

Βασικές αρχές Παθολογίας και ειδικές καταστάσεις

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

1

Λήψη αποφάσεων στην κλινική ιατρική Κ. Πετίδης, Θ. Κουφάκης, Κ. Σταυρόπουλος	19
Ερμηνεία διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπευτικών αποτελεσμάτων Θ. Καραγιάννης, Α.Γ. Τσάπας	23
Αρχές προληπτικής ιατρικής και εμβολιασμοί ενηλίκων Ε. Σμυρνάκης, Μ. Γαβανά, Α. Τριανταφύλλου	30
Βασικές αρχές φροντίδας του γηριατρικού ασθενούς Θ. Καραγιάννης, Ε. Μπεκιάρη	36
Αντιμετώπιση του πόνου Α. Γκιουλιάβα, Α. Αμανίτη	44
Βασικές αρχές Ογκολογίας Ε. Τιμοθεάδου, Γ. Λαζαρίδης	49
Ανακουφιστική περίθαλψη και φροντίδα στο τέλος της ζωής Ν. Κακαλέτσης, Α.Γ. Τσάπας	58
Προεγχειρητική εκτίμηση Ν. Φραγκάκης, Α. Λιάκος	62
Προσέγγιση του βαρέως πάσχοντα Χ.-Μ. Τρακατέλλη, Μ. Σαρηγιάννη, Α. Λιάκος	68
Δηλητηριάσεις Χ. Άντζα, Μ. Κοσμίδου	79
Θερμοπληξία Ε. Γκαλιαγκούση	91
Πνιγμός Ε. Γκαλιαγκούση	93

Μ. Δούμας
Β. Κώτσης



Λήψη αποφάσεων στην κλινική ιατρική

Κ. Πετίδης, Θ. Κουφάκης, Κ. Σταυρόπουλος

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η λήψη των κλινικών αποφάσεων συχνά εμπεριέχει έναν βαθμό αμφιβολίας, καθώς οι περισσότερες αποφάσεις βασίζονται σε πιθανότητες και όχι απόλυτη βεβαιότητα. Για παράδειγμα, οι ασθενείς προσέρχονται στον ιατρό αναμένοντας να λάβουν μια αγωγή ή να υποβληθούν σε κάποια πράξη που θα θεραπεύσει με επιτυχία την πάθησή τους. Ωστόσο, αποτελεί αρχή της Κλινικής Ιατρικής ότι όλοι οι ασθενείς δεν πρόκειται να έχουν το ίδιο όφελος από την ίδια θεραπευτική παρέμβαση. Αντίστοιχη αβεβαιότητα υπάρχει και στη διαδικασία της διάγνωσης. Οι ασθενείς απευθύνονται στους ιατρούς με την προσδοκία η διάγνωση της πάθησής τους να τεθεί με τρόπο αποτελεσματικό, ανώδυνο και οικονομικά προσιτό. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι οι ιατρικές αποφάσεις πολύ σπάνια εκπληρώνουν αυτές τις προσδοκίες.

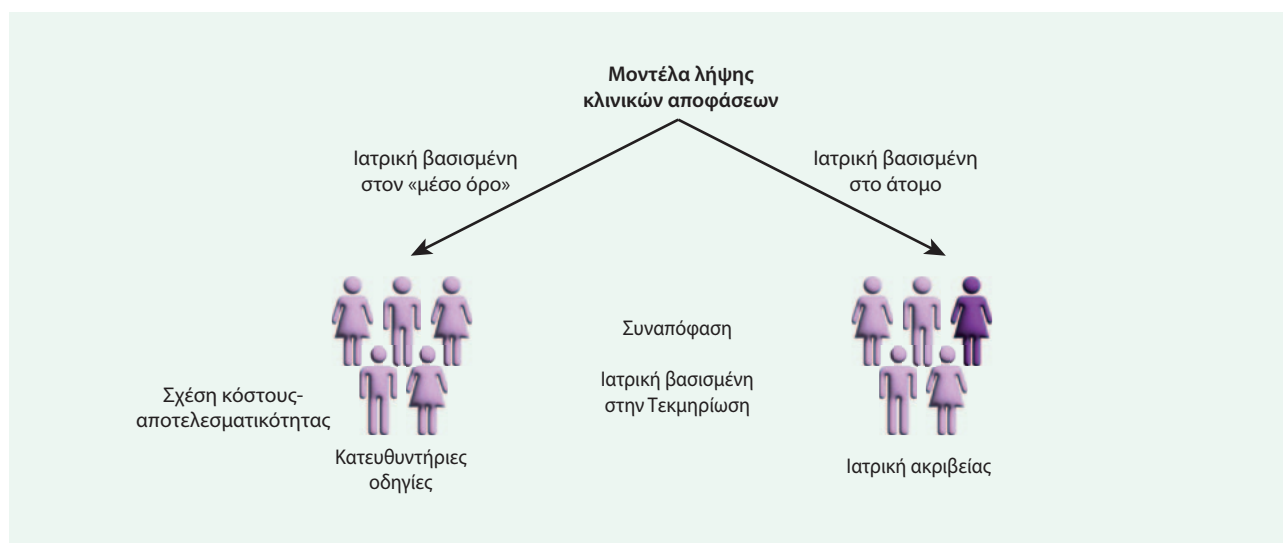
Τα τελευταία χρόνια το μοντέλο άσκησης της Κλινικής Ιατρικής φαίνεται να αλλάζει, μετακινούμενο από την Ιατρική της αυθεντίας, όπου ο γνώστης ιατρός διαμορφώνει το θεραπευτικό και διαγνωστικό πλάνο μόνος του και ο ασθενής απλά ακολουθεί παθητικά, σε ένα μοντέλο συναπόφασης. Αυτό σημαίνει πως οι προτιμήσεις και οι ανάγκες του ασθενούς λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Ακόμη προϋποθέτει ότι τόσο ο θεραπευτής, όσο και ο θεραπευόμενος, αναγνωρίζουν την ύπαρξη κάποιας αβεβαιότητας στις διάφορες διαγνωστικές ή θεραπευτικές διαδικασίες και αντιλαμβάνονται την ύπαρξη μιας σχέσης «ρίσκου/οφέλους» που τις καθοδηγεί. Για παράδειγμα, η βιοψία του ήπατος ενέχει κάποιο κίνδυνο αιμορραγίας. Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα της βιοψίας μπορεί να καθοδηγήσουν με ακρίβεια τη θεραπεία, η οποία θα οδηγή-

σει στην ίαση. Εάν λοιπόν το όφελος μιας παρέμβασης υπερσχύει των πιθανών κινδύνων, τότε το δίπολο ιατρού-ασθενούς μπορεί να επιλέξει να προχωρήσει σε αυτή. Αυτό ασφαλώς προϋποθέτει την επαρκή ενημέρωση του ασθενούς, ώστε η απόφαση να ληφθεί τεκμηριωμένα.

