

Seminar Diagnostik

zur Vorlesung

Prinzipien der klinischen Epidemiologie

L5

Regenwahrscheinlichkeit

Was bedeutet zum Beispiel die folgende schlichte Aussage? „Morgen beträgt die Regenwahrscheinlichkeit 30 Prozent.“ Wird es morgen 30 Prozent der Zeit regnen (a)? Oder wird es auf 30 Prozent der Fläche regnen (b)? Oder könnte es an 30 Prozent der Tage regnen (c), welche die gleichen meteorologischen Bedingungen wie der morgige Tag aufweisen (c)? Wenn es nicht weiß, ist in guter Gesellschaft – die Mehrzahl der Menschen in Europa hat keine Ahnung, worauf sich diese Regenwahrscheinlichkeit beziehen soll, stellte ein internationales Team um Gigerenzer

Beispiele aus:

G. Gigerenzer: Zahlenspiele – Illusionen der Gewissheit.
Max Planck Forschung 4/2003; 58-61.

bei einer Befragung in sechs europäischen Metropolen fest. Einige glaubten sogar, dass die 30 Prozent das Ergebnis einer Abstimmung unter Meteorologen seien. Tatsächlich wird nirgendwo erklärt, worauf sich die Regenwahrscheinlichkeit bezieht – diese entscheidende Information muss man anderen Quellen entnehmen (c ist richtig).

Bezugsgröße festlegen!

Beipackzettel

Während es beim Wetter nicht so tragisch ist, wenn man die Einzelwahrscheinlichkeit auf die falsche Referenzklasse bezieht, sind Missverständnisse auf Beipackzetteln unangenehmer: Wenn ein Medikament beispielsweise mit einer Wahrscheinlichkeit von 30 Prozent auch Hautjucken verursacht, macht es für den Patienten schon einen Unterschied, ob er für 30 Prozent der Zeit oder auf 30 Prozent des Körpers einen Ausschlag ertragen muss oder ob drei von zehn Patienten daran leiden werden. Zahlenangaben können also, ohne die richtige Interpretation, durchaus zur Verwirrung beitragen.

Bezugsgröße festlegen!

Brustkrebs-Screening

Das Gesundheitsministerium will nun zum Beispiel für Frauen ab 50 Jahren eine Mammografie-Reihenuntersuchung auf Brustkrebs einführen. In einem offenen Brief an das Ministerium legten Vertreter der Berliner Ärztekammer bereits im Jahr 2002 dar, dass der Nutzen eines Mammografie-Screenings unbewiesen sei und warnten vor einer „vorschnellen und undurchdachten Kampagne des Mammografie-Screenings, die falsche Hoffnungen weckt und zahlreiche Frauen der Gefahr einer falschen Diagnose aussetzt“.

Das Gesundheitsministerium reagierte prompt. Schon am nächsten Tag wies die Ministerin die Kritik als geradezu unverantwortlich zurück: Immerhin würde ein flächendeckendes Früherkennungsprogramm für alle Frauen über 50 die Sterblichkeit an Brustkrebs um 25 Prozent reduzieren. Das klingt in der

Tat überzeugend. Doch auf welche Gruppe von Frauen sich diese 25 Prozent beziehen, wird nicht angegeben. Die meisten Frauen (und vermutlich sogar die Experten des Ministeriums) nehmen an, dass das Leben von 25 Prozent der Teilnehmerinnen an dieser Mammografie-Reihenuntersuchung gerettet würde. Und das ist falsch, denn gemeint ist die relative Verringerung des Risikos. Und damit wird sowohl verschleiert, wie viele Frauen wirklich einen Nutzen haben, als auch die Zahl der Frauen versteckt, die durch die Reihenuntersuchung sogar Schaden nehmen.

