

## Vals-positieve testresultaten beoordelen Geneeskunde en statistiek: een haat-liefde verhouding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Bij de bespreking van de studie van Tosteson et al. staat het begrip 'vals-positief' (een positieve diagnostische test zonder ziek te zijn) centraal<sup>1</sup>. Deze studie wou onderzoeken welk effect de melding van een vals-positief resultaat op mammografie heeft op angst. Vertrekkende van een steekproef van een andere studie, includeerden de auteurs ongeveer 500 vrouwen die een vals-positief testresultaat kregen met een even grote groep vrouwen die een negatief testresultaat ontvingen. Hoeveel procent van de vrouwen in de oorspronkelijke steekproef een vals-positief testresultaat kreeg, is niet vermeld. Indien we geconfronteerd worden met een vrouw met een positief testresultaat is het wel belangrijk om te weten wat het risico is van deze vrouw om werkelijk borstkanker te hebben. We weten dat vals-positieve resultaten frequent voorkomen bij mammografie. Hubbard et al. stelden voor een vrouw een cumulatieve probabilmiteit vast van 41,6% om bij tweejaarlijkse screening vanaf de leeftijd van 40 jaar, na 10 jaar minstens 1 vals-positief resultaat te hebben<sup>2</sup>.

Omgaan met statistische basisbegrippen is niet voor iedereen weggelegd, maar ze kunnen wel een hulpmiddel zijn in de praktijk (bv. bij gezamenlijke besluitvorming). Sommige auteurs spreken van 'statistical innumeracy', maar dat heeft volgens hen minder te maken met iemands capaciteiten dan wel met de (soms verwarrende) manier waarop statistische gegevens gepresenteerd worden<sup>3</sup>.

Manrai et al. illustreerden dit probleem heel mooi met een eenvoudige studie in hun ziekenhuis<sup>4</sup>. Ze stelden aan hun collega's de volgende vraag: 'Wat is, bij een test met een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 95% om een ziekte op te sporen waarvan de prevalentie 1/1 000 bedraagt, de kans dat een persoon met een positief testresultaat de ziekte werkelijk heeft, in de veronderstelling dat u niets weet over tekenen of symptomen van deze persoon?'

Het antwoord is 1,96%. M.a.w. in theorie zal minder dan 2% van de positieve resultaten effectief zieke patiënten opsporen. De meeste artsen in deze studie schatten de kans veel hoger in... Onder meer omwille van de toename van medische technologie en diagnostische testen pleiten de auteurs voor betere statistische vaardigheden bij klinici. Het boek van Dan Mayer (Essential Evidence-Based Medicine) waarop we ons grotendeels baseerden voor deze methodologische tekst, is een goede referentiebron<sup>5</sup>.

In de praktijk zijn er 2 methodes om het risico van vals-positieve resultaten van een diagnostische test te onderzoeken. Beide methodes vereisen dat men beschikt over de intrinsieke performantie van de test: **sensitiviteit**, **specificiteit** en/of **likelikhoud ratio's**. Deze gegevens zijn afkomstig van klinische diagnostische studies en men kan, voor zover de methodolo-

In deze rubriek 'Continue Medische Navorming' brengt de redactie korte teksten over gangbare begrippen in Evidence-Based Medicine (EBM). Deze bijdragen zijn gericht op een specifiek onderwerp of gaan dieper in op een bespreking in het huidige nummer. De onderstaande bijdrage sluit aan bij de bespreking "In welke mate hebben vals-positieve resultaten na screeningsmammografie negatieve psychologische gevolgen?" (zie blz. 4).

gische kwaliteit van deze studies volstaat (veel vormen van bias mogelijk), hierop vertrouwen om de resultaten van dezelfde test te interpreteren bij andere populaties. Deze waarden zijn stabiel en variëren bv. niet naargelang de prevalentie van de ziekte.

1. De klassieke viervelden tabel. Hierop kan men de gekende prevalentiecijfers invullen (de cijfers waarover we beschikken in bovenvermelde studie staan *schuin gedrukt* in de viervelden tabel hieronder) en met behulp van onderstaande definities de vergelijking oplossen. Het gaat hier om een theoretische berekeningsoefening, niet over gegevens van een klinische studie over een diagnostische test in de realiteit.

	Ziek	Niet ziek
Positieve test	<i>a = 1</i>	b = 49,95
Negatieve test	c = 0	d = 949,05
totaal	a + c = 1	b + d = 999

Vermits we weten dat de test 5% vals-positieve resultaten oplevert, is b (het aantal vals-positieve resultaten) gelijk aan  $999 \cdot 5/100 = 49,95$ .

De **predictieve waarde van een positieve test** is dus gelijk aan  $a/(a+b) = 1/(1+49,95) = 0,0196...$  of 1,96%.