Η αξιοπιστία και συνέπεια των κλινικών αποφάσεων

Το παραδοσιακό βιοϊατρικό μοντέλο αντιμετωπίζει τη νόσο σαν μια δικότομη κατάσταση, δηλαδή είτε κάποιος είναι υγιής είτε είναι ασθενής. Ωστόσο, οι περισσότερες χρόνιες ασθένειες αποτελούν σταδιακά εξελισσόμενες διαδικασίες και δεν μπορούν να ταξινομηθούν απλά στις παραπάνω κατηγορίες. Το όριο, για να αποφασιστεί αν κάποιος εμφανίζει τη νόσο, δεν είναι πάντα ξεκάθαρο. Για παράδειγμα, τα φυσιολογικά όρια για την αρτηριακή πίεση, γλυκόζη και κοληστερόλη πλάσματος έχουν μετακινηθεί προς χαμηλότερες τιμές τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα μεγάλο μέρος του πληθυσμού που θεωρούνταν παλιότερα υγιές, σήμερα να θεωρείται πάσχον.

Στον ορισμό μιας πάθησης, η υποκειμενική κρίση συχνά υπεισέρχεται στην αξιολόγηση των κλινικών δεδομένων. Η ανάγνωση των ίδιων ιατρικών δεδομένων (π.χ. μιας αξονικής τομογραφίας ή μιας βιοψίας) μπορεί να διαφέρει από ιατρό σε ιατρό, αλλά ακόμη και ο ίδιος ιατρός μπορεί να τα ερμηνεύσει με άλλο τρόπο σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί μελέτη κατά την οποία ζητήθηκε από καρδιολόγους να αξιολογήσουν στεφανιογραφίες ασθενών σχετικά με το αν η στένωση των στεφανιαίων αγγείων είναι μεγαλύτερη από 50%. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στο 60% των περιπτώσεων δεν υπήρξε συμφωνία μεταξύ των ειδικών. Όταν οι ίδιοι ιατροί αξιολόγησαν την ίδια στεφανιογραφία για δεύτερη φορά, φάνηκε αναντιστοιχία σε σχέση με την πρώτη τους διάγνωση σε ποσοστό 8% έως 37%.



Εικόνα 1.1. Μοντέλα λήψης κλινικών αποφάσεων

Μια άλλη χαρακτηριστική περίπτωση των ποικίλων παραγόντων που επηρεάζουν τις ιατρικές αποφάσεις αποτελεί το παράδειγμα της δυνατότητας πρόσβασης σε διαγνωστικούς ελέγχους. Ο ιατρός θα πρέπει να λάβει μια διαγνωστική ή θεραπευτική απόφαση εκτιμώντας τα αντίστοιχα εργαλεία στα οποία έχει πρόσβαση τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι κάτοικοι περιοχών με εύκολη πρόσβαση σε διαγνωστικές εξετάσεις υποβάλλονται συχνότερα σε επιπρόσθετους ελέγχους, οι οποίοι είναι αμφίβολο αν έχουν πάντοτε το αναμενόμενο κλινικό όφελος. Για παράδειγμα, η αυξανόμενη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας μαστών τα τελευταία χρόνια φαίνεται να οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση των βιοψιών μαστού. Κάποιες από τις περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται χαρακτηρίζονται ως «ψευδονόσος» (pseudo-disease), δηλαδή νόσος που εντοπίζεται στην παθολογοανατομική εξέταση αλλά δεν έχει πρακτικά καμία επίδραση στο προσδόκιμο ή την ποιότητα ζωής. Η ανεύρεση της ψευδονόσου αυξάνει την ανησυχία των ασθενών, το οικονομικό κόστος και την πίεση στα συστήματα υγείας, ωστόσο δεν έχει κανένα αντίκτυπο στις εκβάσεις υγείας του πληθυσμού. Με άλλα λόγια, η απόφαση που θα πάρει ένας ιατρός εξαρτάται κατά πολύ από το περιβάλλον στο οποίο θα βρεθεί να ασκεί την Ιατρική.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι διαφορετικοί κλινικοί θα λάβουν διαφορετικές αποφάσεις για τον ίδιο ασθενή, βασισμένοι σε ποικίλες και συχνά αντιφατικές παραστάσεις, δυνατότητες και επιλογές τις οποίες έχουν. Παρακάτω παρουσιάζονται κάποια μοντέλα λήψης κλινικών αποφάσεων που στόχο έχουν να μειώσουν την αβεβαιότητα, συμβάλλοντας τελικά σε καλύτερες εκβάσεις υγείας για τον πληθυσμό (Εικόνα 1.1).

ΜΟΝΤΕΛΑ ΛΗΨΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ

Ιατρική βασισμένη στην Τεκμηρίωση (Evidence-Based Medicine)

Με σκοπό τον περιορισμό της ετερογένειας στη λήψη σημαντικών αποφάσεων, τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει η υιοθέτηση της Ιατρικής Βασισμένης στην Τεκμηρίωση (Evidence-Based Medicine, EBM). Η EBM ορίζεται ως η «σχολαστική, αμερόληπτη και συνετή χρήση των καλύτερων διαθέσιμων δεδομένων για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη φρο-

νίδα των ασθενών». Η προσέγγιση αυτή προϋποθέτει τη συστηματική ανασκόπηση των αποτελεσμάτων της ιατρικής έρευνας. Κατά τη διαδικασία αυτή, προτεραιότητα δίνεται σε καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές παρά σε μελέτες παρατήρησης, των οποίων τα αποτελέσματα υπόκεινται στην επίδραση συγχυτικών παραγόντων και άρα, είναι λιγότερο αξιόπιστα. Αξιολογούνται τα επιμέρους χαρακτηριστικά των κλινικών δοκιμών, όπως π.χ. η διάρκεια της παρακολούθησης (follow up), το μέγεθος δείγματος και η καταλληλότητα των καταληκτικών σημείων (Εικόνα 1.2).

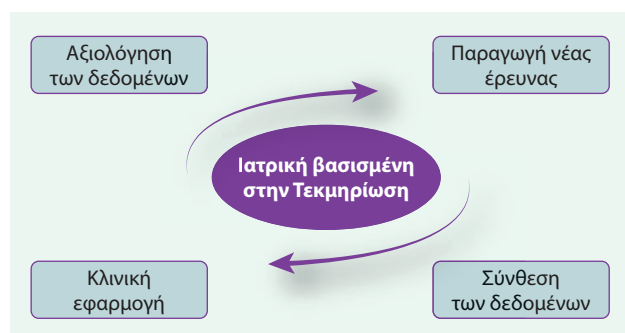
Η EBM είναι σημαντικό εργαλείο, προκειμένου να περιοριστεί η αβεβαιότητα στην άσκηση της Κλινικής Ιατρικής. Αν και οι περισσότεροι κλινικοί σήμερα αναγνωρίζουν την αξία και την αναγκαιότητά της, υποκειμενικοί παράγοντες στη λήψη των κλινικών αποφάσεων, όπως για παράδειγμα η προσωπική εμπειρία κάθε ιατρού, συνεχίζουν να έχουν αναπόφευκτα σημαντικό ρόλο στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Κατευθυντήριες οδηγίες (Guidelines)

Ο σκοπός των κατευθυντηρίων οδηγιών είναι να παρέχουν στους κλινικούς τις κατευθύνσεις, ώστε διαφορετικοί ιατροί να εφαρμόζουν κοινά και έγκυρα πρωτόκολλα διάγνωσης και θεραπείας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες παράγονται από εθνικές και διεθνείς επιστημονικές εταιρείες εγνωσμένου κύρους (π.χ. Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία). Η συμμόρφωση στις κατευθυντήριες οδηγίες αποτελεί σήμερα κριτήριο παροχής ποιοτικών κλινικών υπηρεσιών. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες εκ φύσεως αδυνατούν να λάβουν υπόψη τη μοναδικότητα των ασθενών, καθώς βασίζονται στους μέσους όρους των αποτελεσμάτων των μεγάλων κλινικών δοκιμών. Επίσης, υπάρχουν πολλά πεδία της Ιατρικής επιστήμης όπου τα διαθέσιμα δεδομένα είναι είτε ανεπαρκή είτε φτωχής ποιότητας και ως εκ τούτου, οι συστάσεις των κατευθυντηρίων οδηγιών είναι ασθενείς ή ακόμη και αντιφατικές. Συνεπώς, ενώ η εφαρμογή των κατευθυντηρίων οδηγιών είναι σήμερα ο κανόνας στην κλινική πρακτική, η εξατομίκευση παραμένει θεμέλιος λίθος κάθε διαγνωστικής ή θεραπευτικής απόφασης.

