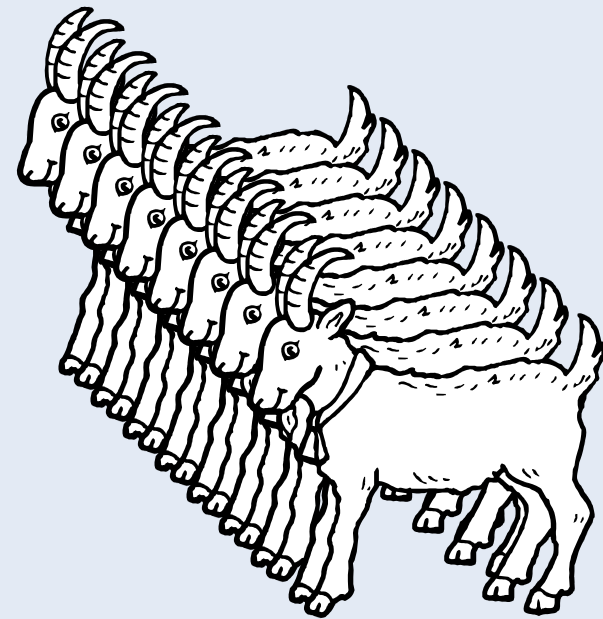


Diagnostiske tester

Friskere geiter
Gardemoen, 11. november 2009



Edgar Brun
Seksjon for epidemiologi
Veterinærinstituttet

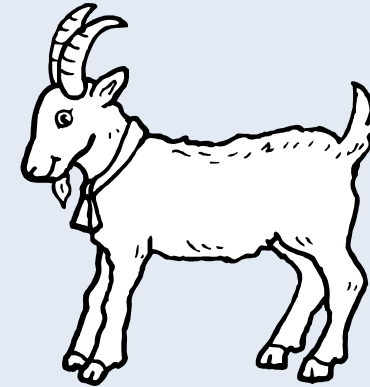


Temaer

- Hva er en diagnostisk test
- Variasjon - usikkerhet
- Hvordan forstå analysesvar
- Egenskaper
- Testing ved ulike formål



Hva er en diagnostisk test



- Metode, prosedyre som skal skille syke og friske
 - som gjennomgår - har gjennomgått infeksjon
 - bedre enn tilfeldig gjetning (>50:50)
- Samle bevis gjennom
 - gjenkjennelige sykdomstegn (kliniske-patologiske), sykehistorie, forandringer, påvise et agens (dyrking, gener), påvise respons (eks. antistoff)
- Diagnose vs screening (sykdom vs infeksjon)



En diagnostisk test -

- Redusere usikkerheten omkring en tilstand (diagnose)
 - Gir svar som skiller mellom en enten - eller situasjon
 - Gir svar på en kontinuerlig skala
 - Bidra i en ja-nei bestemmelse



Usikkerhet i et laboratoriesvar

- Påvist/ikke-påvist pandemisk influensa A(H1N1)2009
- Geitesykdommer (CAE-ELISA)
- Påvist/ikke påvist antistoff mot
- Påviste funn forenelig med ...

