Valide Evidenz aus klinischen Studien
Diagnostika bewerten

Dr. Dirk Hasenclever

Institut für Medizinische Informatik, Statistik & Epidemiologie (IMISE),
& Zentrum für klinische Studien Leipzig, Universität Leipzig
dirk.hasenclever@imise.uni-leipzig.de

Newsroom UKHD > Forscher des Universitätsklinikums Heidelberg entwickeln ersten marktfähigen Bluttest für Brustkrebs

Teilen 0 LinkedIn Tweet

Heidelberg, 21 Februar 2019

FORSCHER DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS HEIDELBERG ENTWICKELN ERSTEN MARKTFÄHIGEN BLUTTEST FÜR BRUSTKREBS

Forscher des Universitätsklinikums Heidelberg entwickeln ersten marktfähigen Bluttest für Brustkrebs

Diagnose anhand einer Kombination von Biomarkern / Schonendes Verfahren für Patientinnen / Test liefert weitere Daten über den Tumor / CE-Zertifizierung begonnen / Markteinführung durch HeiScreen GmbH noch in diesem Jahr geplant / Kohortenstudien am Universitätsklinikum Heidelberg liefern Basis

SPIEGEL Gesundheit Abo Anmelden >

Menü < > Diagnose & Therapie > Brustkrebs > Bluttest für Brustkrebs: Uniklinik Heidelberg entschuldigt sich für PR-Kampagne

Falsche Versprechen

Krebstest als "Meilenstein" beworben - Uniklinik entschuldigt sich

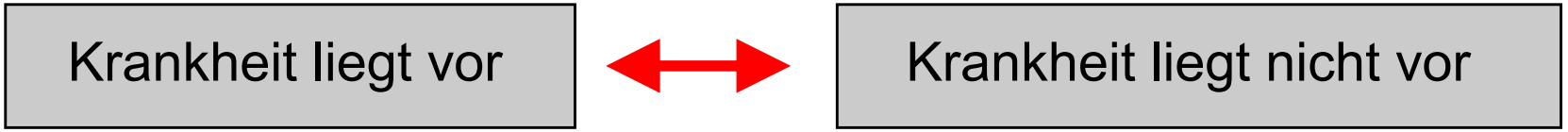
Der Test wurde als "Weltsensation" gefeiert - und sollte noch in diesem Jahr auf den Markt kommen: Ein neues Verfahren der Uniklinik Heidelberg soll Brustkrebs im Blut nachweisen. Doch die Ärzte weckten falsche Hoffnungen.

22.03.2019, 10:44 Uhr

Grundlagen
Diagnostikstudien
+ Fallstricke

Diagnostischer Test aus biometrischer Sicht

- 1. Aufgrund von **Merkmalen** kann Entscheidung gefällt werden:



2. Nur ein Merkmal wird betrachtet
   (oder zu einer Größe zusammengefasste Merkmale)

Merkmale:
- Anamnese
- Symptome (Fieber, Schmerz, …)
- Laborwerte, physiologische Parameter, Reizantwort
- Bildinformation (Radiologie, Mikroskopie)
- Scores (z.B. APACHE)

3. Merkmal hat nur zwei Ausprägungen (< vs. >, ja/nein, etc.)

Studie zu diagnostischem Test

	Krankheit ja	Krankheit nein	
Test positiv	Richtig Positiv	Falsch Positiv	Test-Positive
Test negativ	Falsch Negativ	Richtig Negativ	Test-Negative
	Kranke	Gesunde	N

Idealisierende Annahmen:

- Patienten sind entweder krank oder gesund
- Test ist entweder positive oder negative

Kenngrößen eines diagnostischen Tests

Kenngrößen des Testverfahrens

- **Sensitivität** = Pr(Test+ | Krank)
- **Spezifi(zi)tät** = Pr(Test- | Gesund)
  - Vorsicht können von Patientenpopulation abhängen…

In der Anwendung interessieren:

- **Positiv Prädiktiver Wert** = Pr(Krank | Test+)
- **Negativ Prädiktiver Wert** = Pr(Gesund | Test-)

Bei einer **Prävalenz** der Erkrankung = Pr(Krank)

Bedingte Wahrscheinlichkeiten - Produktregel

- **Grundlegende Produktregel**:

