešně pozitivních
- B** ... nulový podíl falešně pozitivních, velmi vysoký podíl falešně negativních
- C** ... podíl falešně pozitivních je přibližně stejný jako podíl falešně negativních

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.

Diagnostická mez

Oba druhy chyb však nebývají stejně závažné.
Konečné stanovení diagnostické meze závisí na mnoha okolnostech.

Např. diagnostickou mez pro vyhledání TBC nastavíme dost nízko, protože škody způsobené přehlédnutím nějakého případu nemoci jsou větší, než škody způsobené pozitivním výsledkem testu u zdravých osob (tato chyba je snadno a rychle odstranitelná podrobným klinickým vyšetřením).

Příklad (1)

Vypočítejte změnu senzitivity, specifity a prediktivních hodnot testu 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:

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

Posunutí diagnostické meze

- ❑ Nevedlo ke zvýšení celkové validity diagnostického testu (jen se zvyšuje senzitivita na úkor specificity)
 - ❑ Správnějších (validnějších) výsledků dosáhneme jen změnou diagnostického testu → k lepšímu odlišení zdravých a anemických osob nutno použít validnější metodu s vyšší diskriminační schopností než je běžné měření hemoglobinu
-

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

Děkuji za pozornost

