TEST RIPETUTI

Max Pierini

info@maxpierini.it

May 23, 2020

In caso di test effettuati contemporaneamente o in successione a distanza di tempo (stabilita l'indipendenza condizionale dei risultati), specificità e sensibilità si modificano ad ogni ripetizione [**?**].

0.1 Test in parallelo

I test in parallelo vengono effettuati contemporaneamente e la diagnosi viene effettuata in base all'insieme dei risultati ottenuti. Supponiamo inizialmente che vengano effettuati due test ed estendiamo di volta alla possibilità di n test effettuati.

0.1.1 Regola T (tutti necessari)

Entrambi i test negativi o entrambi positivi sono necessari rispettivamente a escludere o diagnosticare la malattia. La indicheremo come regola $\mathbf{T}_{\oplus\ominus}$.

$$\oplus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \textbf{individuo malato}$$

$$\ominus_1 \wedge \ominus_2 \Rightarrow \textbf{individuo sano}$$

$$\oplus_1 \wedge \ominus_2 \bigvee \ominus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \text{nessuna informazione!}$$

Non è una "vera" regola utilizzata nella pratica clinica perché nel caso in cui entrambi non siano positivi o negativi i test effettuati (magari anche invasivi o che presentano dei rischi o effetti indesiderati per la tecnica utilizzata) non sono in grado di fornire alcuna informazione e il problema diagnostico rimane aperto. È usata qui solamente a scopo esemplificativo.

In questo caso, per la regola della probabilità totale, specificità **SP** e sensibilità **SE** finali sono pari alle produttorie per $i = 1 \cdots n$; non variando **SP** e **SE** da test a test, il risultato finale sarà dunque $\mathbf{SE}^n$ e $\mathbf{SP}^n$ riducendo così progressivamente entrambe ad ogni ripetizione. Non è dunque una strategia vantaggiosa (oltre alla perdita di informazione in caso di risultati discordanti):

$$\mathbf{SE}_{tot} = P(\oplus|M)_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\oplus|M)_i = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SE} = \mathbf{SE}^n$$

$$\mathbf{SP}_{tot} = P(\ominus|\overline{M})_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\ominus|\overline{M})_i = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SP} = \mathbf{SP}^n$$

0.1.2 Regola O (the OR rule)

Solo se entrambi i test sono negativi la diagnosi è esclusa, ne è sufficiente uno solo per diagnosticare la malattia. La indicheremo come Regola $\mathbf{O}_{\ominus}$:

$$\ominus_1 \wedge \ominus_2 \Rightarrow \text{individuo sano}$$

$$\oplus_1 \wedge \ominus_2 \bigvee \ominus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \textbf{individuo malato}$$

Dato che entrambi i test negativi sono necessari per escludere la diagnosi $\overline{M}$ ed essendo **SP** la probabilità a posteriori di avere un test negativo se l'individuo è sano $P(\ominus|\overline{M})$, la specificità totale sarà pari al prodotto delle specificità $\mathbf{SP}_1 \cdot \mathbf{SP}_2$ che essendo uguali diventa $\mathbf{SP}^2$. Per n test ripetuti la specificità totale sarà pari alla produttoria degli n test

$$\mathbf{SP}_{tot} = P(\ominus|\overline{M})_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\ominus|\overline{M}) = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SP} = \mathbf{SP}^n$$

Visto che invece un solo test positivo è sufficiente a diagnosticare la malattia M ed essendo **SE** la probabilità a posteriori di avere un test positivo in caso di malattia $P(\oplus|M)$, la sensibilità totale sarà pari alla somma delle sensibilità dei due test meno il loro prodotto perché la concomitanza dei due test positivi non è contemplata come risultato utile alla diagnosi

$$\mathbf{SE}_{tot} = P(\oplus|M)_1 + P(\oplus|M)_2 - \Big(P(\oplus|M)_1 \cdot P(\oplus|M)_2\Big) = \mathbf{SE}_1 + \mathbf{SE}_2 - (\mathbf{SE}_1 \cdot \mathbf{SE}_2)$$

che essendo i due test uguali si riduce (in questo caso specifico) a

$$\mathbf{SE}_{tot} = 2 \cdot P(\oplus|M) - P(\oplus|M)^2 = 2\mathbf{SE} - \mathbf{SE}^2$$