- $Pr(A \& B) = Pr(A \mid B) * Pr(B)$
  $= Pr(B \mid A) * Pr(A)$

- **Vorsicht:**
  - **$Pr(A \mid B) \neq Pr(B \mid A)$**
  - **$Pr(A) \neq Pr(A \mid X)$**

Bedingte Wahrscheinlichkeiten – Satz von der totalen Wahrscheinlichkeit

- **Satz von der totalen Wahrscheinlichkeit**:

- Wenn die Alternativen $A_1, A_2, \ldots, A_N$
  - sich wechselseitig ausschließen UND
  - alle Möglichkeiten ausschöpfen

  dann gilt für jedes B

- $$\begin{aligned} Pr(B) = \quad & Pr(B \mid A_1) * Pr(A_1) \; + \\ & Pr(B \mid A_2) * Pr(A_2) \; + \\ & \ldots \; + \\ & Pr(B \mid A_N) * Pr(A_N) \end{aligned}$$

Prävalenzabhängigkeit der Testaussage

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%

	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%

Prävalenz (in einem diagnostische Labor): 1.5%

	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%

Bedingte Wahrscheinlichkeiten – Bayes-Formel

- $$Pr(A \mid B) = \frac{Pr(B \mid A) * Pr(A)}{Pr(B)}$$ Produktregel

$$= \frac{Pr(B \mid A) * Pr(A)}{(Pr(B \mid A) * Pr(A) + Pr(B \mid nonA) * Pr(nonA))}$$ Totale W

Bayesformel für diagnostische Tests

Positiver Vorhersagewert:

$$P(D+ \mid T+) = \frac{P(T+ \mid D+) \cdot P(D+)}{P(T+ \mid D+) \cdot P(D+) + P(T+ \mid D-) \cdot P(D-)}$$

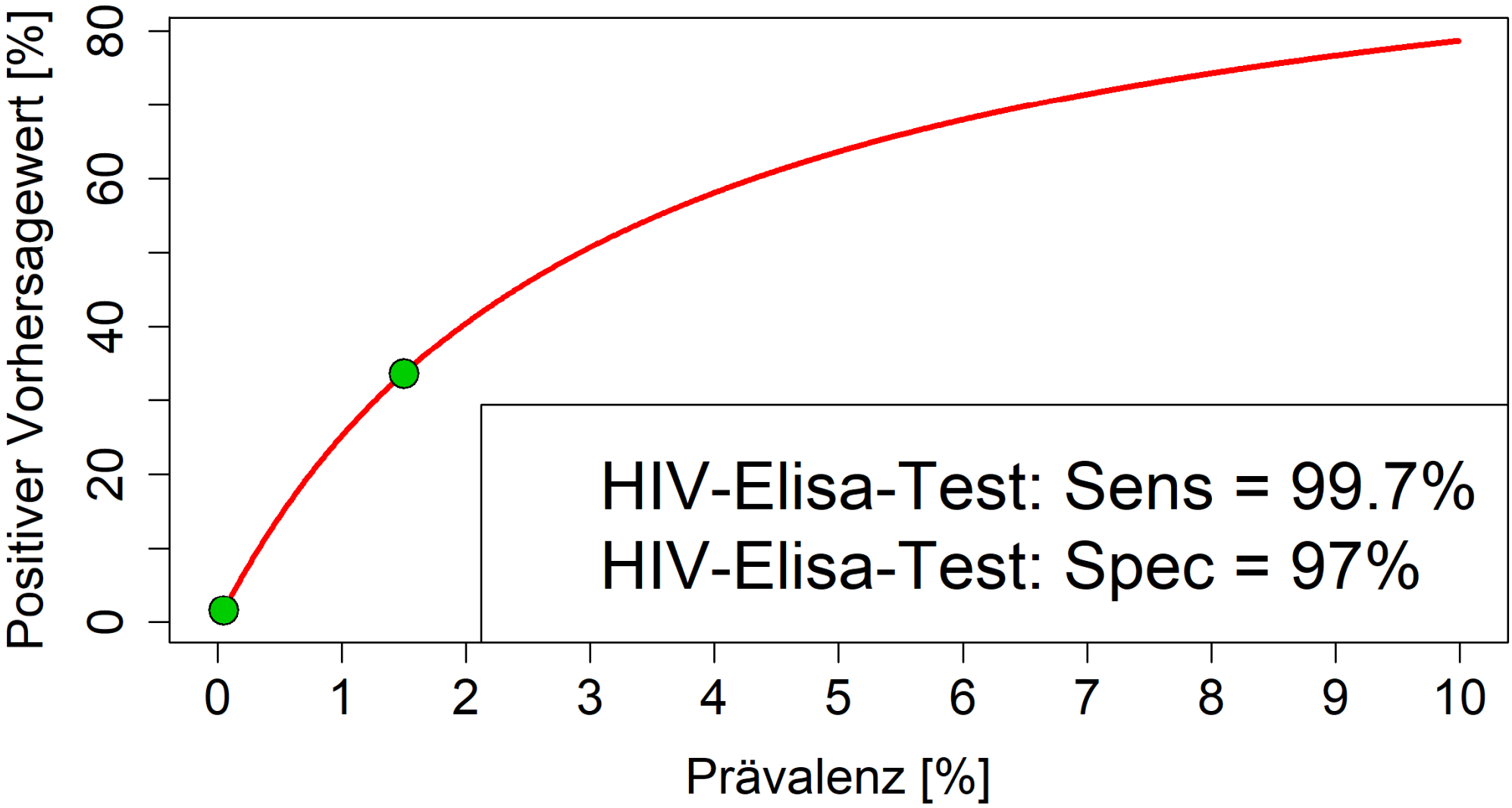
$$= \frac{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \cdot (1 - \text{Prävalenz})}$$

