

Diagnostik

Svend Juul, 23.2.2004

1

Hvordan stiller man en diagnose?

- Symptomer
 - passive: patientens spontane rapport
 - aktive: svar på målrettede spørgsmål
- Fund

2

Fund

- Kliniske fund
 - passive: ernæringstilstand, cyanose
 - aktive: patellar-refleks
- Fysiske fund
 - passive: vægt, højde
 - aktive: lungefunktionsmål
- Biokemiske fund
 - passive: plasma-glukose
 - aktive: glukosebelastning
- Billeddiagnostiske fund
- Pato-anatomiske fund

3

At nå frem til en diagnose svarer til at afprøve en række arbejdshypoteser, forkaste de fleste og acceptere én.

- Den dygtige læge er effektiv ved:
 - udvælgelse af arbejdshypoteser
 - især mht. sygdomme, hvor behandling kan gøre en forskel
 - valg af test som kan bestyrke eller afsvække en hypotese
- Diagnoser er ofte behæftet med usikkerhed – også den erfarne læges
- Mange patienter fejler mere end én ting

4

Hvorfor er diagnoser nyttige?

- Diagnoser er skabt af mennesker
- Ikke to patienter er ens – men nogle har fælles træk. Diagnoser er et økonomisk middel i kommunikationen om patienter.
- Diagnoser strukturerer vores fælles viden.
- Studier af ætiologi mhp. forebyggelse
- Studier af behandlingseffekt
 - og diagnosen er særligt nyttig, når vi kender en behandling, der gør en forskel.

5

Diagnostiske kriterier

- Centrum:
 - Hvad er de centrale karakteristika for sygdommen?
- Periferi:
 - Hvordan afgrænses sygdommen over for andre sygdomme – og over for "rask"?

6

Diagnoseklassifikation: ICD-10

- I A00-B99 Infektiøse sygdomme
- II C00-D48 Svulster
- XI K00-K93 Sygd. i fordøjelsesorganer
 - K20-K31 Spiserør, mavesæk, duodenum
 - K25 Mavesår
 - K25.0 Akut mavesår med blødning
 - K25.1 Akut mavesår med perforation

7

Diagnostisk test: mammografi

- Forkert udtryk: Diagnoser stilles ikke af test, men af mennesker.
- Mammografi indførtes først som diagnostisk redskab: Vurdering af diagnosen brystkræft, hvor der allerede var begrundet mistanke.
- Testen indebærer en trænet observatørs vurdering
- Konklusionen kan have formen:
 - brystkræft (positiv test)
 - ikke brystkræft (negativ test)
 - usikkert resultat

8

På en specialafdeling undersøgtes 1000 kvinder, som var henvist pga. mistanke om brystkræft. 40% havde det faktisk.

Test	Syg		I alt	P(syg)
	+	0		
+	360	30	390	92%
0	40	570	610	7%
I alt	400	600	1000	40%

Prævalens af brystkræft: 40%

Sensitivitet: 90%

Specificitet: 95%

Prædiktiv værdi af positiv test: $360/390 = 92\%$

Prædiktiv værdi af negativ test: $570/610 = 93\%$

9

Der er tale om *estimer*:

Test	Syg		I alt	P(syg)
	+	0		
+	360	30	390	92%
0	40	570	610	7%
I alt	400	600	1000	40%

Estimeret sensitivitet: $360/400 = 90\%$ (87%; 93%)

Estimeret specificitet: $570/600 = 95\%$ (93%; 97%)

10

Mere generelt:

Test	Syg		I alt	P(syg)
	+	0		
+	SP	FP	SP+FP	SP/(SP+FP)
0	FN	SN	FN+SN	FN/(FN+SN)
I alt	SP+FN	FP+SN		

Testen er ikke perfekt. Men den kan forbedres:

- ved forbedret teknologi
- ved uddannelse af bedømmerne
- ved løbende kvalitetskontrol

11

Hvad med usikre bedømmelser?

- Hvis vi regner dem som test-positive, styrker vi sensitiviteten, men svækker specificiteten.
- Hvis vi regner dem som test-negative, styrker vi specificiteten, men svækker sensitiviteten.
- Valget må afhænge af konsekvenserne.

12

Revision af sandsynligheder

- Et testresultat står ikke alene: Det skal kombineres med anden evidens.
- Før testresultatet foreligger, har vi en *a priori* sandsynlighedsvurdering:
 - $P(\text{brystkræft}) = 40\%$
- Testresultatet modificerer *a priori* vurderingen til en *a posteriori* sandsynlighedsvurdering (prædiktiv værdi):
 - Positiv test: $P(\text{brystkræft}) = 92\%$
 - Negativ test: $P(\text{brystkræft}) = 7\%$

13

Mammografi ved screening: *a priori* sandsynlighed = 1%

Test	Syg		I alt	P(syg)
	+	0		
+	900	4.950	5.850	15,4%
0	100	94.050	94.150	0,1%
I alt	1.000	99.000	100.000	1,0%
Sensitivitet	90%			
Specificitet	95%			