Per n test, dato che $P(\ominus|M)$ corrisponde al falso negativo ed è necessario che tutti i test siano negativi per escludere la malattia possiamo dire che i falsi negativi totali sono

$$P(\ominus|M)_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\ominus|M)_i = \prod_{i=1}^{n} P(\ominus|M)_i = P(\ominus|M)^n$$

ma visto che il falso negativo è complementare alla sensibilità

$$P(\ominus|M) = \overline{P(\oplus|M)} = 1 - P(\oplus|M) = 1 - \mathbf{SE}$$

si può dire che

$$P(\ominus|M)_{tot} = (1 - \mathbf{SE})^n$$

e sapendo che allo stesso modo la sensibilità è il complemento del falso negativo

$$\mathbf{SE} = P(\oplus|M) = 1 - P(\ominus|M)$$

si può concludere che

$$\mathbf{SE}_{tot} = 1 - P(\ominus|M)_{tot} = 1 - \big(1 - \mathbf{SE}\big)^n$$

0.1.3 Regola E (the AND rule)

Solo se entrambi i test sono positivi è diagnosticata la malattia, ne è sufficiente uno negativo per escludere la condizione patologica. La indicheremo come Regola $\mathbf{E}_\oplus$:

$$\oplus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \textbf{individuo malato}$$

$$\oplus_1 \wedge \ominus_2 \bigvee \ominus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \text{individuo sano}$$

Dato che entrambi i test positivi sono necessari per confermare la diagnosi M ed essendo **SE** la probabilità a posteriori di avere un test positivo se l'individuo è malato $P(\oplus|M)$, la sensibilità totale sarà pari al prodotto delle sensibilità $\mathbf{SE}_1 \cdot \mathbf{SE}_2$ che essendo uguali diventa $\mathbf{SE}^2$. Per n test ripetuti la sensibilità totale sarà pari alla produttoria degli n test

$$\mathbf{SE}_{tot} = P(\oplus|M)_n = \bigcap_{i=1}^{n} P(\oplus|M) = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SE} = \mathbf{SE}^n$$

Visto che invece un solo test negativo è sufficiente a escludere la malattia $\overline{M}$ ed essendo **SP** la probabilità a posteriori di avere un test negativo in caso di salute $P(\ominus|\overline{M})$, la specificità totale sarà pari alla somma delle specificità dei due test meno il loro prodotto perché la concomitanza dei due test negativi non è contemplata come risultato utile alla diagnosi

$$\mathbf{SP}_{tot} = P(\ominus|\overline{M})_1 + P(\ominus|\overline{M})_2 - \Big(P(\ominus|\overline{M})_1 \cdot P(\ominus|\overline{M})_2\Big) = \mathbf{SP}_1 + \mathbf{SP}_2 - (\mathbf{SP}_1 \cdot \mathbf{SP}_2)$$

che essendo i due test uguali si riduce a

$$\mathbf{SP}_{tot} = 2 \cdot P(\ominus|\overline{M}) - P(\ominus|\overline{M})^2 = 2\mathbf{SP} - \mathbf{SP}^2$$

Per n test, dato che $P(\oplus|\overline{M})$ corrisponde al falso positivo ed è necessario che tutti i test siano positivi per diagnosticare la malattia possiamo dire che i falsi positivi totali sono

$$P(\oplus|\overline{M})_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\oplus|\overline{M})_i = \prod_{i=1}^{n} P(\oplus|\overline{M})_i = P(\oplus|\overline{M})^n$$

ma visto che il falso positivo è complementare alla specificità

$$P(\oplus|\overline{M}) = \overline{P(\ominus|\overline{M})} = 1 - P(\ominus|\overline{M}) = 1 - \mathbf{SP}$$

si può dire che

$$P(\oplus|\overline{M})_{tot} = (1 - \mathbf{SP})^n$$

e sapendo che allo stesso modo la specificità è il complemento del falso positivo

$$\mathbf{SP} = P(\ominus|\overline{M}) = 1 - P(\oplus|\overline{M})$$

si può concludere che

$$\mathbf{SP}_{tot} = 1 - P(\oplus|\overline{M})_{tot} = 1 - \big(1 - \mathbf{SP}\big)^n$$

0.2 Test in serie

I test in serie vengono effettuati a breve distanza di tempo e ripetuti solo se il risultato precedente è positivo o negativo, in base alla strategia utilizzata.