Negativer Vorhersagewert:

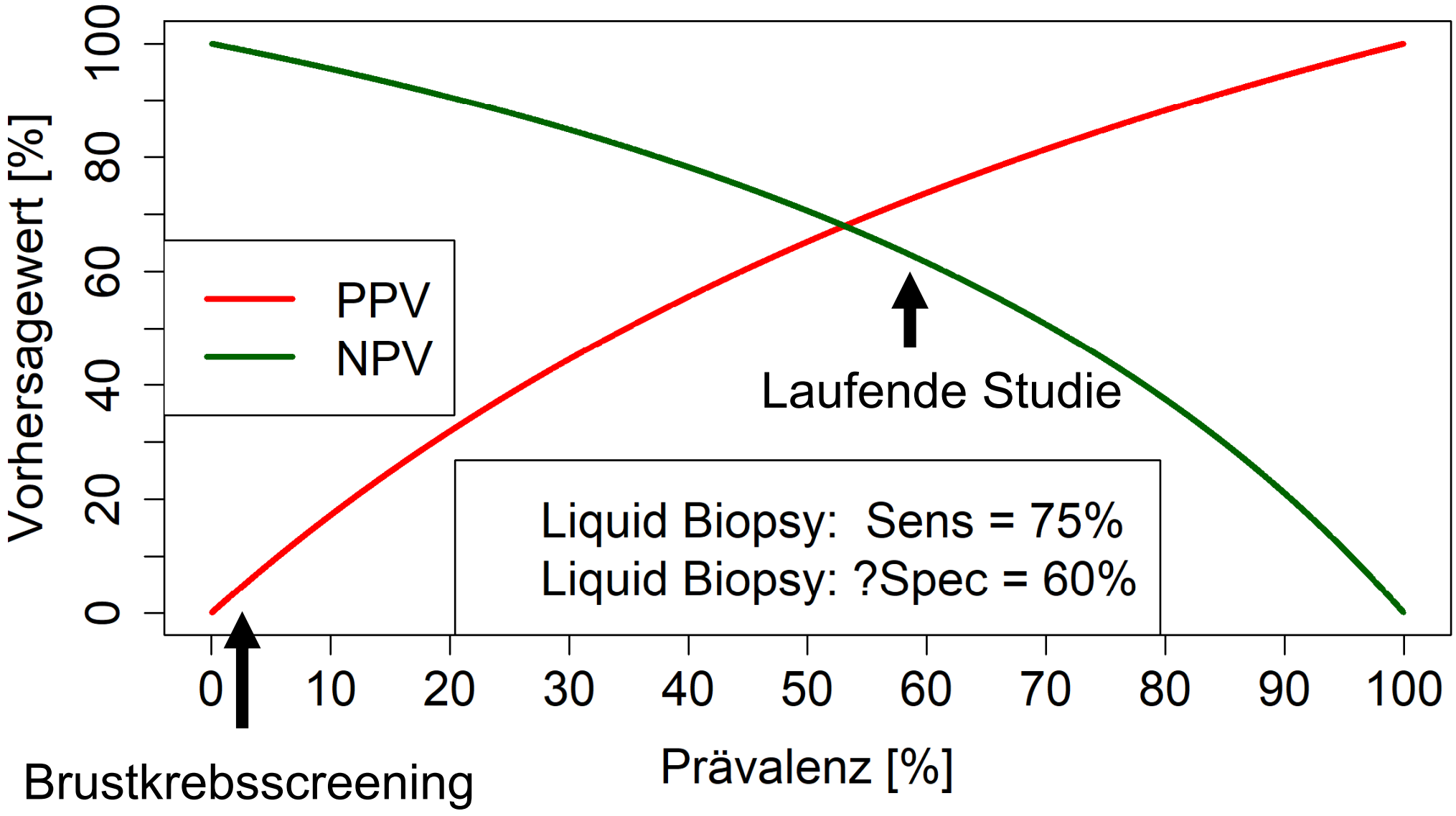
$$P(D- \mid T-) = \frac{P(T- \mid D-) \cdot P(D-)}{P(T- \mid D-) \cdot P(D-) + P(T- \mid D+) \cdot P(D+)}$$