Entscheidungsmöglichkeiten bei diagnostischen Tests

Wahrer Zustand des Patienten (unbekannt!)	Testergebnis	
	Negativ	Positiv
Krankheit liegt nicht vor	Richtig negativer Befund (RN)	Falsch positiver Befund (FP)
Krankheit liegt vor	Falsch negativer Befund (FN)	Richtig positiver Befund (RP)

IBE München

5

Qualitätsmaße für diagnostische Tests

- **Sensitivität:** Anteil der Testpositiven an den Erkrankten
- **Spezifität:** Anteil der Testnegativen an den Erkrankungsfreien
- **Positiver prädiktiver Wert:** Anteil der Erkrankten an den Testpositiven
- **Negativer prädiktiver Wert:** Anteil der Erkrankungsfreien an den Testnegativen

IBE München

6

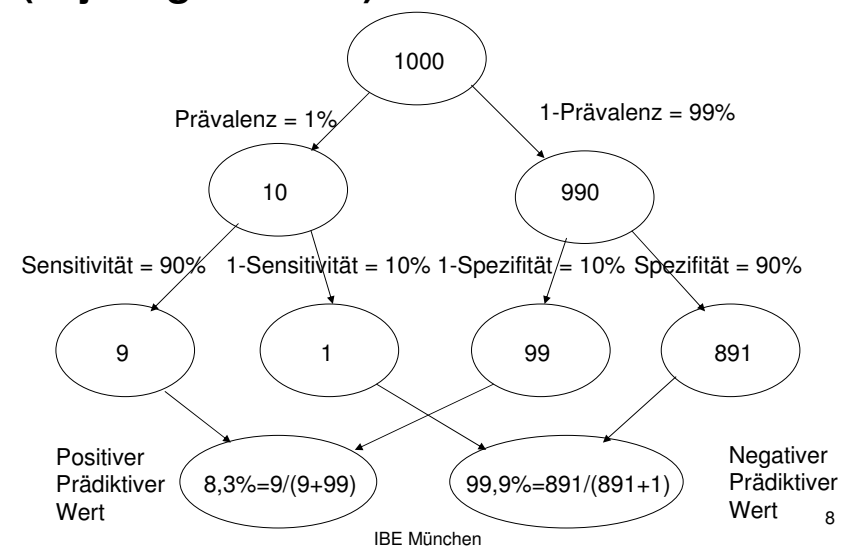
Brustkrebs-Screening: Abschätzung der Folgen

- **Richtig positiver Befund:**
 - Weniger invasive Frühtherapie möglich
 - Bessere Heilungschancen
- **Falsch positiver Befund:**
 - Psychische Belastung der Klientin
 - Gegebenenfalls invasive Abklärungsdiagnostik
- **Richtig negativer Befund:**
 - Bestätigung des guten Gesundheitszustandes
- **Falsch negativer Befund:**
 - Vortäuschung eines guten Gesundheitszustandes
 - Notwendige Behandlung verhindert oder verzögert

IBE München

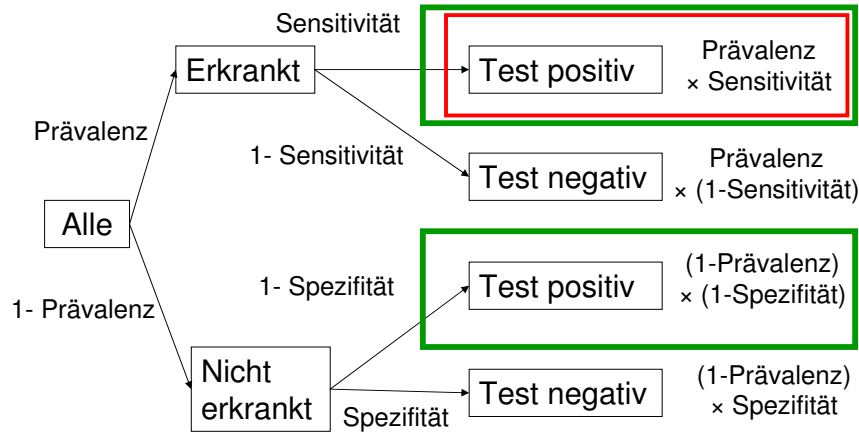
7

Brustkrebs-Screening: absolute Zahlen (60jährige Frauen)