0.2.1 Regola T (tutti ripetuti)

Il test viene ripetuto n volte sia che il precedente fosse positivo sia negativo. La indicheremo come regola $\mathbf{T}_{\oplus\ominus}$ come per la regola similare dei test in parallelo.

$$\oplus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \textbf{individuo malato}$$

$$\ominus_1 \wedge \ominus_2 \Rightarrow \textbf{individuo sano}$$

$$\oplus_1 \wedge \ominus_2 \bigvee \ominus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \text{nessuna informazione!}$$

Come il suo omonimo in parallelo, non è una "vera" regola utilizzata nella pratica clinica perché nel caso in cui entrambi non siano positivi o negativi i test effettuati non sono in grado di fornire alcuna informazione e il problema diagnostico rimane aperto. È anch'essa usata qui solamente a scopo esemplificativo.

In questo caso, per la regola della probabilità totale, specificità **SP** e sensibilità **SE** finali sono pari alle produttorie per $i = 1 \cdots n$; non variando **SP** e **SE** da test a test, il risultato finale sarà dunque $\mathbf{SE}^n$ e $\mathbf{SP}^n$ riducendo così progressivamente entrambe ad ogni ripetizione. Non è dunque una strategia vantaggiosa (oltre alla perdita di informazione)

$$\mathbf{SE}_n = P(\oplus|M)_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\oplus|M)_i = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SE} = \mathbf{SE}^n$$

$$\mathbf{SP}_n = P(\ominus|\overline{M})_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\ominus|\overline{M})_i = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SP} = \mathbf{SP}^n$$

0.2.2 Regola O (the OR rule)

Il test viene ripetuto solo se precedentemente negativo, è sufficiente che il primo o il secondo test siano positivi per diagnosticare la malattia e solo se entrambi sono negativi è eclusa la patologia. La indicheremo come Regola $\mathbf{O}_\ominus$ (come la similare in parallelo):

$$\ominus_1 \wedge \ominus_2 \Rightarrow \text{individuo sano}$$

$$\oplus_1 \bigvee \ominus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \textbf{individuo malato}$$

In questo caso, dato che se negativo il test viene sicuramente ripetuto ed essendo **SP** la probabilità a posteriori di avere un test negativo se l'individuo è sano $P(\ominus|\overline{M})$, la specificità totale sarà uguale al prodotto delle specificità dei due test che essendo uguali sarà dunque $\mathbf{SP}^2$. Per test ripetuti n volte sarà dunque pari a

$$\mathbf{SP}_n = P(\ominus|\overline{M})_n = \bigcap_{i=1}^{n} P(\ominus|\overline{M}) = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SP} = \mathbf{SP}^n$$

Dato che invece il test viene ripetuto solo se precedentemente non positivo e che **SE** è la probabilità a posteriori di avere un test positivo se l'individuo è malato $P(\oplus|M)$, la sensibilità totale sarà pari alla sensibilità del primo test più la sensibilità del secondo a condizione che il primo non fosse positivo ovvero $\mathbf{SE}_1 + \mathbf{SE}_2 \cdot (1 - \mathbf{SE}_1)$ che essendo le sensibilità uguali per i due test si riduce a $2\mathbf{SE} - \mathbf{SE}^2$.

Per n test, dato che $P(\ominus|M)$ corrisponde al falso negativo ed è necessario che tutti i test siano negativi per essere ripetuti n volte possiamo dire che i falsi negativi totali sono

$$P(\ominus|M)_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\ominus|M)_i = \prod_{i=1}^{n} P(\ominus|M)_i = P(\ominus|M)^n$$

ma visto che il falso negativo è complementare alla sensibilità

$$P(\ominus|M) = \overline{P(\oplus|M)} = 1 - P(\oplus|M) = 1 - \mathbf{SE}$$

si può dire che

$$P(\ominus|M)_{tot} = (1 - \mathbf{SE})^n$$

e sapendo che allo stesso modo la sensibilità è il complemento del falso negativo

$$\mathbf{SE} = P(\oplus|M) = 1 - P(\ominus|M)$$

si può concludere che

$$\mathbf{SE}_{tot} = 1 - P(\ominus|M)_{tot} = 1 - \big(1 - \mathbf{SE}\big)^n$$

0.2.3 Regola E (the AND rule)

Il test viene ripetuto solo se precedentemente positivo, è sufficiente che il primo o il secondo test siano negativi per escludere la malattia e solo se entrambi sono positivi è diagnosticata la patologia. La indicheremo come Regola $\mathbf{E}_{\oplus}$ (come la similare in parallelo)

$$\oplus_1 \wedge \oplus_2 \Rightarrow \textbf{individuo malato}$$

$$\ominus_1 \bigvee \oplus_1 \wedge \ominus_2 \Rightarrow \text{individuo sano}$$

