

*Menschen-Studieren*



# Klinische Diagnosestudien kritisch würdigen

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**AUFSTIEG DURCH  
BILDUNG >>**  
OFFENE HOCHSCHULEN

**Evangelische Hochschule Dresden**

University of Applied Sciences for Social Work, Education and Nursing

## Formulieren von Fragestellungen

<b>Intervention</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Prognose</b>	<b>Ätiologie</b>
Problem	Problem	Problem	Problem
Intervention	Test		Exposition
Kontrolle	Test	Kein Problem	Keine Exposition
Ergebnis	Ergebnis	Ergebnis	Ergebnis

## Diagnostische Tests

---

### Goldstandard (=Referenzstandard)

- Der Goldstandard ist das Verfahren, das allgemein als die beste Methode für den jeweiligen Zweck akzeptiert ist, und an dem neue bzw. alternative Methoden gemessen werden.
- Bei der Beschreibung der Testeigenschaften von neuen diagnostischen Verfahren wird die neue Maßnahme an der genauesten und zuverlässigsten zur Verfügung stehenden Methode, dem jeweiligen Goldstandard, gemessen.

## Klinische Diagnosestudien

---

### Diagnostische Tests

- Ein Test entscheidet anhand eines oder mehrerer **Parameter**, ob die teilnehmenden Testpersonen an einer bestimmten Krankheit erkrankt sind.
- Ein **positives** Testergebnis bedeutet dabei, dass die Person laut Test **krank** ist.
- Natürlich kann das Ergebnis eines solchen Tests auch fehlerhaft sein, sodass **gesunde** Personen **fälschlicherweise als krank klassifiziert** werden, während tatsächlich Kranke laut Testergebnis gesund sind.
- Die **Güte eines diagnostischen Tests** kann danach beurteilt werden, wie hoch seine Sensitivität und seine Spezifität sind.

## Diagnostische Kenngrößen: Testgütekriterien (I)

---

- **Sensitivität**

Anteil der Test-positiven Personen unter allen Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test die Kranken auch als krank zu identifizieren.

Quelle: AG Glossar des DNEbM

- **Spezifität**

Anteil der Test-negativen Personen unter allen Nicht-Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren.

Quelle: AG Glossar des DNEbM

## Diagnostische Kenngrößen: Testgütekriterien (II)

---

### Prädiktive Werte

#### **Positiver prädiktiver Wert** (PPV, positive predictive value)

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person bei einem positiven Testergebnis tatsächlich krank ist, wird als positiv prädiktiver Wert (positiver Vorhersagewert) bezeichnet.

#### **Negativer prädiktiver Wert** (NPV, negativer predictive value)

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person bei einem negativen Testergebnis tatsächlich gesund ist, wird als negativ prädiktiver Wert (negativer Vorhersagewert) bezeichnet.

[https://www.iqwig.de/download/Glossar\\_Version\\_1\\_0\\_zu\\_den\\_Allgemeinen\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Glossar_Version_1_0_zu_den_Allgemeinen_Methoden_Version_3_0.pdf) (Zugriff am 16.09.2011)

## Vierfeldertafel

		<b>Goldstandard</b> Referenzstandard, Ereignisrate		<b>Gesamt</b>
		<b>Anzahl d. Erkrankten</b>	<b>Anzahl d. Nicht-Erkrankten</b>	
<b>T E S T</b>	<b>Positiv</b>	<b>A</b> richtig positiv	<b>B</b> falsch positiv	<b>a + b</b>
	<b>Negativ</b>	<b>C</b> falsch negativ	<b>D</b> richtig negativ	<b>c + d</b>
		<b>a + c</b> positiv	<b>b + d</b> negativ	