8

Satz von Bayes: Wahrscheinlichkeitsbaum



Satz von Bayes

$$PPV = \frac{\overbrace{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz}}^{\text{Testpositive Erkrankte}}}{\underbrace{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \cdot (1 - \text{Prävalenz})}_{\text{Alle Testpositiven}}}$$

Satz von Bayes (60jährige Frauen)

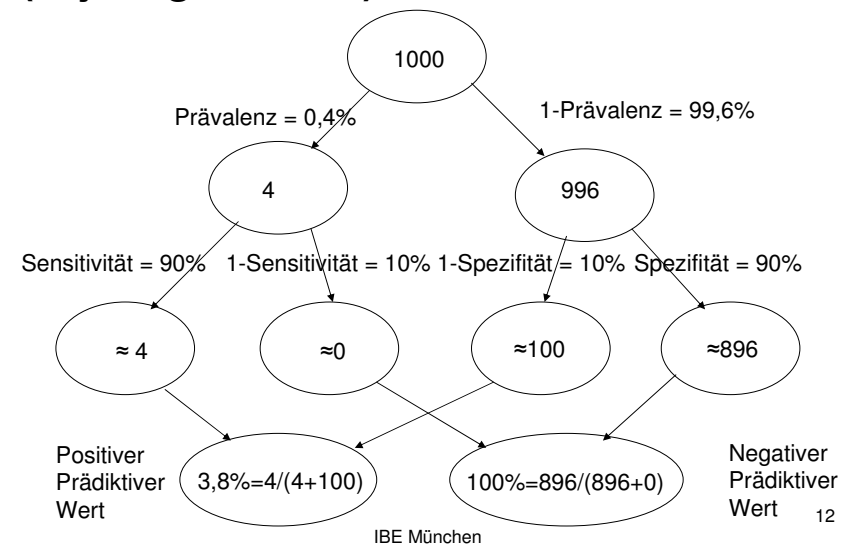
$$P(D^+ \cap T^+) = \frac{\text{Anzahl} \cdot PR \cdot SE}{\text{Anzahl}} = \frac{9}{1000} = 0,9\%$$

$$P(D^- \cap T^+) = \frac{\text{Anzahl} \cdot (1 - PR) \cdot (1 - SP)}{\text{Anzahl}} = \frac{99}{1000} = 9,9\%$$

$$P(T^+) = P(D^+ \cap T^+) + P(D^- \cap T^+) = PR \cdot SE + (1 - PR) \cdot (1 - SP)$$

$$PPW = P(D^+ | T^+) = \frac{P(D^+ \cap T^+)}{P(T^+)} = \frac{PR \cdot SE}{PR \cdot SE + (1 - PR) \cdot (1 - SP)} = \frac{0,009}{0,009 + 0,099} = 8,3\%$$

Brustkrebs-Screening: absolute Zahlen (40jährige Frauen)



Zum Verständnis: Durchspielen mit absoluten Zahlen

1000 Frauen erhalten über 10 Jahre lang regelmäßig ein Mammogramm

Im Laufe der 10 Jahre sterben drei an Brustkrebs

Ohne die Reihenuntersuchung würden vier sterben

⇒ relative Risikoreduktion von 25%

⇒ absolute Risikoreduktion von 0,1% (1 / 1000)

Eine Frau hat einen Nutzen, wenn 1000 gesunde Frauen über 10 Jahre an den Screenings teilnehmen

Aber: viele werden im Laufe der Jahre wenigstens einmal ein falsch positive Diagnose haben, d.h. Ängste, u.U. einschneidende Therapie

Wie gut muss ein Test sein, damit seine Verwendung gerechtfertigt ist?

