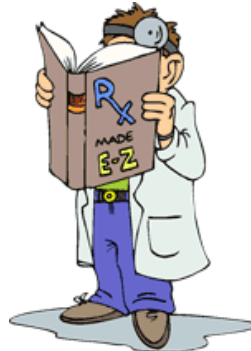




Onderzoeken



Beoordelen



Beslissen

Inleiding tot de laboratorium- geneeskunde

Prof. Pieter Vermeersch

Laboratoriumgeneeskunde, UZ Leuven



Situering

“B-KUL-E00L2a Laboratorium” is één van de 6 onderwijsleeractiviteiten van het opleidingsonderdeel Algemene Geneeskunde

Docenten: Prof. Xavier Bossuyt, Prof. David Cassiman, Prof. Pieter Vermeersch

3 hoorcolleges

- Inleiding, pre-analytische fase, nierfunctie en urine-onderzoek (PV)
- Eiwitchemie en laboratoriumhematologie (XB)
- Enzymtesten en klinisch gebruik van routine-laboratoriumtesten (DC)

Laboratoriumrondleiding

- Rondleiding in het klinisch laboratorium (PV)



Overzicht

- 1) Wat is klinische biologie?
- 2) Rol van laboratoriumtesten in het diagnostisch proces
- 3) Diagnostische onzekerheid
- 4) Referentiewaarden
- 5) Diagnostische performantie van een test



Wat is klinische biologie?

Volgens Belgisch staatsblad (7-9-1984)

- het geheel van de kennis van laboratoriumtechnieken die ter beschikking staan van de geneesheer, zowel op het gebied van profylaxe als van pathologie, om:
 - de diagnose te stellen
 - een balans op te maken van de werking van een orgaan
 - de uitslag van een behandeling te beoordelen

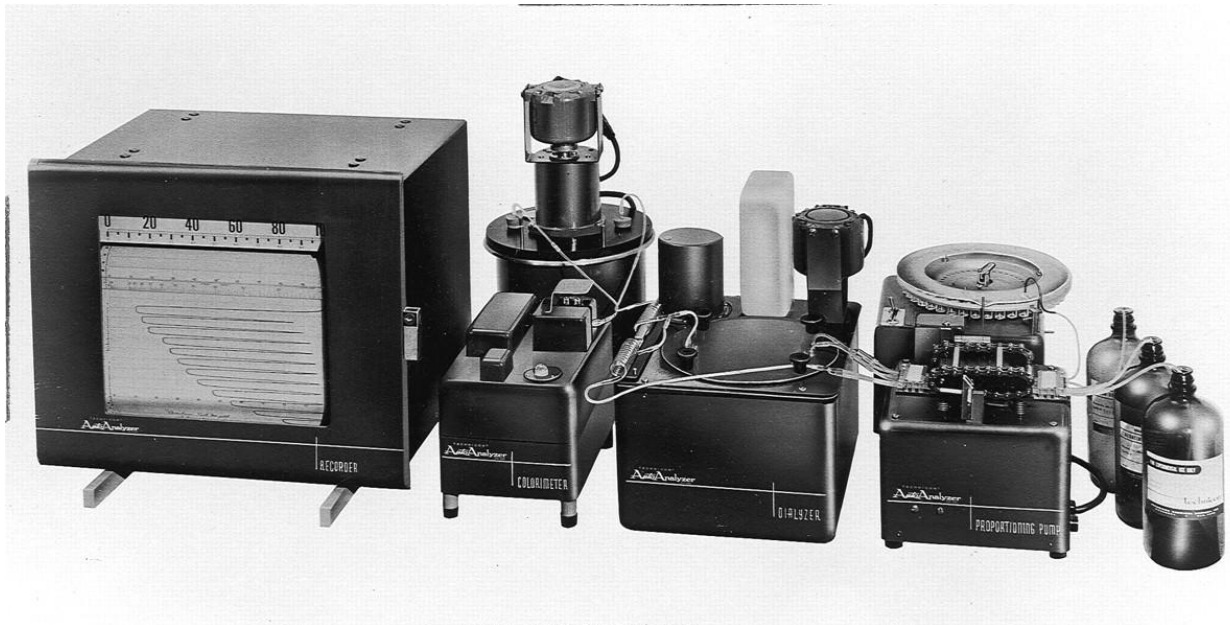
Medisch specialisme

- 1 van de 30 medische specialismen
- Omvat microbiologie, chemie en (laboratorium)hematologie
- Opleiding: 5 jaar

Wat is klinische biologie?

Enorme evolutie in de afgelopen 50 jaar

- 1957: Eerste 1-kanaals-analyzer (Technicon, Tarrytown, USA): 30 analyses/uur



v.l.n.r.: recorder, colorimeter, dialysator, pomp, staalplatform, met reagensflessen

Wat is klinische biologie?

Enorme evolutie in de afgelopen 50 jaar

- 2010: meer dan 20.000 biochemische testen/dag in UZ Leuven



8.000 testen/uur



Wat is klinische biologie?

Impact van de vooruitgang in de klinische biologie

- + onmisbaar in de dagelijkse medische praktijk voor preventie, diagnose en opvolging van patiënten
- Neiging om minder aandacht te besteden aan klinisch onderzoek
- Onoordeelkundig gebruik leidt tot nutteloze test aanvragen, onnodige kosten, nutteloze en zelfs mogelijk schadelijke bijkomende onderzoeken en verontrusten van de patient