## Diagnostische Kenngrößen: Testgütekriterien (III)

---

- **Sensitivität** (= Risiko zu erkranken = positiv);  
**Formel/Vierfeldertafel:**  $a / (a + c)$   
Akzeptabler Wert <sup>\*1</sup> = größer (>) 80%
- **Spezifität** (= kein Erkrankungsrisiko = negativ);  
**Formel/Vierfeldertafel:**  $d / (b + d)$   
Akzeptabler Wert <sup>\*1</sup> = größer (>) 80%
- **Prävalenz** (Zahl d. Erkrankten/bestimmter Zeitpunkt);  
**Formel/Vierfeldertafel:**  $(a + c) / (a + b + c + d)$
- **Positiver Vorhersagewert** (tatsächlich Erkrankte);  
**Formel/Vierfeldertafel:**  $a / (a + b)$   
Akzeptabler Wert <sup>\*1</sup> = größer (>) 80%
- **Negativer Vorhersagewert** (tatsächlich Gesunde);  
**Formel/Vierfeldertafel:**  $d / (c + d)$   
Akzeptabler Wert <sup>\*1</sup> = größer (>) 80%

▪ <sup>\*1</sup> = Behrens & Langer, 2004

## Wie überprüfen Sie die Haltbarkeit?

---



**Sie nehmen am 10.04.2019 genau 1000 Milchtüten entgegen. Es ist Ihre Aufgabe sicherzustellen, dass dem Patienten keine saure Milch anzubieten ist.**

Quelle Prof. Dr. Meyer

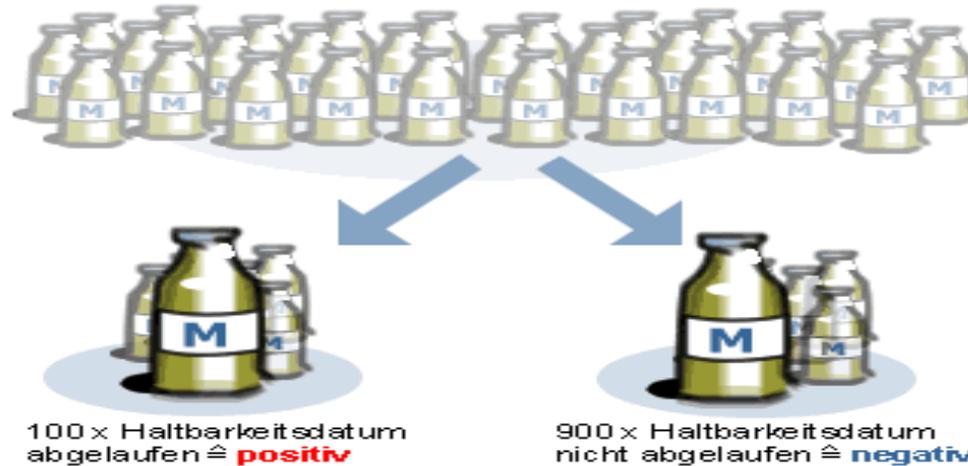
## Haltbarkeitsdatum Milch



100 x Haltbarkeitsdatum  
abgelaufen  $\hat{=}$  **positiv**

**100 von den 1000 Milchtüten haben  
das Haltbarkeitsdatum vom 28.03.2019  
und sind wahrscheinlich sauer,  
d.h. Sie haben ein positives Testergebnis.**

