

A klinikai döntéshozatal biostatistikai háttere és az azt alátámasztó módszerek áttekintése



Dr. Prohászka Zoltán
Az MTA doktora
Semmelweis Egyetem

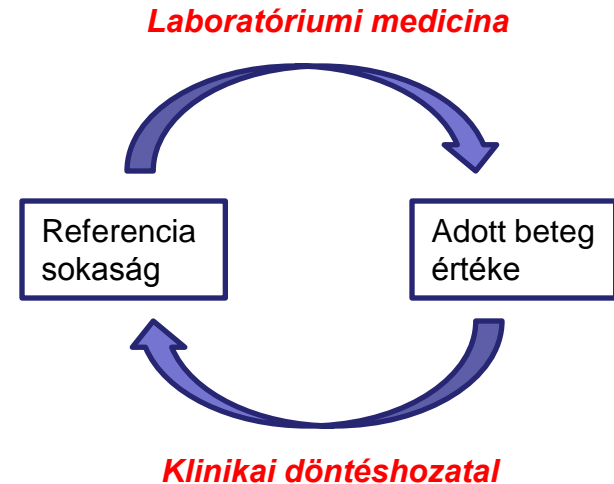
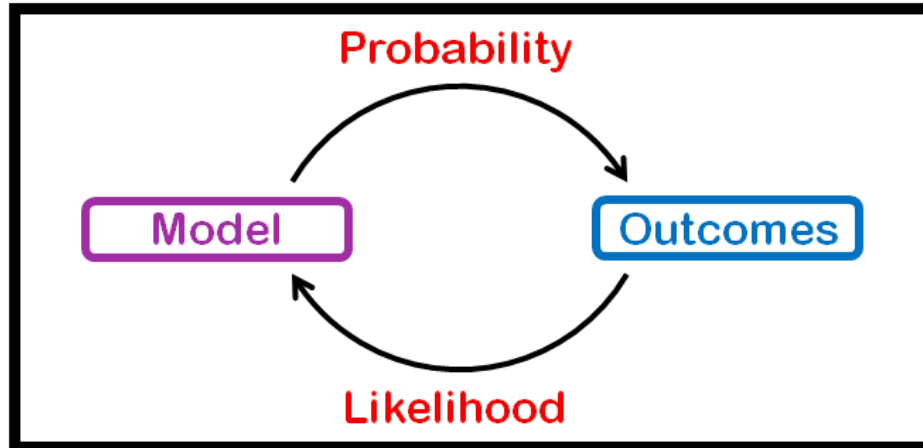
Belgyógyászati és Hematológiai Klinika
2023-03-16



Kék és zöld taxik futnak egy városban. Éjszakai baleset, egy szemtanú: zöld taxi volt a gázoló. Mennyi az esélye, hogy tényleg zöld taxi gázolt?

- Ha meggyőzően mondja el lehet hinni!
- Mindegy hogyan mondja, ha egyszer látta, el lehet hinni...
- Persze hogy nem mindegy, de nem tudom min múlik...
- Persze hogy nem mindegy, és tudom is, hogy min múlik ...
- Mindegy mit mond, úgyis a bíró dönt...

Döntéshozatal a gyakorlati orvoslásban



- Az alapvető biostatisztikai módszerek, - leírások, modellek és analízisek formájában - az *egész sokaságra* (populáció) engednek következtetni a vizsgált *minta* eredményei alapján.
- A klinikai döntéshozatal folyamata azért nehéz, mert az adatok alapján nem a sokaságra, hanem az adott egyetlen betegre vonatkozó döntést kell hozni.
- A beteg problémája az esetek túlnyomó részében komplex, részleteiben gyakran nem ismerhető meg és az információk számos elvi és gyakorlati megfontolás miatt korlátozott értékűek.

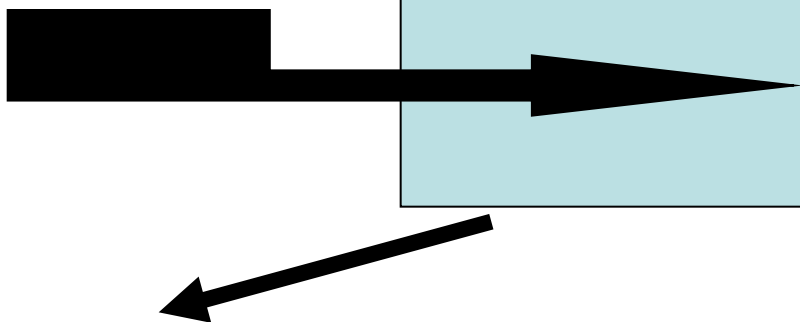
Egy betegség valószínűsége akkor, amikor a beteg bejött az ajtón, és az orvos megvizsgálta és kikérdezte

Az orvos ténykedése:
Klinikai döntéshozatal

Post-test probability

A döntéshozatal eredménye, ami maga a diagnózis, de úgy is kifejezhető, mint a betegség valószínűsége az orvos ténykedése után

Pre-test probability (v. a-priori)



- Diagnosztikai fegyvertár
 - Képkalkotó
 - Laboratóriumi medicina, molekuláris patológia
 - Specifikus vizsgálatok
 - EKG, EEG, Spirometria, etc...
- A döntéshozatal és a biostatistikai alapok szempontjából azonos megítélés alá esnek ezek az eljárások

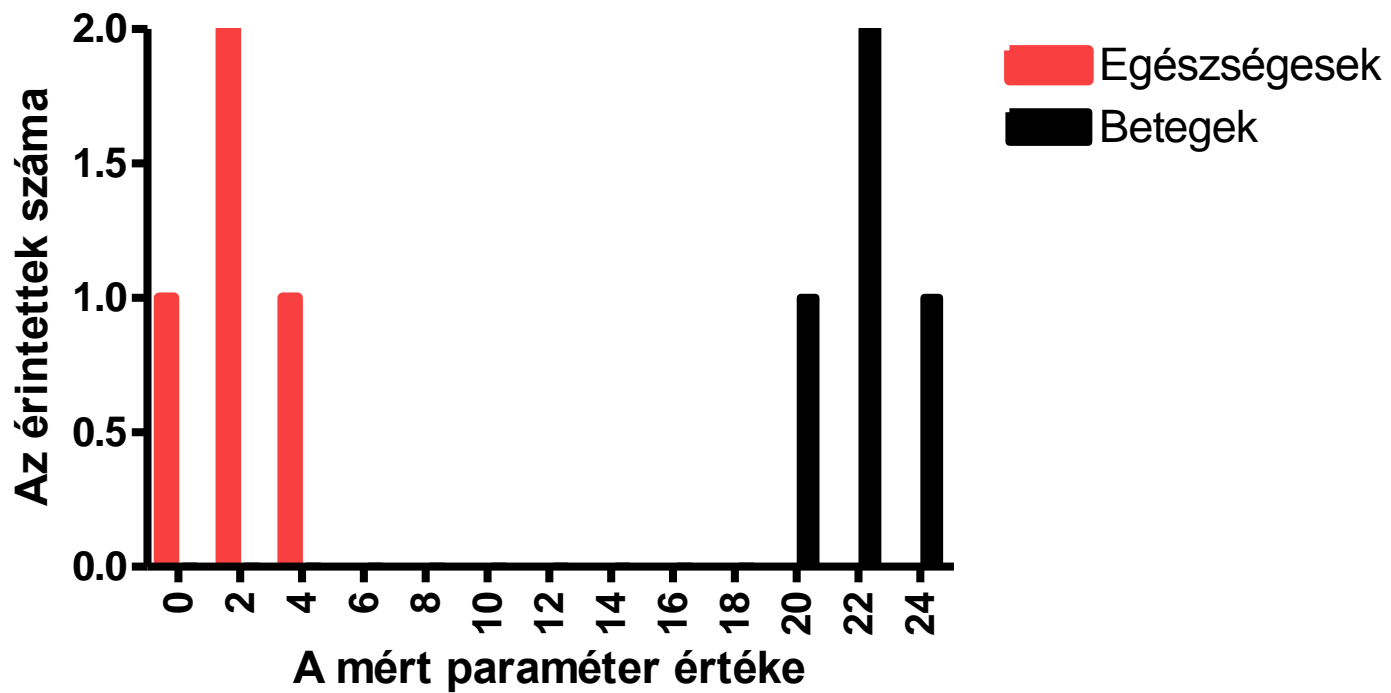
A döntéshozatal biostatistikai módszerei:

- A valószínűség becslésén alapuló módszerek
 - Pozitív és negatív valószínűség, %*
 - Valószínűségi esély (likelihood és odds)*
- Döntési fák
- Bayesian theorem, Neural Network, AI

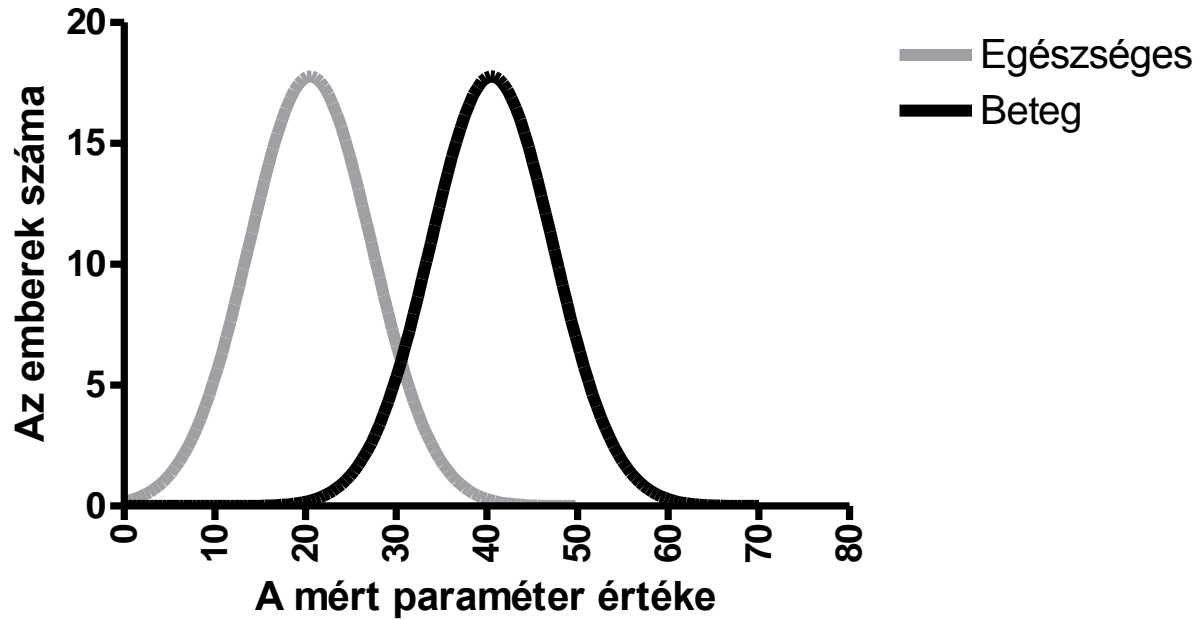
A laboratóriumi diagnosztika célja:

- A pontos diagnózis felállítása *Egészséges* → Beteg
 - A prognózis megállapítása Beteg → Beteg
 - A terápia követése Beteg → Egészséges
-
- Szűrővizsgálatok **Egészséges** → Beteg
 - A pontos klinikai kérdés és a levonni kívánt következtetés alapvetően befolyásolja, hogy milyen tesztet válasszunk és annak eredményét hogyan interpretáljuk!