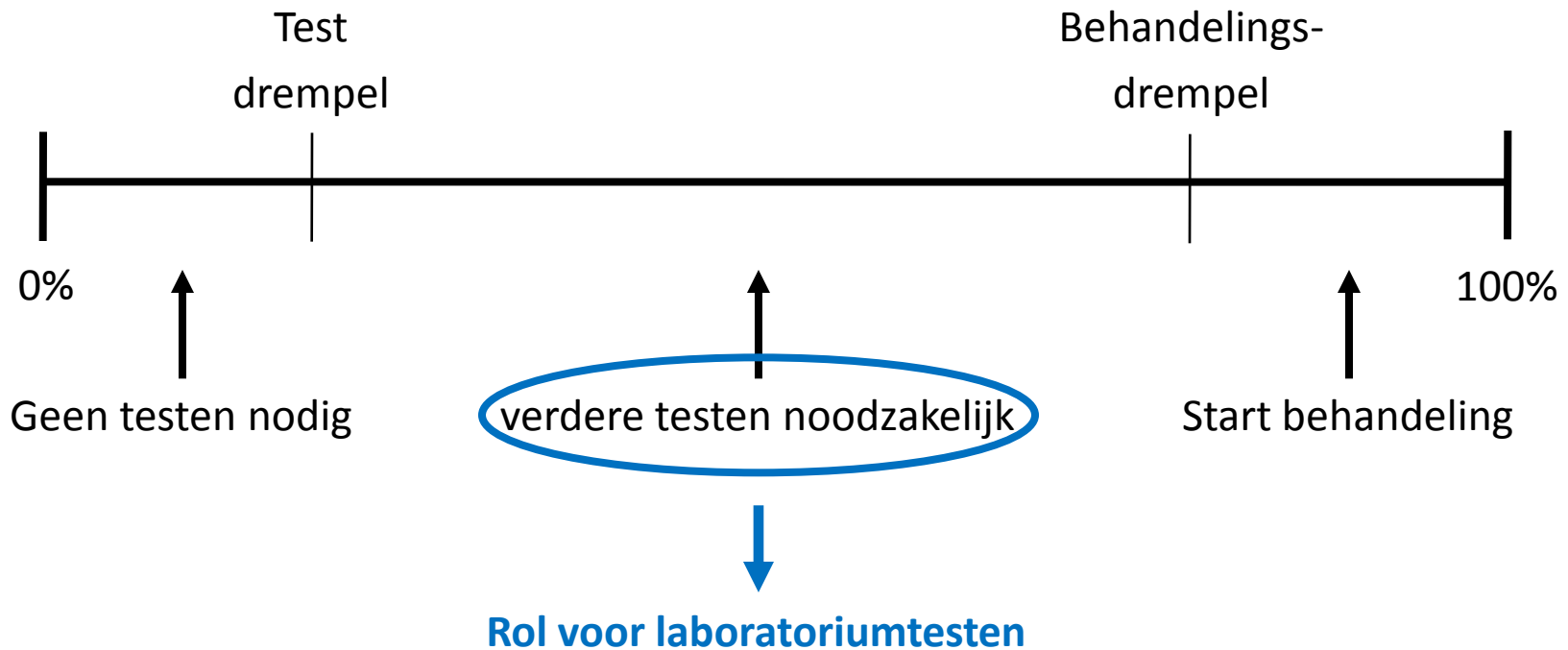
Overzicht

- 1) Wat is klinische biologie?
- 2) Rol van laboratoriumtesten in het diagnostisch proces
- 3) Diagnostische onzekerheid
- 4) Referentiewaarden
- 5) Diagnostische performantie van een test



Het Diagnostisch Proces

Test en behandelingsdrempel in het diagnostisch proces

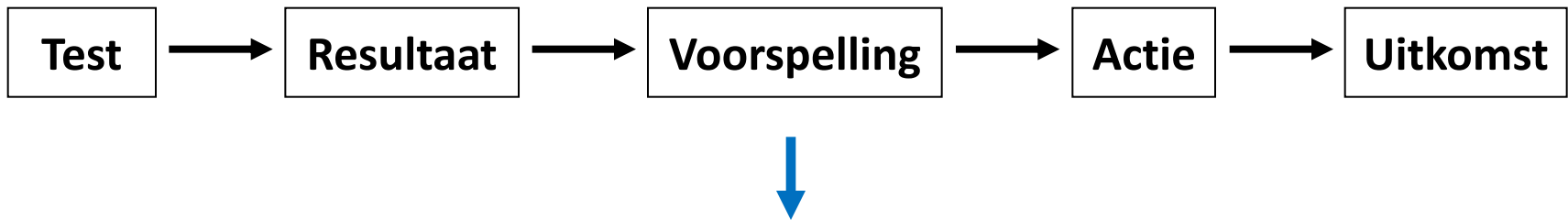


- b.v. 65-jarige man met Q-waves (ECG) en pijn in borstkas sinds 1 uur => start behandeling
- 13-jarig meisje met branderig gevoel retrosternaal => testen voor AMI niet nodig
- 75-jarige vrouw met pijn in borstkas en ST depressie => verder testen noodzakelijk



Het Diagnostisch Proces

Wanneer zijn laboratoriumtesten klinisch zinvol?



Een test is klinisch zinvol wanneer deze de uitkomst verbeterd door informatie te geven in de vorm van een voorspelling die het beleid van de patiënt beïnvloedt

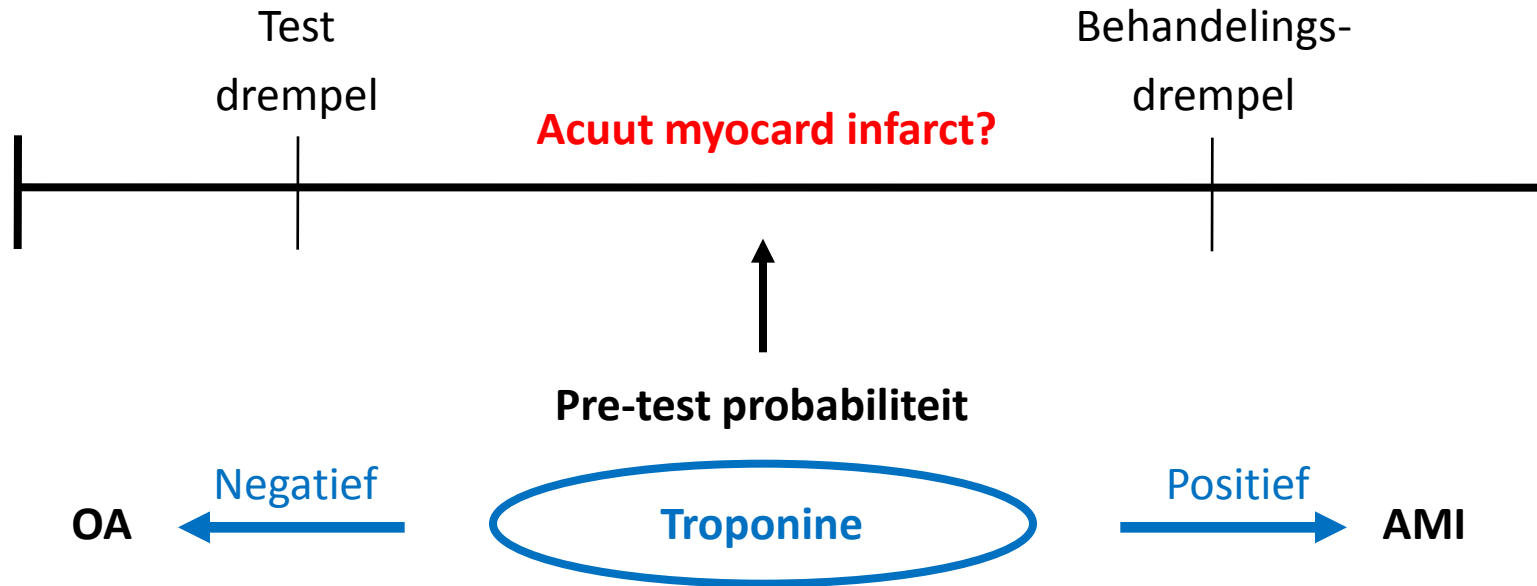
b.v. IgA anti-tTG antistoffen bij patiënt met abdominale klachten om de kans te bepalen dat deze patiënt celiakie heeft. Op basis hiervan kan beslist worden om een dundarmbiopsie te doen.

b.v. Bepaling troponine bij een 75-jaar oude vrouw met pijn in de borstkas en ST depressie om te kijken of ze infarct heeft of onstabiele angor



Het Diagnostisch Proces

Test en behandelingsdrempel in het diagnostisch proces



Bepaling van troponine is nuttig omdat het resultaat de onzekerheid dusdanig vermindert dat dit het beleid van de patiënt beïnvloedt

b.v. Bepaling troponine bij een 75-jaar oude vrouw met sedert 3 uur pijn in de borstkas en ST depressie om te kijken of ze infarct heeft of onstabiele angor



Het Diagnostisch Proces

Het klinisch zinvol gebruiken van een laboratoriumtest vereist:

- Kennis over de pretest probabiliteit (kans dat patiënt de ziekte heeft op basis van beschikbare gegevens voordat de laboratoriumtest wordt gedaan)
- Kennis over de performantie van de laboratoriumtest (sensitiviteit, specificiteit, likelihood ratio, voorspellende waarde)
- Kennis over de impact van de bekomen posttest probabiliteit op het beleid



Het Diagnostisch Proces

Pretest probabilliteit is functie van:

- De frekwentie van de ziekte

Prevalentie: aantal zieken in een populatie op een gegeven ogenblik

Incidentie: aantal nieuwe zieken in een populatie over een bepaalde periode

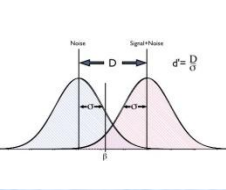


=> Het rationeel gebruik van laboratoriumtesten is primair een verantwoordelijkheid van de clinicus-aanvrager.