In questo caso, dato che se positivo il test viene sicuramente ripetuto ed essendo **SE** la probabilità a posteriori di avere un test positivo se l'individuo è malato $P(\oplus|M)$, la sensibilità totale sarà uguale al prodotto delle sensibilità dei due test che essendo uguali sarà dunque $\mathbf{SE}^2$. Per test ripetuti n volte sarà dunque pari a

$$\mathbf{SE}_n = P(\oplus|M)_n = \bigcap_{i=1}^{n} P(\oplus|M) = \prod_{i=1}^{n} \mathbf{SE} = \mathbf{SE}^n$$

Dato che invece il test viene ripetuto solo se precedentemente non negativo e che **SP** è la probabilità a posteriori di avere un test negativo se l'individuo è sano $P(\ominus|\overline{M})$, la specificità totale sarà pari alla specificità del primo test più la specificità del secondo a condizione che il primo non fosse negativo ovvero $\mathbf{SP}_1 + \mathbf{SP}_2 \cdot (1 - \mathbf{SP}_1)$ che, essendo le specificità uguali, si riduce a $2\mathbf{SP} - \mathbf{SP}^2$.

Per n test, dato che $P(\oplus|\overline{M})$ corrisponde al falso positivo ed è necessario che tutti i test siano positivi per essere ripetuti n volte, possiamo dire che i falsi positivi totali sono

$$P(\oplus|\overline{M})_{tot} = \bigcap_{i=1}^{n} P(\oplus|\overline{M})_i = \prod_{i=1}^{n} P(\oplus|\overline{M})_i = P(\oplus|\overline{M})^n$$

ma visto che il falso positivo è complementare alla specificità

$$P(\oplus|\overline{M}) = \overline{P(\ominus|\overline{M})} = 1 - P(\ominus|\overline{M}) = 1 - \mathbf{SP}$$

si può dire che

$$P(\oplus|\overline{M})_{tot} = (1 - \mathbf{SP})^n$$

e sapendo che allo stesso modo la specificità è il complemento del falso positivo

$$\mathbf{SP} = P(\ominus|\overline{M}) = 1 - P(\oplus|\overline{M})$$

Table 1: Specificità, sensibilità e falsi per n test ripetuti

Regola	$\mathbf{SE}_{tot}$	f_-	$\mathbf{SP}_{tot}$	f_+
$\mathbf{T}_{\oplus\ominus}$	$\mathbf{SE}^n$	$1-\mathbf{SE}^n$	$\mathbf{SP}^n$	$1-\mathbf{SP}^n$
$\mathbf{O}_{\ominus}$	$1-(1-\mathbf{SE})^n$	$(1-\mathbf{SE})^n$	$\mathbf{SP}^n$	$1-\mathbf{SP}^n$
$\mathbf{E}_{\oplus}$	$\mathbf{SE}^n$	$1-\mathbf{SE}^n$	$1-(1-\mathbf{SP})^n$	$(1-\mathbf{SP})^n$

si può concludere che

$$\mathbf{SP}_{tot} = 1 - P(\oplus|\overline{M})_{tot} = 1 - \big(1-\mathbf{SP}\big)^n$$