Az ideális diagnosztikai marker



A jellegzetes helyzet



Hol húzzuk meg a határt az egészségesekre és a betegekre jellemző laborértékek között?

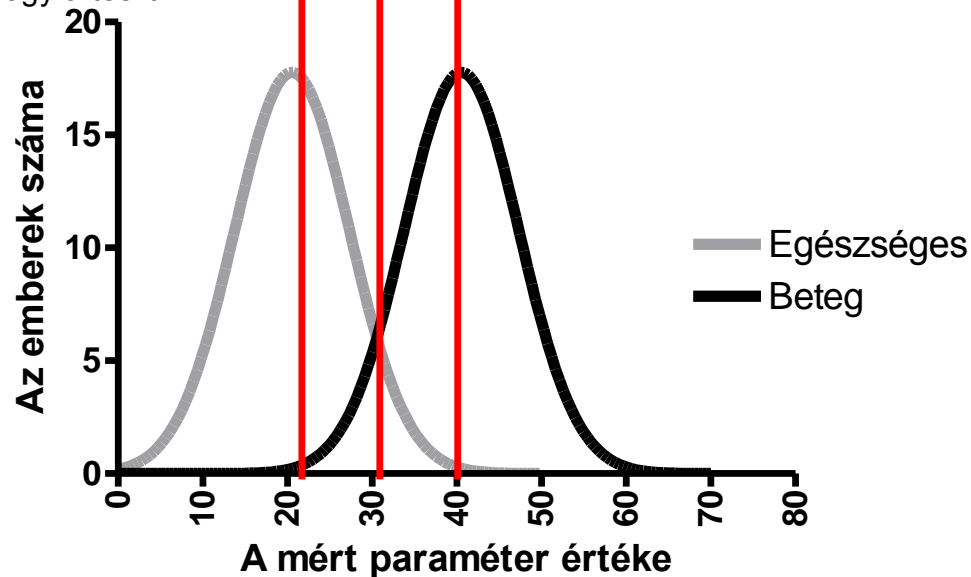
Azonos arányban lesznek helytelenül osztályozott emberek

Egyetlen betegnek sem lesz negatív lelete, de az egészségesek felének pozitív lesz.

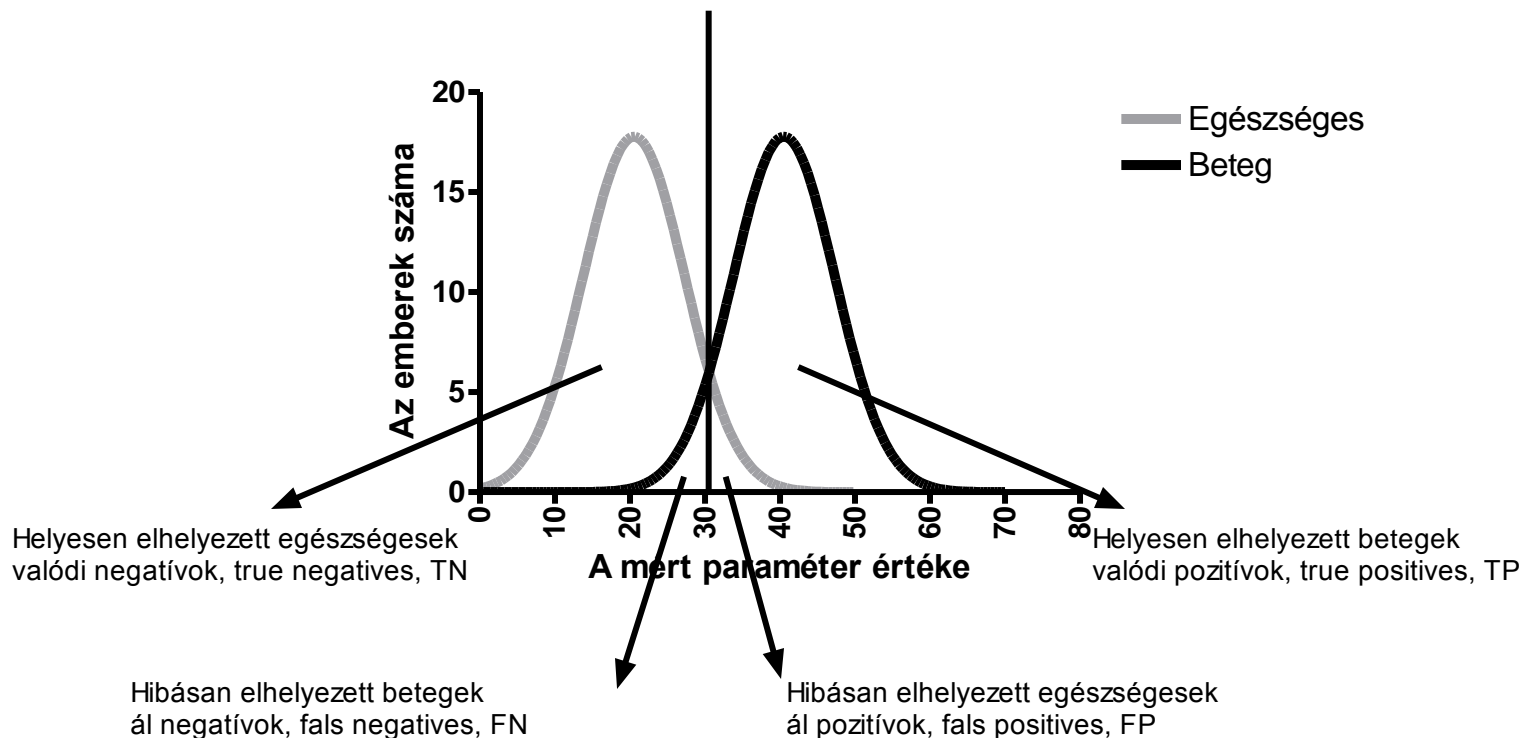
Kevés negatív lelet lesz, azonban minden negatív lelet egészségest jelez. Azonban sok pozitív lelet lesz, melyek többsége hibás, azonban minden beteget kimutat a teszt, melyet úgy mondunk, hogy a teszt nagyon **érzékeny**.

Egyetlen egészségesnek sem lesz pozitív lelete, de a betegek felének negatív lesz.

Sok negatív lelet lesz, de pozitív lelete csak betegnek lesz. Úgy mondjuk, hogy a pozitív teszt csak a betegekre jellegzetes, vagyis nagyon **specifikus**.



A csoportok elnevezése



Az ember A teszt	Beteg	Egészséges	Összesen
Pozitív	TP (valódi pozitív)	FP (ál-pozitív)	Összes pozitív lelet
Negatív	FN (ál-negatív)	TN (valódi negatív)	Összes negatív lelet
Összesen	Összes beteg	Összes egészséges	

- **Szenzitivitás**: azoknak a betegeknek a százalékaránya a valódi betegek között, akiknek a tesztje pozitív
szenzitivitás = $TP/(TP+FN)$
Ha értéke 1, minden pozitív lelet beteget jelez
(Sen~valódi pozitívok)
- **Specificitás**: azoknak az egészségeseknek a százalékaránya a valódi egészségesek között, akiknek a tesztje negatív
specificitás = $TN/(TN+FP)$
Ha értéke 1, minden negatív lelet egészségest jelez
(1-Spec~ál-pozitívok)

- **Pozitív prediktív érték:**

„Egy pozitív lelet értéke a diagnózishoz vezető úton” ...

Mennyi a valószínűsége annak, hogy akinek pozitív a lelete, az valóban beteg

a betegek aránya a pozitív teszttel rendelkező emberek között

$$PPV = TP/(TP+FP)$$

- **Negatív prediktív érték:**

„Egy negatív lelet értéke” ...

Mennyi a valószínűsége annak, hogy akinek lelete negatív, az ne legyen beteg

az egészségesek aránya a negatív teszttel rendelkező emberek között

$$NPV = TN/(TN+FN)$$

Az ember \ A teszt	Beteg	Egészséges	Összesen
Pozitív	TP (valódi pozitív)	FP (ál-pozitív)	Összes pozitív lelet
Negatív	FN (ál-negatív)	TN (valódi negatív)	Összes negatív lelet
Összesen	Összes beteg	Összes egészséges	



PPV
 $TP/(TP+FP)$



NPV
 $TN/(TN+FN)$



SEN
 $TP/(TP+FN)$



SPEC
 $TN/(TN+FP)$

Példa 1. Egy elképzelt autoantitest diagnosztikai értéke SLE-ben

Az ember	SLE-s	Egészséges	Összesen
Autoantitest			
Pozitív	TP (valódi pozitív) 36	FP (ál-pozitív) 4	Összes pozitív lelet 40
Negatív	FN (ál-negatív) 86	TN (valódi negatív) 188	Összes negatív lelet 274
Összesen	Összes beteg 122	Összes egészséges 192	Összes ember: 314