Η έννοια της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας (Cost-effectiveness)

Οι πόροι (ανθρώπινοι, οικονομικοί, εξοπλισμού κ.λπ.) σε ένα σύστημα υγείας δεν είναι ανεξάντλητοι. Η ανάλυση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας για μια διαγνωστική ή θεραπευτική παρέμβαση σκοπεύει στο να αναγνωρίσει ποια παρέμβαση θα οδηγήσει στο μεγαλύτερο όφελος υγείας με την ορθολογική χρήση των διαθέσιμων πόρων. Για παράδειγμα, ο προσδιορισμός του ειδικού προστατικού αντιγόνου (prostatic specific antigen, PSA) για την προσυμπτωματική διαλογή (screening) οδηγεί μεν στην αποκάλυψη περισσότερων περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη, ωστόσο επειδή ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου είναι βραδέως εξελισσόμενος, η εξέταση του PSA δεν φαίνεται να τροποποιεί τε-



Εικόνα 1.2. Το μοντέλο της Ιατρικής της Βασισμένης στην Τεκμηρίωση (Evidence-Based Medicine)

λικά την επιβίωση. Ως εκ τούτου η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας δεν θεωρείται επωφελής σε πληθυσμιακό επίπεδο και έτσι σε πολλά συστήματα υγείας η εξέταση του PSA έχει πάψει να αποζημιώνεται.

Συμπερασματικά, οι παραπάνω στρατηγικές βοηθούν στη λήψη απόφασης για την κατάλληλη θεραπεία για τον μέσο ασθενή. Απαντούν στο πρόβλημα της ετερογένειας προτείνοντας κοινές προσεγγίσεις περίθαλψης. Οι μέθοδοι αυτές βοηθούν στη μείωση της αβεβαιότητας μέσω επίσημων αξιολογήσεων των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων. Ωστόσο, οι στρατηγικές αυτές δεν μπορούν να λάβουν υπόψιν τις μοναδικές προτιμήσεις και χαρακτηριστικά διαφορετικών ασθενών. Κάποιες εναλλακτικές προσεγγίσεις που προσανατολίζονται περισσότερο στην εξατομίκευση συζητιούνται παρακάτω.

Το μοντέλο συναπόφασης ιατρού-ασθενούς (Shared decision-making)

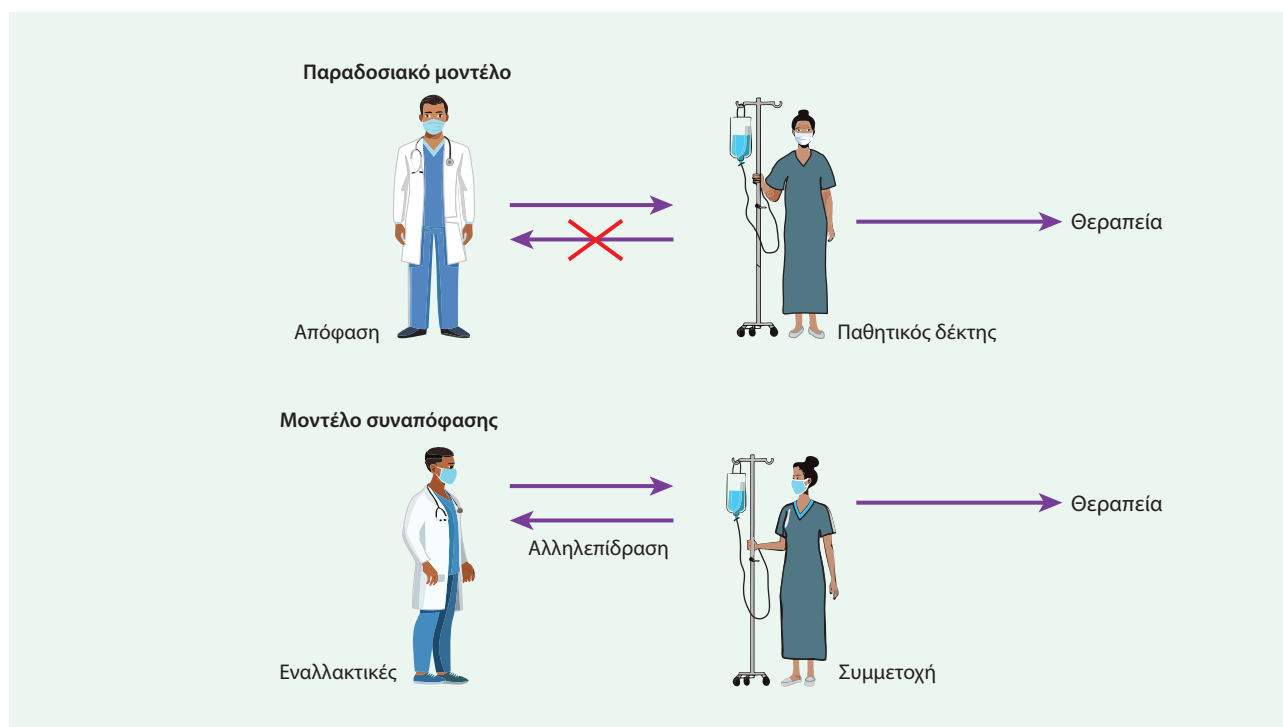
Ιστορικά, οι κλινικές αποφάσεις λαμβάνονται από ιατρούς. Το μοντέλο αυτό, σύμφωνα με το οποίο ο ιατρός είναι αυτόνομος και άρα παντοδύναμος, τίθεται ορθά και υπό μεγαλύτερη αμφισβήτηση στις μέρες μας. Το εναλλακτικό μοντέλο συναπόφασης ιατρού-ασθενή (shared decision-making), αποτελείται από διάφορα στάδια, ξεκινώντας από μια αμφίδρομη ανταλλαγή ιατρικών και προσωπικών πληροφοριών μεταξύ ασθενούς και ιατρού, συμπεριλαμβανομένης και μιας αναλυτικής συζήτησης των διαθέσιμων κλινικών επιλογών αλλά και εκβάσεων. Μετά την ανταλλαγή των πληροφοριών και την τεκμηρίωση της διάγνωσης, ο ασθενής, ο ιατρός και δυνητικά άλλα άτομα (π.χ. μέλη της οικογένειας

του ασθενούς) συνεργάζονται για τη λήψη μιας κοινά αποδεκτής απόφασης σχετικά με τη θεραπεία (Εικόνα 1.3).