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

Positiver Vorhersagewert haengt stark von der Prävalenz ab!



Liquid Biopsy bei Brustkrebs



Evidenz – Informationsgewinn durch das Testergebnis

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

Posterior Odds

Likelihood ratio = Information durch T+

Prior Odds

Analog für negatives Testergebnis

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

Interpretation „Diagnostischer Tests“

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-) = Sensitivität / (1-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.

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“

Testqualtität: **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**

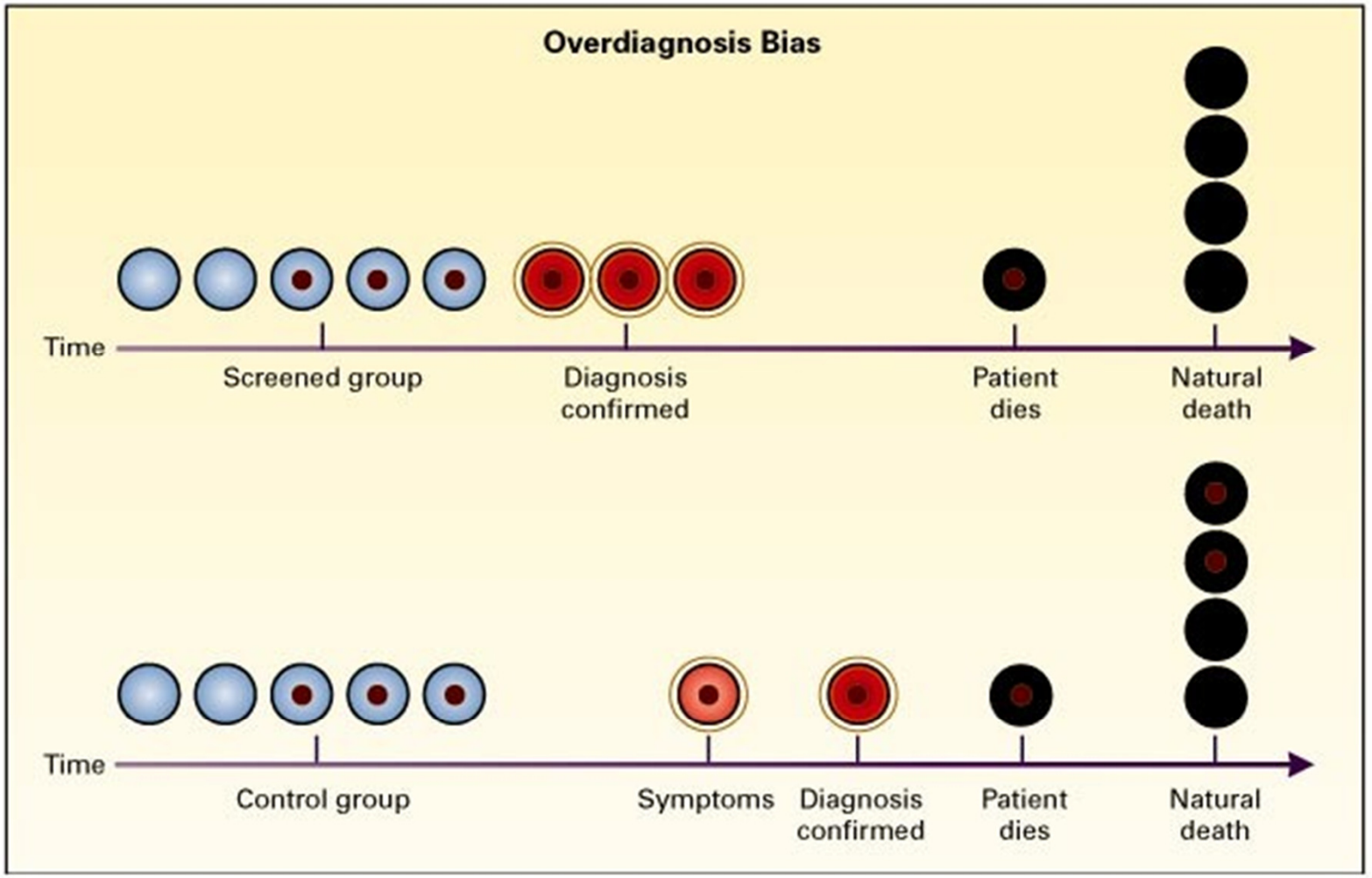
Um Schlussfolgerung korrekt ziehen zu können bedarf es Informationen über mögliche Aktionen und deren Konsequenzen!