2. Een variante op het theorema van Bayes die, zonder in details te treden, bepaalt dat de post-test odds = pre-test odds x de likelikhoudratio van de test. Wat men weet na de test, hangt dus af van wat men wist vóór de test en van de performantie van de test. De berekening is wat complex, omdat het theorema van Bayes niet spreekt over probabilmiteit maar over odds. Hiervoor is er software beschikbaar<sup>6</sup>. Als dit niet mogelijk is, kan men het nomogram van Fagan gebruiken (zie *figuur 1*)<sup>7</sup>. Het volstaat om door middel van een lijn de pre-test probabilmiteit (prevalentie van de ziekte, eventueel aangepast na anamnese en klinisch onderzoek) te verbinden met de likelikhoudratio van de test om dan op de derde lijn de **post-test probabilmiteit** af te lezen.

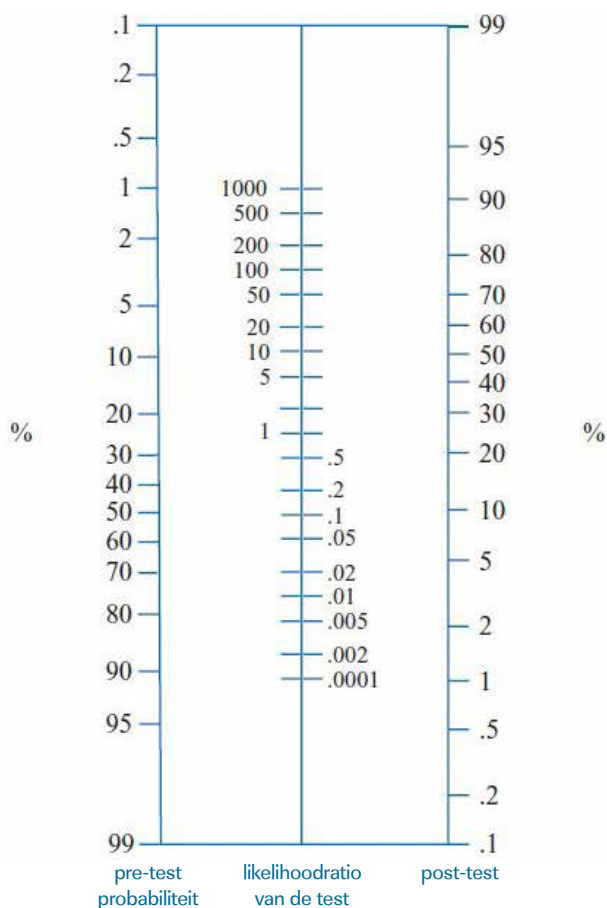
- **Likelikhoud ratio van een positieve test** = sensitiviteit/(1-specificiteit)
- **Likelikhoud ratio van een negatieve test** = (1-sensitiviteit)/specificiteit

Om terug te keren op de studie van Manrai et al.: een pre-test probabilmiteit van 0,1% en een post-test probabilmiteit van 1,96% is vrij goed. De positieve likelikhoud ratio van de test bedraagt dan 20 (=1/ (1-0,95)). Een positieve likelikhoud ratio van 10 wordt al bestempeld als excellent en van 2 als behoorlijk (een negatieve likelikhoud van 0,1 is excellent en van 0,5 behoorlijk).

De invloed van de voorkans, m.a.w. de kans dat een ziekte aanwezig is bij een specifieke patiënt vooraleer de test uitgevoerd wordt, op de interpretatie van de test wordt vaak over het hoofd gezien. De predictieve waarden van een positieve en een negatieve test lijken voor klinici het meest nuttig omdat ze informatie geven die nauw aansluit bij de klinische omstandigheden (een patiënt waarvan men niet weet of hij al dan niet ziek is, komt met een testresultaat). Toch worden deze waarden in de praktijk weinig gebruikt omdat men vaak de prevalentie van de ziekte bij de algemene bevolking niet kent. Dan Mayer stelt in zijn boek een tabel voor die kan helpen om de pre-test probabiliteit in te schatten<sup>5</sup> en wijst erop dat zelfs een benadering hiervan weinig invloed zal hebben op de post-test probabiliteit. Naast de statistische formules zou een goed begrip van deze basisideeën moeten toelaten om publicaties over diagnostische testen kritisch te lezen, de keuze voor een bepaalde test beter te kunnen onderbouwen en vooral beter te communiceren met de patiënt wanneer een testresultaat positief blijkt.

#### Referenties

1. Tosteson AN, Fryback DC, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med* 2014;174:954-61.
2. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:481-92.
3. Cigerenzer C, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003;327:741-4.
4. Manrai A, Bhatia C, Strymish J, et al. Medicine's uncomfortable relationship with math: calculating positive predictive value. *JAMA Intern Med.* 2014;174:991-3.
5. Mayer D. *Essential Evidence-Based Medicine*. Ed Cambridge 2014.
6. Bijvoorbeeld: [http://www.medcalc.org/manual/likelihood\\_ratios\\_test.php](http://www.medcalc.org/manual/likelihood_ratios_test.php) (betalend).
7. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. [Letter] *N Engl J Med* 1975;293:257.



Figuur 1. Nomogram for Bayes' Theorem. From T. J. Fagan. [letter.] *N Engl J Med* 1975;293:257.

Overgenomen met toelating van de Massachusetts Medical Society; copyright© (1975) Massachusetts Medical Society; alle rechten voorbehouden.