Δεν υπάρχει ακόμη απόλυτη ομοφωνία σχετικά με το ποιες κλινικές αποφάσεις θα πρέπει να αποφασίζονται από κοινού από ιατρό και ασθενή. Κάποιοι υποστηρίζουν πως το συγκεκριμένο μοντέλο θα πρέπει να τύχει ευρείας εφαρμογής, καθώς οι ασθενείς συχνά αποφασίζουν απλά να μην ακολουθήσουν τις οδηγίες των ιατρών, επιλέγοντας την αδράνεια.

Η αυξανόμενη έμφαση που δίνει η ιατρική κοινότητα στο μοντέλο της συναπόφασης εν μέρει εξηγείται από την ανάγκη των ίδιων των ασθενών να εμπλακούν περισσότερο στις ιατρικές αποφάσεις. Μία από τις πρώτες μελέτες που εξέτασαν την οπτική των ασθενών για το μοντέλο συναπόφασης και συμπεριέλαβε ασθενείς με νεοπλασίες, κατέδειξε ότι περισσότερο από το 60% των ασθενών επιθυμούσε τη συμμετοχή στις κλινικές αποφάσεις, με την τάση να είναι πιο ισχυρή ανάμεσα στα νεότερα άτομα. Ωστόσο, άλλες μελέτες δείχνουν ότι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς, καθώς και εκείνοι με απειλητικά για τη ζωή νοσήματα, προτιμούν έναν πιο παθητικό ρόλο, είτε γιατί φοβούνται πως η έλλειψη εξειδικευμένης γνώσης μπορεί να τους οδηγήσει σε εσφαλμένες αποφάσεις, είτε γιατί θέλουν να αποφύγουν την ευθύνη σε περίπτωση αρνητικής έκβασης.

Όσον αφορά την πλευρά των ιατρών, και εδώ υπάρχουν αντιφατικές απόψεις. Η μακροχρόνια σχέση μεταξύ ιατρού και ασθενούς, ο σχετικά χαμηλός φόρτος εργασίας του ιατρού, η μεγαλύτερη χρονική διάρκεια της ιατρικής επίσκεψης, η εκπαίδευση του ιατρού στην πρωτοβάθμια φροντίδα, καθώς και η πολυπλοκότητα του ιατρικού προβλήματος, εί-



Εικόνα 1.3. Το μοντέλο συναπόφασης συγκριτικά με το παραδοσιακό μοντέλο λήψης κλινικών αποφάσεων

και παράγοντες που σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εφαρμογής του μοντέλου συναπόφασης. Αντίθετα, η έλλειψη χρόνου προβάλλεται από τους ιατρούς ως το κύριο εμπόδιο στην εφαρμογή αυτού του μοντέλου στην καθημερινή τους πρακτική. Κάποιοι θεωρούν ότι οι κλινικοί ιατροί στερούνται συχνά των απαραίτητων δεξιοτήτων επικοινωνίας προκειμένου να εφαρμόσουν με αποτελεσματικότητα το εν λόγω μοντέλο. Κάποιες απαραίτητες δεξιότητες είναι η ανάπτυξη μιας «θεραπευτικής συμμαχίας» με τον ασθενή, η κατανόηση των προσδοκιών και των ανησυχιών του, η παράθεση των ιατρικών δεδομένων με αμερόληπτο τρόπο και η ικανότητα συμφωνίας, διαπραγμάτευσης και εφαρμογής με συνέπεια και αξιοπιστία των όποιων αποφάσεων. Είναι φανερό ότι οι περισσότερες από αυτές τις δεξιότητες δεν διδάσκονται, δυστυχώς, ακόμη στα τυπικά προγράμματα σπουδών των ιατρικών σχολών ανά τον κόσμο.

Μία συστηματική ανασκόπηση κατέδειξε ότι συγκριτικά με τη συνήθη πρακτική, το μοντέλο συναπόφασης συνεπάγεται πιο ρεαλιστικές προσδοκίες εκ μέρους των ασθενών αναφορικά με τα αποτελέσματα ενός θεραπευτικού πλάνου. Επίσης, οδηγεί σε λιγότερες συγκρούσεις ασθενούς-ιατρού και μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη θεραπεία, ενώ αυξάνει την πιθανότητα ο ασθενής να αποδεχτεί μια μείζονα χειρουργική επέμβαση από ό,τι μια πιο συντηρητική θεραπεία.

Στις μέρες μας αρχίζει και κερδίζει έδαφος ο ρόλος της τεχνολογίας στη λήψη των ιατρικών αποφάσεων. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του διαδικτύου: σε μία μελέτη σχεδιάστηκε ένα διαδικτυακό εργαλείο, προκειμένου να βοηθήσει ασθενείς να αποφασίσουν αν θα χρησιμοποιήσουν θεραπεία με α-αποκλειστές για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, συγκρίνοντας το επιθυμητό για εκείνους επίπεδο μείωσης των συμπτωμάτων με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσεων. Πάνω από 90% αυτών που χρησιμοποίησαν την εφαρμογή δήλωσε ότι τους βοήθησε στην απόφασή τους, ενώ 71% θε-

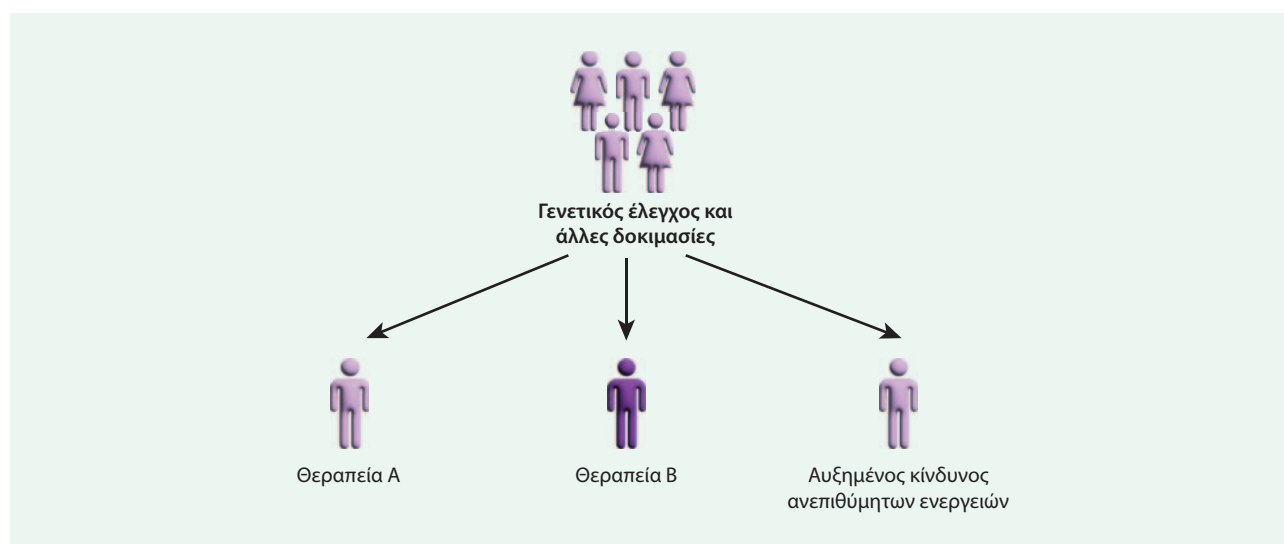
ώρησε ότι θα πρέπει να αποτελεί μέρος της τυπικής διαδικασίας λήψης απόφασης για τη θεραπεία της νόσου.