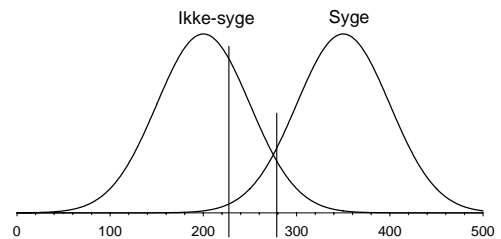
14

Test med kontinuert udfald, f.eks. biokemiske målinger

- Reference-interval: Karakteristik af testresultaternes fordeling blandt ikke-syge (et 95% prædiktionsinterval).
- Plasma-kreatinin:
 - Mænd: 62-133 $\mu\text{mol/l}$
 - Kvinder: 44-115 $\mu\text{mol/l}$
- Reference-intervallets grænser adskiller IKKE syge fra raske.
- Betegnelsen "normal-værdier" er uheldig.

15

Test med kontinuert udfald



16

- Ved fastlæggelse af cutpoint i en konkret diagnostisk situation må man tage hensyn til:
 - *a priori* sandsynligheden for sygdom
 - konsekvenserne af en falsk negativ diagnose
 - konsekvenserne af en falsk positiv diagnose
- Alvorlig konsekvens af en falsk negativ diagnose:
 - At en værdifuld behandling undlades.
- Alvorlig konsekvens af en falsk positiv diagnose:
 - At der iværksættes en belastende behandling uden sundhedsgevinst.

17

18

Screening

Ulrik Kesmodel

19

Definition

Systematisk undersøgelse af asymptomatiske befolkningsgrupper for en eller flere sygdomme mhp. at vurdere om (det er sandsynligt at) de har sygdommen

Aktiviteten finder oftest sted i et myndighedsregi (*Sundhedsstyrelsen*)
Sundhedsmyndighederne tager initiativet til undersøgelsen (*Etisk Råd*)

20

Eksempler

1. Celleskrab fra livmoderhalsen
2. Mammografi
3. U-glukose hos gravide
4. Hælbloodprøve hos nyfødte
5. Alder (fosterdiagnostik)

21

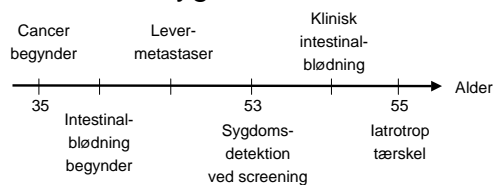
Formål med screening

1. At reducere dødelighed
2. At reducere lidelse og funktionstab

ved at finde sygdomstilfælde i tidligere stadier end ellers

22

Sygdommen



1. (Lang) præklinisk fase
2. Sygdommens naturhistorie skal være kendt

Rothman & Greenland.
Modern Epidemiology, 1998

23

Eksempler

1. Celleforandringer/livmoderhalskræft
2. Brystkræft
3. Gestationel diabetes mellitus?
4. Medfødte stofskiftesygdomme
5. Trisomi 21 (Downs syndrom)

24

Sygdommen

Hyppeghed

- Celleforandringer/livmoderhalskræft 5000/500
- Brystkræft 3000
- Gestationel diabetes 1200
- Trisomi 21 (Downs syndrom) 75
- Medfødte stofskiftesygdomme 45

25

Behandling

1. Bedre behandlingseffekt for tidligt end for sent diagnosticerede tilfælde
 - Celleforandringer/livmoderhalskræft
 - Brystkræft
 - Gestationel diabetes
 - Medfødte stofskiftesygdomme
 - Trisomi 21 (Downs syndrom)?
2. Behandlingsfaciliteter til stede

26

Testen(e)

Hvad er en "screeningstest"?

27

Testen(e)

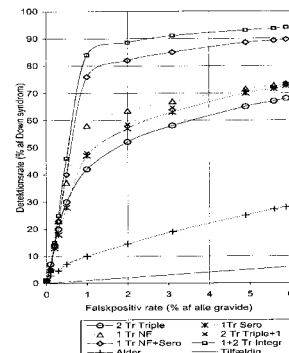
1. Skal med en rimelig sandsynlighed kunne identificere personer med høj sygdomsrisiko

28

Fosterdiagnostik – trisomi 21

1. Blodprøve 8-13 uger
2. Nakkefoldsscanning, 11-13 uger
3. Blodprøve 15-17 uger
4. Alder

29



30

Testen(e)

1. Skal med en rimelig sandsynlighed kunne identificere personer med høj sygdomsrisiko
2. Skal være minimalt belastende og (næsten) uden risiko

31

Fosterdiagnostik – trisomi 21

1. Blodprøve 8-13 uger
2. Nakkefoldsscanning, 11-13 uger
3. Blodprøve 15-17 uger
4. Alder
5. Fostervandsprøve/moderkageprøve

32

Sandsynlighedsmål

1. Sensitivitet, specificitet
2. Prædiktiv værdi af positivt/negativt resultat
3. Odds (1:250; 1:2500)

33

Økonomi og organisation

- Rimeligt forhold mellem nettosundhedsgevinst og omkostninger

34

	Alle 15-49 år	15-29 år	30-34 år	35-39 år	40-49 år
UD	188	152	27.3	7.9	1.5
IND	53.7	28.1	12.1	8.3	5.2
UD-IND	-135	-124	-15.1	+0.4	+3.7

35

Fosterdiagnostik 2004

Økonomi

- Etableringsomkostninger 35 mio. kr.
- Driftsomkostninger/år 45 mio. kr.
- Besparelse/år (behandling, pleje, institutionspladser etc.) 48 mio. kr.