Sen: $36/(36+86)=0,295$

Spec: $188/(188+4)=0,979$

Az SLE-sek 30%-ában pozitív

Az egészségesek 98%-a negatív

PPV: $36/(36+4)=0,901$

NPV: $188/(86+188)=0,686$

A pozitívak 90%-a SLE-s

A negatívak 69%-a egészséges

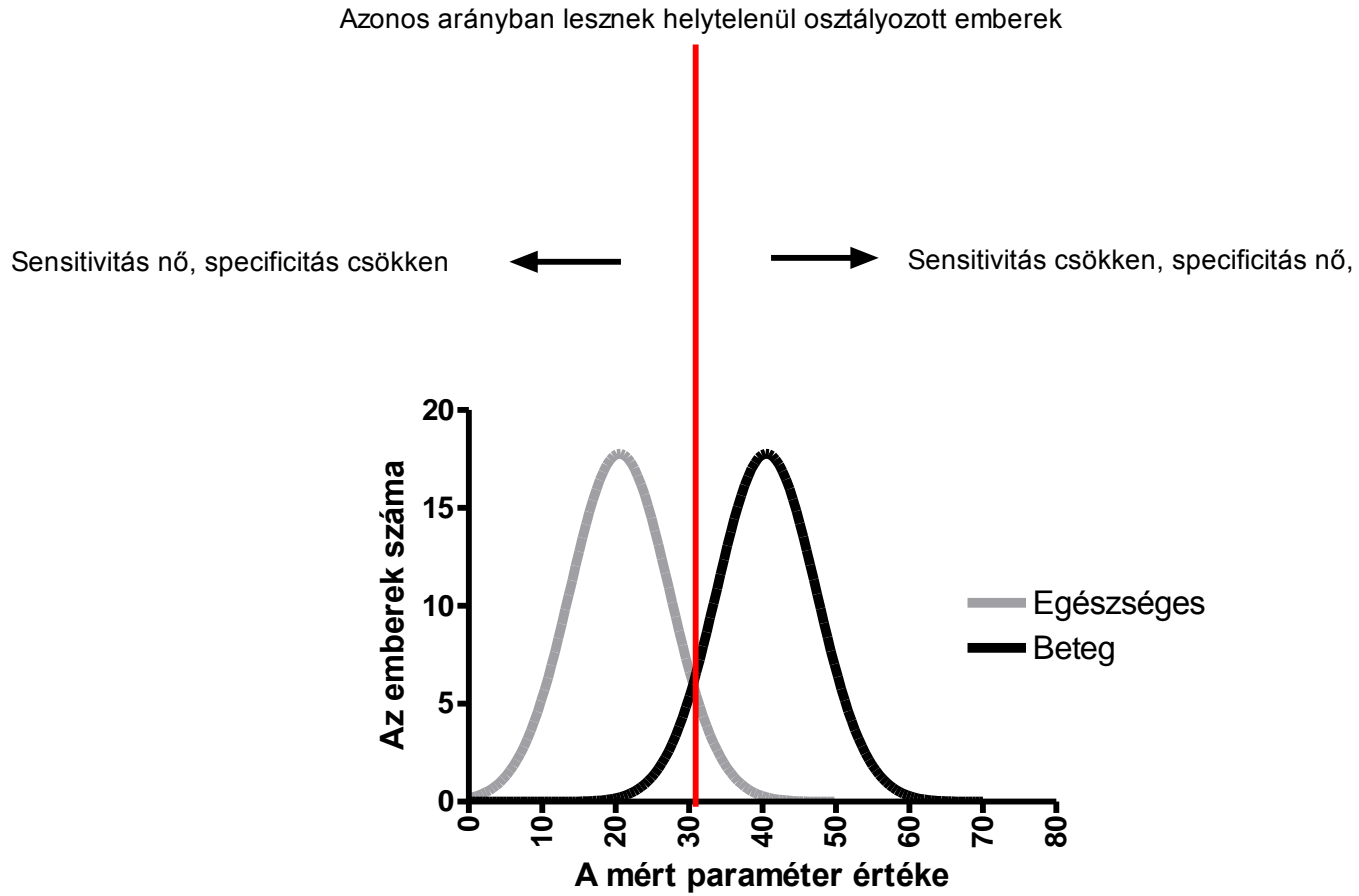
Következtetés:

***A teszt kellően specifikus,
de nem elég érzékeny SLE-re***

A laboratóriumi tesztek szenzitivitását, specificitását és prediktív értékét meghatározó tényezők

- Az alkalmazott vágópont (cut-off point)
 - A sokaság (az emberek), amelyet vizsgálunk
 - A betegség prevalenciája a populációban
 - *A mérés molekuláris jellegzetességei*
-
- A tesztek szenzitivitása, specificitása és prediktív értéke az *interpretációra* (a populációra, a betegségre) és nem a *mérési bizonytalanságra* (az egyénre, a teljes analitikai hibára [=mérési/biológiai bizonytalanság+analitikai bizonytalanság]) vonatkozik!
 - A teljes analitikai hiba csökkentésére alkalmas a vizsgálat *ismétlése* („egy mérés nem mérés”), ami az érték megbízhatóságát növeli, de nem annak interpretálását (vagyis a betegség fennállásának valószínűségét).

A vágópont meghatározásának kérdése



Receiver Operator Characteristic plot

The screenshot shows the SPSS Data Editor interface. The main window displays a data table with two columns: 'Betegség' and 'Teszt_ered'. The 'Betegség' column contains values of 1,00 and ,00, while the 'Teszt_ered' column contains various numerical values. The 'Graphs' menu is open, and the 'ROC Curve...' option is highlighted. The status bar at the bottom indicates 'ROC Curve' and 'SPSS Processor is ready'.

	Betegség	Teszt_ered
1	1,00	19,35
2	,00	8,29
3	,00	4,38
4	1,00	7,23
5	1,00	10,17
6	,00	5,79
7	,00	5,07
8	1,00	6,92
9	1,00	8,05
10	,00	5,56
11	,00	6,25
12	,00	6,38
13	,00	4,13
14	,00	5,37
15	1,00	11,50
16	1,00	5,47
17	,00	6,70
18	,00	5,01
19	,00	5,02
20	1,00	4,67
21	1,00	8,25
22	,00	4,71
23	,00	6,66
24	,00	5,44
25	,00	4,66
26	,00	4,39
27	,00	7,11
28	1,00	11,25
29	1,00	15,75
30	1,00	4,86
31	,00	4,88



	Betegség	Teszt_ered	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var
1	1,00	19,35											
2	,00	8,29											
3	,00	4,38											
4	1,00	7,23											
5	1,00	10,17											
6	,00	5,79											
7	,00	5,07											
8	1,00	6,92											
9	1,00	8,05											
10	,00	5,56											
11	,00	6,25											
12	,00	6,38											
13	,00	4,13											
14	,00	5,37											
15	1,00	11,50											
16	1,00	5,47											
17	,00	6,70											
18	,00	5,01											
19	,00	5,02											
20	1,00	4,67											
21	1,00	8,25											
22	,00	4,71											
23	,00	6,66											
24	,00	5,44											
25	,00	4,66											
26	,00	4,39											
27	,00	7,11											
28	1,00	11,25											
29	1,00	15,75											
30	1,00	4,86											
31	,00	4,88											

ROC Curve

Test Variable:
Teszt_eredménye

State Variable:
Betegség

Value of State Variable: 1

Display

- ROC Curve
 - With diagonal reference line
- Standard error and confidence interval
- Coordinate points of the ROC Curve

Options...

OK
Paste
Reset
Cancel
Help

A Receiver Operator Characteristic (ROC) plot

Case Processing Summary

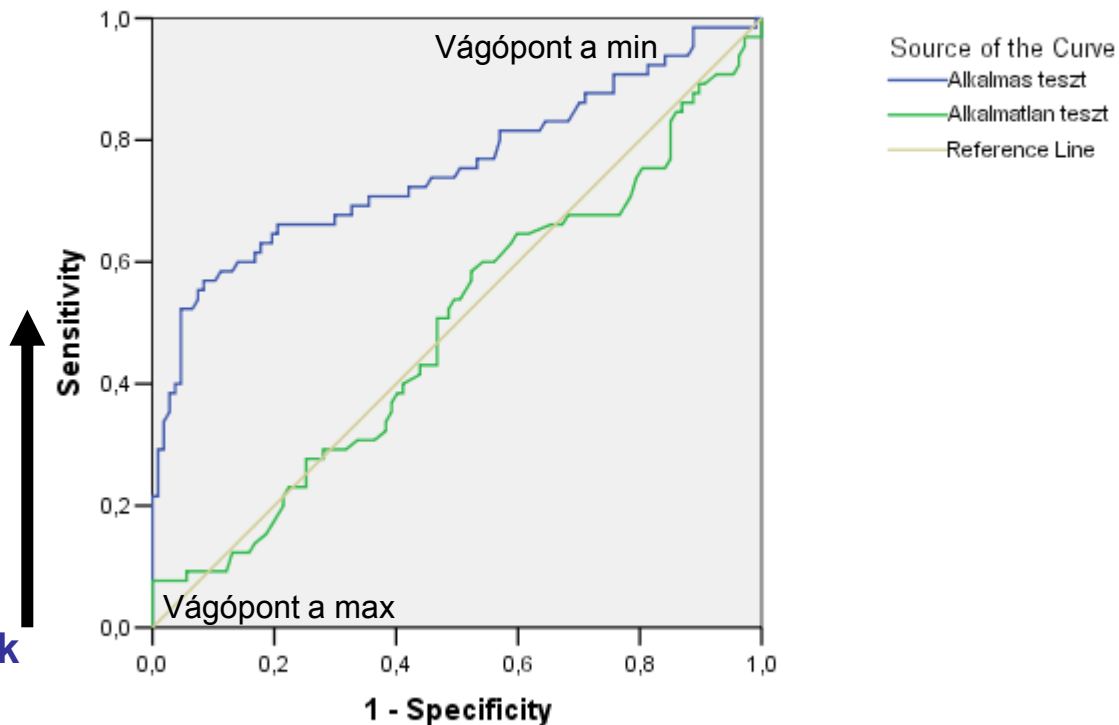
Betegség	Valid N (listwise)
Positiv ^a	65
Negativ e	108
Missing	26

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.

a. The positive actual state is 1,00.