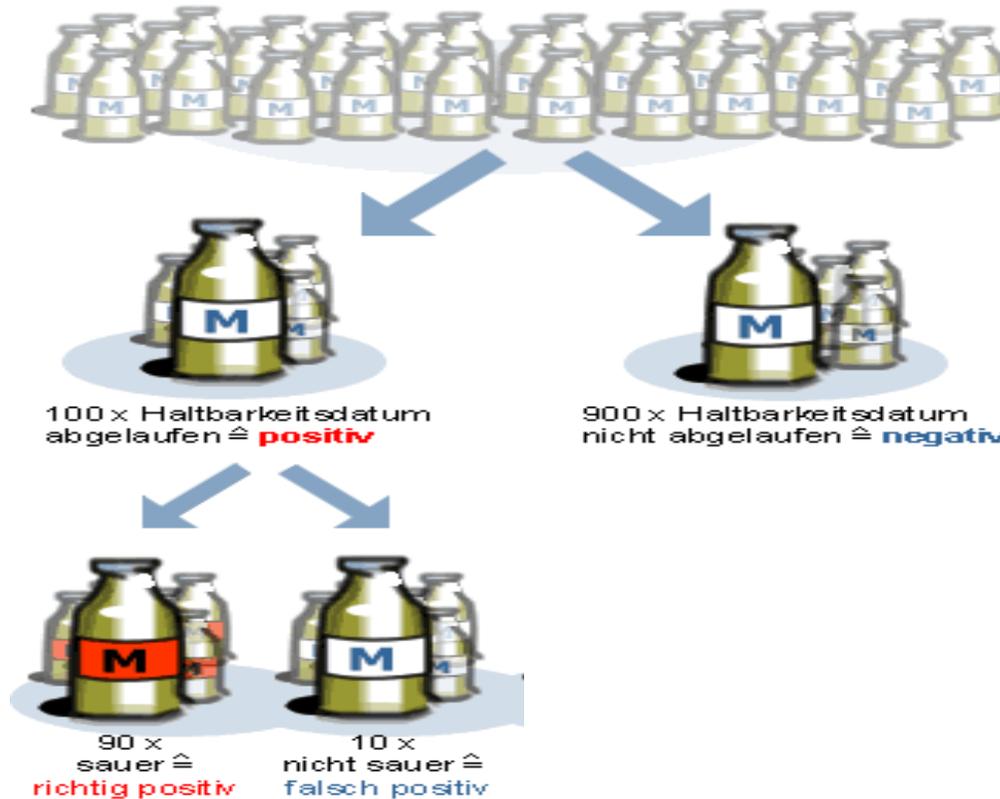
## Haltbarkeitsdatum Milch



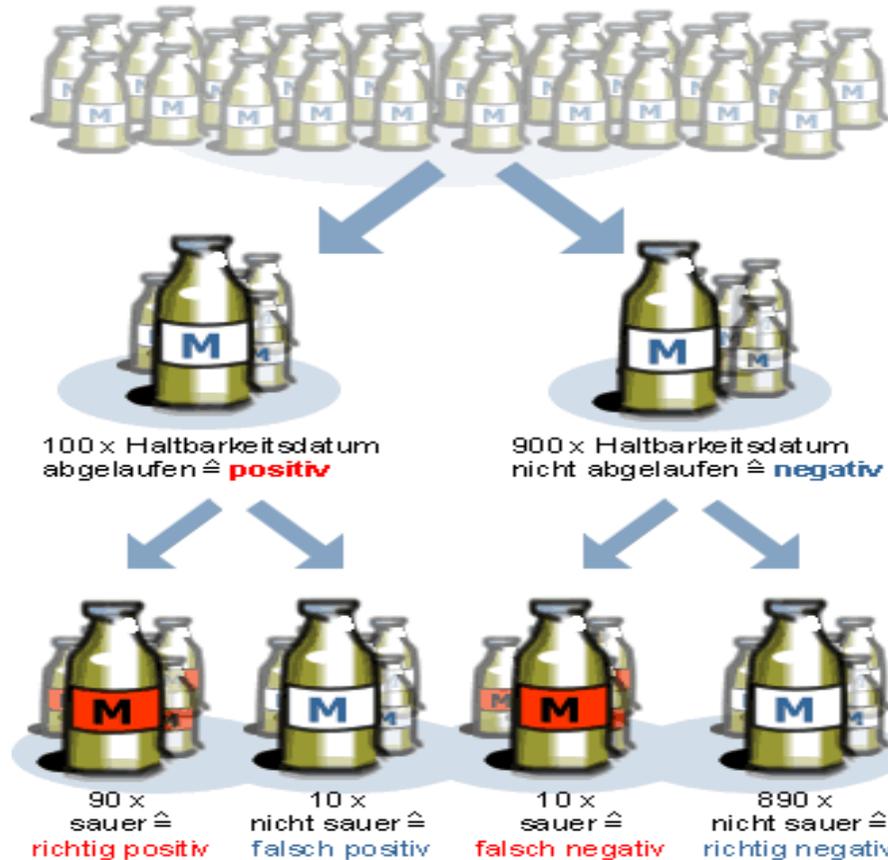
**900 von den 1000 Milchtüten haben das Haltbarkeitsdatum 16. 04.2019 und sind wahrscheinlich nicht sauer, d.h. Sie haben ein negatives Testergebnis.**