Overzicht

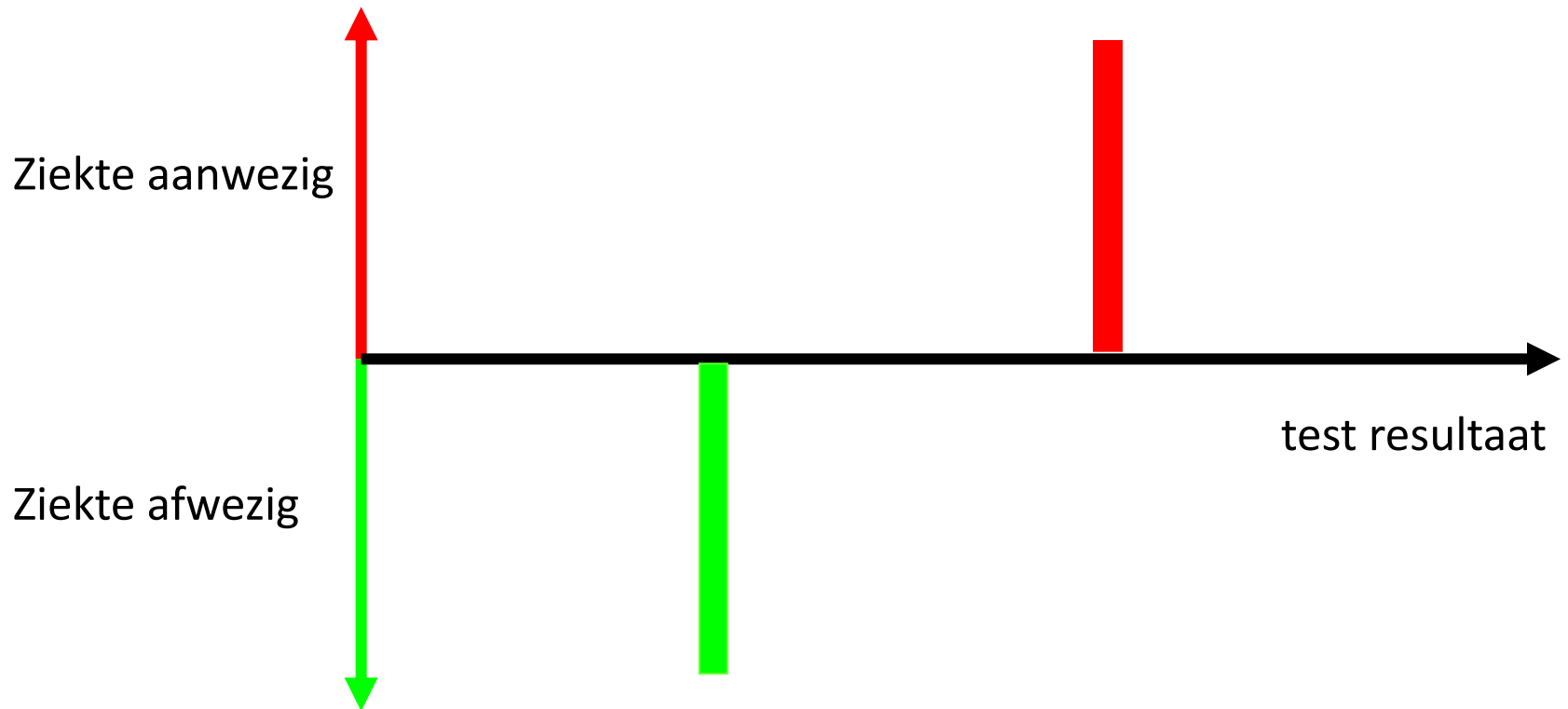
- 1) Wat is klinische biologie?
- 2) Rol van laboratoriumtesten in het diagnostisch proces
- 3) Diagnostische onzekerheid**
- 4) Referentiewaarden
- 5) Diagnostische performantie van een test

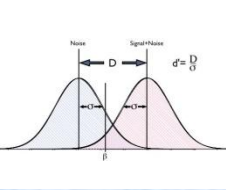


Signaal Detectie Theorie

Signaal detectie theorie

- Basisprincipe: resultaat in patiënten met de ziekte verschilt van resultaat bij patiënten zonder de ziekte

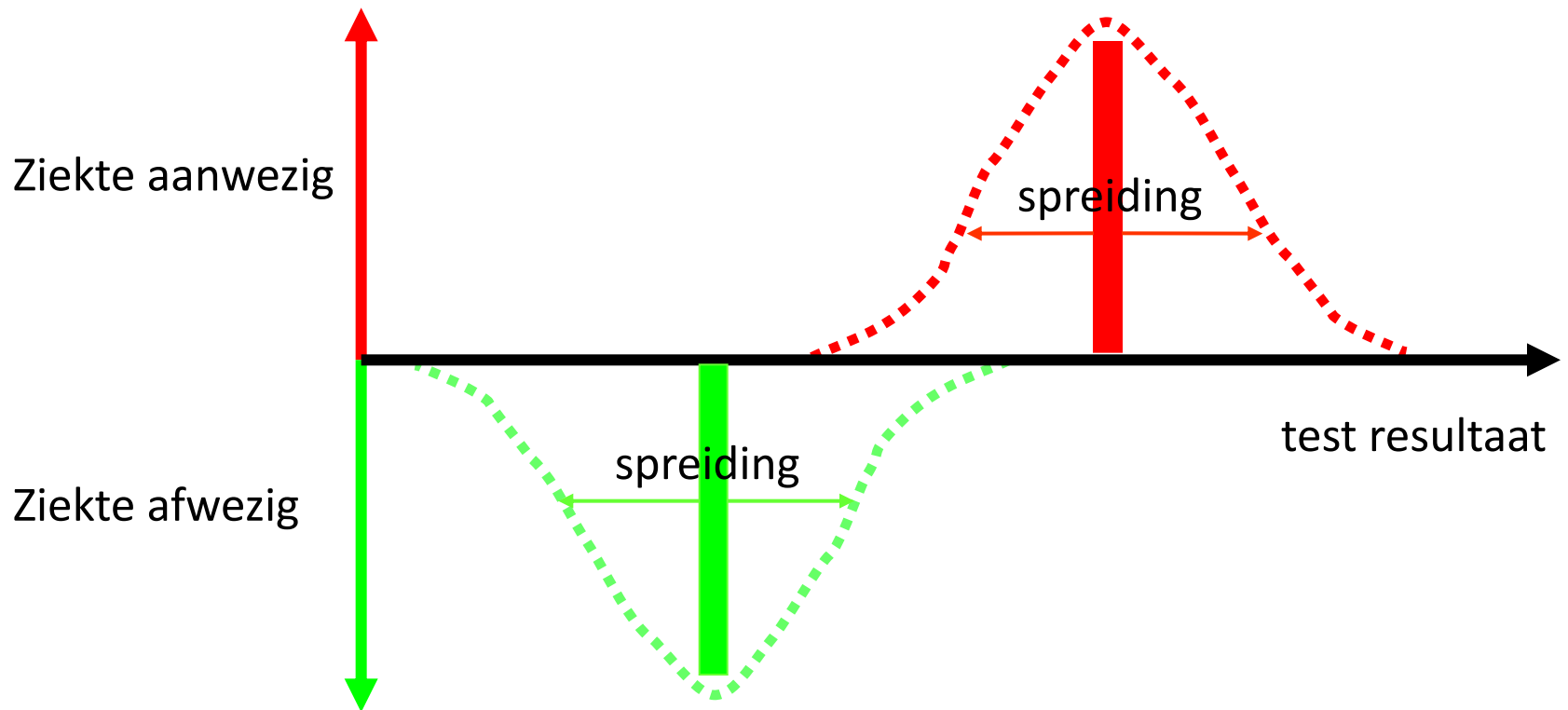


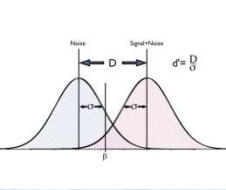


Signaal Detectie Theorie

Signaal detectie theorie

- Basisprincipe: resultaat in patiënten met de ziekte verschilt van resultaat bij patiënten zonder de ziekte