Bei geringer Prävalenz benötigt man Tests mit sehr hoher Sensitivität, um einen ausreichend hohen positiven prädiktiven Wert zu erzielen.

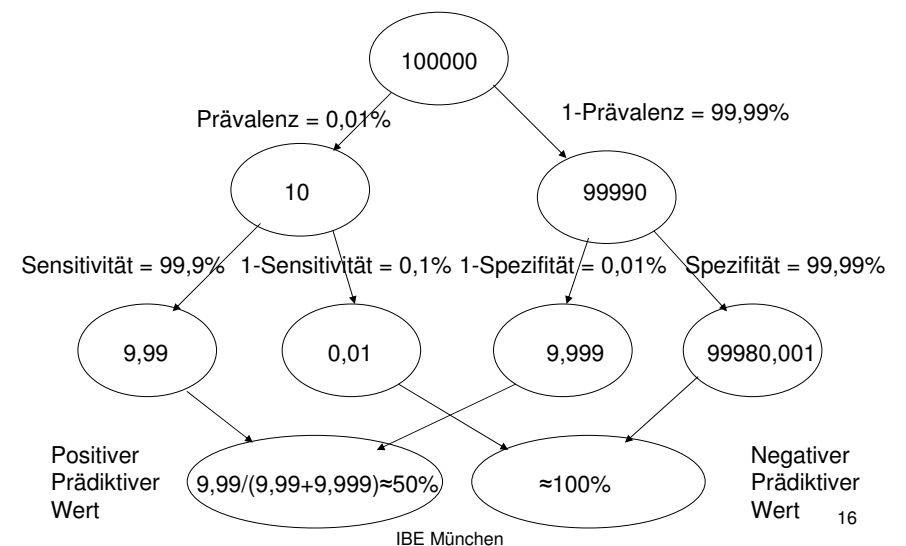
Anforderungen an Sensitivität und Spezifität:

- ✓ Hängen ab von den Konsequenzen der Fehldiagnosen (ethische und finanzielle Kosten)
- ✓ FP schwerwiegender → hohe Spezifität gefordert (Bestätigungstest)
- ✓ FN schwerwiegender → hohe Sensitivität gefordert (Entdeckungstest, Screeningtest)
- ✓ Ausschlussdiagnostik: Wer eine bestimmte Krankheit ausschließen möchte, benötigt eine hohe Sensitivität!