Massenscreening auf noch asymptomatische Erkrankung

- Diagnostische Tests im Massenscreening auf eine noch asymptomatische Erkrankung
  - Schilddrüsenknoten
  - Brustkrebs
  - Lungenkrebs bei schweren Rauchern
- **Hoffnung: Besserer Verlauf durch frühere Diagnose.**

- **Bewertung oft massiv überoptimistisch:**
  - **Überdiagnose**
  - **Length time bias**
  - **Lead time bias**
  - **Partizipationbias (Beobachtungsstudien, die Gescreente mit Nicht-Gescreente vergleichen)**

Überdiagnose



REVIEW ARTICLE CURRENT CONCEPTS
N Engl J Med 2000; 343:1627-1633

Screening for Lung Cancer

Edward F. Patz, Jr., M.D., Philip C. Goodman, M.D., and Gerold Bepler, M.D., Ph.D.

Overdiagnosis bias in Neuroblastoma

Neuroblastoma Screening at One Year of Age

Freimut H. Schilling, M.D., Claudia Spix, Ph.D., Frank Berthold, M.D., Rudolf Erttmann, M.D., Natalja Fehse, M.D., Barbara Hero, M.D., Gisela Klein, Ph.D., Johannes Sander, M.D., Kerstin Schwarz, M.D., Joern Treuner, M.D., Ulrich Zorn, Ph.D., and Joerg Michaelis, M.D.