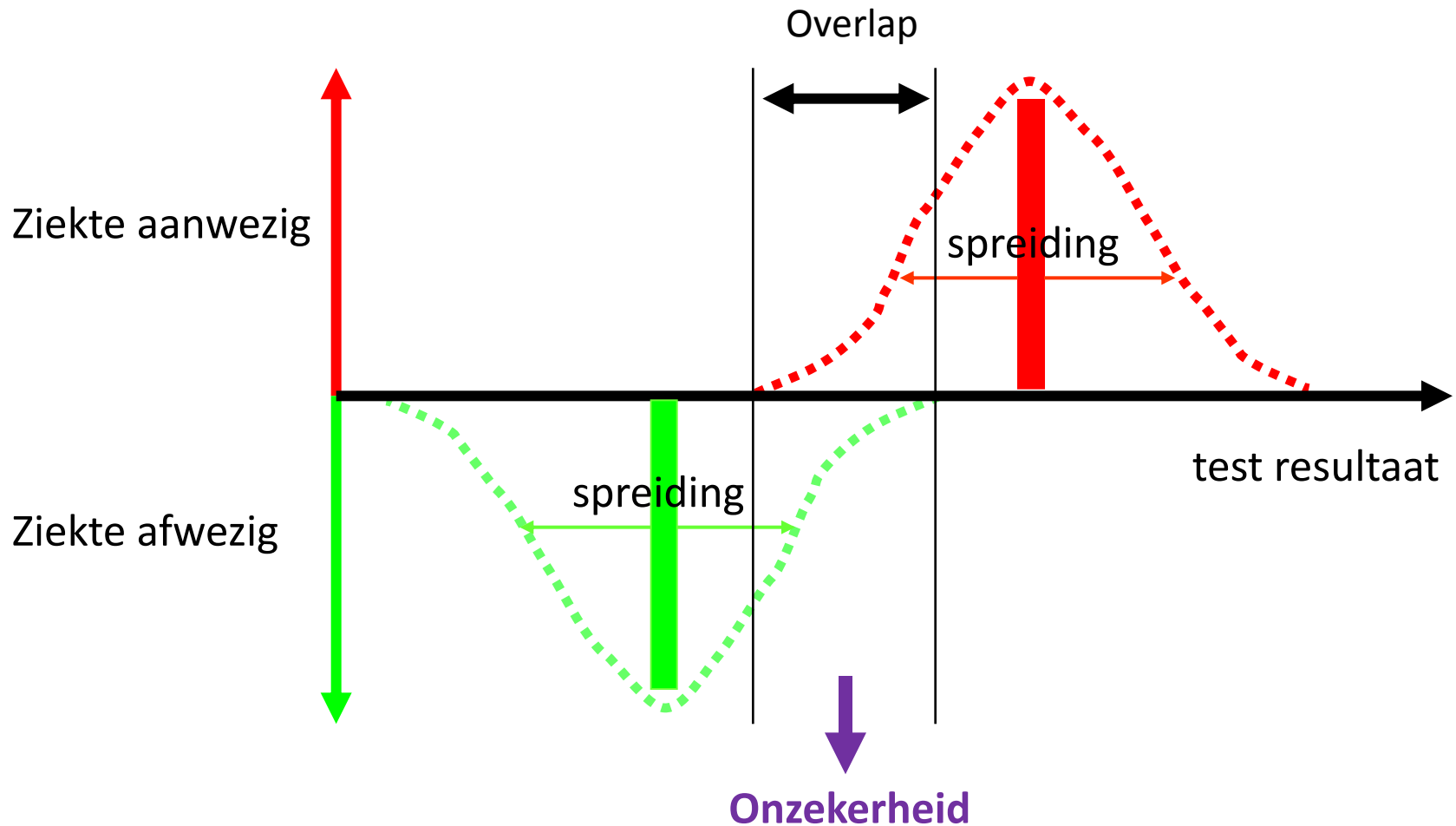


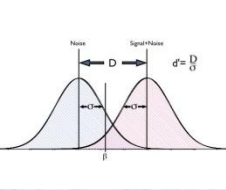


Signaal Detectie Theorie

Signaal detectie theorie

- Basisprincipe: resultaat in patiënten met de ziekte verschilt van resultaat bij patiënten zonder de ziekte

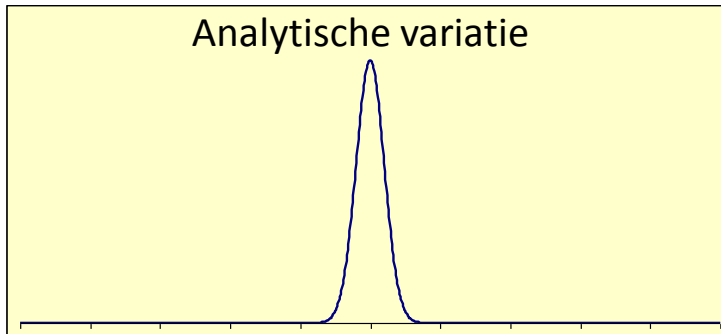




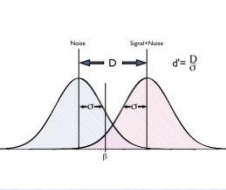
Oorzaken Onzekerheid

Analytische variatie

- Meerdere metingen op éénzelfde staal leveren verschillende resultaten op.



- Deze variatie is afhankelijk van het meetprincipe en de bewaking van de reproduceerbaarheid van de resultaten door het laboratorium



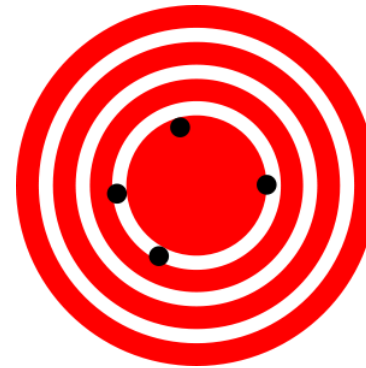
Oorzaken Onzekerheid

Analytische variatie

- Precisie: mate van reproduceerbaarheid van meetresultaat ingeval van herhaalde metingen op eenzelfde monster
- Accuraatheid (juistheid): mate waarin het gemiddelde van herhaalde metingen de juiste waarde benadert

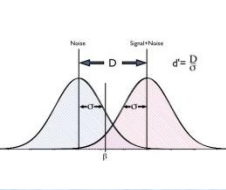


Hoge precisie
Lage accuraatheid



Hoge accuraatheid
Lage precisie

- Nauwkeurigheid: mate waarin het resultaat van een enkelvoudige meting de juiste waarde benadert



Oorzaken Onzekerheid

Biologische variatie

- INTRA-individuele variatie: spreiding van de testresultaten bekomen bij enkelvoudige meting op meerdere individuele monsters van eenzelfde persoon. Bronnen van intra-individuele variatie zijn:

