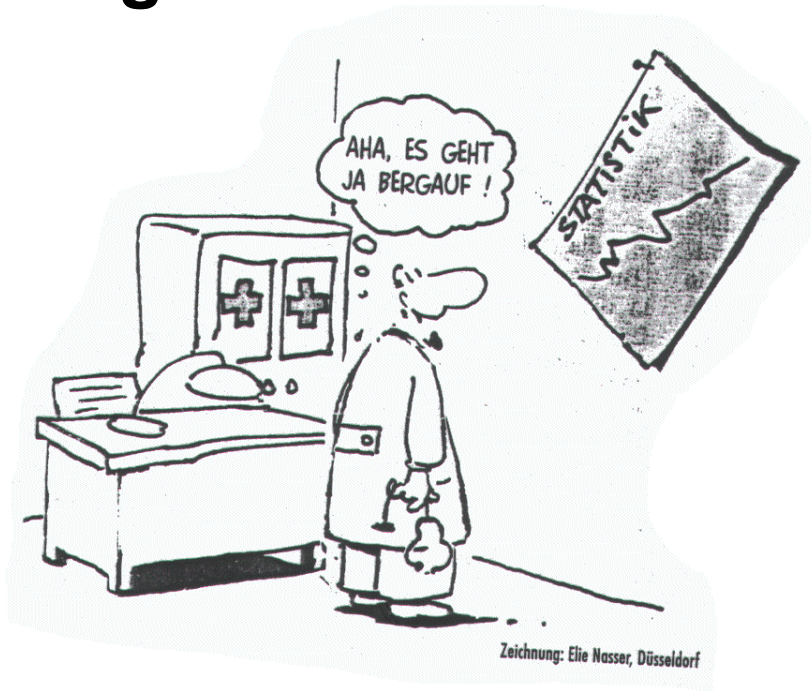


Diagnostische Tests



... und deren Interpretation

Dirk Hasenclever

Motivation

Krankheitssymptome

1. Zahnschmerz bei Karies

- Karies kann lange ohne Zahnschmerz bleiben
 - d.h. Z. nicht sensitiv bzgl. K.
- Zahnschmerz oft Anzeichen für Karies und selten für anderes
 - d.h. Z. spezifisch für K.

2. Fieber bei Pneumonie

- Fieber tritt bei Pneumonie regelmäßig auf
 - d.h. F. sensitiv bzgl. P.
- Fieber häufig bei vielen Krankheiten
 - d.h. F nicht spezifisch für P.

Motivation

Laborwerte / Messgrößen

1. HIV-ELISA

- Antikörpernachweis bei Vorliegen der HIV-Infektion sicher
 - d.h. ELISA ist hoch sensitiv
- ab und zu positiver Antikörpernachweis ohne HIV-Infektion
 - d.h. ELISA nicht vollständig spezifisch

Was ist ein „Diagnostischer Test“ ?

Möglichkeit der Einteilung, aufgrund eines Merkmals (z.B. Symptom), in Krankheit „*liegt vor*“ und „*liegt nicht vor*“:

➤ Interpretation dieses Merkmals als „Diagnostischer Test“

In diesem Sinne hat man also:

- „natürliche“ Tests - z.B. Symptome
- konstruierte „Symptome“ - z.B. normale/pathologische Laborwerte