Valódi pozitívok

ROC Curve



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Alkalmas_teszt	,755	,042	,000	,673	,836
Alkalmatlan_teszt	,490	,046	,819	,399	,580



Ál pozitívok

The test result variable(s): Alkalmas_teszt, Alkalmatlan_teszt has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5



- Output
 - ROC Curve
 - Title
 - Notes
 - Case Process
 - ROC Curve
 - Area Under th
 - Coordinates o
 - ROC Curve
 - Title
 - Notes
 - Case Process
 - ROC Curve
 - Area Under th
 - Coordinates o
 - ROC Curve
 - Title
 - Notes
 - Case Process
 - ROC Curve
 - Area Under th
 - Coordinates o
 - ROC Curve
 - Title
 - Notes
 - Case Process
 - ROC Curve
 - Area Under th
 - Coordinates o

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
Alkalmas_teszt	2,2600	1,000	1,000
	3,3250	1,000	,991
	3,4350	,985	,991
	3,6950	,985	,981
	3,9650	,985	,972
	4,0450	,985	,963
	4,1000	,985	,953
	4,1650	,985	,944
	4,2550	,985	,935
	4,3450	,985	,925
	4,3850	,985	,907
	4,3950	,985	,888
	4,4250	,969	,888
	4,4750	,954	,888
	4,5500	,938	,879
	4,6250	,938	,869
	4,6550	,938	,850
	4,6650	,938	,841
	4,6850	,923	,841
	4,7050	,923	,822
4,7150	,923	,813	
4,7600	,908	,813	
4,8050	,908	,785	
4,8200	,908	,776	
4,8400	,908	,766	
4,8550	,908	,757	
4,8650	,908	,757	

A laboratóriumi tesztek referencia tartományának definiálása (azaz: vágópontok a gyakorlatban)

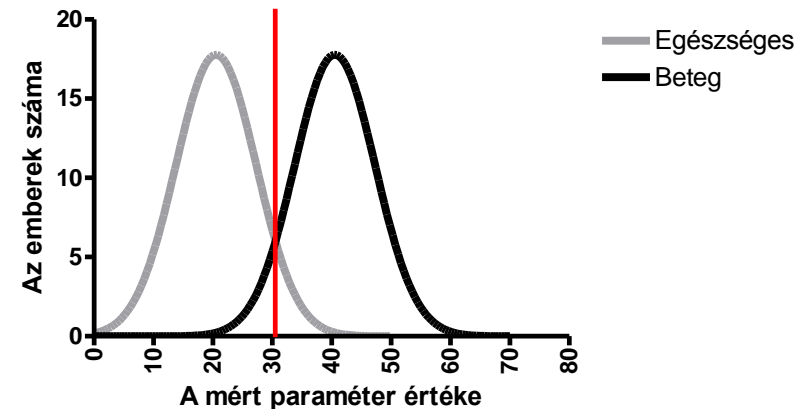
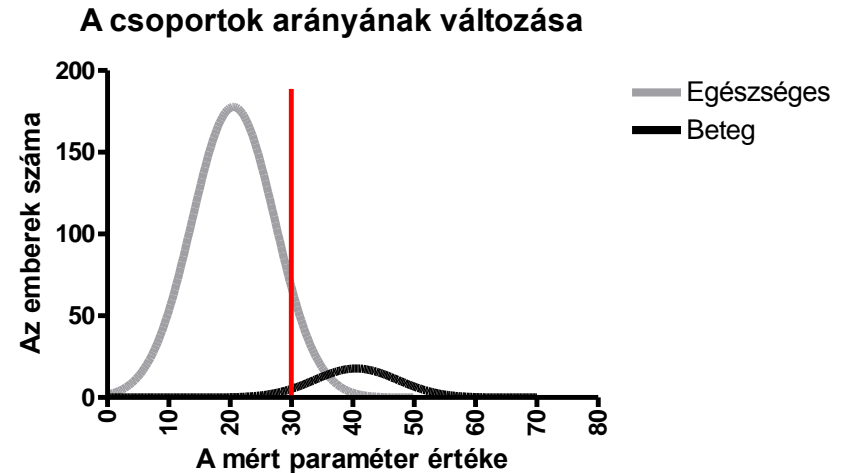
- Mérésekkel, kísérletekkel és megfigyelésekkel határozható csak meg. Szükséges hozzá:
 - Sok ismeret (prevalencia adatok, a betegség pathomechanizmusának, stádiumainak és egyéb jellemzőinek ismerete)
 - Egészséges populáció megfelelő mintája, amely
 - Kellően nagy
 - Mintavételünk reprezentatív
 - A torzító, zavaró és hibát okozó tényezők kikapcsolása, azonosítása, vagyis megbízható mérés (=az analitikai totál error kézben tartása)
 - A mérendő analit biológiai variabilitásának ismerete az egészséges és beteg populációkban
 - Tapasztalat, tapasztalat, idő, idő és pénz, pénz: egyik legnehezebb feladat a laboratóriumi medicinában

Gyakorlati vágópontok...folyt.

- A leleteken csillagokat és kereszteket látunk, melyek az egészséges csoport átlagától való eltérés mértékét jelzik:
 - A referencia tartományt az egészséges csoport szórásának, percentiliseinek vagy konfidencia tartományának számításával szokás meghatározni
- Az ilyen módon meghatározott referens tartománnyal kiinduláskor definiáljuk, hogy az egészséges populáció hányad részének (2.5%....0.1%) lesz kóros lelete!
- Ha egy egészséges populáción szűrővizsgálatot végzünk és 20 paramétert határozunk meg („nagy rutin”), akkor kb. minden 20.-50. mérés kóros (*egy csillagos*) lesz, azaz majdnem minden leleten lesz egy kóros érték akkor is, ha a vizsgált személy tényleg nem beteg
- Minden alkalommal együtt kell értékelni az egész leletet, a paraméterek számszerű értékét kell figyelembe venni, és természetesen figyelni kell a vizsgálat előtti valószínűségekre (vagyis a kikérdezés és a fiz. vizsg. tapasztalataira!!!!)

A sokaság, amelyet vizsgálunk

- Ha a vizsgált sokaságban a betegség ritkán fordul elő, akkor számolni kell a fals pozitív leletek arányának emelkedésével.
- A teszt szenzitivitása és specificitása nem változik, azonban a PPV és az NPV igen!
- A gond az a gyakorlatban, hogy nem ismert a betegek aránya az általunk vizsgált populációban
 - Megoldás: csak klinikai gyanú esetén végzünk el egy tesztet (betegek arányát növeljük a vizsgált populációban)
 - És független kutatásban meghatározzuk a teszt Sen és Spec értékeit, felmérjük a betegség prevalenciáját a populációban (szerencsére ezeket mások megcsinálták már...) és kiszámítjuk a valós PPV és NPV értékeket.



Példa 2. Egy elképzelt autoantitest diagnosztikai értéke SLE-ben, ha *sokkal több az egészséges, mint a beteg* (a vizsgálatot nem kellően megalapozott klinikai gyanú esetén végezzük, vagyis „szűrni akarunk”)

Az ember	SLE-s	Egészséges	Összesen
Autoantitest			
Pozitív	TP (valódi pozitív) 36	FP (ál-pozitív) 40	Összes pozitív lelet 76
Negatív	FN (ál-negatív) 86	TN (valódi negatív) 1880	Összes negatív lelet 1966
Összesen	Összes beteg 122	Összes egészséges 1920	Összes ember: 2042

Sen: $36/(36+86)=0,295$

Spec: $1880/(1880+40)=0,979$

Az SLE-sek 30%-ában pozitív
Az egészségesek 98%-a negatív
Nem változott

PPV: $36/(36+40)=0,47$

NPV: $1880/(86+1880)=0,96$

A pozitívak 47%-a SLE-s
A negatívak 96%-a egészséges

Elvesztettük a teszt pozitivitásának értékét. Cserébe a negatív eredmény értéke megnőtt. Ebben a felállásban a vizsgálat a betegség kizárására alkalmas.

Következtetés: A teszt nem kellően specifikus, és nem elég érzékeny SLE-re. Azonban a betegség kizárására alkalmas, a negatívak tényleg nem betegek.

Példa 3. Egy elképzelt autoantitest diagnosztikai értéke SLE-ben, ha *csökkentjük a vágópont értékét*

Az ember	SLE-s	Egészséges	Összesen
Autoantitest			
Pozitív	TP (valódi pozitív) 54	FP (ál-pozitív) 20	Összes pozitív lelet 74
Negatív	FN (ál-negatív) 68	TN (valódi negatív) 172	Összes negatív lelet 240
Összesen	Összes beteg 122	Összes egészséges 192	Összes ember: 314

Sen: $54/(54+68)=0,442$

Spec: $172/(172+20)=0,895$

Az SLE-sek 44%-ában pozitív

Az egészségesek 90%-a negatív

Sen↑ Spec↓

PPV: $54/(54+20)=0,729$

NPV: $172/(68+172)=0,716$

A pozitívak 73%-a SLE-s

A negatívak 72%-a egészséges

PPV↓ NPV↑

Következtetés: A teszt egyre több beteget mutat ki, de a pozitív lelet értéke csökken a negatívé pedig alig nő. Sok klinikai haszna nincs.

Példa 4. Egy elképzelt autoantitest diagnosztikai értéke SLE-ben, ha *növeljük a vágópont értékét*

Az ember	SLE-s	Egészséges	Összesen
Autoantitest			
Pozitív	TP (valódi pozitív) 34	FP (ál-pozitív) 1	Összes pozitív lelet 35
Negatív	FN (ál-negatív) 88	TN (valódi negatív) 191	Összes negatív lelet 279
Összesen	Összes beteg 122	Összes egészséges 192	Összes ember: 314

Sen: $34/(34+88)=0,278$

Spec: $191/(191+1)=0,994$

Az SLE-sek 28%-ában pozitív

Az egészségesek 99%-a negatív

Sen ↓ Spec ↑

PPV: $34/(34+1)=0,971$

NPV: $191/(88+191)=0,684$

A pozitívak 97%-a SLE-s

A negatívak 68%-a egészséges

PPV ↑ NPV ↓

Következtetés:

A teszt nagyon specifikus, de nem elég érzékeny SLE-re. Alkalmas a betegség fennállásának megerősítésére (aki pozitív, az tényleg SLE-s)

A prediktív értékek változása a prevalencia függvényében

$$PPV = \frac{SenX Pr}{(SenX Pr) + (1 - Spec)X (1 - Pr)}$$

$$NPV = \frac{SpecX (1 - Pr)}{((1 - Sen)X Pr) + (SpecX (1 - Pr))}$$

Példa 5. Egy elképzelt autoantitest diagnosztikai értéke SLE-ben az *ismert prevalencia adatokkal módosítva* (ha a tesztet egy kellően nagy reprezentatív össznépességi mintán végeznénk...)

