

SZERKESZTETTE: SOLYMOSI NORBERT

EPIDEMIOLOGIA

SERTÉS SZAKÁLLATORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS

2015

Tartalomjegyzék

Epidemiológia 7

Betegségek előfordulásának számszerűsítése 11

Diagnosztikai tesztek 21

Mintaelemszám-meghatározás 39

Összefüggések vizsgálata 49

Irodalomjegyzék 61

Medveczky István emlékére.

Epidemiológia

Az epidemiológia emberi és állati *populációkon* belül a betegségek megelőzésével és visszaszorításával foglalkozik. A betegségek előfordulását, kialakulását befolyásoló tényezők és a betegség közötti kapcsolatokat vizsgálja.

Fontos rámutatni arra, hogy az epidemiológia nem kizárólag fertőző betegségekkel foglalkozik, hanem kóroktól függetlenül az egészséggel kapcsolatos események, mozzanatok populáción belüli előfordulásával, az azt meghatározó tényezőkkel. Az állatorvosi epidemiológia ezenkívül magába foglalja egyéb, az állatok egészségével kapcsolatos tényezők (különösen a termelékenység) vizsgálatát, elemzését is.

Jelenleg még a magyar állatorvosi szaknyelvben az epidemiológia szó még jelentős áthallással bír a járványtannal. A magyar humánegészségügyi szaknyelvben már régen ugyanúgy értelmezik az epidemiológia szót, mint azt Európa többi országában is, vagyis a fentiekben leírt definíció értelmében.

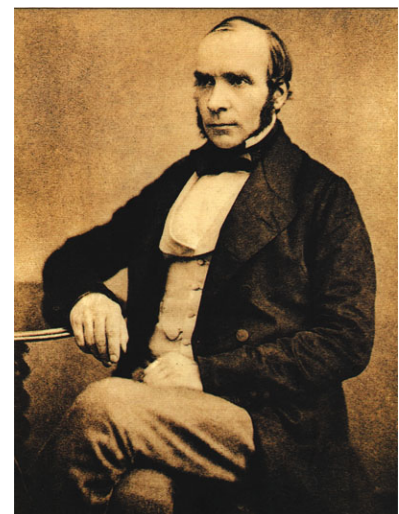
A hazai és külföldi szakirodalomban is találkozhatunk az epizootológia kifejezéssel, azonban hosszas nemzetközi vita (Dohoo et al., 1994) után ma már ezt a kifejezést nem használják.

Mivel az epidemiológia nem egyedi, hanem populációs szinten vizsgálja az egészséggel kapcsolatos eseményeket, mozzanatok, ezért szükséges, hogy az eszközei között jelentős szerepet kap az alkalmazott matematika, matematikai statisztika. A 23. ábrával itt csak megemlítjük, hogy a bizonyítékokra alapozott orvoslás (evidence based medicine, EBM) alapján megfogalmazható különböző bizonyítottságú ismeretek forrásainak egyes szintjein, különböző mértékben, szintén szükséges az epidemiológia kvantitatív eszköztárának használata.

Sokan tartják úgy, hogy a modern epidemiológia meghatározó szereplője (egyes szerzők szerint egyenesen az „atyja”) John Snow (2. ábra). A kivételes képességeiről tanúságot tevő orvos a medicina számos területét művelte, a sebészettől kezdve, az aneszteziológián át az epidemiológiáig. Az 1854-ben a londoni Sohoban kitört kolerajárvány elemzése és az annak eredményeire alapozott felszámolás minden epidemiológiai könyvben szereplő példa. Ennek a története röviden az, hogy a Sohoban 1854-ben kolerajárvány tört ki. Abban az időben a



1. ábra. Az ismeretek forrásainak megalapozottsági hierarchiája az EBM szerint



2. ábra. John Snow (1813-1858)

betegség kóroktanáról, egyáltalán arról, hogy mi a mikroorganizmus, nem volt még egyértelmű, általános orvosi ismeret. Snow módszere az volt, hogy egy térképen (3. ábra) bejelölte, hogy az egyes házakban hányan haltak meg a járvány során.



3. ábra. John Snow kolera térképe 1854-ből

Az így létrehozott „kockázati térképen” azt látta, hogy a Broad street környékén jelentősen halmozódtak az esetek. További vizsgálat után arra jutott, hogy az érintett házakba a Broad street-i közkútról hordták a vizet, illetve arra vonatkozóan is voltak információi, hogy több, távolabbi érintett házba is onnan került az ivóvíz. Ezek alapján arra következtetett, hogy a kút lehet a megbetegedések forrása. A kút lezárása után a betegséget felszámolták.