Kenngrößen Diagnostischer Tests

- **Sensitivität**

Wahrscheinlichkeit testpositiv unter Annahme, dass Diagnose vorliegt

- **Spezifität**

Wahrscheinlichkeit testnegativ unter Annahme, dass Diagnose nicht vorliegt

- **Positiver Prädiktiver Wert**

Wahrscheinlichkeit „erkrankt“ zu sein, wenn Test positiv

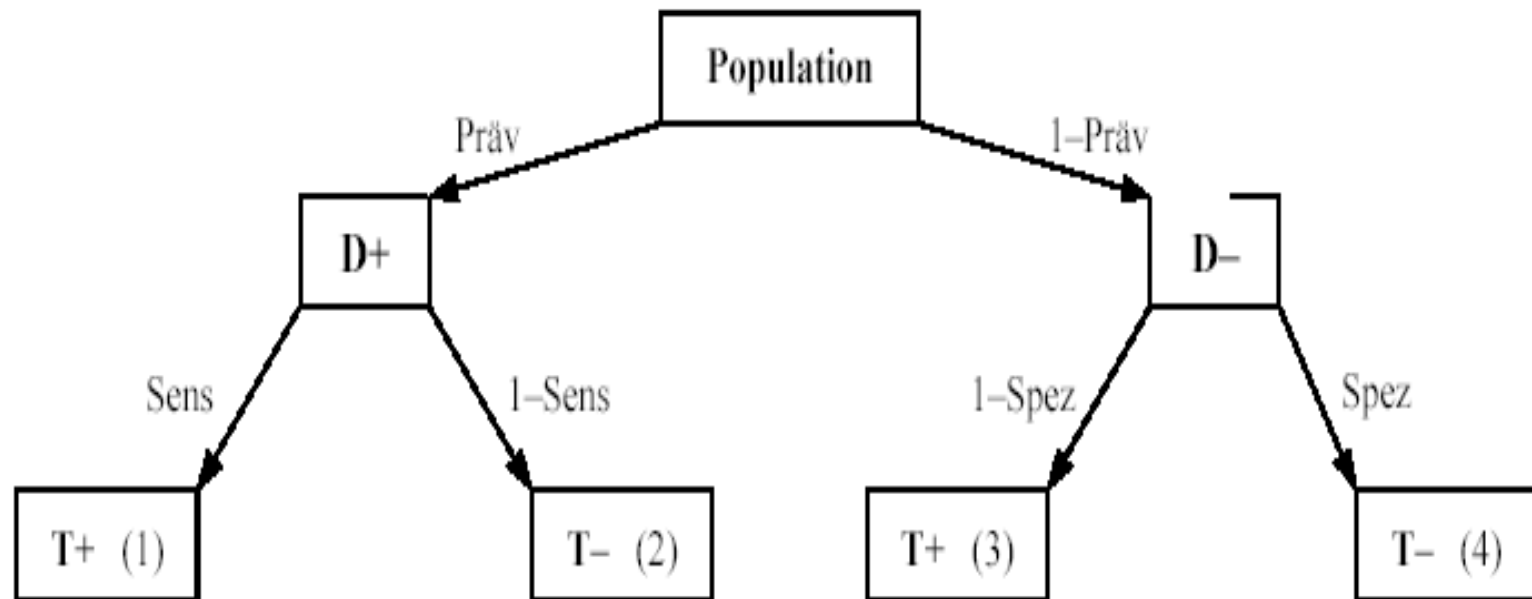
- **Negativer Prädiktiver Wert**

Wahrscheinlichkeit „gesund“ zu sein, wenn Test negativ

- **Prävalenz**

Wahrscheinlichkeit erkrankt zu sein (Anteil der Erkrankten in Gesamtpopulation)

Populationsanteile. Hinsichtlich Erkrankung und Testergebnis zerfällt die Population in vier Teile:



Testfrage

erfundenes Beispiel aus *Beck-Bornholm, Dubben: „Der Hund der Eier legt“*

In einem noch wenig erschlossenen Land ist eine exotische Krankheit (D) endemisch. Hin und wieder werden Touristen infiziert. Sie haben dort ihren Urlaub verbracht. Weil sie vorsichtig sind, haben Sie hinterher, obwohl Sie sich gesund fühlten, beim Spezialisten einen Test auf Infektion mit D durchführen lassen. Der Test fiel positiv aus, und nun sind Sie in Sorge.

Sie erfahren auf Anfrage:

- Bei 99 von 100 Infizierten spricht der Test an (Sensitivität 99%)
- Auch bei 2 von 100 Nicht-infizierten spricht der Test an (Spezifität 98%)
- Unter Touristen wird von 1000 einer infiziert (Prävalenz 0.1%)

Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie infiziert sind?

A	99%	
B	98%	
C	etwa 95%	
D	etwa 50%	
E	etwa 5%	
F	2%	
G	1%	

Interpretation „Diagnostischer Tests“ (1)

- Sensitivität: 99 % (Anteil Testpositiver von den Infizierten)
- Spezifität: 98 % (Anteil der Testnegativen von den Nicht-infizierten)

	Test positiv (T+)	Test negativ (T-)	
infiziert (D+)	99%	1%	Zeilen %
nicht infiziert (D-)	2%	98%	Zeilen %

Interpretation „Diagnostischer Tests“ (2)

Testqualität:

Sensitivität: 99 % , Spezifität: 98 %

Krankheitshäufigkeit :

Prävalenz: 0.1 % (d.h. einer von Tausend)

	Test positiv (T+)	Test negativ (T-)	
infiziert (D+)	99	1	100
nicht infiziert (D-)	1 998	97 902	99 900
	2 097	97 903	100 000

➤ Wahrscheinlichkeit, dass Krankheit vorliegt wenn der Test positiv ist:

$$P(D+ | T+) = \frac{99}{2097} = 0.047 \approx 5\%$$

Der Patient hat die Krankheit wahrscheinlich nicht.