Az SLE prevalenciája 1220/1.000.000 lakos (0.00122)

Az ember	SLE-s	Egészséges	Összesen
Autoantitest			
Pozitív	TP (valódi pozitív) 36	FP (ál-pozitív) 4	Összes pozitív lelet 40
Negatív	FN (ál-negatív) 86	TN (valódi negatív) 188	Összes negatív lelet 274
Összesen	Összes beteg 122	Összes egészséges 192	Összes ember: 314

Sen: $36/(36+86)=0,295$

Spec: $188/(188+4)=0,979$

Az SLE-sek 30%-ában pozitív

Az egészségesek 98%-a negatív

PPV: $36/(36+4)=0,901$

NPV: $188/(86+188)=0,686$

A pozitívak 90%-a SLE-s

A negatívak 69%-a egészséges

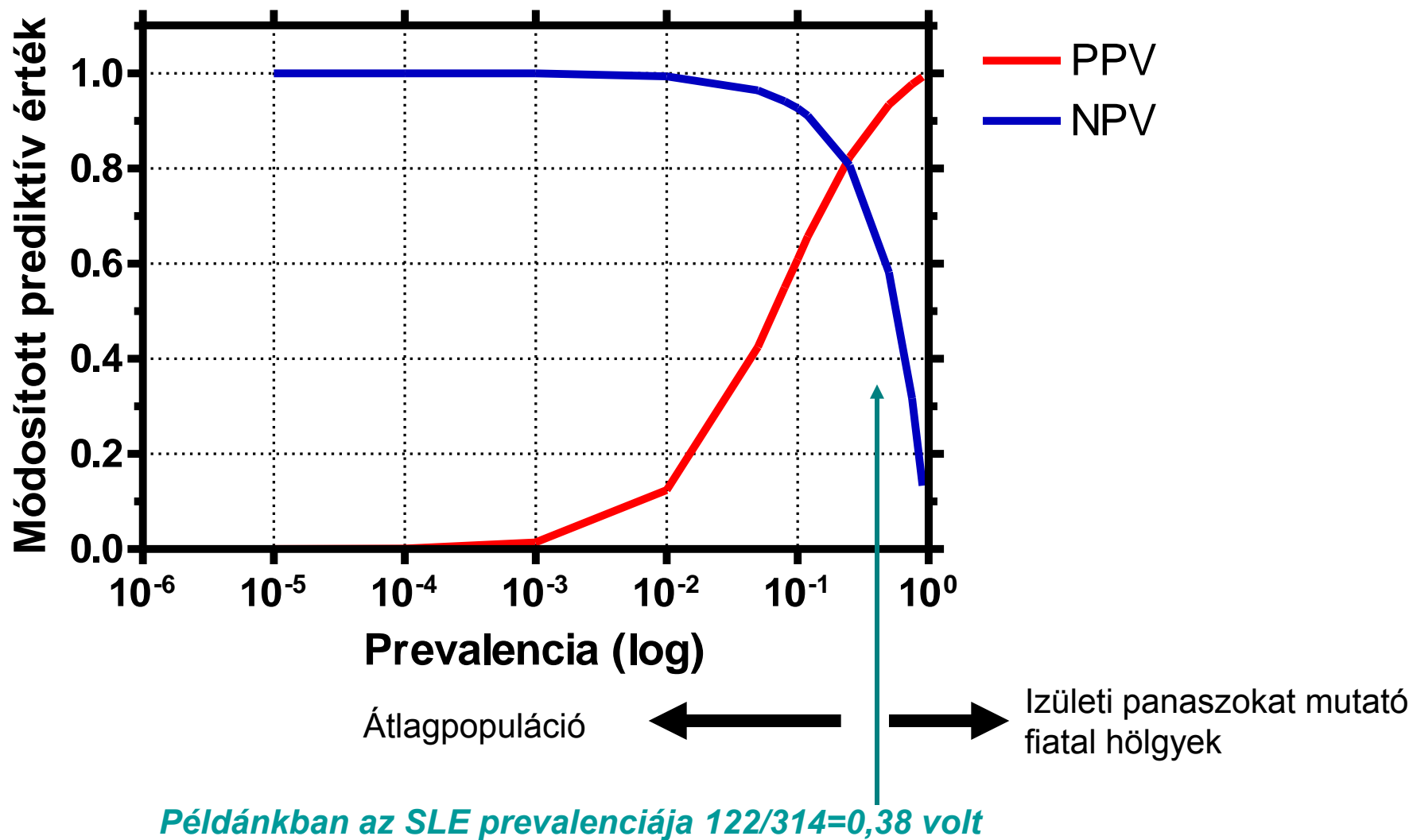
Módosított PPV: 0,0166

Módosított NPV: 0,999

Minden 166. pozitív lelet jelezne csak SLE-s személyt, és orvosilag nem lehet mit kezdeni azzal az „előnnyel”, hogy csak minden 1000. negatív lelet hibás.

Esetünkben a prevalencia függvényében a következő módon változik a teszt prediktív értéke :

(a Sen, Spec értékeket konstansként tartjuk, vagyis a vágópontot nem mozdítjuk)



Következtetések:

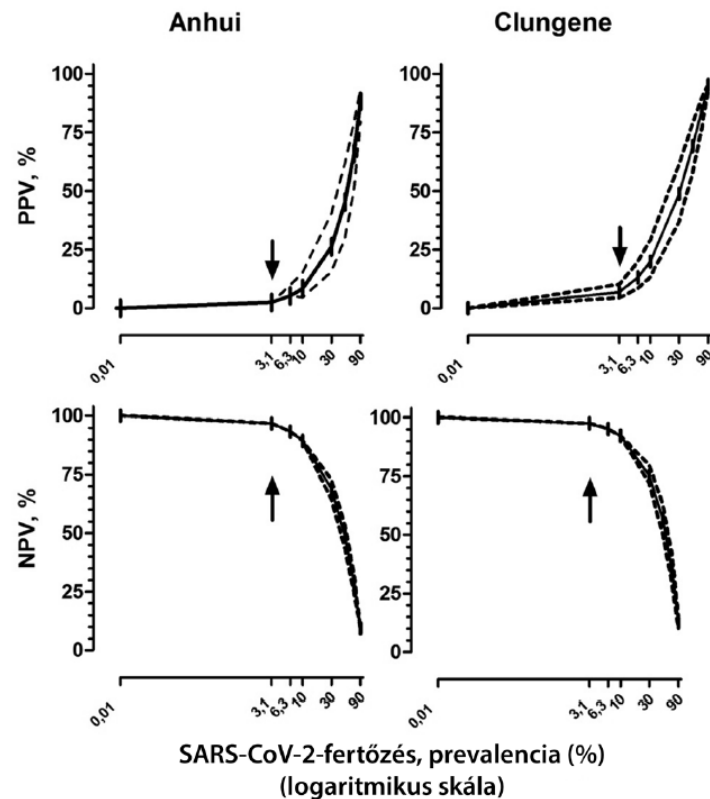
- A diagnosztikai tesztek prediktív értékét alapvetően befolyásolja a vizsgált sokaság összetétele és az alkalmazott vágópont (a kettő együtt)
- A két dolgot egyszerre kell ismerni és értékelni (minden teszt esetében!) ahhoz, hogy helyes következtetést vonhassunk le

Következtetések:

- A legérzékenyebb és legspecifikusabb tesztek értéke is kérdéses, ha az adott kórállapot prevalenciája alacsony a vizsgált sokaságban
- Ha vizsgálatainkat csak megalapozott klinikai gyanú esetén végezzük, növelni lehet a lelet pozitív prediktív értékét.

A specifikus IgM- és IgG-antitesteket detektáló gyors tesztek értéke a SARS CoV-2 vírusfertőzés kimutatásában

Vásárhelyi Barna dr.¹ ■ Kristóf Katalin dr.¹ ■ Ostorházi Eszter dr.²
Szabó Dóra dr.² ■ Prohászka Zoltán dr.³ ■ Merkely Béla dr.⁴



1. ábra

A SARS-CoV-2 elleni IgM/IgG-t kimutató gyors tesztek negatív és pozitív prediktív értéke a 'real-time' PCR-negativitásra és -pozitivitásra a fertőzés prevalenciájának függvényében

A SARS-CoV-2 hazai populációs prevalenciáját (1652/10 millió, kerekítve 0,01%) a 2020. április 16-án a koronavirus.gov.hu honlapon közzétett adatok alapján számítottuk; a vizsgálatunk során elemzett mintáink adatai alapján számolt prevalenciaadatok 3,1%-nak és 6,2%-nak adódtak (a részleteket ld. a szövegben); a prediktív értékek változásának modellezésére ábrázoltuk a 10%, 30%, 50%, 70% és 90% hipotetikus prevalencia mellett várható értékeket is. A negatív prediktív érték (NPV) ebben az esetben a következő kérdést válaszolja meg: a gyors teszt negatív (IgM- és IgG-) eredménye milyen arányban tartozik PCR-negatív (nem fertőzőképes) személyhez? A pozitív prediktív érték (PPV) ebben az esetben a következő kérdést válaszolja meg: a gyors teszt pozitív (IgM- és/vagy IgG-) eredménye milyen arányban tartozik PCR-pozitív (fertőzőképes) személyhez? (A cikkben bemutatott és elemzett vizsgálati mintába (1654 fő) azok a személyek kerültek be, akiknél a gyors teszt végzéséhez képest maximum 3 nap eltéréssel került sor a PCR teszt elvégzésére)

Következtetések:

- Ha növeljük a teszt érzékenységet (csökkentjük a vágópontot), a teszt egyre növekvő negatív prediktív értékénél fogva alkalmassá válik szűrésre
- Ha növeljük a teszt specificitását (emeljük a vágópontot), a teszt egyre növekvő pozitív prediktív értékénél fogva alkalmassá válik a betegség fennállásának igazolására, verifikálására
- Azonban a két dolog összefügg, mindig a klinikai kérdés dönti el, hogy a leletet hogy értékeljük (gondolatban hova tesszük a vágópontot, természetesen a vizsgált sokaság ismeretében)
 - Trendanalízis! Kontextus! Több-paraméteres elemzés!
- Ez az oka annak, hogy a klinikai döntéshozatal alapvető elemei a konkrét kérdés, az orvos tapasztalata és az adott betegről alkotott képe.

Az összefüggést megvilágító példa

- A HIV-antitest kimutatási kitek a legjobb specificitású és szenzitivitású tesztek közé tartoznak, mindkét érték 0,99 körül van.
- Ha feltételezzük az ismert adatok alapján, hogy Magyarországon kb. 5000 HIV fertőzött él, akkor a HIV-infekció PR-ja $5000/10\ 000\ 000 = 0,0005$.
- Tételezzük fel (nem igaz!), hogy a véradók között is ugyanekkora PR (valójában kisebb...ezért van a kérdőív!).
- Kérdés: hány ál-pozitív és ál-negatív HIV-teszt várható a véradók között?
- Sens:0,99, Spec:0,99, PR:0,0005,
- PPV: 0,83, NPV=0,999

$$\text{A módosított PPV} = \frac{0.99 \times 0.0005}{0.99 \times 0.0005 + (0.01 \times 0.9995)} = \frac{0.000495}{0.01049} = 0.0472$$

Ez azt jelenti, hogy a szűrővizsgálat során a véradó állomásokon kiszűrt 100 pozitív (reaktív) minta közül csak 5 (minden 20., és nem minden 100.) származik HIV szeropozitív véradótól, 95 ál-pozitív (Valójában még nagyobb az ÁP %). Verifikálás!!!

$$\text{A módosított NPV} = \frac{0.99 \times 0.9995}{(0.99 \times 0.0005) + (0.99 \times 0.9995)} = \frac{0.9895}{0.9900} = 0.9995$$

Tehát igen alacsony, 1/2000 (a valóságban még alacsonyabb) annak a valószínűsége, hogy egy szűrővizsgálatnál negatívnak talált minta ál-negatív lenne, vagyis HIV-fertőzöttől származott volna.