Snow idején, de még a XX. század első felében is az emberi halálozások jelentős részéért fertőző betegségek voltak felelősek (1. táblázat). Ráadásul általában olyan fertőző betegségek, amelyeket egyetlen vagy egy-két magas virulenciájú mikroorganizmus idéz elő. A fertőző betegségek halálozási oki túlsúlya az orvostudomány fejlődésével, különösen a védőoltások elterjedésével, illetve az antibakteriális szerek használatával jelentősen csökkent (1. táblázat). Manapság az emberi halálozási okok között az összetett okú, vagy ismeretlen okú betegségek szerepelnek a statisztikai listák élén.

Az állat-egészségügyben hasonló változások figyelhetők meg, abban a tekintetben, hogy a fejlett országokban ma már nem a nagy ragályozó képességű fertőző betegségek okozzák a legnagyobb gazdasági

kárt, hanem az összetett okú betegségek. Ennek megfelelően a betegségek oksági modellje is változott az idők során.

Év	Sorrend	Betegség	Részarány (%)
1860	1	tuberkulózis	19.8
	2	hasmenés, bélgyulladás	15.0
	3	kolera	6.4
	4	pneumonia/influenza/bronchitis	6.1
	5	csecsemőkori halálozás	5.9
	6	diphtheria	2.7
		vérhas	2.7
		stroke	2.7
	9	skarlát	2.5
	10	nephritis	2.4
1900	1	pneumonia/influenza/bronchitis	14.4
	2	tuberkulózis	11.3
	3	hasmenés, bélgyulladás	8.1
	4	szívbetegségek	8.0
	5	nephritis	4.7
	6	balesetek	4.5
	7	stroke	4.2
		korai csecsemőkori betegségek	4.2
	9	rák	3.7
	10	diphtheria	2.3
1970	1	szívbetegségek	38.3
	2	rák	17.2
	3	stroke	10.8
	4	pneumonia/influenza/bronchitis	3.6
	5	balesetek (motorbalesetek kivételével), öngyilkosság	3.1
	6	motorbalesetek	2.8
	7	korai csecsemőkori betegségek	2.3
	8	cukorbetegség	2.0
	9	arteriosclerosis	1.7
	10	cirrhosis	1.6

Míg a magas virulenciájú kórokozók okságának vizsgálatában a Koch-féle posztulátumok kielégítő modellként szolgált, addig az összetett okú betegségek esetén általában használhatatlan.

Ezekre vonatkozóan több modellt találhatunk a szakirodalomban, amelyek közül az egyik legelfogadottabb az [Evans \(1976\)](#) által javasolt (3. táblázat). Evans megközelítésében fontos észrevenni, hogy nem egyedek megfigyelésén, hanem populációk vizsgálatán alapszik. Mivel csoportokon belül több egyed, populáció adatait hasonlítja össze, statisztikai elemzéseket igényel, és az elemzések által jelzett összefüggéseket értelmezi biológiai, epidemiológiai szempontok alapján.

1. táblázat. Halálozási okok sorrendje 1860, 1900, 1970 ([Thrusfield, 2007](#))

Az organizmus oksági szerepet játszik, ha	
1	a betegség minden esetben jelen van
2	nem fordul elő más betegségben, mint véletlen és nem kórokozó parazita
3	izolálható a beteg állatból, szintenyészet hozható létre belőle, amit ismételtlen leolthatunk és más állatokban ugyanazt a betegséget idézhetjük elő vele

2. táblázat. Koch-féle posztulátumok

A továbbiakban ennek megfelelően olyan statisztikai megközelítéseket mutatunk be, amelyek általánosan használtak a kvantitatív epidemiológiában, és amelyek ismerete, értelmezésének képessége nélkül már nehezen lehet eligazodni a szakma napjainkban megjelenő eredményei között.