Ιατρική ακριβείας (Precision medicine)

Ο όρος «εξατομικευμένη ιατρική» ή «ιατρική ακριβείας» αναφέρεται στην παροχή εξατομικευμένης ιατρικής φροντίδας, λαμβάνοντας υπόψιν τα μοναδικά γενετικά, επιδημιολογικά και φαινοτυπικά γνωρίσματα κάθε ασθενούς, αλλά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής. Ο στόχος της προσέγγισης αυτής είναι το «ταίριασμα» συγκεκριμένων θεραπειών με συγκεκριμένους ανθρώπους, ώστε να μεγιστοποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα αλλά και να ελαχιστοποιηθούν τυχόν παρενέργειες από τη θεραπεία.

Η ανάγκη για την εξατομικευμένη ιατρική γεννήθηκε από την κατανόηση πως τα χρόνια νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η αρτηριακή υπέρταση αλλά και ο καρκίνος, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια ως προς τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, τις κλινικές εκδηλώσεις αλλά κυρίως τον κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών και την πρόγνωση. Πρόσφατη μεγάλη μελέτη από τη Σκανδιναβία η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔ, κατέδειξε πως κάτω από τη μεγάλη ομπρέλα του νοσήματος που παραδοσιακά χαρακτηρίζεται ως ΣΔ τύπου 2 «κρύβονται» πολλοί σπανιότεροι υπότυποι. Το σημαντικό είναι ότι καθένας από τους υπότυπους αυτούς συσχετίστηκε με κίνδυνο ανάπτυξης διαφορετικών επιπλοκών, τονίζοντας την ανάγκη διαφοροποίησης των στρατηγικών πρόληψης αλλά και παρέμβασης σε ασθενείς που θεωρητικά πάσχουν από το ίδιο νόσημα.

Άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα ιατρικής ακριβείας που καθορίζει τη θεραπευτική παρέμβαση είναι η χορήγηση ορμονοθεραπείας μόνο σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στις οποίες η εξέταση του όγκου έδειξε έκφραση ορμονικών υποδοχέων. Πολλά υποσχόμενη είναι επίσης η φαρμακογενετική προσέγγιση, η οποία επιχειρεί να προβλέψει τον βαθ-



Εικόνα 1.4. Εφαρμογή της Ιατρικής ακριβείας

μό ανταπόκρισης, αλλά και ανεπιθύμητων ενεργειών, σε συγκεκριμένα φάρμακα με βάση το γενετικό προφίλ του λήπτη (Εικόνα 1.4).

Παρά το γεγονός ότι η εξατομικευμένη ιατρική αποτελεί πολλά υποσχόμενο μοντέλο για τη λήψη κλινικών αποφάσεων, υπάρχει ακόμη αρκετός δρόμος να διανυθεί πριν την ευρεία εφαρμογή της στην κλινική πράξη. Σημαντικός περιορισμός είναι ότι τα περισσότερα συχνά χρόνια νοσήματα έχουν πολυγονιδιακή βάση. Συνεπώς η αναγνώριση μεμονωμένων γενετικών τόπων και παραλλαγών δεν προσφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη, δεδομένης της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών συνιστωσών που οδηγούν στην εκδήλωση αυτών των νοσημάτων. Επιπλέον, η γενετική ανάλυση έχει ακόμη σημαντικό κόστος για τα συστήματα υγείας, προκειμένου να βρει καθολική εφαρμογή σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Εξάλλου, η ιατρική έρευνα εστιάζει στην προσπάθεια αξιοποίησης απλών εργαστηριακών, ανθρωπομετρικών (π.χ. βάρος, περίμετρος μέσης) και επιδημιολογικών (π.χ. φύλο, ηλικία, φυλή) χαρακτηριστικών, ως εναλλακτικών δεικτών για την εφαρμογή παρεμβάσεων ιατρικής ακριβείας. Κάτι τέτοιο θα περιορίσει το κόστος αλλά και θα διευκολύνει την εφαρμογή τους από τη μεγάλη μάζα των κλινικών ιατρών.

Ερμηνεία διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπευτικών αποτελεσμάτων

Θ. Καραγιάννης, Α.Γ. Τσάπας

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Η διαγνωστική διαδικασία είναι ένα πολύπλοκο και μεθοδικό ταξίδι μετάβασης από την αρχική αβεβαιότητα σχετικά με την κατάσταση της υγείας του ασθενούς προς τη διάγνωση και βασίζεται στη δομημένη συλλογή, τον συνδυασμό και την ερμηνεία διαφόρων στοιχείων. Ξεκινά με τη λήψη ενός ολοκληρωμένου ιστορικού, όπου κανείς συλλέγει πληροφορίες για τα συμπτώματα του ασθενούς, παλαιότερα προβλήματα υγείας, οικογενειακό ιστορικό και παράγοντες τρόπου ζωής. Ακολουθεί η ενδελεχής φυσική εξέταση, για να διερευνηθεί η παρουσία κλινικών σημείων που θα μπορούσαν να υποδεικνύουν υποκείμενες παθήσεις, ενώ στη συνέχεια, η διαγνωστική διαδρομή ενσωματώνει δεδομένα από διάφορες εργαστηριακές (π.χ. αιματολογικές εξετάσεις) και απεικονιστικές εξετάσεις (π.χ. ακτινογραφία ή υπερηχογράφημα). Κάθε στοιχείο –είτε προέρχεται από το ιστορικό του ασθενούς, τη φυσική εξέταση, τον εργαστηριακό ή απεικονιστικό έλεγχο– είναι σαν ένα κομμάτι ενός παζλ που, όταν συνδυάζεται σωστά και ερμηνεύεται μέσω του φακού της κλινικής εμπειρίας, αποσαφηνίζει σταδιακά τη διαφορική διαγνωστική εικόνα και οδηγεί προς την τελική διάγνωση. Αυτή η επαναλαμβανόμενη διαδικασία δοκιμής υποθέσεων, δηλαδή η σταδιακή διατύπωση και βελτίωση πιθανών διαγνώσεων, ουσιαστικά περιορίζει το εύρος των πιθανών δια-

γνώσεων, μέχρι να οδηγηθούμε στην τελική διάγνωση. Απώτερος στόχος είναι να επιτευχθεί υψηλό επίπεδο διαγνωστικής βεβαιότητας, το οποίο είναι απαραίτητο για την εφαρμογή ενός αποτελεσματικού σχεδίου θεραπείας. Επομένως, η διαγνωστική διαδικασία όχι μόνο ενσωματώνει την επιστημονική μεθοδολογία της Ιατρικής, αλλά υπογραμμίζει επίσης τη σημασία του συνδυασμού δεδομένων από διάφορες πηγές για την επίτευξη μιας αποτελεσματικής φροντίδας των ασθενών. Ωστόσο, η ορθή χρήση και ερμηνεία των διαγνωστικών εξετάσεων αποτελεί καθημερινή πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς, δεδομένου ότι οι αποφάσεις για τη διενέργεια συγκεκριμένων εξετάσεων και την υιοθέτηση ή την απόρριψη των αποτελεσμάτων τους συχνά λαμβάνονται με βάση ελλιπείς πληροφορίες και χωρίς τον απαραίτητο προβληματισμό. Στην ενότητα αυτή περιγράφεται η διαδικασία αξιολόγησης της χρησιμότητας και ερμηνείας των διαγνωστικών εξετάσεων.