Interpretation „Diagnostischer Tests“ (3)

Testqualität:

Sensitivität: 99 % , Spezifität: 98 %

Krankheitshäufigkeit :

Prävalenz: 5 %

	Test positiv (T+)	Test negativ (T-)	
infiziert (D+)	4 950	50	5 000
nicht infiziert (D-)	1 900	93 100	95 000
	6 850	93 150	100 000

➤ Wahrscheinlichkeit, dass Krankheit vorliegt wenn der Test positiv ist:

$$P(D+ | T+) = \frac{4950}{6850} = 0.723 \approx 72\%$$

Der Patient hat die Krankheit wahrscheinlich.

Prävalenzabhängigkeit

Beispiel

HIV-Test (Elisa)

- **Sensitivität:** 99.7 % (Anteil Testpositiver von den Infizierten)
- **Spezifität:** 97.0 % (Anteil der Testnegativen von den Nicht-infizierten)

Prävalenz (Normalbevölkerung) : 0.05%

Prävalenz (in einem diagnostische Labor): 1.5%

	T +	T -	
D +	10	0	10
D -	600	19 390	19 990
	610	19 390	20 000

pos. Vorhersagewert:

$$P(D+ | T+) = 10 / 610 = 0.016 = 1.6\%$$

	T +	T -	
D +	299	1	300
D -	591	19 109	19 700
	890	19 110	20 000

pos. Vorhersagewert:

$$P(D+ | T+) = 299 / 890 = 0.34 = 34\%$$

Ein wenig Mathematik

... zur Vereinfachung!

$$P(B | A) = \frac{P(A | B) P(B)}{P(A | B) \cdot P(B) + P(A | \bar{B}) \cdot P(\bar{B})} \quad \dots \quad \text{Satz von Bayes}$$

Damit einfache Berechnung der Vorhersagewerte aus Sensitivität, Spezifität und Prävalenz möglich:

positiver Vorhersagewert:

$$\begin{aligned} P(D+ | T+) &= \frac{P(T+ | D+) \cdot P(D+)}{P(T+ | D+) \cdot P(D+) + P(T+ | D-) \cdot P(D-)} \\ &= \frac{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \cdot (1 - \text{Prävalenz})} \end{aligned}$$

negativer Vorhersagewert:

$$\begin{aligned} P(D- | T-) &= \frac{P(T- | D-) \cdot P(D-)}{P(T- | D-) \cdot P(D-) + P(T- | D+) \cdot P(D+)} \\ &= \frac{\text{Spezifität} \cdot (1 - \text{Prävalenz})}{\text{Spezifität} \cdot (1 - \text{Prävalenz}) + (1 - \text{Sensitivität}) \cdot \text{Prävalenz}} \end{aligned}$$

Anwendung Satz von Bayes

Beispiel siehe vorn aus *Beck-Bornholm, Dubben*

- **Prävalenz: 0.1% (Anteil Infizierter in Population)**
- **Sensitivität: 99 % (Anteil Testpositiver von den Infizierten)**
- **Spezifität: 98 % (Anteil der Testnegativen von den Nicht-infizierten)**

$$P(D+ | T+) = \frac{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \cdot (1 - \text{Prävalenz})}$$

$$= \frac{0.99 \cdot 0.001}{0.99 \cdot 0.001 + (1 - 0.98) \cdot (1 - 0.001)}$$

$$= \frac{0.00099}{0.00099 + 0.01998} = 0.0472$$

$$\approx 5\%$$

Anwendung Satz von Bayes

weiteres Beispiel

- Mammographie als Vorsorgeuntersuchung auf Mamma-Ca.
 - Rate falsch positiver Befunde = 0.27% (Spezifität = 99.73%)
 - Rate falsch negativer Befunde = 10% (Sensitivität = 90%)
 - Prävalenz von Mammakarzinom (innerhalb der Gruppe der Frauen, die an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen) = 0.15%

$$P(D+ | T+) = \frac{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \cdot (1 - \text{Prävalenz})} = 0.3 = 33\%$$

- **2/3 aller Biopsien werden gesunden Frauen entnommen.**
- **Aber: Bessere Therapiechancen bei Früherkennung.**

Welche Schlussfolgerung kann man aus einem positiven Test ziehen?

Drei Fragen sind **logisch weitgehend unabhängig**:

1. Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Krankheit hat?
2. Soll ich den Patienten auf die Krankheit behandeln?
3. Wie stark ist die Evidenz, die das Testergebnis liefert?