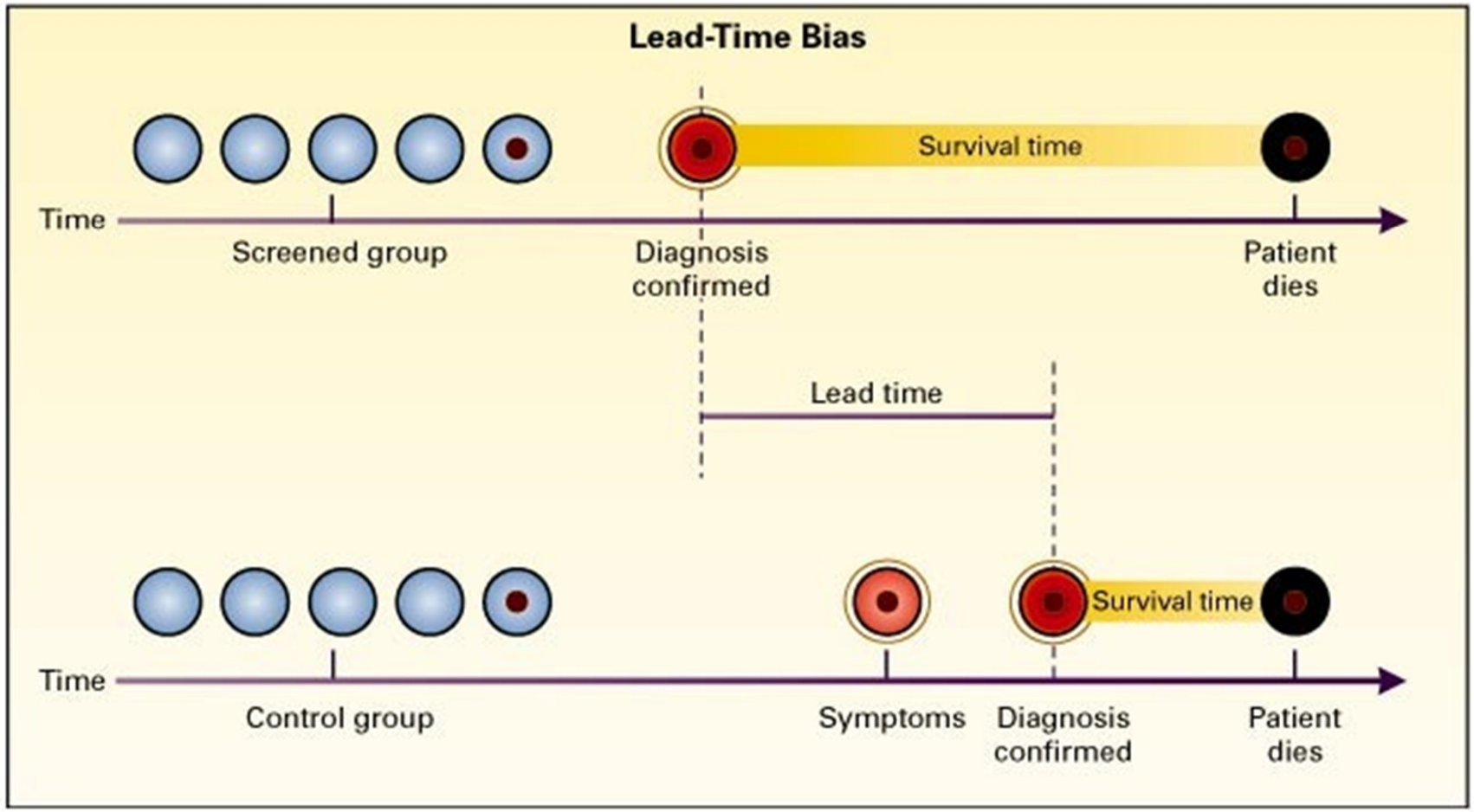
N Engl J Med 2002; 346:1047-1053

TABLE 5. ESTIMATED RATES OF CASES DETECTED EARLY AND EXCESS CASES NOT EXPLAINED BY EARLY DETECTION.*

DIAGNOSES	CONTROL AREA	SCREENED GROUP	DIFFERENCE BETWEEN GROUPS
	rate per 100,000 births (95% CI)		
At screening age (12–24 mo)	3.2 (2.4 to 3.9)	10.9 (9.3 to 12.6)	7.8 (5.9 to 9.6) (excess in the screened group)
After screening age (25–60 mo)	4.1 (3.2 to 5.0)	3.3 (2.3 to 4.3)	0.8 (−0.6 to 2.1) (cases detected early by screening)
Total (12–60 mo)	7.3 (6.1 to 8.5)	14.2 (12.2 to 16.1)	7.0 (4.6 to 9.2) (overdiagnosis — excess not explained by early detection)

*All children were born between 1994 and 1999. Apparent discrepancies are due to rounding.