36

Fosterdiagnostik 2004

Andre gevinster/omkostninger

- Færre spontane aborter - 35
- Flere provokerede aborter 80-125
- Glæde/afsavn?

37

Økonomi og organisation

- Rimeligt forhold mellem nettosundhedsgevinst og omkostninger
- Kapacitet til undersøgelse og behandling

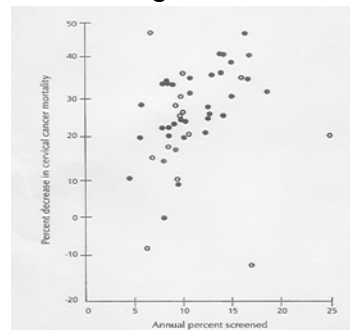
38

Evaluering af screeningsprogrammer

1. Makroundersøgelser

39

Screening for livmoderhalskræft



Cancer 1974;34:2018-27

40

Evaluering af screeningsprogrammer

1. Makroundersøgelser
2. Follow-up og case-kontrol studier

41

Observationelle studier

Fordele

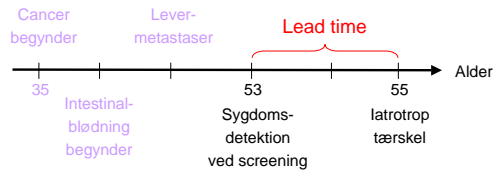
- Kan evaluere effekten af et screeningsprogram ved rutinemæssig brug

Ulemper

- Lead time bias

42

Sygdommen



Rothman & Greenland.
Modern Epidemiology, 1998
43

Observationelle studier

Fordele

- Kan evaluere effekten af et screeningsprogram ved rutinemæssig brug

Ulemper

- Lead time bias
- Manglende blinding af evaluering af dødsårsager
- Opportunistisk screening og forbedrede behandlingsmuligheder vanskeliggør identifikation af årsager til et evt. fald i mortaliteten

44

Evaluering af screeningsprogrammer

1. Makrounder søgelser
2. Follow-up og case-kontrol studier
3. Randomiserede studier

45

Fosterdiagnostik – trisomi 21

Er det overhovedet screening?

46

Definition

Systematisk undersøgelse af asymptomatiske befolkningsgrupper for en eller flere sygdomme mhp. at vurdere om det er sandsynligt at de har sygdommen

Aktiviteten finder oftest sted i et myndighedsregi (*Sundhedsstyrelsen*)
Sundhedsmyndighederne tager initiativet til undersøgelsen (*Etisk Råd*)

47

Fosterdiagnostik – trisomi 21

Er det overhovedet screening?

Ifølge Sundhedsstyrelsen: NEJ

Sundhedsstyrelsen
Notat vedrørende nye retningslinier
for fosterdiagnostik, 2003 48

Fosterdiagnostik – trisomi 21

Forebyggelsesparadigme

Formålet med fosterdiagnostik er at hindre fødsel af børn med alvorlige sygdomme eller handicaps



Screening

*Sundhedsstyrelsen
Fosterdiagnostik og risikovurdering,
2003* 49

Fosterdiagnostik – trisomi 21

1. Information hos egen læge om muligheder for rådgivning/undersøgelse
2. Henvvisning til specialafdeling
3. Nærmere udredning

Sundhedsvæsenet tager initiativ til undersøgelserne ved at forslå, anbefale, opfordre, invitere til eller ukaldet initiere dem

*Sundhedsstyrelsen
Notat vedrørende nye retningslinier
for fosterdiagnostik, 2003* 50

Fosterdiagnostik – trisomi 21

Selvbestemmelsesparadigme

Formålet med fosterdiagnostik er at bistå en gravid kvinde, som ønsker en sådan bistand, med at træffe sine egne valg. Neutral og fyldestgørende rådgivning er forudsætning herfor.



~~Screening~~
Informeret valg

51

Fosterdiagnostik – trisomi 21

1. Information hos egen læge om muligheden for nærmere information om muligheder for rådgivning/undersøgelse
2. Information hos egen læge om muligheder for rådgivning/undersøgelse
3. Henvisning til specialafdeling
4. Nærmere udredning

52

Fosterdiagnostik – trisomi 21

Informeret valg

Et tilbud om information om undersøgelser inden for svangreomsorgens regi er ikke at sidestille med en generel anbefaling eller opfordring til, at den gravide skal gennemgå sådanne undersøgelser.

*Sundhedsstyrelsen
Notat vedrørende nye retningslinier
for fosterdiagnostik, 2003* 53