Υπάρχουν στοιχεία για τη διαγνωστική εξέταση ως προς την κατάλληλη εξέταση αναφοράς;

Για να απαντήσουμε στο ερώτημα «ανικνεύει η εξέταση με αξιοπιστία, αν ένας ασθενής πάσχει από μια συγκεκριμένη ασθένεια;», θα πρέπει αρχικά να αναζητήσουμε δεδομένα από μελέτες που έχουν συγκρίνει την υπό διερεύνηση εξέταση (index test) με την εξέταση αναφοράς (gold standard ή reference test). Ως εξέταση αναφοράς θεωρείται η καλύτερη διαθέσιμη μέθοδος για τη διάγνωση μιας νόσου (για παράδειγμα, η βιοψία πνευμονικού όζου για τη διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα). Στην ιδανική περίπτωση η εξέταση αναφοράς θα πρέπει να παρέχει ένα αντικειμενικό και αδιαμφισβήτητο αποτέλεσμα για την παρουσία ή απουσία της νόσου. Ωστόσο, συχνά ακόμη και οι καλύτερες εξετάσεις αναφοράς μπορεί να δώσουν ψευδή αποτελέσματα ή να υποκινούνται ως έναν βαθμό σε υποκειμενική ερμηνεία. Για παράδειγμα, η ιστολογική εξέταση θεωρείται εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση διαφόρων νοσημάτων, αλλά μπορεί να μην είναι πάντοτε απόλυτα αξιόπιστη είτε λόγω σφαλμάτων στη δειγματοληψία είτε λόγω υποκειμενικότητας στην ερμηνεία των παθολογοανατομικών ευρημάτων. Επιπρόσθετα, η εξέταση αναφοράς μπορεί να χαρακτηρίζεται από περιορισμούς που δυσχεραίνουν τη χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη, όπως υψηλό κόστος, πολυπλοκότητα, επεμβατική φύση ή ανάγκη για ειδικές γνώσεις ή εξοπλισμό. Οι δυσκολίες αυτές δημιουργούν την ανάγκη για εναλλακτικές διαγνωστικές εξετάσεις, οι οποίες ιδανικά θα ήθελε κανείς να είναι τόσο αξιόπιστες, όσο και πρακτικές στην εφαρμογή τους.

Πριν την υιοθέτηση και εφαρμογή μιας νέας διαγνωστικής εξέτασης στην κλινική πράξη, είναι απαραίτητο να έχει προηγηθεί η σύγκρισή της με την υπάρχουσα εξέταση αναφοράς. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός ειδικού τύπου ερευνητικής μελέτης, γνωστής ως *μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας*. Ο πίνακας 2×2 είναι η βασική μορφή που χρησιμοποιείται για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων μιας μελέτης διαγνωστικής ακρίβειας (Πίνακας 1.1). Σε έναν τέτοιο πίνακα,

Πίνακας 1.1. Πίνακας αποτελεσμάτων μελέτης διαγνωστικής ακρίβειας

		Παρουσία της υπό διερεύνηση νόσου (βάσει του αποτελέσματος της εξέτασης αναφοράς)	
		Παρούσα	Απούσα
Αποτέλεσμα της υπό διερεύνηση εξέτασης (index test)	Θετικό	a αληθώς θετικά	b ψευδώς θετικά
	Αρνητικό	c ψευδώς αρνητικά	d αληθώς αρνητικά

- Ευαισθησία = $a / (a + c)$
- Ειδικότητα = $d / (b + d)$
- Λόγος θετικής πιθανοφάνειας = ευαισθησία / (1 – ειδικότητα)
- Λόγος αρνητικής πιθανοφάνειας = (1 – ευαισθησία) / ειδικότητα
- Θετική προγνωστική αξία = $a / (a + b)$
- Αρνητική προγνωστική αξία = $d / (c + d)$

οι δύο στήλες παρουσιάζουν τα δεδομένα αναφορικά με τις δύο δυνατές πραγματικές καταστάσεις των ασθενών, δηλαδή να έχει κανείς όντως τη νόσο ή να μην την έχει, με βάση πάντα την εξέταση αναφοράς. Οι δύο γραμμές αντίστοιχα παρουσιάζουν τα δεδομένα ανάλογα με το αποτέλεσμα της υπό διερεύνηση εξέτασης, η οποία μπορεί να είναι θετική ή αρνητική. Με αυτό τον τρόπο προκύπτουν τέσσερα κελιά:

- Αληθώς θετικά αποτελέσματα (a): τα άτομα έχουν τη νόσο και η υπό διερεύνηση εξέταση είναι θετική
- Ψευδώς θετικά αποτελέσματα (b): τα άτομα δεν έχουν τη νόσο, αλλά η υπό διερεύνηση εξέταση (λανθασμένα) είναι θετική
- Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (c): τα άτομα έχουν τη νόσο, αλλά η υπό διερεύνηση εξέταση (λανθασμένα) είναι αρνητική
- Αληθώς αρνητικά αποτελέσματα (d): τα άτομα δεν έχουν τη νόσο και η υπό διερεύνηση εξέταση είναι αρνητική.

Αυτοί οι τέσσερις αριθμοί από τον πίνακα 2×2 αποτελούν τη βάση για τον υπολογισμό διαφόρων δεικτών διαγνωστικής ακρίβειας, όπως περιγράφονται στη συνέχεια.

Έχει αξιολογηθεί η εξέταση στον κατάλληλο πληθυσμό-στόχο;

Ένα σημαντικό βήμα πριν από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μιας μελέτης διαγνωστικής ακρίβειας είναι η εξακρίβωση κατά πόσο ο πληθυσμός της μελέτης αντιπροσωπεύει όλο το φάσμα των ασθενών (με και χωρίς την υπό εξέταση νόσο) στους οποίους εφαρμόζεται η υπό διερεύνηση εξέταση στην κλινική πράξη. Ειδικότερα, είναι σημαντικό μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη να υπάρχουν ασθενείς από όλα τα στάδια και με όλες τις εκδηλώσεις της νόσου, ενώ οι συμμετέχοντες χωρίς τη νόσο θα πρέπει να παρουσιάζουν κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά της νόσου, αποτυπώνοντας την ετερογένεια των περιπτώσεων

που ενδέχεται να συναντήσουν οι ιατροί στην καθημερινή κλινική πράξη. Για παράδειγμα, η αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας των επιπέδων τροπονίνης για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου απαιτεί μελέτες που να καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα ασθενών. Ειδικότερα, είναι σημαντικό να περιλαμβάνονται σε μια μελέτη ασθενείς με διάφορες μορφές στεφανιαίας νόσου (π.χ. άτομα με έμφραγμα μυοκαρδίου και άτομα με ασταθή στηθάγχη), καθώς και άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο αλλά με παρόμοια συμπτώματα (π.χ. πόνος στο στήθος), ώστε να διασφαλίζεται η εξωτερική εγκυρότητα (γενικευσιμότητα) των αποτελεσμάτων.