-
- 1 a beteg egyedek részaránya szignifikánsan magasabb kell, hogy legyen azok között az állatok között, amelyek ki voltak téve a feltételezett kóroknak, mint azok között, akik nem voltak kitéve
 - 2 a feltételezett oknak való kitettség gyakoribb a betegséget mutatók között, mint a betegséget nem mutatók között, amennyiben a többi kockázati tényező azonos szintű a két csoportban
 - 3 *prospektív* vizsgálatok során az új megbetegedések száma szignifikánsan magasabb a feltételezett kóroknak kitett csoportban, mint a nem kitettek között
 - 4 időben a megbetegedés a feltételezett oknak való kitettség után következik be, a kettő között eltelt lappangási idő alakja harranggörbe
 - 5 a gazda (ember, állat) választartományának (enyhétől súlyosig) követnie kell a feltételezett oknak való kitettséget, egy biológiaiailag logikus gradiens mentén
 - 6 a gazda mérhető válaszána (pl. ellenanyag, daganatsejtek) szabályosan kell megjelennie a feltételezett oknak való kitettséget követően, azokban, akik a kitettség előtt nem adtak ilyen választ; illetve ilyen válasz nem jelentkezhet azokban, akik nem voltak kitéve a feltételezett kockázati tényezőnek
 - 7 *kísérletesen* gyakrabban lehet előidézni a betegséget azokban az egyedekben, amelyek ki voltak téve a feltételezett kóroknak, mint azokban, akik nem; (a kitettséget saját akaratukból résztvevő önkéntesekkel lehet vizsgálni;) ki lehet váltani kísérletesen laboratóriumban vagy kontrollált természetes kitettséggel
 - 8 a feltételezett kórok eltávolításának (pl. a kórokozó eltávolítása) vagy módosításának (pl. a hiányos táplálás módosítása) csökkentenie kell a betegség előfordulásának gyakoriságát
 - 9 prevencióval vagy a gazda válaszána módosításával (pl. immunizálás) csökkennie kell, vagy el kell tűnnie a feltételezett kóroknak való kitettség mellett megjelenő eseteknek
 - 10 minden kapcsolatnak és összefüggésnek biológiaiailag és epidemiológiaiailag hihetőnek kell lennie
-

3. táblázat. Evans-féle posztulátumok (Evans, 1976; Noordhuizen et al., 2001)

Betegségek előfordulásának számszerűsítése

Ahhoz, hogy bármilyen az egészséggel kapcsolatos mozzanatot vizsgálni tudjunk az állományban, annak előfordulásának, jelenlétének mértékét számszerűsíteniünk kell. Általában két alapvető megközelítése van a számszerűsítésnek.

Az egyik megközelítés azt célozza, hogy az állományban adott időszakban hány új eset jelentkezett. Ez lehet fertőzés, nem fertőző kóros állapot, sérülés vagy éppen elhullásokra vonatkozó információ. Ezt vagyis az *új* esetek számát nevezzük incidenciának.¹

¹ incidencia

Amikor azt szeretnénk számszerűsíteni, hogy az állományban hány egyed *érintett* a vizsgált kedvezőtlen egészségi állapottal az adott időpontban (időszakban), akkor azt a prevalenciával² tehetjük meg. Míg az incidencia az új esetek, addig a prevalencia a meglévő esetek számát írja le, függetlenül attól, hogy azok új esetek vagy már korábban megjelentek és még mindig fennállnak.

² prevalencia

Természetesen egyik mérték esetén sem mondanak sokat az abszolút értékek,³ ha azokat csak önmagukban ismerjük, a veszélyeztetett populáció⁴ méretének ismerete nélkül. Ezért ezeket az esetszámadatokat valamilyen módon a veszélyeztetett populáció méretével normalizáljuk. Így különböző állományok érintettsége összehasonlíthatóvá válik. A veszélyeztetett populáció az állománynak azt a részét jelenti, amely a vizsgált egészségi, termelési károsodással érintett lehet. Pl. az MMA-szindróma nem alakul ki hízók között, hanem csak tenyészkocák között, vagyis az hiba, ha ennek a kórképnek a leírása során a veszélyeztetett populációnak a teljes állományt tekintjük a tenyészkocák szubpopulációja helyett.

³ Persze ez akkor nem igaz, ha egy telepen dolgozó állatorvos akar a saját állományáról képet alkotni, akkor az abszolút értékek gyakorlatilag ugyanolyan használhatók, hiszen az állomány létszáma nem változik jelentősen rövid időn belül.

⁴ veszélyeztetett populáció

A prevalencia esetén a normálásnak azt a módját szoktuk használni, amikor az érintett egyedek számát elosztjuk a veszélyeztetett populáció méretével. Így egy 0% és 100%, vagyis 0-1 tartományba eső részarányt kapunk. Ami tulajdonképpen annak a valószínűsége, hogy a veszélyeztetett populációból véletlenül kiválasztott egyed érintett a vizsgált kórképpel, egészségkárosodással. A prevalencia időben

vonatkozhat pontra és periódusra. Amennyiben külön nem jelölik, akkor pont-prevalenciaként szokás értelmezni a prevalenciaértékeket. A pont-prevalencia olyan mint az állomány fertőzöttségi, érintettségi állapotára vonatkozó pillanatfelvétel. Pl. amikor egy szerológiai screeninget végeznek, akkor pont-prevalenciára vonatkozó információink lesznek. A periódus-prevalencia esetén egy adott időszakban az adott fertőzéssel, kórképpel érintett egyedek részarányát fejezzük ki a veszélyeztetett populáció méretének arányában.⁵

A normált incidencia kifejezésére több mértéket is szokás használni. Az egyik ilyen a kumulatív incidencia (CI)⁶, ami az adott időszakban előfordult új esetek és az időszak kezdeti populációjának hányadosa:

$$CI = \frac{\text{az időszakban megbetegedett egyedek száma}}{\text{a populáció mérete a vizsgálati időszak elején}}$$

Értéke a prevalenciához hasonlóan 0-1 tartományba esik, szokták úgy is értelmezni, mint a a betegség kialakulásának, terjedésének átlagos kockázata.