A teszt igen nagy szenzitivitásának árán (ál-pozitívok nagyobb aránya) „vesszük meg” a biztonságot, vagyis az ál-negatívok arányának csökkentését. Ál-pozitivitás esetén egy specifikus teszt segítségével tisztázható a kérdés, míg ál-negativitás esetén nincs mit tenni, ha a vért már felhasználták.

Kék és zöld taxik futnak egy városban. Éjszakai baleset, egy szemtanú: zöld taxi volt a gázoló.
Mennyi az esélye, tényleg zöld taxi gázolt?

- Ha meggyőzően mondja el lehet hinni!
- Attól függ ki mondja...
- Attól függ melyik városban és milyenek a taxik...
- Attól függ, hogy....csak nem tudom megmondani...
- Mindegy mit mond, a bíró dönt...

- A kék és a zöld taxik nem egyforma arányban vannak.
 - Kék: 85%, zöld: 15% (prevalencia)
- Megvizsgálják, éjszakai körülmények között meg tud-e különböztetni a szemtanú egy kék és egy zöld taxit:
 - 80% helyes, 20%-ban téves választ ad. (sen-spec)

A taxi	Zöld	Kék	Összesen
A szemtanú			
Zöldet mond	TP (valódi pozitív)	FP (ál-pozitív)	Összes „zöldet mond”
Kéket mond	FN (ál-negatív)	TN (valódi negatív)	Összes „kéket mond”
Összesen	Összes zöld 150	Összes kék 850	1000

290 esetből 120-ban mondta volna meg helyesen,
 hogy zöld volt, vagyis 41% a valószínűsége, hogy
 a taxi tényleg zöld volt

A taxi	Zöld	Kék	Összesen
A szemtanú			
Zöldet mond	TP (valódi pozitív) 120	FP (ál-pozitív) 170	Összes „zöldet mond” 290
Kéket mond	FN (ál-negatív) 30	TN (valódi negatív) 680	Összes „kéket mond” 710
Összesen	Összes zöld 150	Összes kék 850	Összes taxi: 1000

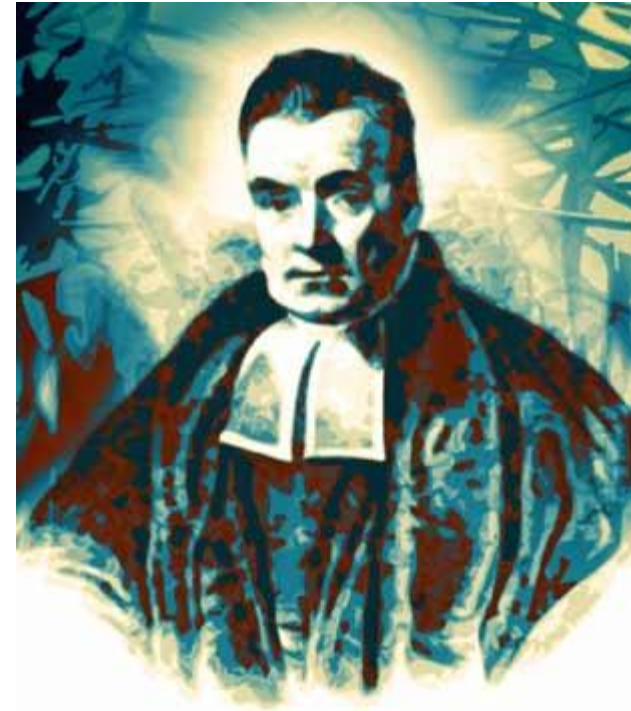
PPV: $120/(120+170)=0,41$

Következtetés: ennek a tanúnak az állítására nem lehet építeni, a prevalencia (zöld taxik aránya) és a Sen-Spec (tanú képességei) adatok alapján a „teszt” nem megbízható,

vagyis a bíró dönt...
 ... más tényezők alapján...

Döntéshozatal a Bayesian-elmélet szerint

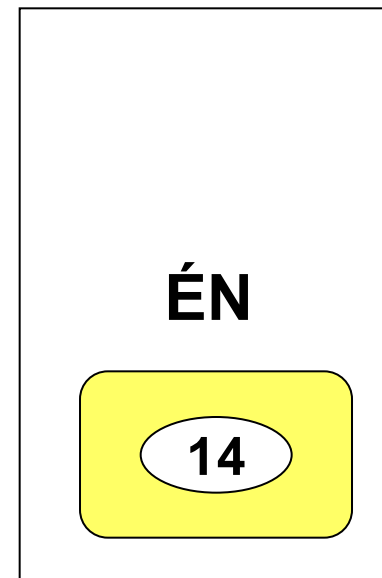
- A bayesianusok részére a valószínűség nem arányszám, hanem a tudományos tényeken, az eddigi megfigyeléseken alapuló vélemény.
- A statisztikai próbákban a bayesiánusok úgy járnak el, hogy a korábbi tapasztalatok alapján feltételeznek egy adott paraméterre vonatkozóan egy valószínűségi eloszlást (az eddigi ismeretek szerint ilyen és ilyen értéket a paraméter milyen valószínűséggel vesz fel), és megvizsgálják, hogy az újonnan kapott eredmények ezt az *a priori* valószínűségi eloszlást megváltoztatják-e, és ha igen, milyen mértékben.
- A bayesiánus logika fő gyengesége a szubjektivitása, fő erénye az, hogy szintetizálja a régi és az új eredményeket és így egyetlen vagy néhány új megfigyelés nem okoz hirtelen szemléletváltást, inkább a további ellenőrzésre sarkal.



Thomas Bayes (1702-1761)
angol teológus és filozófus

Döntéshozatal a Bayesianusok és a „frequentist-ek” (gyakoriságisták) szerint: **Áll az alku?**

- Tegyük fel, hogy az „Áll az alku?” játékban 3 táska maradt a végére, és az egyikben 50 millió Ft. lapul, a többi jelentéktelen.
- A „gyakoriságista” úgy gondolkodik, hogy a három táskában egyenlő eséllyel lehet a nagy lé....





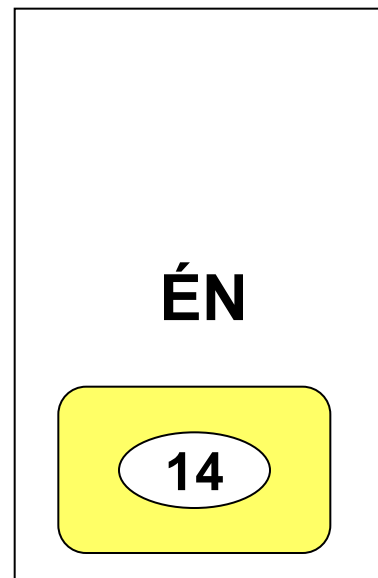
Annak az esélye, hogy **nála** legyen:

1/3



Annak az esélye, hogy **nála** legyen:

1/3



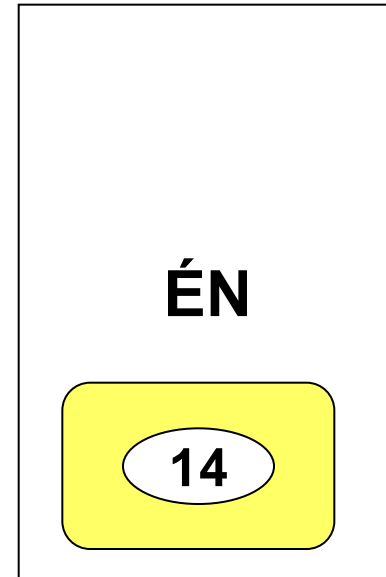
Annak az esélye, hogy **nálam** legyen:

1/3

Kinyit: nincs

Cseréljünk?

„Gyakoriságista”:



Annak az esélye, hogy **nála** legyen:

1/3

Annak az esélye, hogy **nála** legyen:

1/3

Annak az esélye, hogy **nálam** legyen:

1/3

Esély:

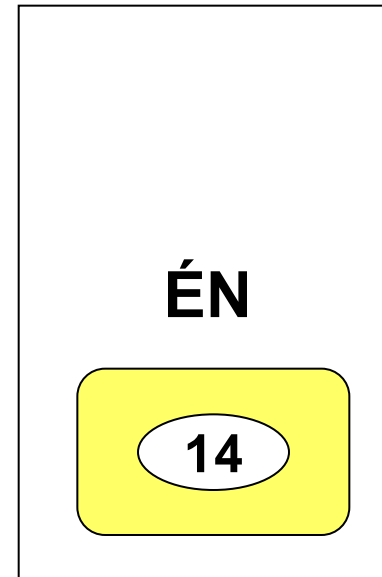
Kinyit: nincs

1/2

1/2

Cseréljünk? Szinte mindegy...

Bayesianus:



Annak az esélye, hogy *nála* legyen:

1/3

Annak az esélye, hogy *nála* legyen:

1/3

Annak az esélye, hogy *nálam* legyen:

1/3

Annak az esélye, hogy *náluk* legyen: **2/3**

Nála: nincs

2/3

Esély:

1/3

A bayesianus mindig cserél....

Komplex, gyakorlati példa

- 27 éves nő, 17 hetes terhes, 5 éve IDDM, terhesség alatt magas vércukor értékek. Orvoshoz fordul: mi a valószínűsége annak, hogy gyermeke fejlődési rendellenességgel születik?
- A gyanú index felmérése (a-priori valószínűség becslése)= fizikális vizsgálat és a beteg kikérdezése, ANAMNÉZIS!!!
- Saját ismeret az irodalomból: **prevalencia** rosszul kontrollált diabetes esetében: 20-30%.

A magzat	Malformáció: igen	Malformáció: nem	Összesen
A teszt			
Pozitív	TP (valódi pozitív)	FP (ál-pozitív)	Összes pozitív lelet
Negatív	FN (ál-negatív)	TN (valódi negatív)	Összes negatív lelet
Összesen	Összes beteg 200	Összes egészséges 800	Összes ember: 1000

Serum α -foetoprotein teszt segíthet?

Sen: 34%, Spec: 86%.