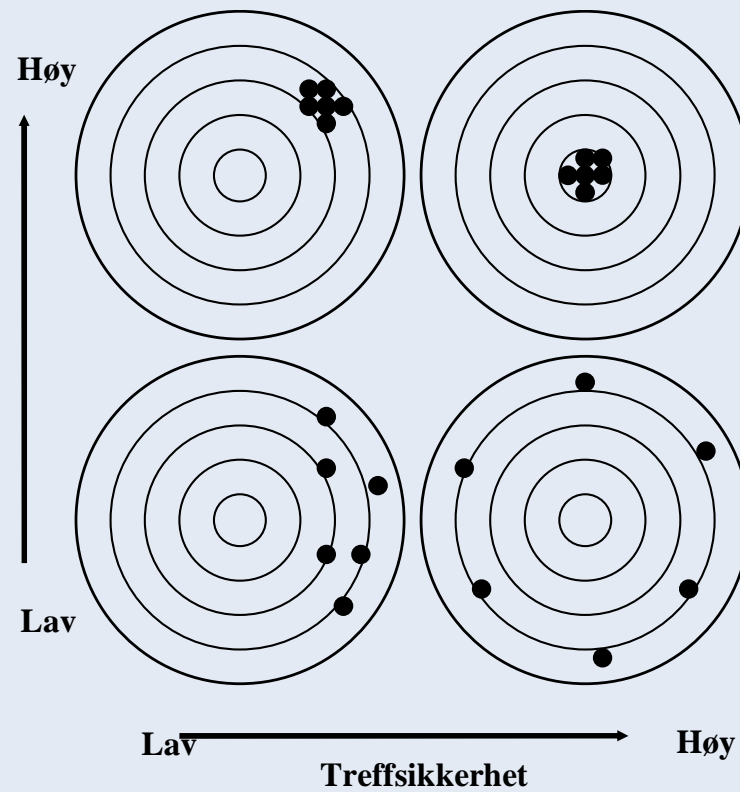


Hva er en god (riktig) test

- Evne til å ”beskrive tilstanden riktig”
 - Treffsikkerhet (finne sann verdi)
- Robust (konsistent)
 - I forhold til ytre miljø
 - Reproduserbar (egne gjentak)
 - Repeterbar (andre)
- Formål- Hva skal undersøkes
 - Enkeltindivid - besetning
 - Syk vs frisk
 - Tidspunkt i infeksjonsforløpet