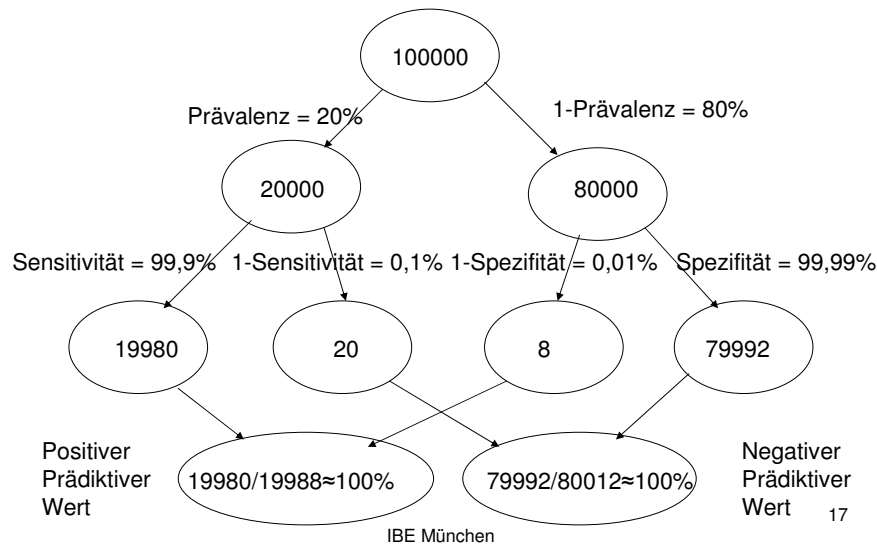
AIDS-Beratung: Abschätzung der Folgen

- Richtig positiver Befund:
 - Antiretrovirale Behandlung der HIV-Infektion kann begonnen werden um Ausbruch von AIDS zu verhindern
 - Weitere Ausbreitung der Infektion wird verhindert
- Falsch positiver Befund:
 - Psychische und physische Belastung des Patienten
- Richtig negativer Befund:
 - Bestätigung des guten Gesundheitszustandes
- Falsch negativer Befund:
 - Nichtbehandlung der HIV-Infektion
 - Gefahr der weiteren Ausbreitung der Infektion

AIDS-Beratung (niedrige Prävalenz)



AIDS-Beratung (hohe Prävalenz)



Massenspeicheltest bei Fahndung nach einem Gewaltverbrecher: Abschätzung der Folgen

- Richtig positiver Befund:
 - Identifikation des Täters
- Falsch positiver Befund:
 - Falsche Beschuldigung eines Unschuldigen
 - Keine weitere Suche nach dem richtigen Täter
- Richtig negativer Befund:
 - Bestätigung der Unschuld des Teilnehmers
- Falsch negativer Befund:
 - Nichtidentifikation des Täters

Prostata-Krebsvorhersage mit Hilfe des Prostataspezifischen Antigens (PSA)

Operating Characteristics of PSA in Men...
(Thompson, Ankerst et. al, JAMA 294:66-70, 2005)

Design, Setting, and Participants

Calculation of PSA ROC curves in the placebo group of the Prostate Cancer Prevention Trial, a randomized, prospective study conducted from 1993 to 2003 at 221 US centers. Participants were 18 882 healthy men aged 55 years or older without prostate cancer and with PSA levels less than or equal to 3.0 ng/mL and normal digital rectal examination results, followed up for 7 years with annual PSA measurement and digital rectal examination. If PSA level exceeded 4.0 ng/mL or rectal examination result was abnormal, a prostate biopsy was recommended. After 7 years of study participation, an end-of-study prostate biopsy was recommended in all cancer-free men.

RESULTS

Of 9459 men randomized to the placebo group of the study, 8575 had a PSA value and digital rectal examination result available for analysis. Of these 8575 participants, 5587 (65.2%) had at least 1 biopsy performed during the 7 years of the study, with a respective PSA and digital rectal examination result available. Of the participants who underwent biopsy, 1225 (21.9%) had prostate cancer. Of 1213 cancers with Gleason grade recorded, 250 (20.6%) were Gleason grade 7 or greater and 57 (4.7%) were Gleason grade 8 or greater.

PSA zur Unterscheidung bösartiger und weniger bösartiger Karzinome: Gleason-Score

- Der Gleason-Score dient zum histopathologischen Grading von Prostatakarzinomen, d. h. als Maß der Entdifferenzierung.
- Auf einer Skala von 0 bis 5 werden beurteilt:
 - Das vorherrschende Gewebe im Tumor.
 - Der am stärksten entartete Abschnitt.
- Der Gleason-Score ist die Summe der beiden Beurteilungen (Wertebereich: 0 bis 10).

Muster	1	2	3	4	5
Drüsenform	einzel, rund	einzel, gerundet, variabel als in Muster 1	einzel, unregelmäßig oder papilläres oder kriblartiges Epithel	verschmolzene glanduläre Massen oder „hyper-nephroid“	einige winzige Drüsen oder Siegelringeffekte oder wenige kleine Lumen in solidem Epithel, zentrale Nekrose
Drüsengröße	mittel	mittel	klein, mittel, groß mittel oder groß	klein	klein
Drüsenabstand	dicht gepackt	bis zu 1 Drüsen Durchmesser voneinander getrennt	mehr als 1 Drüsen Durchmesser voneinander entfernt, runde Massen mit glattem, scharfen Rand	verschmolzen	anaplastische Epithelmassen
Herdgrenze	scharf	weniger scharf	schwer erkennbar	unscharf	unscharf infiltrierend
Stromainvasion	minimal	mild	mäßig ausgedehnt	stark	sehr stark ausgedehnt