A magzat	Malformáció: igen	Malformáció: nem	Összesen
A teszt			
Pozitív	TP (valódi pozitív) 68	FP (ál-pozitív) 112	Összes pozitív lelet 180
Negatív	FN (ál-negatív) 132	TN (valódi negatív) 688	Összes negatív lelet 820
Összesen	Összes beteg 200	Összes egészséges 800	Összes ember: 1000

A malformáció fennállásának esélye a fiz. vizsg és az anamnézis (+a mi ismereteink) alapján: 20%

	Sen	Spec	PPV	NPV
AFP lelet és UH nélkül			0,2	0,8
AFP lelet birtokában	0,34	0,86	0,378	0,839
UH	0,56	0,995		

A magzat	Malformáció: igen	Malformáció: nem	Összesen
A teszt			
Pozitív	TP (valódi pozitív) 213	FP (ál-pozitív) 3	Összes pozitív lelet 216
Negatív	FN (ál-negatív) 167	TN (valódi negatív) 617	Összes negatív lelet 784
Összesen	Összes beteg 380	Összes egészséges 620	Összes ember: 1000

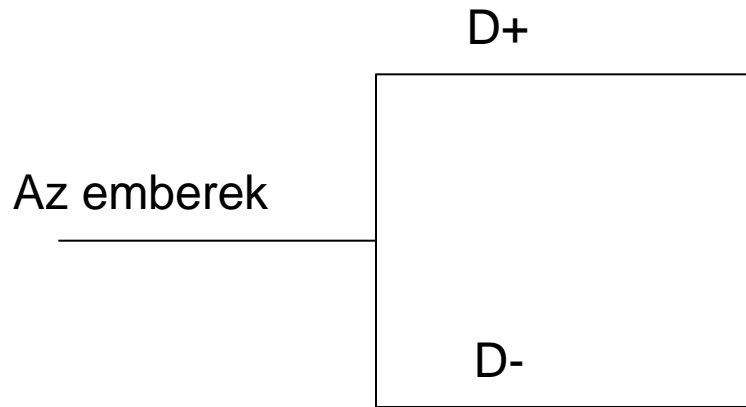
A malformáció fennállásának esélye a fiz. vizsg és az anamnézis (+a mi ismereteink) alapján: 20%

	Sen	Spec	PPV	NPV
AFP lelet és UH nélkül			0,2	0,8
AFP lelet birtokában	0,34	0,68	0,378	0,839
AFP pozitívokban UH	0,56	0,995	0,986	0,787
Csak UH AFP nélkül	0,56	0,995	0,966	0,9

Következtetés a „komplex beteg” esetén:

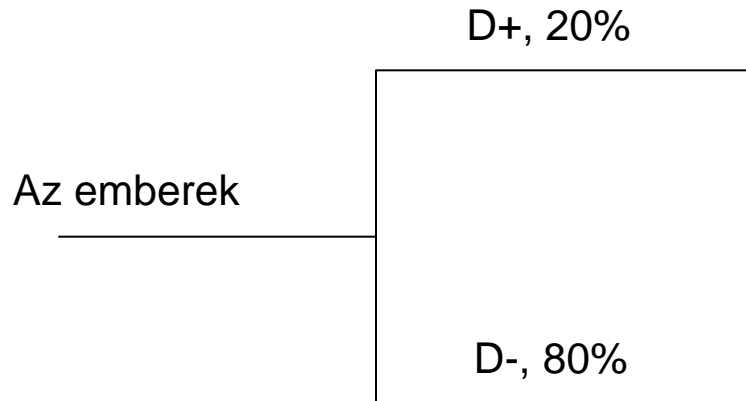
- Pozitív AFP lelet után végzett UH eredménye pozitív: 98.6%-ban valóban malformáció van
- Pozitív AFP után negatív UH: 80%-ban tényleg nincs malformáció
- Ha nem végzünk AFP-t:
 - Poz. UH: 96.6%-ban van malformáció
 - Neg UH: 90%-ban nincs malformáció
- Ha csak AFP-t végeznénk:
 - Poz lelet esetén 38%-ban van malformáció
 - Neg. Lelet esetén 84%-ban nincs malformáció
- AFP mérésnek sok klinikai haszna nincs, ha amúgy is végzünk UH-t

További módszerek a döntés alátámasztásához: Döntési fák (decision tree)



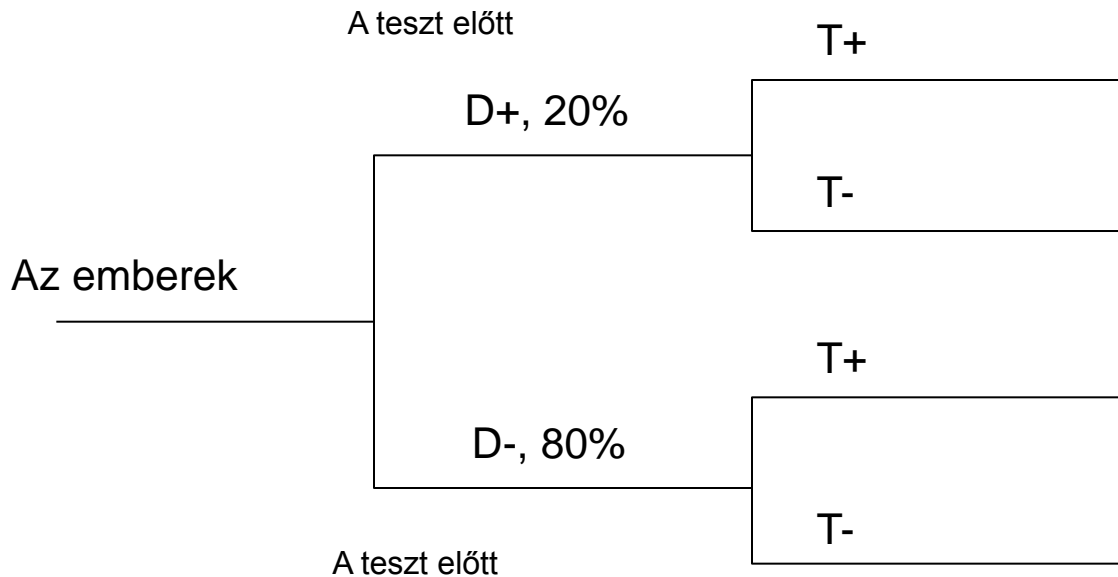
Döntési fák, *a-priori* valószínűséggel

(a komplex terhesség példáján)



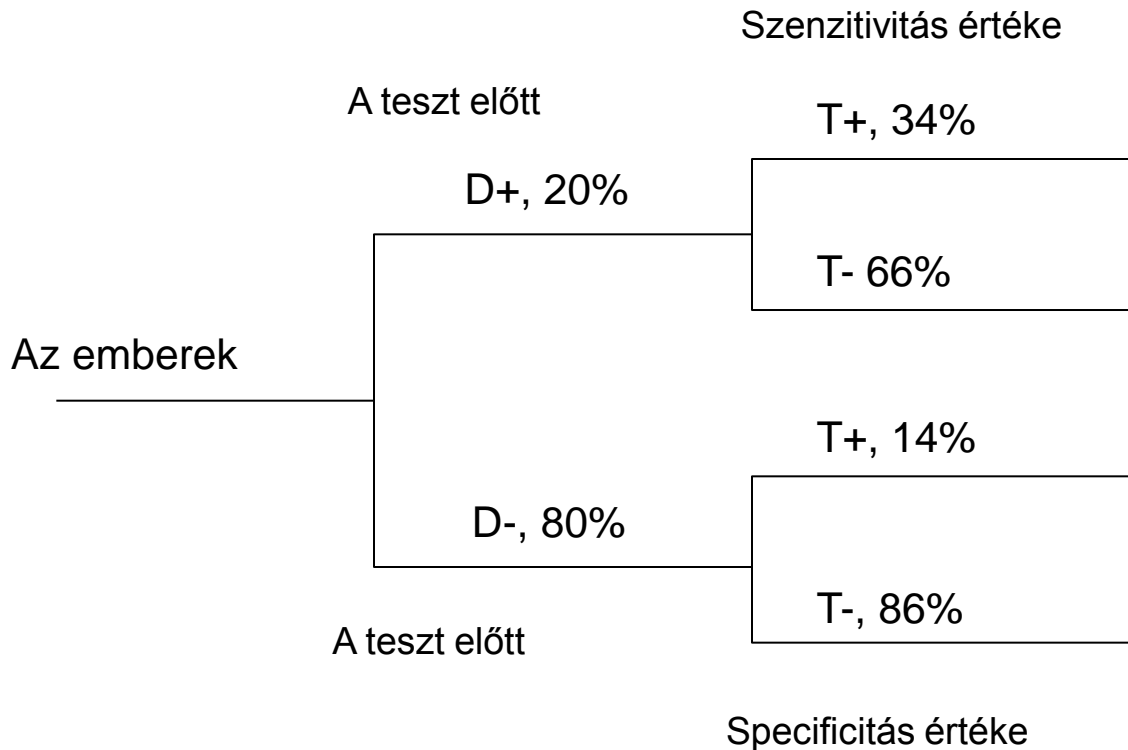
Döntési fák, *a-priori* valószínűséggel és a teszteredményeket jelző ágakkal

(a komplex terhesség példáján)



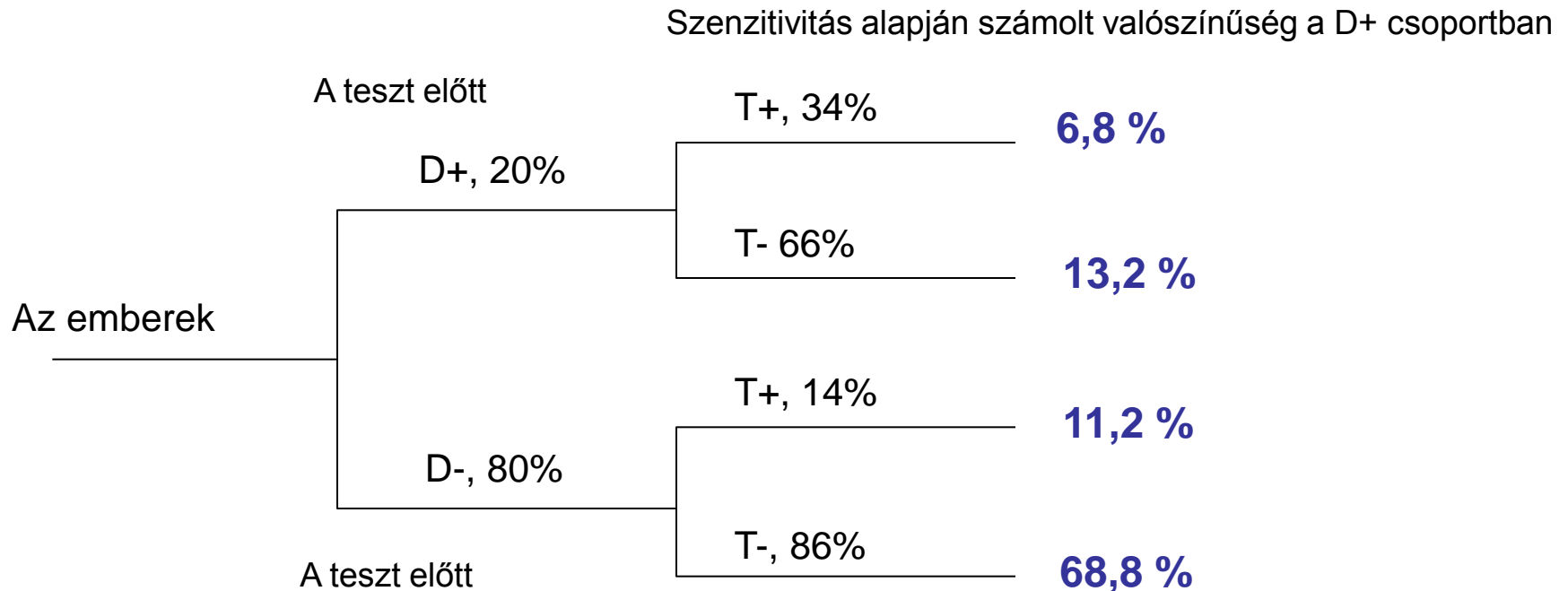
Döntési fák, *a-priori* valószínűséggel és a teszteredményeket jelző ágakkal, és...