0.3 Falsi positivi e falsi negativi

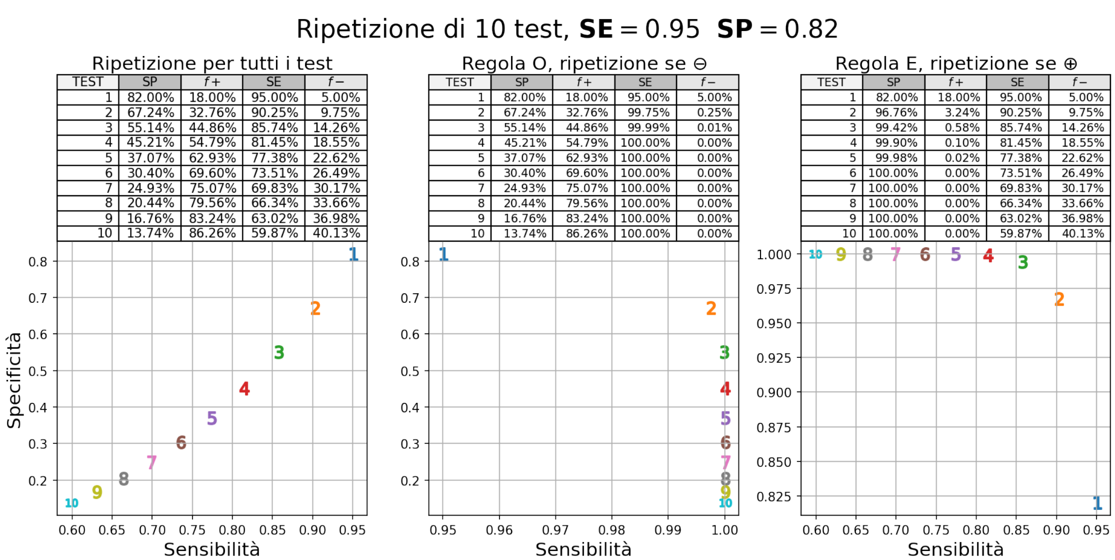
Dunque nel caso di ripetizioni del medesimo test (dove si intende lo stesso tipo di test sul medesimo soggetto ma su prelievi o reperti differenti) specificità e sensibilità totali sono le stesse sia in caso la ripetizione fosse in parallelo o in serie (vedi tabella 1).

Notiamo come (vedi figura), nel caso della regola $\mathbf{T}_{\oplus\ominus}$ (tutti i test necessari se in parallelo o tutti i test ripetuti se in serie), sia sensibilità che specificità "degradino" rapidamente portando ben presto a percentuali inaccettabili di falsi positivi (f_+) e falsi negativi (f_-) loro complementari.

Ripetendo invece solo nel caso di test negativo (regola $\mathbf{O}_{\ominus}$) o di test positivo (regola $\mathbf{E}_{\oplus}$) rispettivamente sensibilità e specificità tendono presto a 1 portando rispettivamente f_- ed f_+ (loro complementari) quasi a 0 ma al contempo i parametri rispettivamente di specificità e sensibilità degradano rapidamente, soprattutto se già inizialmente non sufficientemente elevati.

Quindi si può utilizzare

- la regola $\mathbf{O}_{\ominus}$ per migliorare una bassa sensibilità, a patto di avere una buona specificità, riducendo i falsi negativi
- la regola $\mathbf{E}_{\oplus}$ per migliorare una bassa specificità, a patto di avere una buona sensibilità, riducendo i falsi positivi



Ripetizione per tutti i test

TEST	SP	$f+$	SE	$f-$
1	82.00%	18.00%	95.00%	5.00%
2	67.24%	32.76%	90.25%	9.75%
3	55.14%	44.86%	85.74%	14.26%
4	45.21%	54.79%	81.45%	18.55%
5	37.07%	62.93%	77.38%	22.62%
6	30.40%	69.60%	73.51%	26.49%
7	24.93%	75.07%	69.83%	30.17%
8	20.44%	79.56%	66.34%	33.66%
9	16.76%	83.24%	63.02%	36.98%
10	13.74%	86.26%	59.87%	40.13%

Regola O, ripetizione se ⊖

TEST	SP	$f+$	SE	$f-$
1	82.00%	18.00%	95.00%	5.00%
2	67.24%	32.76%	99.75%	0.25%
3	55.14%	44.86%	99.99%	0.01%
4	45.21%	54.79%	100.00%	0.00%
5	37.07%	62.93%	100.00%	0.00%
6	30.40%	69.60%	100.00%	0.00%
7	24.93%	75.07%	100.00%	0.00%
8	20.44%	79.56%	100.00%	0.00%
9	16.76%	83.24%	100.00%	0.00%
10	13.74%	86.26%	100.00%	0.00%

Regola E, ripetizione se ⊕

TEST	SP	$f+$	SE	$f-$
1	82.00%	18.00%	95.00%	5.00%
2	96.76%	3.24%	90.25%	9.75%
3	99.42%	0.58%	85.74%	14.26%
4	99.90%	0.10%	81.45%	18.55%
5	99.98%	0.02%	77.38%	22.62%
6	100.00%	0.00%	73.51%	26.49%
7	100.00%	0.00%	69.83%	30.17%
8	100.00%	0.00%	66.34%	33.66%
9	100.00%	0.00%	63.02%	36.98%
10	100.00%	0.00%	59.87%	40.13%

