

Medizinstatistik kurz erklärt: Beurteilungsparameter für die Güte des PraenaTest®

Oft bitten uns Ärzte um die klinischen Studiendaten zur Beurteilung der Aussagekraft des PraenaTest®. Diese haben wir auf <https://lifecodexx.com/fuer-aerzte/klinische-studien/> veröffentlicht. Auch werden wir von vielen Ärzten immer wieder gefragt, wie die Aussagekraft eines konkreten Testergebnisses zu bewerten sei. Daher erläutern wir im folgenden neben den testspezifischen Eigenschaften wie Sensitivität, Spezifität und Falschpositivrate auch den Aussagewert eines positiven bzw. negativen Testergebnisses.

Im Rahmen von klinischen Studien ermittelt: Sensitivität und Spezifität

Sensitivität und Spezifität werden u.a. im Rahmen von klinischen Studien ermittelt und beschreiben die Güte eines Tests bzw. die Nachweisstärke einer Methode.

- Die **Sensitivität** ist die Wahrscheinlichkeit, mit welcher bspw. der PraenaTest® eine DNA-Probe von einer schwangeren Frau, deren ungeborenes Kind eine der untersuchten Chromosomenstörungen trägt, korrekt als „auffällig“ (positiv) klassifiziert.
- Die **Spezifität** ist die Wahrscheinlichkeit, mit welcher bspw. der PraenaTest® eine DNA-Probe von einer schwangeren Frau, deren ungeborenes Kind eine der untersuchten Chromosomenstörungen nicht trägt, korrekt als „unauffällig“ (negativ) klassifiziert.

Für unseren folgenden beispielhaften nicht invasiven pränatalen Test (NIPT) untersuchen wir eine definierte Anzahl von Blutproben schwangerer Frauen, deren ungeborene Kinder entweder die untersuchte Chromosomenstörung tragen oder nicht tragen. Dies muss im Rahmen einer klinischen Studie durch eine unabhängige Diagnostik bestätigt werden. Die Testergebnisse des NIPT lassen sich nun in einer sogenannten Vierfeldertafel darstellen, wie das folgende Rechenbeispiel einer „Hochprävalenz-Gruppe“ zeigt (Abb.1):

	Chromosomenstörung vorhanden?		Gesamt
	JA	NEIN	
NIPT positiv	98 (A)	5 (B)	103
NIPT negativ	2 (C)	5895 (D)	5897
Gesamt	100	5900	6000

Abb. 1: Vierfeldertafel der Hochprävalenz-Gruppe

In diesem Beispiel werden 100 Proben von Schwangeren mit einem betroffenen Ungeborenen und 5900 Proben von

Schwangeren mit einem nicht betroffenen Ungeborenen untersucht, d.h. die Prävalenz (das Vorkommen) der Chromosomenstörung in der untersuchten Gruppe liegt bei 1:60 (bei 100 betroffenen Ungeborenen von insgesamt 6000 untersuchten Ungeborenen).

Berechnung der Sensitivität

Wir nehmen nun an, dass das NIPT-Ergebnis bei 98 Proben (A) tatsächlich positiv ist und dass bei zwei Proben (C) das Testergebnis fälschlicherweise negativ war (falsch negativ). Die Sensitivität errechnet sich aus folgendem Quotienten in Prozent:

$$\frac{\text{Anzahl der Schwangeren mit korrektem positivem Testergebnis (A)}}{\text{Gesamtzahl der betroffenen Schwangeren (A+C)}} \times 100 = \frac{98}{98 + 2} \times 100$$

Für unser Beispiel ist das $98/(98+2) \times 100 = 98,0\%$.

Berechnung der Spezifität

Des Weiteren werden 5900 Proben von Schwangeren mit jeweils nicht betroffenem Ungeborenen analysiert. Wir gehen nun davon aus, dass bei 5 Proben das NIPT-Ergebnis fälschlicherweise auffällig ist (falsch positiv). Die Spezifität errechnet sich aus folgendem Quotienten in Prozent:

$$\frac{\text{Anzahl der Schwangeren mit korrektem negativem Testergebnis (D)}}{\text{Gesamtzahl der nicht betroffenen Schwangeren (B+D)}} \times 100 = \frac{5895}{5 + 5895} \times 100$$

Für unser Beispiel ist das $5895/(5+5895) \times 100 = 99,92\%$.

Die Falschpositivrate

Die Falschpositivrate ist die Fehlerquote der falsch bestimmten Chromosomenstörungen in der Gruppe der nicht betroffenen Schwangeren. Die Falschpositivrate errechnet sich aus folgendem Quotienten in Prozent:

$$\frac{\text{Anzahl der Schwangeren mit falsch positivem Testergebnis (B)}}{\text{Gesamtzahl der nicht betroffenen Schwangeren (B+D)}} \times 100 = \frac{5}{5 + 5895} \times 100$$

In unserem Beispiel ist das $5/(5+5895) \times 100 = 0,08\%$.

Einfach gesagt: Die Falschpositivrate ist der Kehrwert der Spezifität (100% abzüglich der errechneten Spezifität). In unserem Beispiel ist das $100\% - 99,92\% = 0,08\%$.