(a komplex terhesség példáján)



Döntési fák, *a-priori* valószínűséggel és a teszteredményeket jelző ágakkal, és...

(a komplex terhesség példáján)

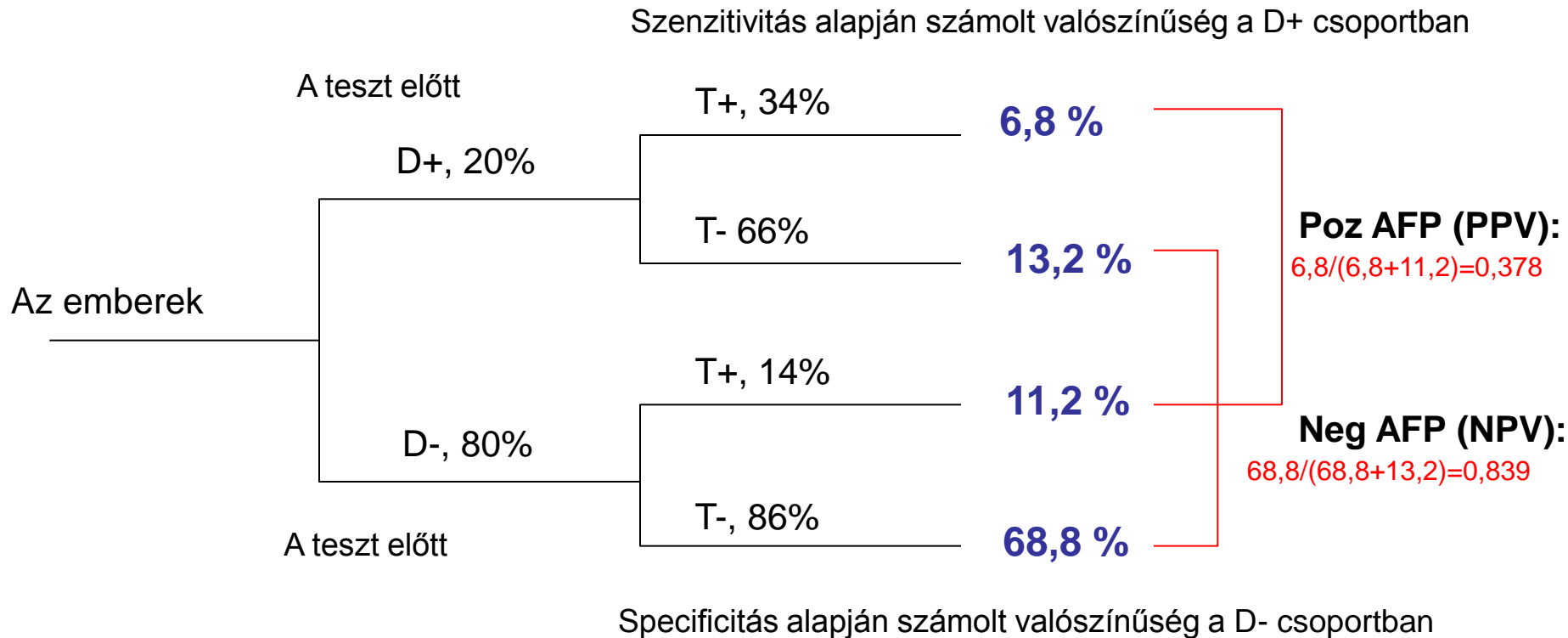


Specifititás alapján számolt valószínűség a D- csoportban

A teszt után

Döntési fák, *a-priori* valószínűséggel és a teszteredményeket jelző ágakkal, és...

(a komplex terhesség példáján)



Döntéshozatal a valószínűségi (likelihood) hányados segítségével

- A likelihood ratio azt az *esélyt* fejezi ki, hogy egy teszt eredménye pozitív egy betegben/ a teszt eredménye pozitív egy egészségesben.

LR+ =valódi pozitív ráta /ál pozitív ráta

$$LR+ = \text{Sen}/(1-\text{Spec})$$

- Értelemszerűen egy másik likelihood ratio létezik a negatív eredmény kifejezésére.

LR- =ál negatív ráta/ valódi negatív ráta

$$LR- = (1-\text{Sen})/\text{Spec}$$

Pre-teszt *odds* X LR= Poszt-teszt *odds*

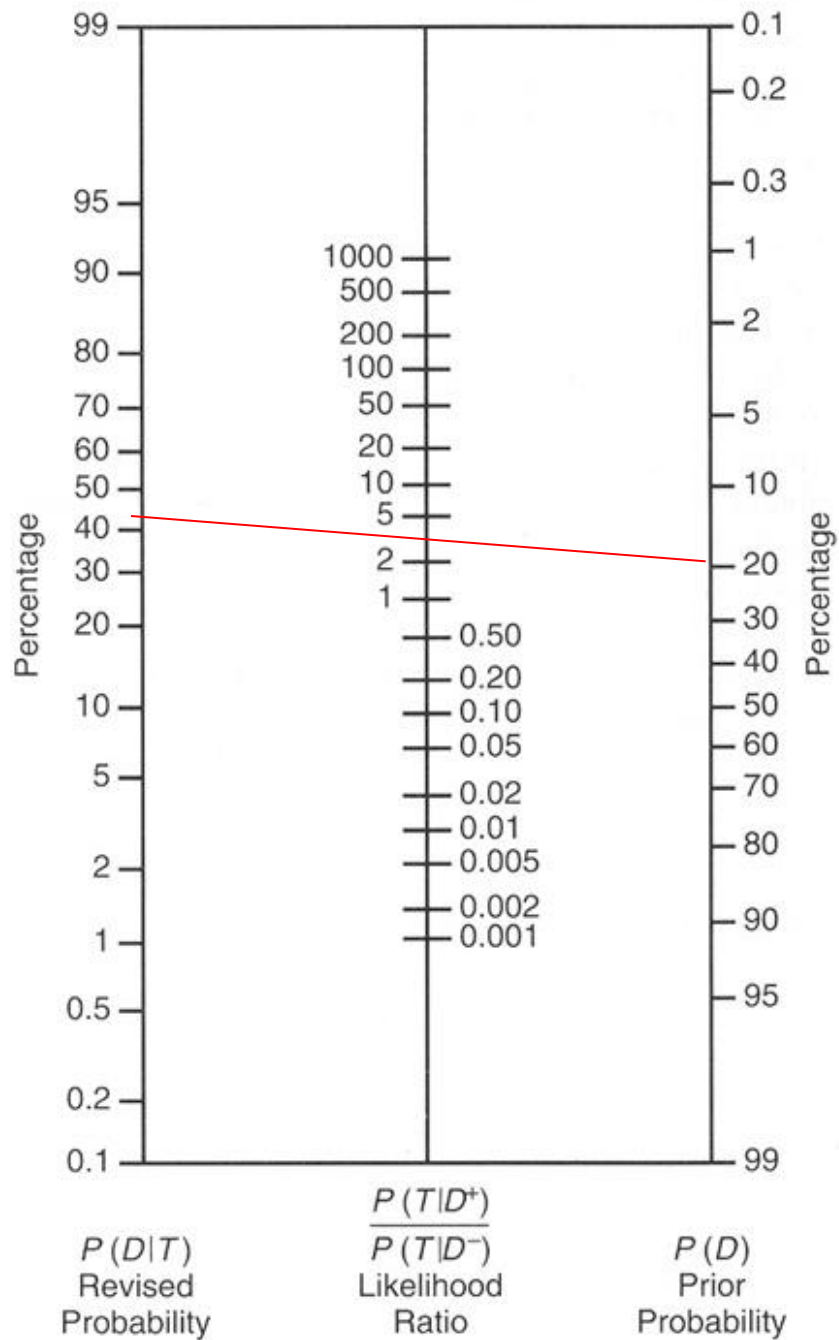
A komplex betegség példáján:

- AFP mérés Sen: 34%, Spec 86%,
 - álpozitív ráta $1 - \text{Spec} = 1.00 - 0.86 = 0.14$
- $\text{LR+} = 0,34 / 0,14 = 2,43$
- A gyanú index (prior probability azaz valószínűség) 20% volt teszt előtt:
 - Pre-teszt odds = $\text{Prior probability} / (1 - \text{Prior probability})$
 - Pre-odds = $0,2 / (1 - 0,2) = 0,25$

Az odds és a likelihood ratio (probability, valószínűség) közötti különbség

- A valószínűség egy *rész vagy hányad* kifejezése
 - Ha vért veszünk 5 alkalommal és az 5 teszt közül 1 pozitív, akkor a pozitív eredmény *részesedése* 20% ($1/5$), vagyis a pozitív lelet részesedése az összes leletből
- Az odds egy *arányt* jelent
 - Ha vért veszünk 5 alkalommal és az 5 teszt közül 1 pozitív, akkor a pozitív eredmény aránya 25% ($1/(5-1)$), vagyis a pozitív eredmények aránya a negatívokhoz képest

- Folytatva a példát:
 - Poszt-teszt odds= Pre-odds \times LR+ (0,25 \times 2,43)=0,607
 - Visszafordítva az arányt a gyakorlatban könnyebben használható hányadra:
 - Post-teszt probability= poszt-teszt odds/(1+poszt-teszt odds) vagyis 0,607/(1+0,607)=0,378
 - Vagyis eszerint is a pozitív lelettel rendelkezők 38%-ának születne beteg csecsemője...
- A gyakorlati munkában segítséget adnak a nomogrammok



2. Házi feladat

- Beadandó lesz: április 26-ig