Recentemente per pazienti dimessi affetti da COVID-19, si effettuano 3 test (tampone naso-faringeo RT-PCR RNA) di controllo: uno alla dimissione, uno dopo una settimana circa e il terzo dopo un'altra settimana circa. Se i test sono negativi vengono ripetuti, se tutti i tre test risultano negativi è esclusa definitavamente la malattia e il paziente è ritenuto guarito.

Quindi si tratta di una ripetizione seriale di tre test con regola $\mathbf{O}_\ominus$: un solo test positivo è sufficiente a ritenere il paziente ancora malato e tutti i tre test negativi sono necessari a ritenerlo sano.

Secondo recenti studi per questo tipo di test si hanno $\mathbf{SE} = .777$ e $\mathbf{SP} = .988$.

La condizione di partenza è pertanto di falsi positivi

$$f_+ = P(\oplus|\overline{M}) = 1 - \mathbf{SP} = 0.012000 \simeq 1.20\%$$

e falsi negativi

$$f_- = P(\ominus|M) = 1 - \mathbf{SE} = 0.223000 \simeq 22.30\%$$

Applicando il test ripetuto con regola $\mathbf{O}_\ominus$ e le formule derivate sopra abbiamo quindi:

$$\mathbf{SE}_{tot} = 1 - (1 - \mathbf{SE})^3 = 1 - (1 - \mathbf{.777})^3 = 0.988910$$

$$\mathbf{SP}_{tot} = \mathbf{SP}^3 = \mathbf{.988}^3 = 0.964430$$

aumentando dunque la sensibilità inizialmente bassa e non degradando eccessivamente la specificità, infatti otteniamo una percentuale di falsi positivi lievemente aumentata

$$f_+ = P(\oplus|\overline{M}) = 1 - \mathbf{SP} = 0.035570 \simeq 3.56\%$$

e una percentuale di falsi negativi notevolmente ridotta

$$f_- = P(\ominus|M) = 1 - \mathbf{SE} = 0.011090 \simeq 1.11\%$$

Vedi riquadro e corrispondente tabella in figura (...).

Ripetizione di 10 test, **SE** = 0.777 **SP** = 0.988

Ripetizione per tutti i test

TEST	SP	f +	SE	f −
1	98.80%	1.20%	77.70%	22.30%
2	97.61%	2.39%	60.37%	39.63%
3	96.44%	3.56%	46.91%	53.09%
4	95.29%	4.71%	36.45%	63.55%
5	94.14%	5.86%	28.32%	71.68%
6	93.01%	6.99%	22.01%	77.99%
7	91.90%	8.10%	17.10%	82.90%
8	90.79%	9.21%	13.29%	86.71%
9	89.70%	10.30%	10.32%	89.68%
10	88.63%	11.37%	8.02%	91.98%

Regola O, ripetizione se ⊖

TEST	SP	f +	SE	f −
1	98.80%	1.20%	77.70%	22.30%
2	97.61%	2.39%	95.03%	4.97%
3	96.44%	3.56%	98.89%	1.11%
4	95.29%	4.71%	99.75%	0.25%
5	94.14%	5.86%	99.94%	0.06%
6	93.01%	6.99%	99.99%	0.01%
7	91.90%	8.10%	100.00%	0.00%
8	90.79%	9.21%	100.00%	0.00%
9	89.70%	10.30%	100.00%	0.00%
10	88.63%	11.37%	100.00%	0.00%

Regola E, ripetizione se ⊕

TEST	SP	f +	SE	f −
1	98.80%	1.20%	77.70%	22.30%
2	99.99%	0.01%	60.37%	39.63%
3	100.00%	0.00%	46.91%	53.09%
4	100.00%	0.00%	36.45%	63.55%
5	100.00%	0.00%	28.32%	71.68%
6	100.00%	0.00%	22.01%	77.99%
7	100.00%	0.00%	17.10%	82.90%
8	100.00%	0.00%	13.29%	86.71%
9	100.00%	0.00%	10.32%	89.68%
10	100.00%	0.00%	8.02%	91.98%