Repeterbarhet

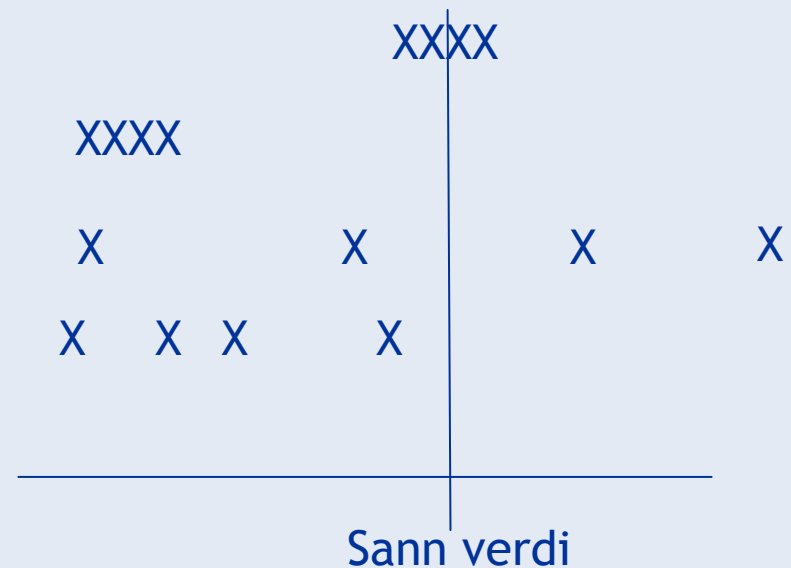


Treffsikker og presis

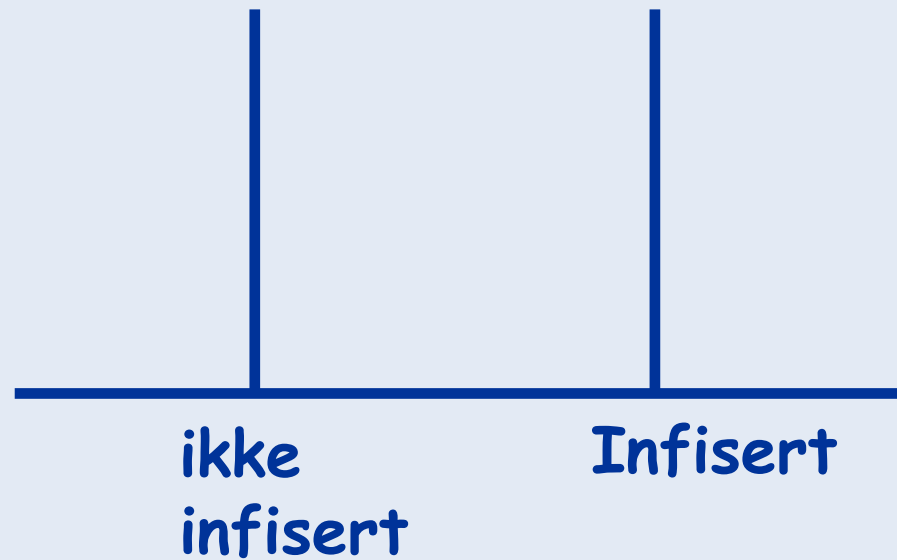
Lite treffsikker men presis

Lite presis

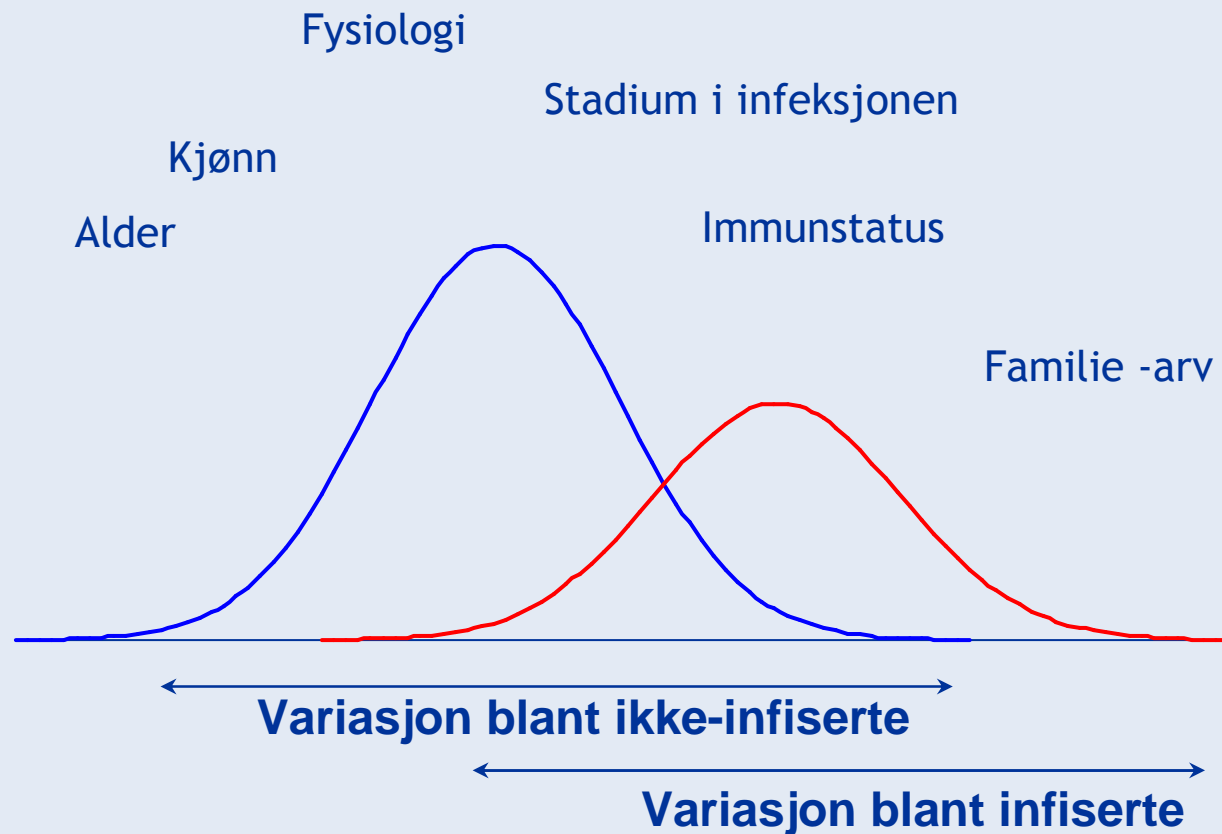
Lite treffsikker og lite presis



Variasjon ved en to-delt respons



Variasjon på en kontinuerlig skala

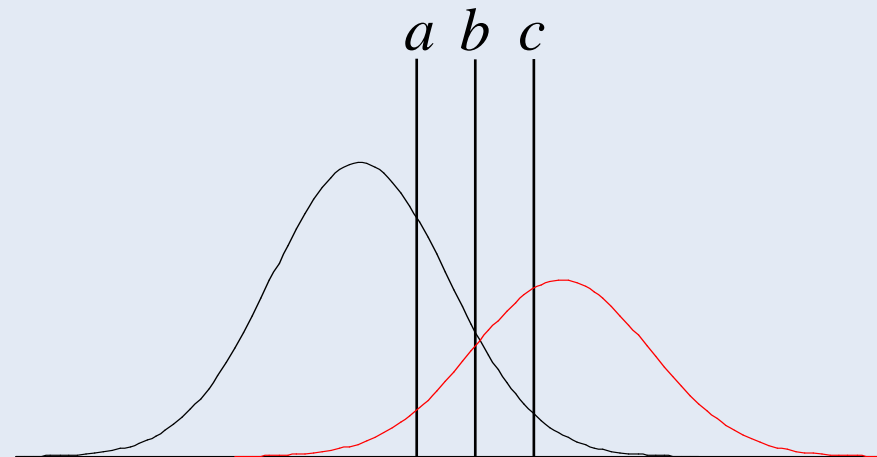


Konsekvenser av variasjon i testrespons

- Ulike individ eller populasjoner (besetninger) med samme status gir ulike svar (en responsfordeling).
- Responsfordelingen for de med og de uten en tilstand vil ha ulike tyngdepunkt og gjennomsnitt.
- En ønsker en test som skiller disse fordelingene, men overlapping vil som regel forekomme.
- Kreves ivaretatt ved etablering og utøvelse av testen
- Cut-off verdier: Falske positive - falske negative



Bestemmelse av cut-off verdi



Avhenger av:

- Formålet med testing
- Kostnader ved falske positive og falske negative
- Tilgjengelighet av konfirmerende tester