Prostata-Krebsvorhersage mit Hilfe des Prostataspezifischen Antigens (PSA)

1225 Patienten mit, 4362 Patienten ohne Prostatakrebs

PSA in ng/ml	Prostatakrebs		PSA in ng/ml	Prostatakrebs	
	ja	nein		ja	Nein
< 1.1	203	1697	>= 3.1, < 4.1	143	310
>= 1.1, < 1.6	201	863	>= 4.1, < 6.1	195	205
>= 1.6, < 2.1	177	602	>= 6.1, < 8.1	35	39
>= 2.1, < 2.6	148	376	>= 8.1, < 10.1	10	13
>= 2.6, < 3.1	102	244	>=10.1	11	13

IBE München

21

Prostata-Krebsvorhersage mit Hilfe des Prostataspezifischen Antigens (PSA)

- Beispiel: Schwellenwert 1.1

		Krebs		
		ja	nein	
PSA	<1.1	203	1697	1900
	>=1.1	1022	2665	3687
		1225	4362	5587

$$SE = \frac{\text{Anzahl}(T^+ \cap D^+)}{\text{Anzahl}(D^+)} = \frac{1022}{1225} = 0,834$$

$$SP = \frac{\text{Anzahl}(T^- \cap D^-)}{\text{Anzahl}(D^-)} = \frac{1697}{4362} = 0,389$$

IBE München

22

Prostata-Krebsvorhersage mit Hilfe des Prostataspezifischen Antigens (PSA)

Grenzwert	Sensitivität in %	Spezifität in %
1.1	83.4	38.9
1.6		
2.1		
2.6		
3.1		
4.1		
6.1		
8.1		
10.1		

IBE München

23

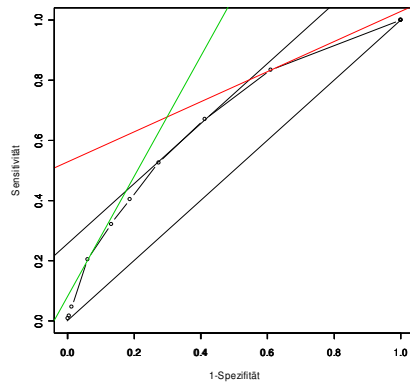
Prostata-Krebsvorhersage mit Hilfe des Prostataspezifischen Antigens (PSA)

Grenzwert	Sensitivität in %	Spezifität in %
1.1	83.4	38.9
1.6	67.0	58.7
2.1	52.6	72.5
2.6	40.5	81.1
3.1	32.2	86.7
4.1	20.5	93.8
6.1	4.6	98.5
8.1	1.7	99.4
10.1	0.9	99.7

IBE München

24

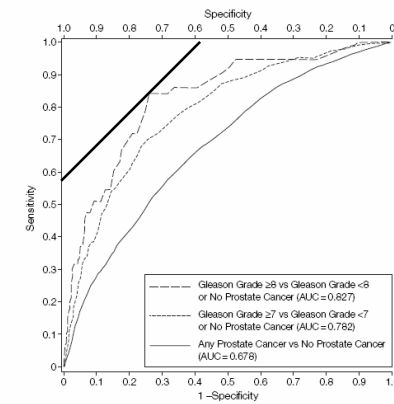
ROC-Kurve



Schwellenwert sw^* , wo die Steigung der ROC-Kurve gleich dem Verhältnis der Kosten K_{FP}/K_{FN} ist

Prostata-Krebsvorhersage mit Hilfe des Prostataspezifischen Antigens (PSA)

Figure. Receiver Operating Characteristic Curve for Prostate-Specific Antigen (PSA)



AUC indicates area under the receiver operating characteristic curve.