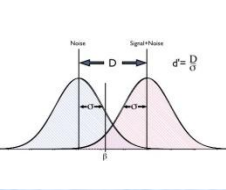
dag/nacht ritme, seizoen variaties
houding, immobilisatie, inspanning
voeding

Controleerbare factoren
belang pre-analytische fase

- INTER-individuele variatie: spreiding van de testresultaten bekomen bij enkelvoudige meting op individuele monsters van verschillende personen. Bronnen van intra-individuele variatie zijn:

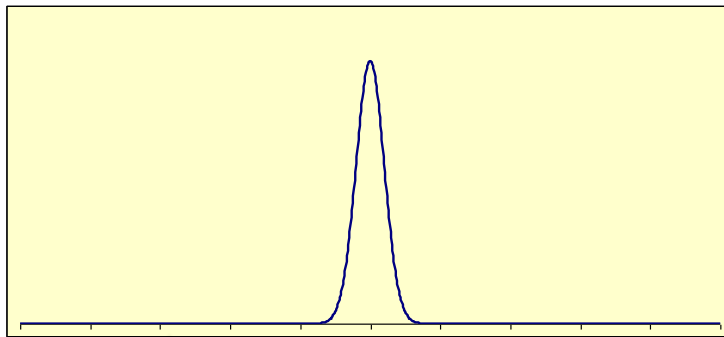
leeftijd
geslacht
ras

Niet-controleerbare factoren
belang goede referentiewaarden

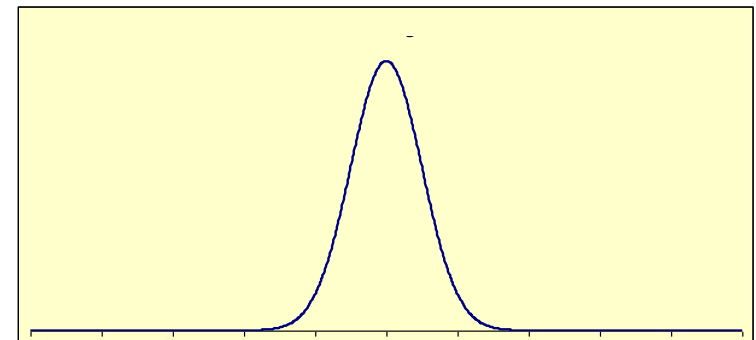


Oorzaken Onzekerheid

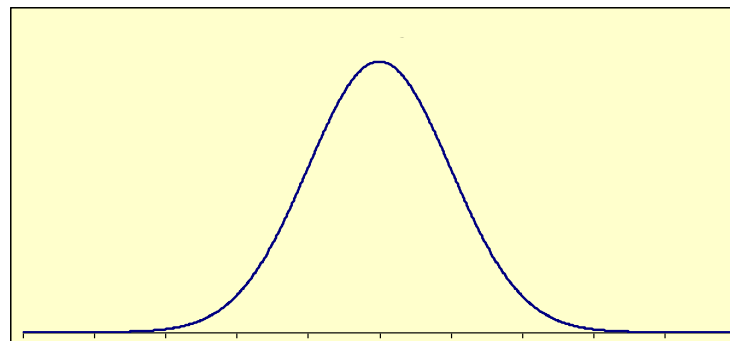
Biologische variatie is aanwezig bij gezonde personen en bij zieken.
De analytische spreiding is een onderdeel van de biologische variatie.



Analytische variatie



INTRA-individuele biologische variatie



INTER-individuele biologische variatie



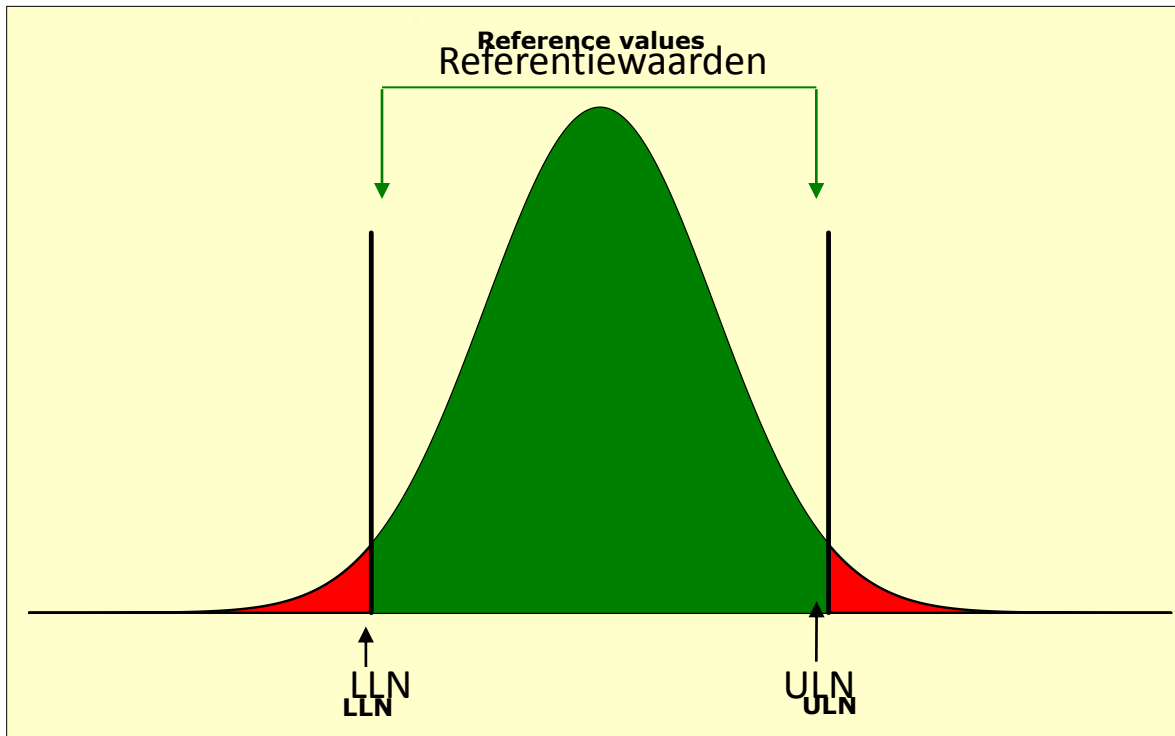
Overzicht

- 1) Wat is klinische biologie?
- 2) Rol van laboratoriumtesten in het diagnostisch proces
- 3) Diagnostische onzekerheid
- 4) Referentiewaarden**
- 5) Diagnostische performantie van een test

Referentiewaarden

Parametrische methode

- 'Parametrisch': veronderstelt een normale of Gaussiaanse verdeling (al of niet na transformatie van de test resultaten)
- Referentiewaarden: 95% confidentie interval = gemiddeld \pm 2SD
- De gegevens worden bekomen door een steekproef uit de referentie populatie





Referentiewaarden

Niet-parametrische methode

- Veronderstelt geen normale of Gaussiaanse verdeling
- Resultaten worden van klein naar groot gerangschikt. Klassiek wordt het 2.5^{de} en 97.5^{de} percentiel genomen als lower/upper limit of normal
- De gegevens worden bekomen door een steekproef uit de referentie populatie

CAVE: 5% van de normalen hebben een "abnormaal" resultaat

- bij tegelijk uitvoeren van meerdere (n) onafhankelijke testen stijgt aantal 'abnormale' resultaten: kans = $1.0 - 0.95^n$