Tegyük fel, hogy van egy sertésállományunk, 100 egészséges, nem fertőzött állattal. Ebből a kísérletünk első hetében fertőződik 20 egyed valamilyen kórokozóval.

Így a kumulatív incidencia az első héten $20/100 = 0.2$. Ha a következő héten fertőződik újabb 15 egyed, akkor az első két hét kumulatív incidenciája $20 + 15/100 = 35/100 = 0.35$. A teljes 5 hetes időszakra vonatkozó kumulatív incidencia 0.51. Annak a valószínűsége, hogy a vizsgált állományból egy véletlenül kiválasztott egyed megfertőződik, 51% lesz. Ha a vizsgált időszak alatt egyik sem gyógyult meg és vált mentessé, akkor ez egyben a prevalenciával is megegyezik.

A vizsgálati időszak hossza jelentős hatással van a kumulatív incidenciára, a hosszabb időszakhoz nagyobb kumulatív incidencia tartozik. Ha egyes állatok kiesnek a vizsgálat során (elhullás, leölés) nevezőként használható az átlagos állatlétszám (a kezdeti és a befejezőkorai állatlétszám összege osztva kettővel, vagy a kezdeti állatlétszámból kivonjuk a kiesett állatok számának a felét).

Ha a kumulatív incidenciát egy adott x időszakra becsültük, akkor az extrapolálható egy másik y időszakra is

$$CI_y = 1 - (1 - CI_x)^{y/x}$$

feltételezve, hogy a kockázat konstans. Pl. ha a kumulatív incidencia 1 évre 0.30, és a 3 évest szeretnénk tudni, akkor $x = 1$ és $y = 3$:

$$CI = 1 - (1 - 0.3)^{3/1} = 1 - 0.7^3 = 1 - 0.34 = 0.66$$

A kumulatív incidenciát gyakran fejezik ki (főleg humán epidemiológiai vizsgálatokban) úgy, hogy egy meghatározott populációméretre

⁵ Ez különbözik az ugyanarra az időszakra vonatkozó kumulatív incidenciától, mivel a prevalencia esetén nem csak az új esetek kerülnek a számlálóba.

⁶ kumulatív incidencia

Hét	Új esetek száma	CI
1	20	0.20
2	15	0.35
3	10	0.45
4	5	0.50
5	1	0.51

(100 000, 1 000 000 fő) transzformálják. Képzeljünk el egy olyan vizsgálatot, amiben az adott évben 2000 ember ment el valamilyen szűrővizsgálatra. Tegyük fel, hogy ez a 2000 ember a szűrés célját tekintve korábban negatív volt. Tegyük fel, hogy 56 emberben a diagnosztizálták a betegséget, mint új esetet. Így az kumulatív incidencia 0.028, míg ha ezt az általános használt 100 000-es populációra vetítjük ki, akkor $1.4/100\ 000$.

Az *incidencia-ráta*, IR^7 az egy adott időszakban előfordult új esetek számának, illetve a a veszélyeztetett állomány összes egyedére vonatkozó *veszélyeztetett időtartam* összegének hányadosa:

$$IR = \frac{\text{az állományban, az adott időszakban megjelenő új esetek száma}}{\text{minden állatra vonatkozóan a veszélyeztetettségben eltöltött idő összege}}$$

A veszélyeztetett idő az egyes állatok által betegségtől mentesen (azaz a betegségtől veszélyeztetve) eltöltött idejének a veszélyeztetett populációra összegzett értéke. Amint egy állat megbetegszik, a továbbiakban már nem számít bele ennek az időnek a számításába. Pl. ha hat egészséges kocát 1 évig figyelünk meg, és ezalatt nem alakult ki egyikükben sem a vizsgált betegség, akkor a rájuk vonatkozó nevező „6 veszélyeztetett állat-év”. Az incidencia-ráta mértékegysége $1/\text{időtartam}$, és számítható per állat-hétre, per állat-évre, stb.

Az IR olyan esetekben is alkalmazható, amikor a populáció dinamikusan változik, egyedek kerülnek be vagy ki, olyan esetekben is, amikor a megfigyelési idő nem korlátozódik egy meghatározott időszakra. Ugyanakkor ez azt is igényli, hogy az egyedek veszélyeztetettségét pontosan tartsuk nyilván.