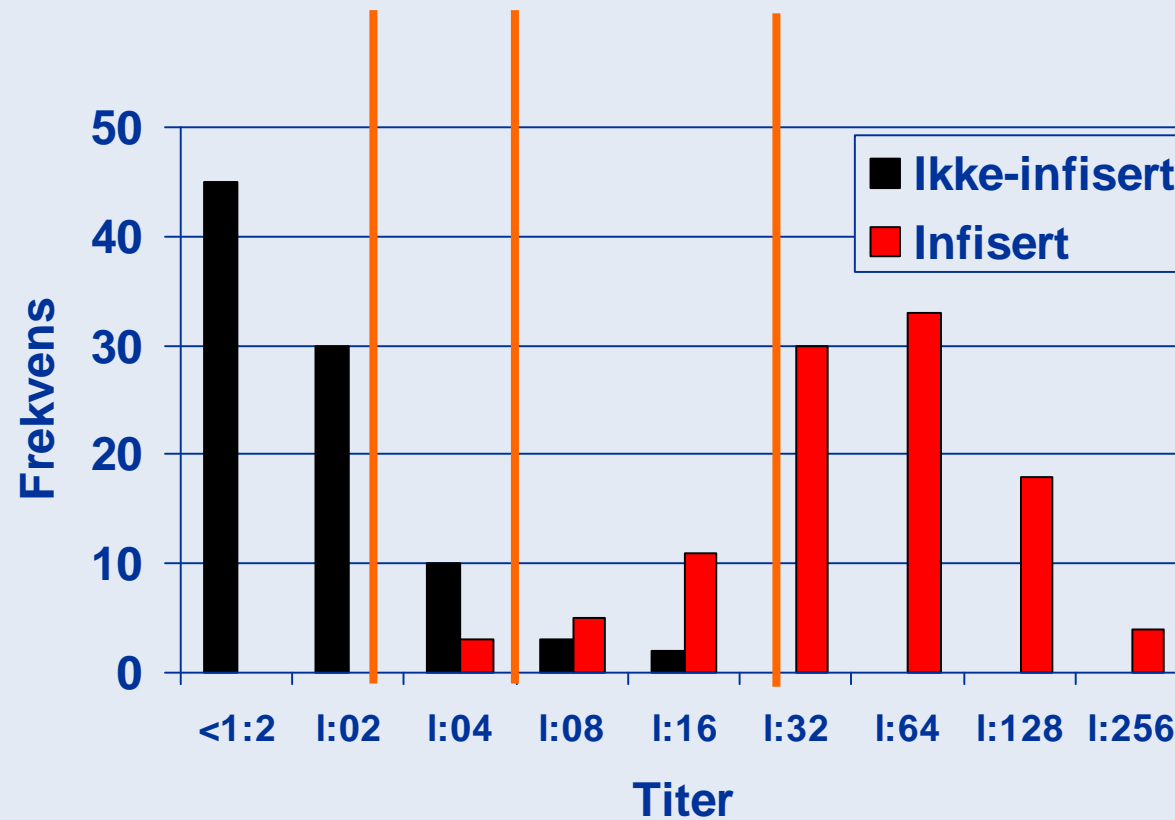


Bestemmelse av cut-off, eksempel

Titer	Infisert	Ikke-infisert
<1:2	0	45
1:2	0	30
1:4	3	10
1:8	5	3
1:16	11	2
1:32	30	0
1:64	33	0
1:128	18	0
1:256	4	0



Bestemmelse av cut-off, eksempel



Sensitivitet og spesifisitet

	Syk	Frisk	
Test +			g
Test -			h
			g+h



Sensitivitet og spesifisitet

	Syk	Frisk	
Test +	a	b	$g = a + b$
Test -	c	d	$h = c + d$
	$a + c$	$b + d$	$g+h$

$$\text{Sensitivitet} = \frac{\text{antall sjuke med positiv test}}{\text{totalt antall sjuke}} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Spesifisitet} = \frac{\text{antall friske med negativ test}}{\text{totalt antall friske}} = \frac{d}{b + d}$$



Prevalens

	Syk	Frisk	
Test +	a	b	$g = a + b$
Test -	c	d	$h = c + d$
	$a + c$	$b + d$	$g+h$

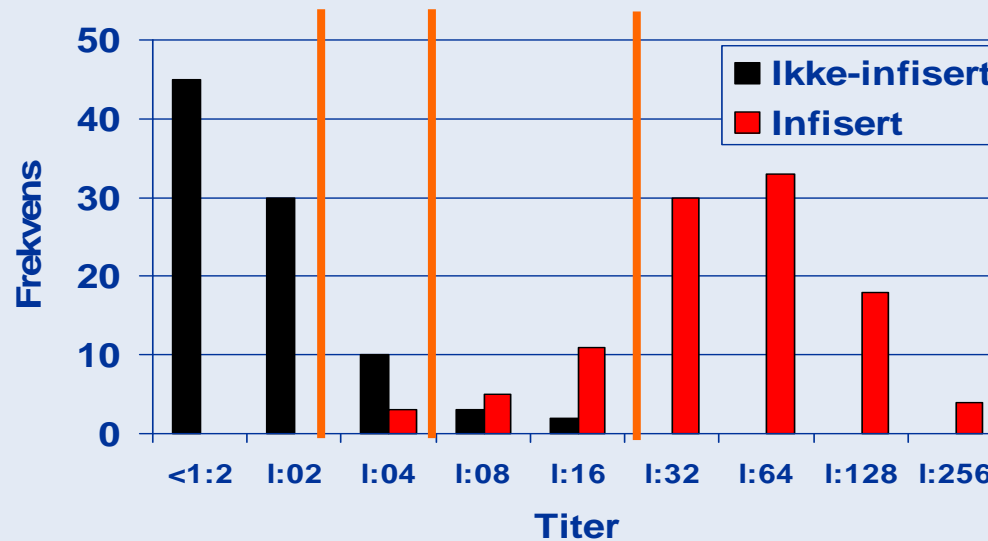
Tilsynelatende prevalens $P_t = g/g+h$ (fra testresultat)