An der Vierfeldertafel erkennt man, dass sich die Falschpositivrate weder auf alle positiven Ergebnisse noch auf alle untersuchten Proben bezieht, sondern die Situation lediglich für die nicht betroffenen Proben beschreibt, unter denen fälschlicherweise einzelne Proben als positiv klassifiziert wurden.

Die Aussagekraft eines konkreten Ergebnisses: PPW und NPW

Etwas weniger geläufig sind die beiden Begriffe **positiver Vorhersagewert** und **negativer Vorhersagewert** eines Tests. Diese Werte beschreiben die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Testergebnis korrekt ist. Sie werden von den genetisch beratenden Ärzten verwendet, um einem Patienten zu erklären, wie zuverlässig ein Testergebnis ist.

- Der **positive Vorhersagewert (positiver prädiktiver Wert; PPW)** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der bei einem positiven Testergebnis das Ungeborene von der untersuchten Chromosomenstörung tatsächlich betroffen ist.
- Der **negative Vorhersagewert (negativer prädiktiver Wert; NPW)** ist die Wahrscheinlichkeit, mit der bei einem negativen Testergebnis das Ungeborene von der untersuchten Chromosomenstörung tatsächlich nicht betroffen ist.

Beide Werte hängen von der Prävalenz (d.h. dem Vorkommen) der jeweiligen Chromosomenstörung in der untersuchten Gruppe von Schwangeren ab.

Im folgenden Beispiel (Abb. 2) bleibt die Sensitivität und Spezifität des Tests im Vergleich zum ersten Beispiel der Hochprävalenz-Gruppe (Abb.1) unverändert mit 98,0% bzw. 99,92%. Nun aber gehen wir von einer Niedrigprävalenz-Gruppe von 50000 untersuchten Blutproben schwangerer Frauen aus, in der sich 100 Proben von Schwangeren befinden, deren ungeborene Kinder von der untersuchten Chromosomenstörung betroffen sind. Die Prävalenz beträgt somit 1:500. Erneut sind zwei Proben falsch negativ (C). Damit die Spezifität mit 99,92% unverändert sein kann, müssen nun viel mehr Proben (40) falsch positiv sein.

	Chromosomenstörung vorhanden?		Gesamt
	JA	NEIN	
NIPT positiv	98 (A)	40 (B)	138
NIPT negativ	2 (C)	49860 (D)	49862
Gesamt	100	49900	50000

Abb. 2: Vierfeldertafel der Niedrigprävalenz-Gruppe

Berechnung des PPW

Der PPW errechnet sich aus folgendem Quotienten in %:

$$\frac{\text{Anzahl der Schwangeren mit korrektem positivem Testergebnis (A)}}{\text{Anzahl aller Schwangeren mit positivem Testergebnis (A+B)}} \times 100 = \frac{98}{98 + 40} \times 100$$

Für unser Beispiel ist das $98/(98+40) \times 100 = 71,01\%$. Im Beispiel der Hochprävalenz-Gruppe war der PPW hingegen $95,15\%$ ($98/(98+5) \times 100$). Während also im Beispiel der Hochprävalenz-Gruppe von insgesamt 103 positiven Ergebnissen (98+5) lediglich 5 falsch waren, ist im Niedrigprävalenz-Beispiel die Zahl auf 40 falsch positive Fälle gestiegen.

Bei gleichbleibender Sensitivität und Spezifität gilt daher: Je niedriger die Prävalenz, desto niedriger der PPW.

Berechnung des NPW

Der NPW errechnet sich aus folgendem Quotienten in %:

$$\frac{\text{Anzahl der Schwangeren mit korrektem negativem Testergebnis (D)}}{\text{Anzahl aller Schwangeren mit negativem Testergebnis (C+D)}} \times 100 = \frac{49860}{2 + 49860} \times 100$$

Hier ist das $49.860/(2+49860) \times 100 = 99,995\%$. Dieser Wert unterscheidet sich nur wenig vom NPW der Hochprävalenz-Gruppe (Abb. 1) mit $99,97\%$ ($5895/(2+5895) \times 100$).

Bei gleichbleibender Sensitivität und Spezifität gilt daher: Je niedriger die Prävalenz, desto höher der NPW.

PPW & NPW in der genetischen Beratungssituation

Gerade für NIPT ist der NPW ein wichtiger Parameter für die genetische Beratung von Schwangeren, denn er zeigt, wie zuverlässig ein negatives Testergebnis ist. Sowohl in Hochrisiko- als auch in Niedrigrisiko-Kollektiven ist der NPW von NIPT nahe 100%; somit ist die Schwangere mit einem negativem Testergebnis entlastet.

Der PPW hingegen ändert sich in unseren Beispielen deutlich. Bei einem PPW von rund 70% im Niedrigrisiko-Kollektiv, aber auch von rund 95% im Hochrisiko-Kollektiv wird deutlich, warum bei einem positiven Testergebnis immer eine weiterführende invasive Diagnostik in Betracht gezogen werden sollte.