Lead-time bias

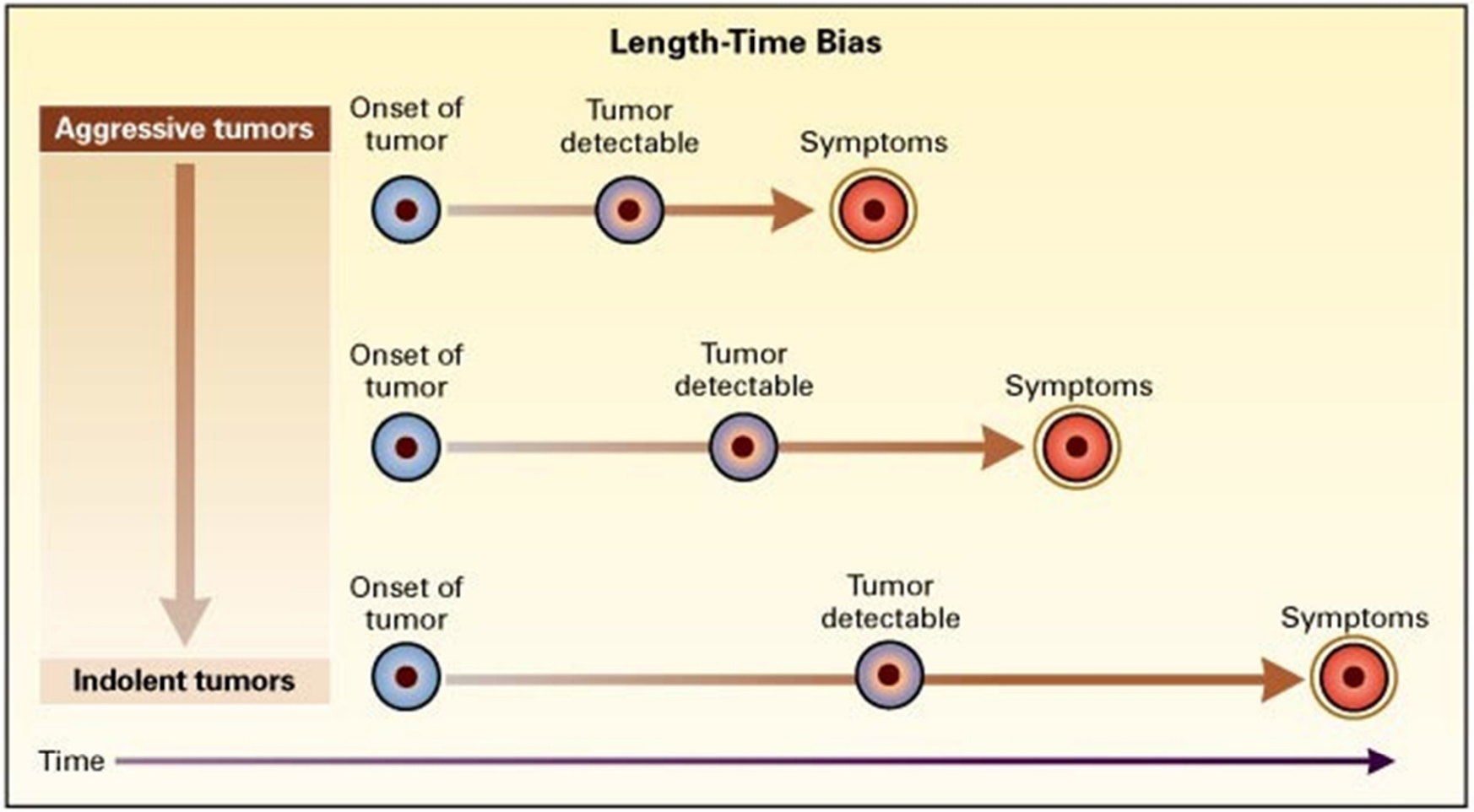


REVIEW ARTICLE CURRENT CONCEPTS
N Engl J Med 2000; 343:1627-1633

Screening for Lung Cancer

Edward F. Patz, Jr., M.D., Philip C. Goodman, M.D., and Gerold Bepler, M.D., Ph.D.

Length-time bias



REVIEW ARTICLE CURRENT CONCEPTS
N Engl J Med 2000; 343:1627-1633

Screening for Lung Cancer

Edward F. Patz, Jr., M.D., Philip C. Goodman, M.D., and Gerold Bepler, M.D., Ph.D.