Bij n=4, dan 19% kans op 'abnormaal' resultaat

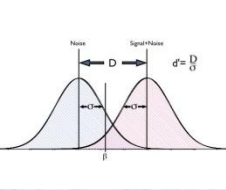
Bij n=8, dan 34% kans op 'abnormaal' resultaat

Bij n=12, dan 46% kans op 'abnormaal' resultaat



Overzicht

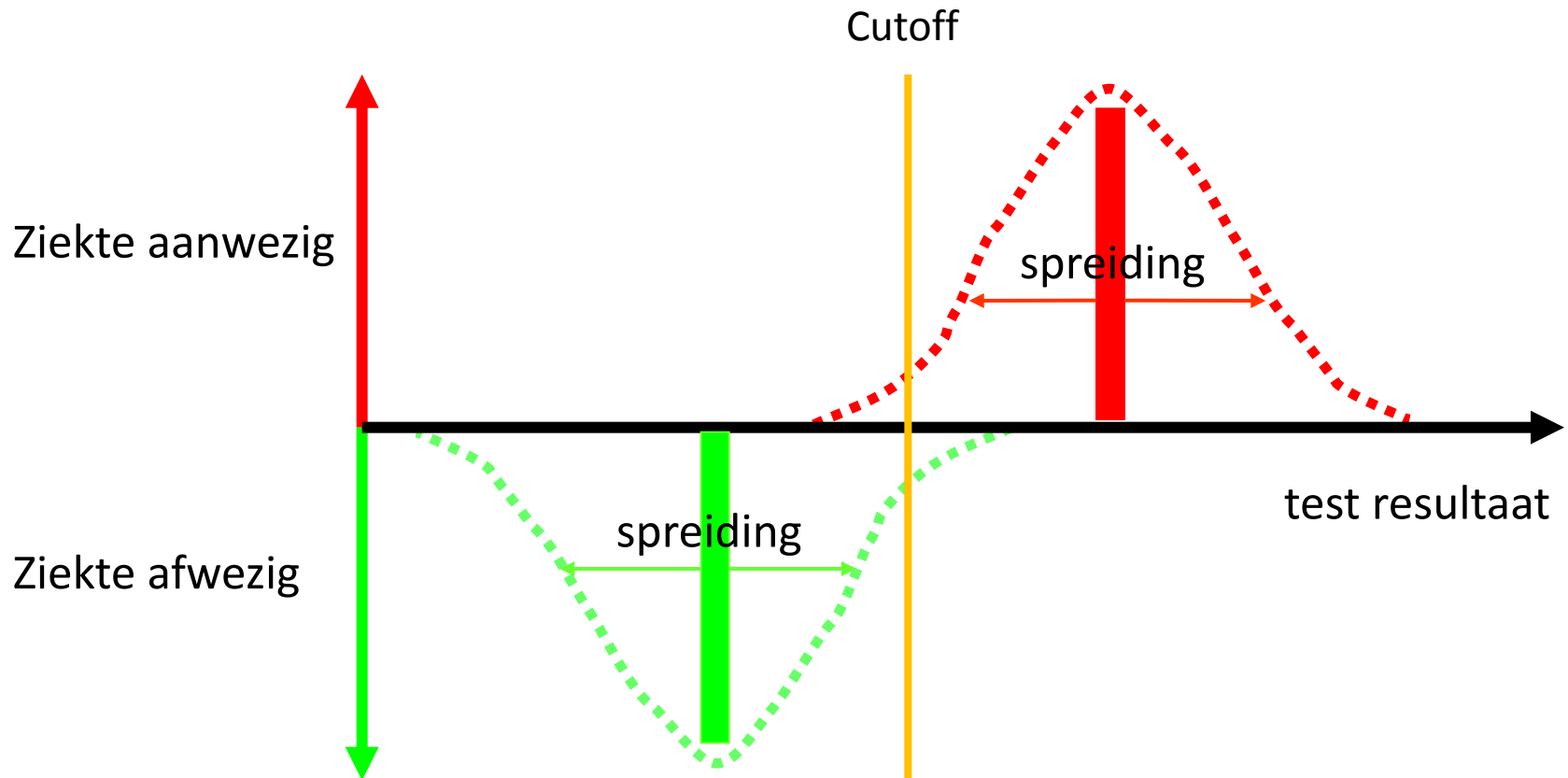
- 1) Wat is klinische biologie?
- 2) Rol van laboratoriumtesten in het diagnostisch proces
- 3) Diagnostische onzekerheid
- 4) Referentiewaarden
- 5) Diagnostische performantie van een test

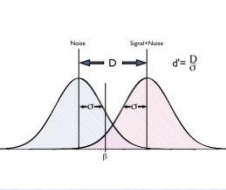


Operationele Testkenmerken

Signaal detectie theorie

- Een test heeft 2 vaste karakteristieken: sensitiviteit en specificiteit
- Er zijn 4 mogelijke uitkomsten voor een dichotome test: TP, TN, FP and FN





Operationele Testkenmerken

Signaal detectie theorie

- Een test heeft 2 vaste karakteristieken: sensitiviteit en specificiteit
- Er zijn 4 mogelijke uitkomsten voor een dichotome test: TP, TN, FP and FN

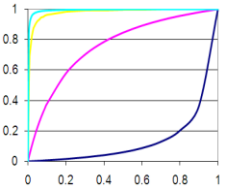
	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig
Test positief	TP	FP
Test negatief	FN	TN

\downarrow
Sens = TP / (TP + FN)

\downarrow
Spec = TN / (TN + FP)

- Sensitiviteit: percentage patiënten met de ziekte die een positief resultaat hebben
- Specificiteit: percentage patiënten zonder de ziekte die een negatief resultaat hebben
- Sensitiviteit en specificiteit zijn onafhankelijk van de prevalentie van de ziekte aangezien ze worden berekend binnen de groep van zieken en niet zieken

Operationele Testkenmerken

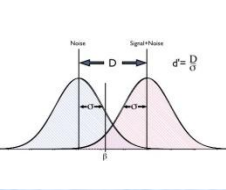


Signaal detectie theorie

- Een test heeft 2 vaste karakteristieken: sensitiviteit en specificiteit
- Er zijn 4 mogelijke uitkomsten voor een dichotome test: TP, TN, FP and FN

	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig	
Test positief	TP	FP	→ $PPV = TP / (TP + FP)$
Test negatief	FN	TN	→ $NPV = TN / (TN + FN)$