**Welche Möglichkeit haben Sie noch, zu überprüfen, ob die Milch wirklich sauer bzw. nicht sauer ist?**

## Haltbarkeitsdatum versus Direktüberprüfung



## Haltbarkeitsdatum versus Direktüberprüfung



## Vierfeldertafel

		<b>Goldstandard</b> Referenzstandard/Ereignisrate		
		Anzahl d. Erkrankten	Anzahl d. Nicht-Erkrankten	
<b>T E S T</b>	Positiv	<b>A</b> richtig positiv	<b>B</b> falsch positiv	a + b
	Negativ	<b>C</b> falsch negativ	<b>D</b> richtig negativ	c + d
		a + c positiv	b + d negativ	

		<b>Goldstandard</b> Referenzstandard/Ereignisrate		<b>Gesamt</b>
		<b>Anzahl d. Erkrankten</b>	<b>Anzahl d. Nicht-Erkrankten</b>	
<b>T E S T</b>	<b>Positiv</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a + b</b>
	<b>Negativ</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>c + d</b>
		<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	

## Haltbarkeitsdatum versus Direktüberprüfung

**Sensitivität** (= mit Erkrankung = positiv)

$$a / (a + c) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad$ % aller Milchtüten (n=100) mit abgelaufenen Datum waren sauer.

**Spezifität** (ohne Erkrankung = negativ)

$$d / (b + d) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad$ % aller Milchtüten (n=900) mit gültigen Datum waren nicht sauer.

**Prävalenz** (Zahl d. Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt)

$$(a + c) / (a + b + c + d) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad$ % (n=100) aller untersuchten Milchtüten (n=1000) waren sauer.

**Positiver Vorhersagewert** (tatsächlich Erkrankte)

$$a / (a + b) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad$ % der Milchtüten mit abgelaufenen Datum waren sauer.

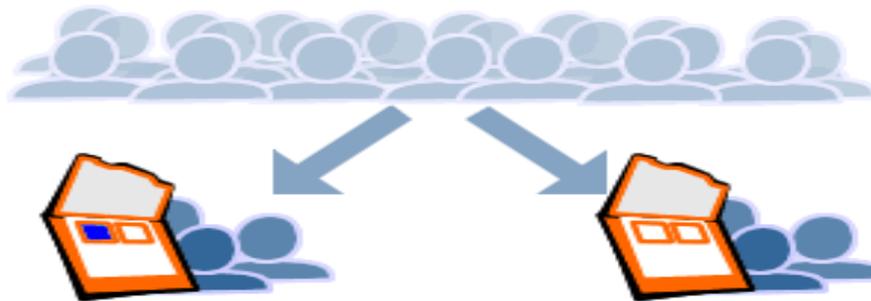
**Negativer Vorhersagewert** (tatsächlich Gesunde)

$$d / (c + d) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz  $\quad$ % mit gültigen Datum waren nicht sauer.

## Stuhltest & Darmkrebs

1000 Personen im Alter von 60-79 Jahren nehmen an einer Früherkennungsuntersuchung auf Darmkrebs teil.



Bei 20 Personen ist mind. 1 Testfeld blau gefärbt  
≙ **positiv**

Bei 980 Personen ist keines der Testfelder blau gefärbt  
≙ **negativ**

Wer hat **tatsächlich** Darmkrebs?

8 Personen haben Darmkrebs  
≙ **richtig positiv**

12 Personen haben keinen Darmkrebs  
≙ **falsch positiv**

10 Personen haben trotzdem Darmkrebs  
≙ **falsch negativ**

970 Personen haben keinen Darmkrebs  
≙ **richtig negativ**

## Vierfeldertafel

Bitte übertragen Sie die Werte für den Stuhltest in die Tabelle.