Ποια είναι η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης;

Οι διαγνωστικές εξετάσεις χαρακτηρίζονται από την ευαισθησία (sensitivity) και την ειδικότητά (specificity) τους. Η ευαισθησία είναι το ποσοστό των ατόμων με θετική την εξέταση από το σύνολο των ατόμων που έχουν τη νόσο. Στον πίνακα 2×2 (Πίνακας 1.1) υπολογίζεται διαιρώντας τον αριθμό των αληθώς θετικών (a) με τον συνολικό αριθμό των ατόμων που έχουν τη νόσο (a + c). Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι το αρνητικό αποτέλεσμα μιας εξέτασης με υψηλή ευαισθησία αποκλείει αξιόπιστα τη νόσο (ακρώνυμο **SnNOUT – Sensitive test with a Negative result rules OUT the disease**).

Από την άλλη πλευρά, η ειδικότητα είναι το ποσοστό των ατόμων με αρνητική την εξέταση από το σύνολο των ατόμων που δεν έχουν τη νόσο. Στον πίνακα 2×2 (Πίνακας 1.1), υπολογίζεται διαιρώντας τον αριθμό των αληθώς αρνητικών (d) με τον συνολικό αριθμό των ατόμων που δεν έχουν τη νόσο (b + d). Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι το θετικό αποτέλεσμα μιας εξέτασης με υψηλή ειδικότητα θέτει αξιόπιστα τη διάγνωση της νόσου (ακρώνυμο **SpPIN – Specific test with a Positive result rules IN the disease**).

Στην ιδανική περίπτωση μια διαγνωστική εξέταση θα θέλαμε να διαθέτει ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα, στην πραγματικότητα όμως κάτι τέτοιο σπάνια ισχύει. Επίσης, η χρήση διαφορετικής τιμής-ορίου (cutoff) για τον διαχωρισμό του φυσιολογικού από το παθολογικό αποτέλεσμα για την ίδια εξέταση οδηγεί σε διαφορετικές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας. Θεωρητικά, η τιμή-όριο που προσφέρει την καλύτερη ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας έχει την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια. Ωστόσο, η βέλτιστη ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας δεν είναι απόλυτος κανόνας για όλες τις εξετάσεις. Ειδικότερα, για τη διάγνωση θανατηφόρων αλλά θεραπεύσιμων νόσων είναι προτιμότερο να επιλεγεί μια τιμή-όριο που να παρέχει υψηλότερη ευαισθησία, ακόμα και αν αυτό σημαίνει μικρότερη ειδικότητα. Για παράδειγμα, η εξέταση D-dimers χρησιμοποιείται συχνά για τον αποκλεισμό της πνευμονικής εμβολής λόγω της υψηλής ευαισθησίας της. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα (φυσιολογική τιμή D-dimers) είναι χρήσιμο για τον αποκλεισμό της νόσου σε ασθενείς με χαμηλή ή μέτρια κλινική υποψία χωρίς την ανάγκη για περαιτέρω εξετάσεις για τη διερεύνηση πνευμονικής εμβολής.

Ποιοι είναι οι λόγοι πιθανοφάνειας της εξέτασης;

Ένας τρόπος για την καλύτερη ερμηνεία του αποτελέσματος μιας διαγνωστικής εξέτασης προκύπτει από τον συνδυασμό τόσο της ευαισθησίας όσο και της ειδικότητας σε έναν δείκτη, τον λόγο πιθανοφάνειας (Likelihood Ratio, LR). Ο λόγος θετικής πιθανοφάνειας (Positive Likelihood Ratio, PLR) υπολογίζεται ως η ευαισθησία διαιρούμενη με το 1 μείον την ειδικότητα (ευαισθησία / (1 – ειδικότητα)). Αυτός ο δείκτης δείχνει πόσο πιο πιθανό είναι ένα θετικό αποτέλεσμα να παρατηρείται σε άτομα με τη νόσο σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς τη νόσο. Όσο υψηλότερος ο PLR, τόσο καλύτερη η εξέταση για να θέσει τη διάγνωση μιας νόσου (μια τέλεια εξέταση έχει PLR ίσο με άπειρο). Ο λόγος αρνητικής πιθανοφάνειας (Negative Likelihood Ratio, NLR) υπολογίζεται ως 1 μείον την ευαισθησία διαιρούμενη με την ειδικότητα ((1 – ευαισθησία) / ειδικότητα), πληροφορώντας μας πόσο πιο πιθανό είναι το αρνητικό αποτέλεσμα να παρατηρείται σε άτομα χωρίς τη νόσο σε σύγκριση με άτομα με τη νόσο. Όσο χαμηλότερος ο NLR, τόσο καλύτερη η εξέταση για να αποκλείσει την παρουσία μιας νόσου (μια τέλεια εξέταση έχει NLR ίσο με 0). Γενικά μια εξέταση θεωρείται ότι είναι χρήσιμη, όταν έχει PLR ≥ 10 ή NLR $< 0,1$, ενώ μια εξέταση με PLR < 5 ή NLR $> 0,2$ θεωρείται ότι δεν μας βοηθά στη διάγνωση. Για παράδειγμα, ο PLR της εξέτασης D-dimers για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής είναι χαμηλός, διότι υψηλή τιμή D-dimers μπορεί να παρατηρηθεί και σε διάφορες άλλες καταστάσεις, ενώ ο NLR της εξέτασης είναι ιδιαίτερα χαμηλός. Αυτό σημαίνει ότι, ενώ ένα αρνητικό (φυσιολογικό) αποτέλεσμα D-dimers είναι χρήσιμο για τον αποκλεισμό της πνευμονικής εμβολής, ένα θετικό αποτέλεσμα συνήθως απαιτεί περαιτέρω εξετάσεις (π.χ. αζονική αγγειογραφία πνευμόνων) για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Πώς ερμηνεύεται το αποτέλεσμα της εξέτασης σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό;

Εάν η ευαισθησία, η ειδικότητα και οι λόγοι πιθανοφάνειας μιας εξέτασης είναι ορθά υπολογισμένοι βάσει αξιόπιστων μελετών διαγνωστικής ακρίβειας, ένας επιπλέον παράγοντας που καθορίζει την ερμηνεία και τη χρησιμότητα του αποτελέσματος μιας εξέτασης στην κλινική πράξη είναι η «πριν από την εξέταση πιθανότητα» ή προ-εξεταστική (ή προκλινική) πιθανότητα (pre-test probability) να έχει ο ασθενής τη νόσο. Η προ-εξεταστική πιθανότητα δεν είναι πάντοτε εύκολο ή εφικτό να προσδιοριστεί επακριβώς, αλλά συχνά υπολογίζεται με βάση τον επιπολασμό (prevalence) της νόσου στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Η χρησιμότητα ενός θετικού αποτελέσματος μιας εξέτασης για τη διάγνωση μιας νόσου περιορίζεται, όσο μικρότερος είναι ο επιπολασμός της νόσου στον συγκεκριμένο πληθυσμό-στόχο. Αυτό το σκεπτικό αποτελεί τη βάση για τον υπολογισμό δύο δεικτών που βασίζονται στον επιπολασμό της νόσου, οι οποίοι είναι η θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value, PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value, NPV):

- Η θετική προγνωστική αξία είναι το ποσοστό των ατόμων που έχουν τη νόσο από το σύνολο των ατόμων με θετική την εξέταση. Στον πίνακα 2×2 (Πίνακας 1.1) υπολογίζεται ως αληθώς θετικά / (αληθώς θετικά + ψευδώς θετικά), δηλαδή $a / (a + b)$.
- Η αρνητική προγνωστική αξία είναι το ποσοστό των ατόμων που δεν έχουν τη νόσο από το σύνολο των ατόμων με αρνητική την εξέταση. Στον πίνακα 2×2 (Πίνακας 1.1) υπολογίζεται ως αληθώς αρνητικά / (ψευδώς αρνητικά + αληθώς αρνητικά), δηλαδή $d / (c + d)$.