Sann prevalens $P = a+c/g+h$

$$= (P_t + sp - 1) / (se + sp - 1)$$



Sensitivitet og spesifisitet, eksempel



Cut-off
 $\geq 1:16$

	Sjuk	Frisk
Test +	104	15
Test -	0	75

$$Se = \frac{104}{104} = 1,00$$

$$Sp = \frac{75}{90} = 0,83$$



Screening - besetningsnivå

- sannsynligheten for å påvise en infeksjon i en positiv besetning er større enn for test-sensitiviteten på enkeltdyrnivå
- spesifisiten på besetningsnivå er lavere enn på enkeltdyrnivå



Prediktiv verdi

	Skyldig	Ikke skyldig	
Dømt	a	Uskyldig dømt	m1
Ikke dømt	Feilaktig frifunnet	d	m2
	n1	n2	N



Prediktiv verdi

- Sannsynligheten for at et dyr som tester positiv (negativt) faktisk er syk (friskt)
- Avhengig av se, sp og p

	Syk	Frisk	
Test +			g
Test -			h
			g+h



Positiv prediktiv verdi

	Sjuk	Frisk	
Test +	a	b	a + b
Test -	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Positiv prediktiv verdi} = \frac{\text{antall sjuke blant de test positive}}{\text{totalt antall test positive}} = \frac{a}{a+b}$$