		Goldstandard Referenzstandard, Ereignisrate		Gesamt
		Anzahl d. Erkrankten	Anzahl d. Nicht- Erkrankten	
T E S T	Positiv	<b>A</b> richtig positiv	<b>B</b> falsch positiv	a + b
	Negativ	<b>C</b> falsch negativ	<b>D</b> richtig negativ	c + d
		a + c positiv	b + d negativ	

## Stuhltest & Darmkrebs

		<b>Goldstandard</b>		
		Referenzstandard/Ereignisrate		
		Anzahl d. Erkrankten	Anzahl d. Nicht-Erkrankten	Gesamt
<b>T E S T</b>	Positiv	A	B	a + b
	Negativ	c	D	c + d
		a + c	b + d	<b>1000</b>

## Stuhltest & Darmkrebs

Sensitivität (= mit Erkrankung = positiv)

$$a / (a + c) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad \% \dots$

Spezifität (ohne Erkrankung = negativ)

$$d / (b + d) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad \% \dots$

Prävalenz (Zahl d. Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt)

$$(a + c) / (a + b + c + d) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad \% \dots$

Positiver Vorhersagewert (tatsächlich Erkrankte)

$$a / (a + b) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz:  $\quad \% \dots$

Negativer Vorhersagewert (tatsächlich Gesunde)

$$d / (c + d) = \quad \quad \quad (x 100) = \quad \%$$

Antwortsatz  $\quad \% \dots$

## Diagnostische Kenngrößen (IV)

---

### ROC-Kurve (receiver-operating-characteristics curve)

- **Graphische Darstellung der Brauchbarkeit eines diagnostischen Tests** mit kontinuierlichem oder ordinalem Ergebnis (z. B. Laborwert).
- Aufgetragen werden Sensitivität (Y-Achse) und  $1 - \text{Spezifität}$  (X-Achse) eines diagnostischen Tests, so dass erkennbar wird, wie beide Testgütekriterien sich wechselseitig beeinflussen. In der ROC-Kurve lässt sich die Testgüte für verschiedene Cut-off-Wert (Schwellenwerte) ablesen.
- Die Fläche unterhalb der Kurve („Area under curve“, ROC AUC) kann als globales Maß der **Testgüte** berechnet werden, wobei ein Wert von 1 einer perfekten Testgüte entspricht. Ein wertloser Test (z. B. Zufall) ergibt als ROC-Kurve eine Winkelhalbierende, so dass die AUC 0,5 beträgt.

## Diagnostische Kenngrößen (IV)

---

### Cut-off-Wert

- Wenn im klinischen oder im Forschungskontext Messwerte für eine Entscheidung herangezogen werden sollen, sind für die jeweilige Variable Bereiche mit unterschiedlicher Konsequenz zu definieren (Sensitivität/Spezifität). Dabei ist meist eine Unterscheidung von ‚normal‘ und ‚pathologisch‘ impliziert.
- Bei wissenschaftlichen Untersuchungen ist der Cut-off-Wert relevanter Größen zu Studienbeginn im Protokoll festzulegen. Nur so wird vermieden, dass die erhobenen Daten die Entscheidung über die Definition von Cut-off-Werten beeinflussen. Wird ein Cut-off-Wert opportunistisch erst während der Auswertung festgelegt, führt der Bias meist zur Überschätzung diagnostischer, kausaler oder therapeutischer Effekte. Quelle: AG Glossar des DNEbM

## Bias Quellen in diagnostischen Genauigkeitsstudien

---

- Spektrumbias
- Verifikationsbias
- Krankheitsverlaufsbias
- Beobachterbias

Quelle: Beherens et al. 2016

---

## Impressum

Erprobung Zertifikatskurs EBN

Autor\_innen: Prof. Dr. Bartoszek

PRAWIMA – PRAxisWissenschaftsMAster

Projekt im Bund-Länder-Wettbewerb „Aufstieg durch Bildung: offene Hochschulen“ an der Evangelischen Hochschule Dresden

Das diesem Material zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unter dem Förderkennzeichen 16OH21049 gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.