Az előző példát folytatva a veszélyeztetett hetek a következőképpen számíthatók:

Az első héten 20 állat fertőződött, ami $20 \times 0.5 = 10$ állat-hétnek felel meg, feltételezve azt, hogy átlagosan a hét felénél találtak a betegséggel.

A 15 állat, ami a második héten fertőződött, $15 \times 1.5 = 22.5$ állat-hetet jelent.⁸ A harmadik héten megbetegedettek $10 \times 2.5 = 25$, a negyediken $5 \times 3.5 = 17.5$, az ötödiken pedig $1 \times 4.5 = 4.5$ állat-hetet jelentenek. Az egészségesen maradt $49 \times 5 = 245$ állat-hétnek felel meg. Összesen $10 + 22.5 + 25 + 17.5 + 4.5 + 245 = 324.5$ veszélyeztetett állat-hét volt a vizsgálati időszakban.

A CI és IR közötti összefüggést a következő formula írja le:

$$CI(t) = 1 - e^{(-IR \cdot t)}$$

, ahol e a természetes logaritmus alapja, t az alkalmazott idő-egység.⁹

Esetenként a populáció csak rövid ideig¹⁰ van kitéve veszélynek, vagy azért, mert a betegséget okozó ok rövid ideig hat, vagy mert csak egy szűk életkori időszakban fordul elő a betegség. Pl. ha egy batchnyi mikotoxin kontaminált takarmányt etetünk az állatokkal, vagy egy

⁷ incidencia-ráta

Hét	Új esetek száma	CI
1	20	0.20
2	15	0.35
3	10	0.45
4	5	0.50
5	1	0.51

⁸ Nevezőként csak az egészséges állatok jöhetnek számításba, mivel csak egészséges állatok veszélyeztetettek a betegséggel való érintettségére vonatkozóan. Ezek alapján az incidencia ráta $51/324.5 = 0.157$ állat per veszélyeztetett állat-hét.

⁹ Ha a CI kisebb, mint 0.10, akkor közelítőleg azonos eredményt ad az alábbi formula:

$$CI(t) = IR \cdot t$$

¹⁰ attack-, rohamráta

nukleáris baleset utáni rövid ideig ható sugárzás. Ha még tovább folytatjuk e szűk perióduson túl a megfigyelést, az incidencia nem fog változni. Ilyen esetekben, amikor a veszélyeztetett időszak rövid, rohamrátát használunk a megbetegedettek arányának leírására. Másodlagos rohamrátát is definiálhatunk. Ez fertőző betegségek esetén azon esetek aránya, amelyekben a betegség az első esettel való érintkezés eredményeként alakult ki:

az első esetnek kietettek közül azoknak a száma, akikben kialakult a betegség a lappangási időn belül
 az első esetnek kitett összes állat száma

Azok az esetek, amelyek a lappangási idő után alakulnak ki, már a másodlagos esettől való fertőzés eredményei, ezeket harmadlagos eseteknek nevezzük.

A prevalencia és az IR kapcsolatát az alábbi formulával írhatjuk le:

$$\frac{P}{1 - P} = IR * H$$

, ahol a $P/(1 - P)$ az esetek hányadát és a nem esetek részarányának hányadosát jelenti, H pedig a betegség lefolyásának átlagos hossza.¹¹ Ha egy állat megbetegszik, akkor H idő-egységre beteggé válik. Vagyis a prevalencia függ az incidenciarátától és a betegség lefolyásának hosszától (H). Az incidenciaráta csökkenése csökkenteni fogja a prevalenciát. A kezelésben bekövetkezett fejlődés csökkentheti a mortalitást, ezáltal növeli a prevalenciát, mivel a különben elpusztuló állatok életét meghosszabbítja. Pl. a heveny tüdőgyulladás kezelésében bevezetett antibiotikumos kezelés csökkenti a betegség következtében elhullott állatok számát, de növeli a lábadozó, idült tüdőgyulladásosok számát. A prevalencia szintén csökken ha a betegség hossza csökken, pl. hatékonyabb terápia következtében.

Ha a prevalencia, a kumulatív incidencia vagy az incidenciaráta a teljes veszélyeztetett állományra vonatkozóan számítható, akkor 'általános' jelzőt szokott kapni. Míg ha valamely specifikus alcsoportra számítjuk ki, akkor „specifikus” jelzőt kap (pl. ivar-specifikus incidencia).

A mortalitás¹² hasonló mérték, mint az incidencia, de itt az esemény, aminek a bekövetkeztét mérjük, a halál.