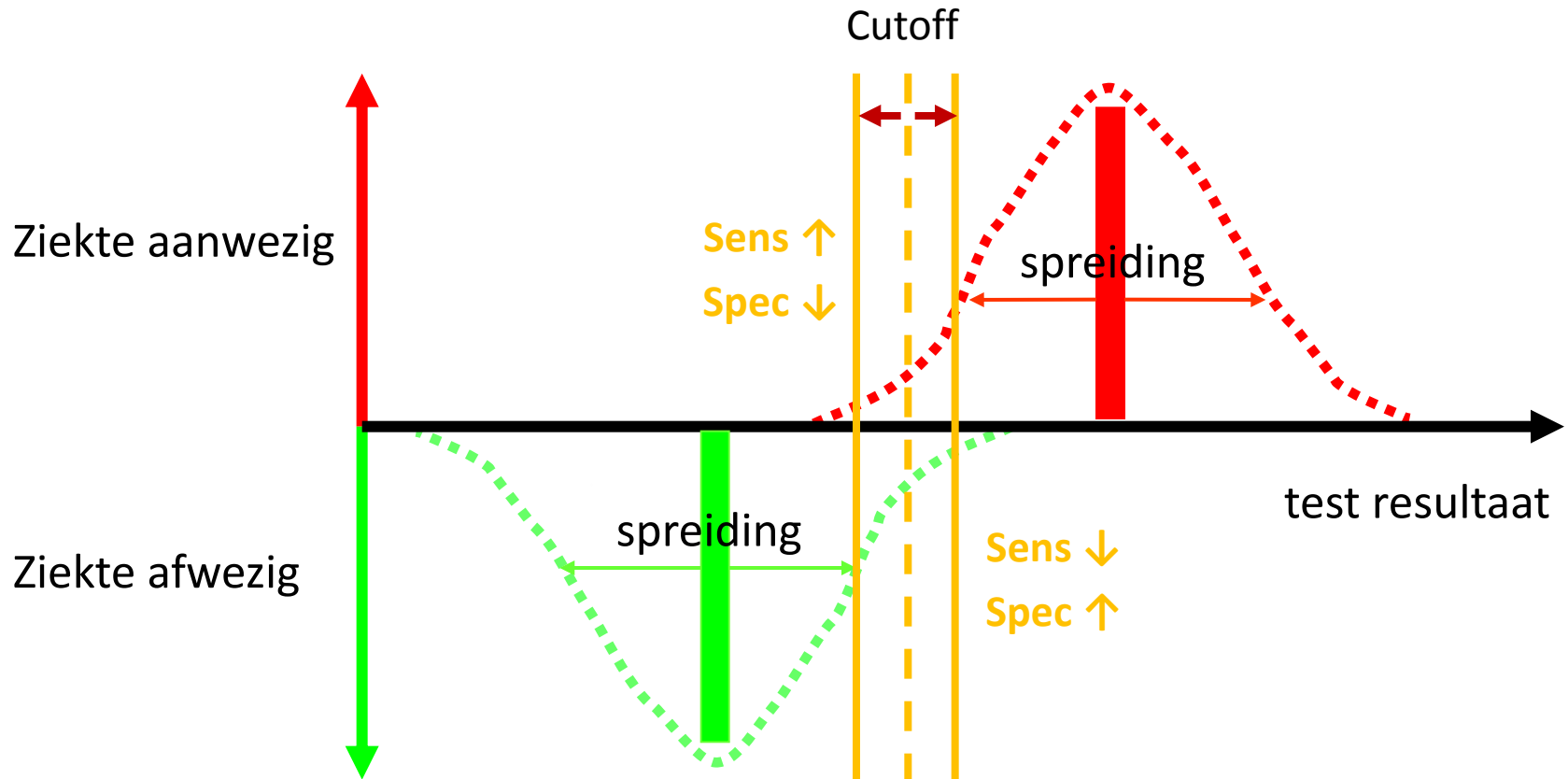
- Een clinicus wil echter niet weten wat de kans is dat een patiënt met de ziekte positief test. Hij wil weten wat de kans is dat een patiënt die positief test de ziekte heeft.
- De positief predictieve waarde (PPV) is de kans dat een patiënt de ziekte heeft als hij positief test.
- Aangezien de PPV berekend wordt in de ganse groep is deze afhankelijk van de prevalentie (geen vaste karakteristiek).

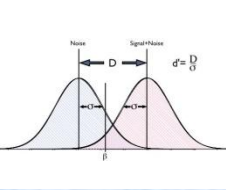


Operationele Testkenmerken

Signaal detectie theorie

- Een test heeft 2 vaste karakteristieken: sensitiviteit en specificiteit
- Er zijn 4 mogelijke uitkomsten voor een dichotome test: TP, TN, FP and FN

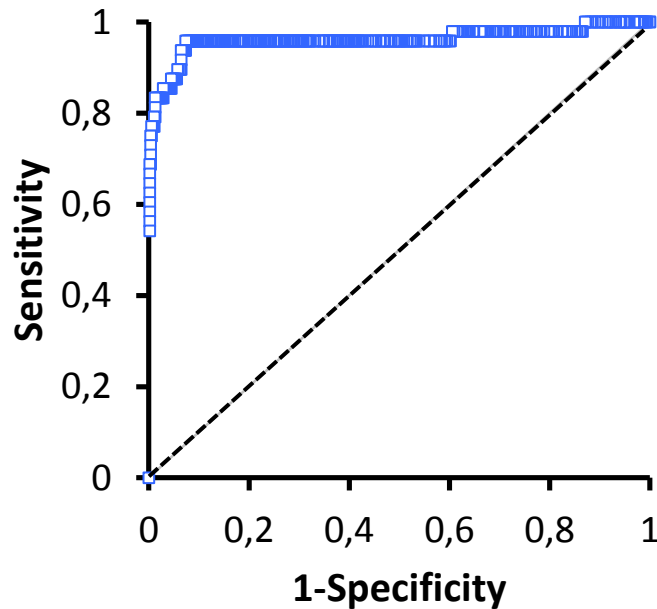


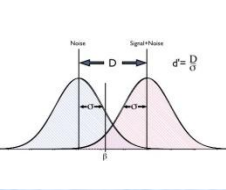


Operationele Testkenmerken

ROC curve

- De Receiver-Operating Characteristic (ROC) curve zet de sensitiviteit uit tegen 1-specificiteit.
- De oppervlakte onder deze curve (AUC) is een maat voor de diagnostische accuraatheid van een test over het volledige testbereik.
- De ROC curve kan helpen een cutoff te kiezen.





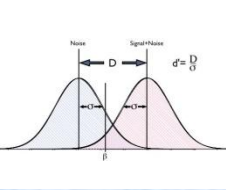
Operationele Testkenmerken

Voorbeeld

- Analyse van de diagnostische performantie van IgA anti-tTG voor celiakie (CD) in 588 patiënten die een intestinale biopsie kregen.

	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig
Test positief	41	40
Test negatief	2	505

↓	↓
Sens=95.3%	Spec=92.7%
TP	TN
<hr style="width: 50%; margin: auto;"/>	<hr style="width: 50%; margin: auto;"/>
TP+FN	TN+FP



Operationele Testkenmerken

Voorbeeld

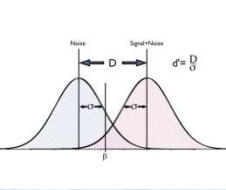
- Analyse van de diagnostische performantie van IgA anti-tTG voor celiakie (CD) in 588 patiënten die een intestinale biopsie kregen.

	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig	
Test positief	41	40	→ PPV=50.6% $\frac{TP}{TP+FP}$
Test negatief	2	505	→ NPV=99.6%
	↓ Sens=95.3%	↓ Spec=92.7%	

PPV is slechts 50.6% omdat de prevalentie (gemiddelde pretest probabilliteit) in onze studiepoulatie "slechts" 7.3% is



PPV en NPV zijn afhankelijk van de prevalentie en zijn enkel geldig voor patiënten met een pretest probabilliteit die identiek is aan de gemiddelde pretest probabilliteit van de studiepoulatie.



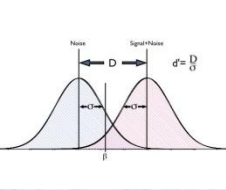
Operationele Testkenmerken

Likelihood en likelihood ratio

- De likelihood (LH) is de fractie patiënten met/zonder de ziekte die een bepaald resultaat hebben. De sensitiviteit is de likelihood of probabilliteit dat een patiënt met de ziekte positief test.