Möglich ist zum Beispiel:

1. Der Patient hat die Krankheit wahrscheinlich nicht.
2. Der Patient sollte auf Krankheit D behandelt werden.
3. Das Testresultat liefert starke Evidenz, dass der Patient die Krankheit D hat.

Interpretation „Diagnostischer Tests“ (4)

Der Patient sollte auf Krankheit D behandelt werden.

Testqualität:

Sensitivität: 99 % , Spezifität: 98 %

Krankheitshäufigkeit :

Prävalenz: z.B. 0.1 % oder 5%

Fall 1:

Der Patient sollte auf Krankheit D behandelt werden.

- Behandlung effektiv bei Krankheit
- Behandlung ungefährlich bei Gesunden
- Nichtbehandlung bei Krankheit fatal

Fall 2:

Der Patient sollte auf Krankheit D NICHT behandelt werden.

- Behandlung gefährlich bei Gesunden
- Aufschub der Behandlung bei Krankheit unproblematisch

Um Schlussfolgerung korrekt ziehen zu können bedarf es Informationen über mögliche Aktionen und deren Konsequenzen!

Interpretation „Diagnostischer Tests“ (5)

Was ist „Evidenz“ ?

- Kann nur **relative** bezüglich des Vergleichs von zwei Hypothesen angegeben werden.
- Ist im statistischen Sinn ein Likelihood – Verhältnis (Likelihood-ratio):

$$\frac{\text{Wahrscheinlichkeit der Beobachtungen unter Gültigkeit der Hypothese A}}{\text{Wahrscheinlichkeit der Beobachtungen unter Gültigkeit der Hypothese B}}$$

Im Beispiel:

Hypothese A: Krankheit liegt vor ; Hypothese B: Krankheit liegt nicht vor

$$P(T+|D+) / P(T+|D-) = \text{Sensitivität} / (1-\text{Spezifität}) = 0.99 / (1-0.98) = 49.5$$

LRs über 32 sind stark. Damit liefert eine positives Testresultat starke Evidenz für die Richtigkeit der Hypothese A gegenüber B.

Beachte: Evidenz **unabhängig** von Prävalenz!

Das Testresultat liefert starke Evidenz, dass der Patient die Krankheit D hat.

Evidenz – Informationsgewinn durch das Testergebnis

$$\frac{P(D+ | T+)}{P(D- | T+)} = \frac{P(T+ | D+)}{P(T+ | D-)} \times \frac{P(D+)}{P(D-)}$$

Posterior Odds

**Likelihood ratio
= Information
durch T+**

Prior Odds

Analog für negatives Testergebnis

$$\frac{P(D+ | T-)}{P(D- | T-)} = \frac{P(T- | D+)}{P(T- | D-)} \times \frac{P(D+)}{P(D-)}$$

Evidenz – Informationsgewinn durch das Testergebnis im Beispiel

$$\begin{aligned}
 \text{LR(T+)} &= \frac{P(T+ | D+)}{P(T+ | D-)} = \frac{\text{Sensitivität}}{1-\text{Spezifität}} = \frac{0.99}{1-0.98} = 49.5 \\
 \text{LR(T-)} &= \frac{P(T- | D+)}{P(T- | D-)} = \frac{1-\text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}} = \frac{0.01}{0.98} = 0.0102
 \end{aligned}$$

Beachte: Evidenz **unabhängig** von Prävalenz!

LRs über 32 sind stark. Damit liefert eine positives Testresultat starke Evidenz für die Richtigkeit der Hypothese A gegenüber B.

Das Testresultat liefert starke Evidenz, dass der Patient die Krankheit D hat.

Schlussfolgerungen

- Die **aus diagnostischer Sicht** interessanten Fragen:

„Wie wahrscheinlich ist das Vorliegen der Krankheit, wenn der Test positiv ausfällt?“

bzw.

„Wie wahrscheinlich ist das Nicht-vorliegen der Krankheit, wenn der Test negativ ausfällt?“

können also aus alleiniger Kenntnis der Güteeigenschaften des Tests (Sensitivität, Spezifität) und ohne Kenntnis der Prävalenz nicht beantwortet werden!

- Um daraus **Schlussfolgerungen** für (therapeutische) Aktionen ziehen zu können, sind noch weitere Informationen nötig!

- Die (in den Daten enthaltene) **Evidenz** für das Vorliegen der Krankheit gegenüber dem Nichtvorliegen wird durch das Verhältnis (Likelihood-Ratio) $P(T+|D+) / P(T+|D-)$ allein bestimmt.