A kumulatív mortalitás, CM a kumulatív incidenciához hasonlóan becsülhető mérték, a vizsgált időszakban adott betegség következtében elhullott egyedek számának és az időszak elején az elhullástól veszélyeztetett populáció méretének hányadosaként.

$$CM = \frac{\text{a periódus alatt elhullott egyedek száma}}{\text{a periódus elején az egyedek száma}}$$

A mortalitási ráta, M az incidenciarátához hasonlóan számítandó. A számláló az elhullások száma. Azonban mivel a betegség megjelenése

¹¹ Ha P kicsi (< 0.05) a formula így egyszerűsödik:

$$P = IR * H$$

¹² mortalitás

még nem a halál bekövetkezte, ezért a megbetegedett állatok a halál bekövetkeztéig a nevező részét képezik.

$$M = \frac{\text{a betegség következtében bekövetkező elhullások száma}}{\text{az összes egyednek az elhullás veszélyében eltöltött idejének az összege}}$$

A halálozási ráta a teljes mortalitási ráta minden betegségre vonatkozóan, nem pedig csak egy specifikus betegségre. Esetenként ezt a két mértéket nem különítik el. Használható még a betegség-specifikus halálozási ráta és a teljes mortalitási ráta is.

A végzetesség¹³ adott, kóros állapot azon tulajdonsága, hogy mennyire hajlamosít elhullásra. A megbetegedettek közül az elhullottak aránya:

$$CF = \frac{\text{elhullottak száma}}{\text{megbetegedettek száma}}$$

Annak a valószínűségét méri, hogy egy megbetegedett állat elpusztul, értéke 0-1. A végzetesség értéke függ attól, hogy milyen hosszú a megfigyelési periódus, ami lehet rövidtől egészen évekig tartó. Ha a megfigyelési időszak hosszú, akkor a túlélésvizsgálat a célszerűbb.

Túlélés

A túlélés,¹⁴ S annak a valószínűsége, hogy valamely betegséggel érintett egyed még él egy meghatározott időpontban. Vagyis a megfigyelés kezdetétől számítva egy adott időtartamot túlél.

$$S = \frac{N - D}{N}$$

, ahol D az adott időszokban elhullott egyedek száma, N az azonos időszakban megállapított új esetek száma. A túlélés a végzetesség komplementje. Így egy adott időszakban ugyanazon populációban a kettőjük összege 1. A megfigyelés alatt egy egyed elpusztulhat, túlélhet vagy cenzorált lehet. Az egyed cenzorált lehet, ha a követése előbb véget ér, mint az elhullása bekövetkezne.¹⁵

A túlélési vizsgálatok során arról szerzünk kvantitatív ismereteket, hogy a betegek pl. milyen valószínűséggel élnek még a vizsgálat kezdetétől (diagnózistól, kezelés) eltelt 5 év múlva. Más kérdéstípus az, hogy hány hónapot él meg a betegek legalább fele, illetve hány hónap múlva nem él már a betegek fele. A következő kérdés, hogy különböző kezelések esetén melyik biztosít hosszabb túlélést, illetve ezt a túlélési-idő-növekményt hogyan tudjuk számszerűsíteni. További kérdés, hogy a két csoport között tapasztalt túlélési időbeli eltérés statisztikailag és/vagy szakmailag jelentősnek tekinthető-e.

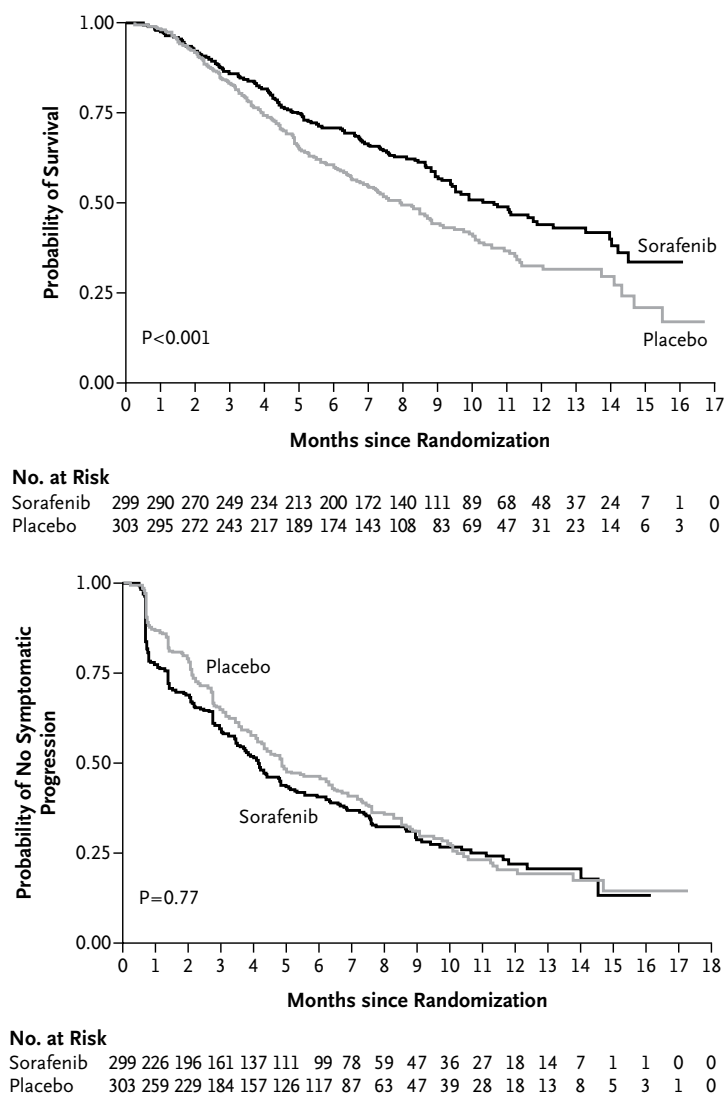
Llovet et al. (2008) előrehaladott stádiumú hepatocelluláris karcinóma kezelésében alkalmazott készítmények hatását vizsgálták. Mint