	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig	
Test positief	0.953	0.073	→ LR+=12.4
Test negatief	0.047	0.927	→ LR+=0.05

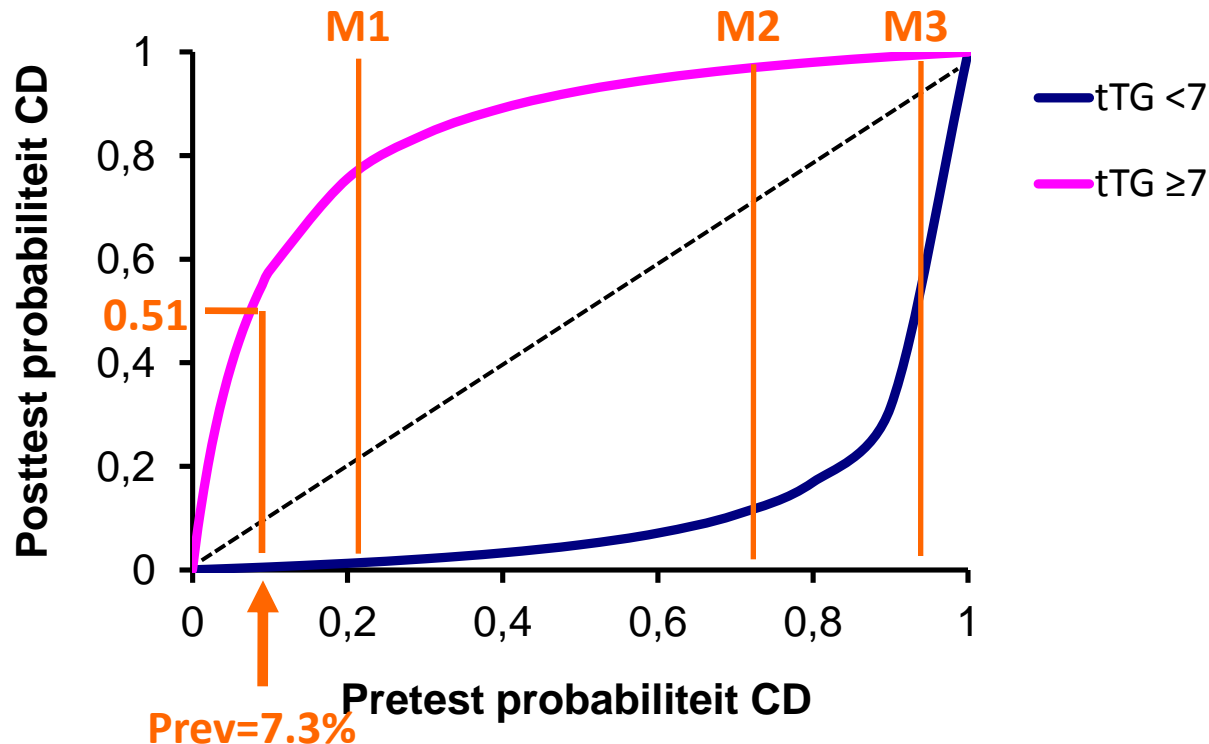
LR	Interpretatie
1	Geen klinisch nut
2-5 or 0.2-0.5	Klein verschil, kan in specifieke situatie nuttig zijn
5-10 or 0.1-0.2	Matig, maar substantieel verschil in pretest-posttest odds
>10 or <0.1	Klinisch belangrijk verschil in pretest-posttest odds



Pretest naar posttest probabiliteit

Berekening van de posttest probabiliteit

- Posttest odds = pretest odds x LR (Bayesian Theorem)
pretest odds = pretest prob / (1 - pretest prob); posttest prob = posttest odds / (1 + posttest odds)
- Met behulp van de likelihood ratio kan men de posttest probabiliteit berekenen voor verschillende pretest probabiliteiten.

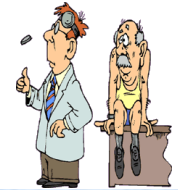




Communicating Diagnostic Accuracy

Comparative analysis of different approaches

- 123 general practitioners (GP) and specialists in internal medicine (IM) including trainees.
- The questionnaire consisted of 3 questions which included a pre-test probability and diagnostic accuracy information and asked to estimate the post-test probability.



Communicating Diagnostic Accuracy

Comparative analysis of different approaches

Question 1: A diagnostic test has a sensitivity of 95% and specificity of 90%. The prevalence of the disorder is 2.5%. What is the probability that a person with a positive (abnormal) result has the disease?

- less than 10% 7%
- around 20% ← 19.6% 8%
- around 50% 5%
- around 90% 80%
- I don't know

Non-responders: 17%

Question 2: The prevalence of a disorder is 2.5%. A positive result is observed approximately 10 times more frequently in people with the disease than in people without the disease. What is the probability that a person with a positive (abnormal) result has the disease?

- less than 10% 10%
- around 20% ← 20.4% 34%
- around 50% 10%
- around 90% 44%
- I don't know

Non-responders: 26%



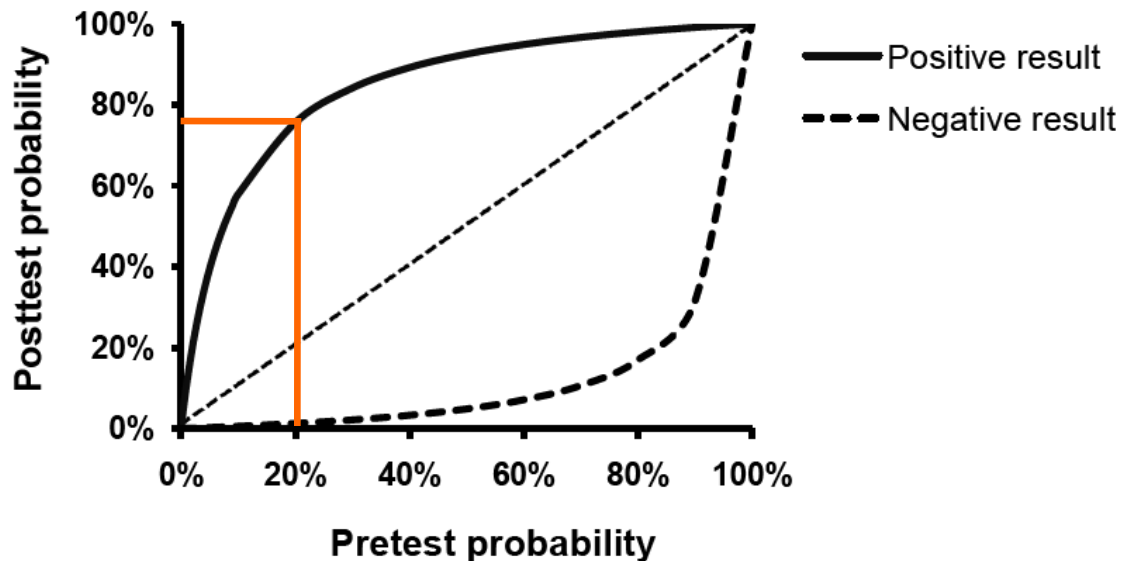
Communicating Diagnostic Accuracy

Comparative analysis of different approaches

Question 3: The prevalence of a disorder is 20%. The test characteristics of the test are shown in the graph below. What is the probability that a person with a positive (abnormal) result has the disease?

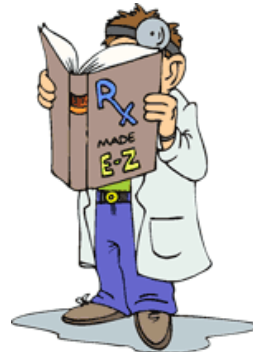
- less than 40% 3%
- around 50% 13%
- around 80% ← 75.5% 74%
- more than 90% 10%
- I don't know

Non-responders: 38%





Onderzoeken



Beoordelen



Beslissen

Vragen?