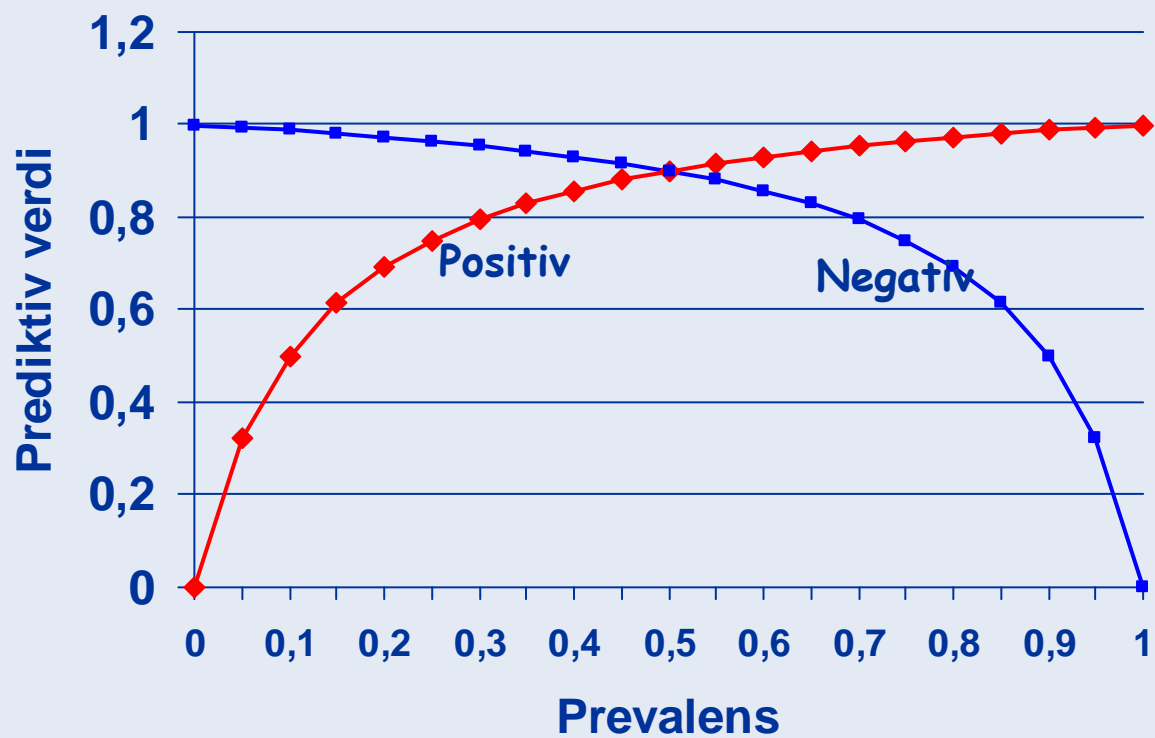
Negativ prediktiv verdi

	Sjuk	Frisk	
Test +	a	b	a + b
Test -	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Negativ prediktiv verdi} = \frac{\text{antall frisk blant testnegative}}{\text{totalt antall testnegative}} = \frac{d}{c+d}$$



Prediktiv verdi



Se=0,90
Sp=0,90



- [eksempel.xls](#)



Kombinasjon av flere tester

Test 1	Test 2	Parallell fortolkning	Seriell fortolkning
+	+	+	+
-	+	+	-
+	-	+	-
-	-	-	-

parallell-testing- øker se - reduserer sp

serie-testing - vekt på + resultat, red se - øker sp



Hva oppnår man ved å kombinere flere tester

- Kombinasjonen kan øke Se eller Sp, men forutsetter at testene er uavhengige.
- Parallell test - dyret må bevise at det er frisk ($>Se$, $<Sp$) (utelukke sjukdom)
- Serietest = dyret må bevis at det er infisert ($<Se$, $>Sp$) (konfirmere sjukdom)
- Gjentatt testing ($>Se$) (utelukke sjukdom)



Hvordan og hvorfor teste besetning/flokk/familie

- Teste utvalgte enkeltindivid
 - Se øker med antall dyr som testes
 - Se reduseres med antall positive dyr nødvendig for positiv erklæring
 - Se øker med prevalensen i besetningen
- Samleprøve
 - Tankmelkprøver
 - Faecesprøver



Hvordan velge riktig test

- Den ideelle test ($Se=1$ og $Sp=1$) finnes ikke.
- Hva er viktig - høy Se eller høy Sp
- Konsekvenser av feilklassifisering (båndlegging/utslakting versus import)
- Testkostnader
- Laboratorieressurser



Eksempler på tester og testregimer brukt i Norge

- Diagnostikk av klinisk kasus
- Helseovervåking
- Program for å utrydde sjukdom
- Overvåkings- og kontrollprogram
- Importkontroll



Diagnostikk av kliniske kasus

- Kombinasjon av mange tester
- Forventer høy prevalens av sjukdom, sensitivitet mindre kritisk
- Dersom positiv diagnose har store konsekvenser brukes ofte konfirmerende tester (dvs $Sp \sim 1$)



Helseovervåking

- Rutinemessige kontroller for å kartlegge sykdomstilstand og tidlig avdekke sykdom
- Ofte friske dyr, trenger derfor sensitive tester