¹³ végzetesség

¹⁴ túlélés

¹⁵ A háziállatoknál a túlélés nemcsak a betegség tulajdonságaitól függ, hanem egyéb gazdasági vagy humanitárius tényezőktől is. Pl. a kedvenc állatok euthansziája, vágóhídra való értékesítés. Ezekre a tényezőkre figyelni kell, és kezelni kell őket az adatok elemzése során.

a legtöbb ilyen tanulmányban szokásos, az egyes csoportokon belüli túlélési valószínűségeket Kaplan-Meier görbék segítségével mutatják be (4. ábra).



4. ábra. Kaplan-Meier görbék. A görbék a vízszintes tengelyen ábrázolt időpontokhoz tartozó túlélési valószínűségeket mutatják a két csoportban. Az ábra alatt látható táblázatban azon betegek száma látható csoportonként az egyes időpontokban, akiknél addig az időpontig még nem következett be a végpontként használt esemény (Llovet et al., 2008). Ezek a görbék az esemény nem-bekövetkeztének valószínűségét ábrázolják. Az első esetben a halál nem-bekövetkeztének valószínűségét, a második esetben pedig a tünetek nem-megjelenésének valószínűségét

A túlélési vizsgálatok során az adott betegséggel érintett vagy az azt befolyásoló tényezőnek kitett személlyel kapcsolatban meghatározott kezdő időponttól a végpontig megfigyelt időszak hosszát¹⁶ vizsgáljuk. Végpontként különböző eseményeket (pl. a halál, progresszió) határozhatnak meg az egyes tanulmányokban. A vizsgálatokban a pontos túlélési idő csak azon személyek esetén ismert, akiknél a végpontként meghatározott esemény bekövetkezett.

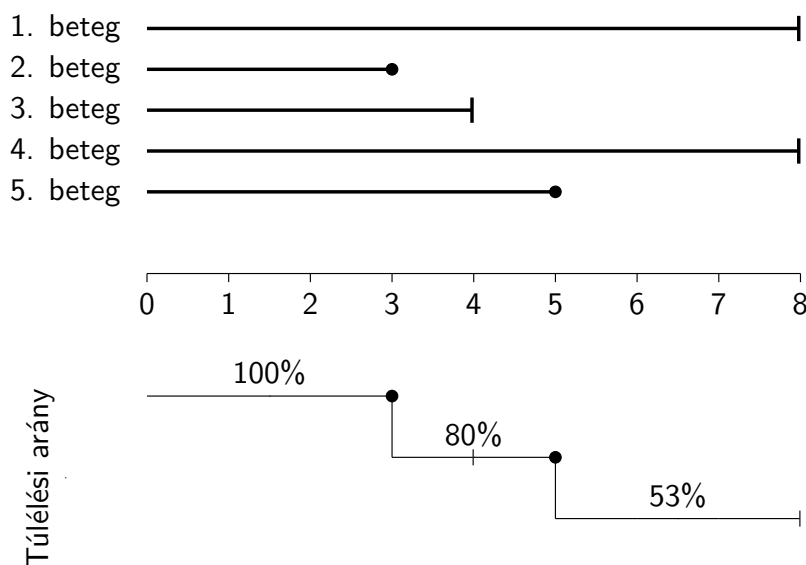
Vannak azonban olyan betegek, akiknél az esemény nem következik

¹⁶ time to event, survival time

be a vizsgálati időszak során, illetve nem tudjuk, hogy bekövetkezett-e, mert valamiért egy adott időponttól kezdve nem ismerjük a sorsukat. Az e személyekhez tartozó eseményeket *cenzoráltak* tekintjük. A túlélési vizsgálatokban a cenzorált eseményig eltelt idő, illetve a cenzorált személy is fontos információt hordoz. Mégpedig azzal, hogy azt biztosan tudjuk róla, hogy az utolsó időpontig, amíg ismerjük a történetét, a végpontnak tekintett esemény nem következett be.