Σε ένα υποθετικό παράδειγμα για μια εξέταση με ευαισθησία (99%) και ειδικότητα (90%) παρουσιάζονται η θετική προγνωστική αξία και η αρνητική προγνωστική αξία, όταν η νόσος έχει επιπολασμό 10% (Πίνακας 1.2) ή 0,1% (Πίνακας 1.3), αντίστοιχα. Το παράδειγμα αυτό καταδεικνύει πώς ένα θετικό αποτέλεσμα της ίδιας εξέτασης (παρά τη σχεδόν τέλεια ευαισθησία και υψηλή ειδικότητά της) έχει εντελώς διαφορετική κλινική ερμηνεία ανάλογα με τον επιπολασμό (προ-εξεταστική πιθανότητα) της νόσου στον εκάστοτε πληθυσμό. Συγκεκριμένα, όταν εφαρμόζεται σε έναν πληθυσμό στον οποίο η νόσος είναι πολύ συχνή (επιπολασμός=10%), η θετική προγνωστική αξία είναι 52%. Αντίθετα, όταν εφαρμόζεται σε έναν διαφορετικό πληθυσμό στον οποίο η νόσος είναι σπάνια (επιπολασμός=0,1%), η θετική προγνωστική αξία είναι μόνο 1%, δηλαδή το 99% των ατόμων που έχουν θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση στην πραγματικότητα **δεν** έχουν τη νόσο. Επομένως, στη δεύτερη περίπτωση το μόνο που καταφέρνει η εξέταση είναι να αυξήσει την πιθανότητα παρουσίας της νόσου από εξαιρετικά απίθανη (0,1%) σε πολύ απίθανη (1%), οπότε η εφαρμογή της σε αυτό το κλινικό σενάριο δεν βοηθά στη διάγνωση της νόσου.

Πίνακας 1.2. Προγνωστική αξία μιας εξέτασης με ευαισθησία = 99% και ειδικότητα = 90% σε μια κοόρτη 1.000 ατόμων, όταν ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλός (10%)

		Παρουσία της υπό διερεύνηση νόσου (βάσει του αποτελέσματος της εξέτασης αναφοράς)	
		Παρούσα	Απούσα
Αποτέλεσμα της υπό διερεύνηση εξέτασης (index test)	Θετικό	a = 99 αληθώς θετικά	b = 90 ψευδώς θετικά
	Αρνητικό	c = 1 ψευδώς αρνητικά	d = 810 αληθώς αρνητικά

- Ευαισθησία = $a / (a + c) = 99\%$
- Ειδικότητα = $d / (b + d) = 90\%$
- Επιπολασμός = $(a + c) / (a + b + c + d) = 10\%$
- Θετική προγνωστική αξία = $a / (a + b) = 52\%$
- Αρνητική προγνωστική αξία = $d / (c + d) = 100\%$

Πίνακας 1.3. Προγνωστική αξία μιας εξέτασης με ευαισθησία = 99% και ειδικότητα = 90% σε μια υποθετική κοόρτη με περίπου 100.000 άτομα, όταν ο επιπολασμός της νόσου είναι χαμηλός (0,1%)

		Παρουσία της υπό διερεύνηση νόσου (βάσει του αποτελέσματος της εξέτασης αναφοράς)	
		Παρούσα	Απούσα
Αποτέλεσμα της υπό διερεύνηση εξέτασης (index test)	Θετικό	a = 99 αληθώς θετικά	b = 9.990 ψευδώς θετικά
	Αρνητικό	c = 1 ψευδώς αρνητικά	d = 89.910 αληθώς αρνητικά

- Ευαισθησία = $a / (a + c) = 99\%$
- Ειδικότητα = $d / (b + d) = 90\%$
- Επιπολασμός = $(a + c) / (a + b + c + d) = 0,1\%$
- Θετική προγνωστική αξία = $a / (a + b) = 1\%$
- Αρνητική προγνωστική αξία = $d / (c + d) = 100\%$

Παρά τη χρησιμότητα της θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας, οι δείκτες αυτοί, όπως περιγράφηκε, είναι άμεσα εξαρτημένοι από τον επιπολασμό της νόσου στον υπό μελέτη πληθυσμό, κάτι που περιορίζει τη γενικευσιμότητά τους σε πολλαπλά κλινικά σενάρια. Ειδικότερα, ο επιπολασμός της ίδιας νόσου μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με γεωγραφικά, δημογραφικά και άλλα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, περιορίζοντας έτσι την εφαρμογή των δεικτών προγνωστικής αξίας σε διαφορετικούς ασθενείς. Το νομόγραμμα λόγου πιθανοφάνειας ή αλλιώς νομόγραμμα Fagan (Εικόνα 1.5) αντιμετωπίζει έως έναν βαθμό αυτό το πρόβλημα, επιτρέποντας την εκτίμηση της μετά-την-εξέταση πιθανότητας για την παρουσία της νόσου στον εκάστοτε ασθενή βάσει των λόγων πιθανοφάνειας μιας διαγνωστικής εξέτασης και της πριν-την-εξέταση πιθανότητας του συγκεκριμένου ασθενούς.

Η σημασία των διαδοχικών διαγνωστικών εξετάσεων

Όταν η προκλινική πιθανότητα (επιπολασμός) μιας νόσου είναι χαμηλή, όπως στο παράδειγμα του πίνακα 1.3 όπου ο επιπολασμός είναι 0,1%, μια διαγνωστική εξέταση οδηγεί σε δυσανάλογα υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε σχέση με τα αληθώς θετικά. Στις περιπτώσεις αυτές για την επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι απαραίτητη η διαδοχική διενέργεια κατάλληλων μη-εξαρτημένων διαγνωστικών εξετάσεων. Αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει τη διενέργεια στα άτομα που είχαν θετική την πρώτη εξέταση μιας δεύτερης, ανεξάρτητης διαγνωστικής εξέτασης, δηλαδή μιας εξέτασης που βασίζεται σε διαφορετικό μηχανισμό από την πρώτη. Με αυτό τον τρόπο διασφαλίζεται αυξημένη προκλινική πιθανότητα της νόσου, καθώς αυξάνεται ο επιπολασμός της νόσου στο δείγμα που υποβάλλεται στη δεύτερη εξέτα-