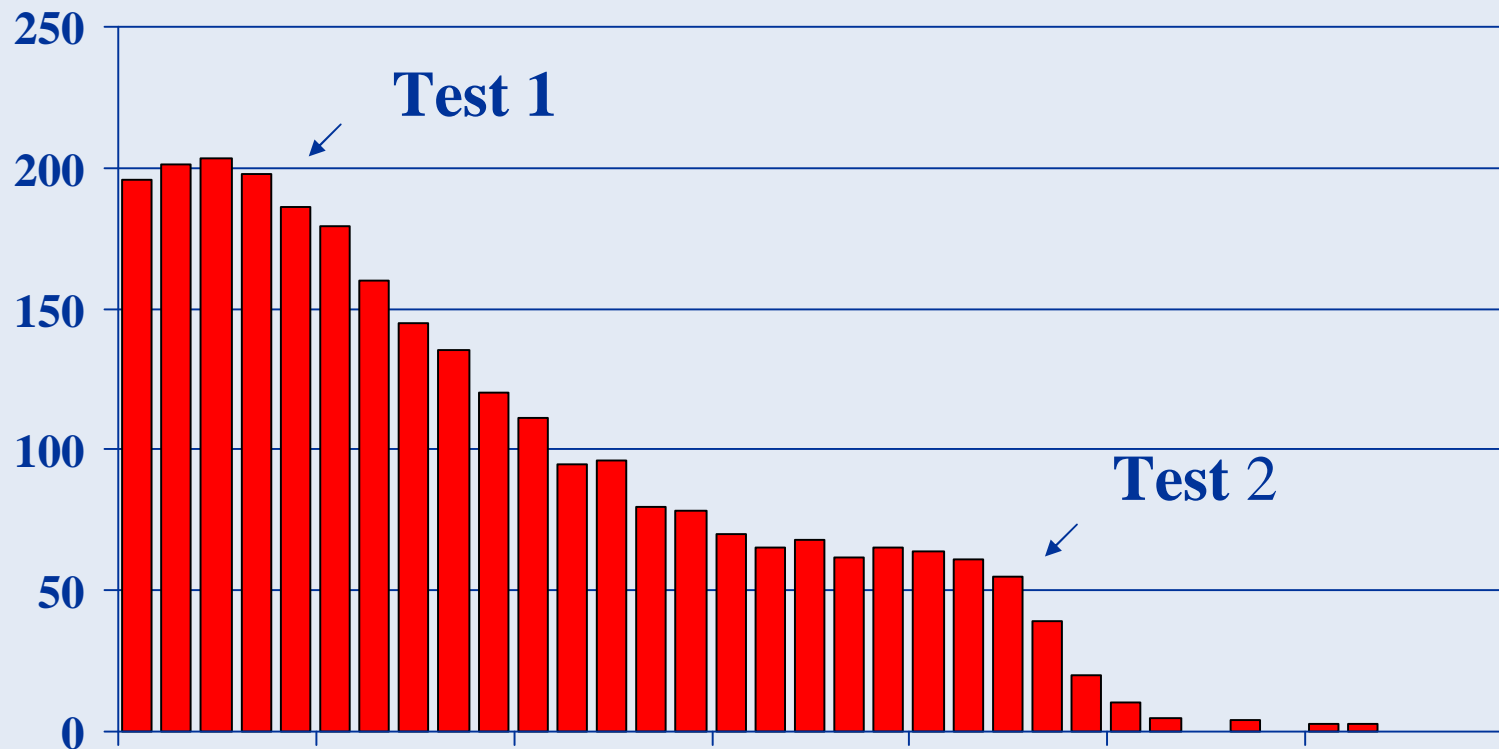


Program for å utrydde sjukdom

- Dersom sjukdommen er utbredt:
 - krever moderat sensitivitet og spesifisitet
- Dersom sjukdommen er sjelden
 - Krever høy spesifisitet for å unngå falske positive
 - Krever høy sensitivitet for å finne alle positive
 - Løses ofte ved å bruke en sensitiv første test og en spesifikk konfirmerende test.



Program for å utrydde sjukdom, eksempel



[eksempel.xls](#)



Overvåkings- og kontrollprogram

- Ofte bruk av bare en test, evt. innledende test og en konfirmerende test
- Krav om høy spesifisitet
- Sensitivitet bestemt på pragmatisk grunnlag



Importkontroll

- Forventer lav prevalens av sjukdom, krever høy sensitivitet
- Mindre kostnader med falske positive, mindre krav til spesifisiteten



Konklusjon

- Valg av diagnostisk test avhenger av:
 - Sjukdom
 - Populasjonen
 - Formål med undersøkelsen
 - Tilgjengelige ressurser
 - Tid, økonomi, arbeidskraft



Takk for
oppmerksomheten