A túlélési valószínűség becslésére használt Kaplan-Meier módszer figyelembe veszi mind azokat az eseményeket, amelyek végpontot jelentenek¹⁷, mind pedig a cenzorált eseményeket. Az 5. ábrán látható, hogy a betegek követése során regisztrált végpontok vagy cenzorált események hogyan alakítják ki a túlélési görbét.

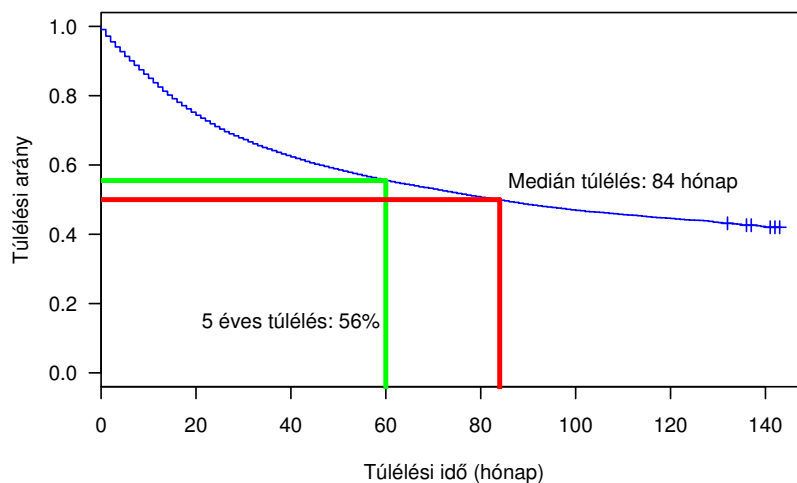
¹⁷ a példában a bármilyen okból bekövetkezett halál, illetve a progresszió



5. ábra. A Kaplan-Meier módszer számítási lépései. Az ábra felső részén öt megfigyelt beteg követése során bekövetkezett események, az alsó részén pedig ezeknek a túlélési valószínűséget megjelenítő görbe alakjára gyakorolt hatása. A betegek követését szemléltető vízszintes egyeneseken a pontok a végpontként kezelt esemény bekövetkeztét jelölik, a függőleges vonalak pedig a cenzorált eseményt

Az így kirajzolódó túlélési görbékből többféle fontos mutató, mérték olvasható le (6. ábra). Ilyen gyakran használt mérték a *medián túlélési idő*, vagyis az az időtartam, amit a betegek fele megélt a vizsgálat kezdetétől számítva. Ezt úgy számítjuk ki, hogy a függőleges tengelyen az 50%-nál (0.5) a túlélési görbére egy vízszintes egyenest bocsátunk, és ahol metszik egymást, ott leolvassuk a vízszintes időtengelyről a túlélési időt. Másik, gyakran használt mérték annak a leírása, hogy egy adott idő megélésének mi a valószínűsége. A 6. ábrán az ötéves túlélés látható. A 60. hónapnál a függőleges egyenes és a túlélési görbe metszéspontja adja meg az ötéves túlélés valószínűségét.

A példaként használt közleményben a medián teljes túlélés 10.7 hónap volt a kezelt, és 7.9 hónap a placebo-t kapott csoportban.

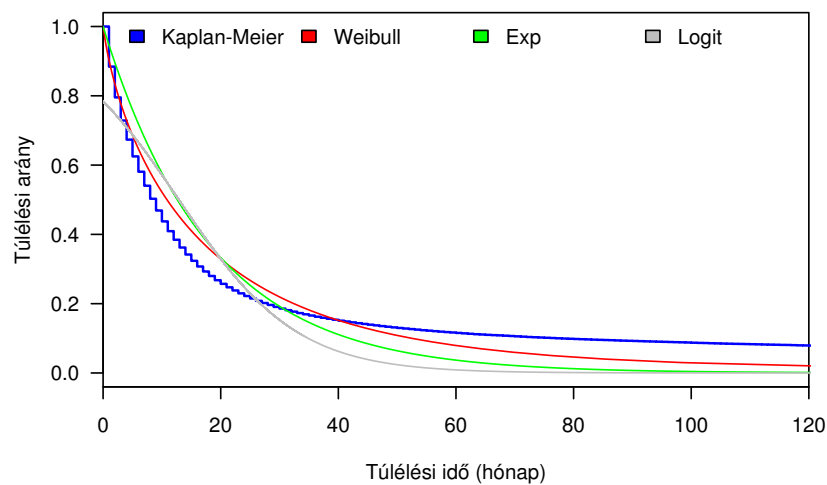
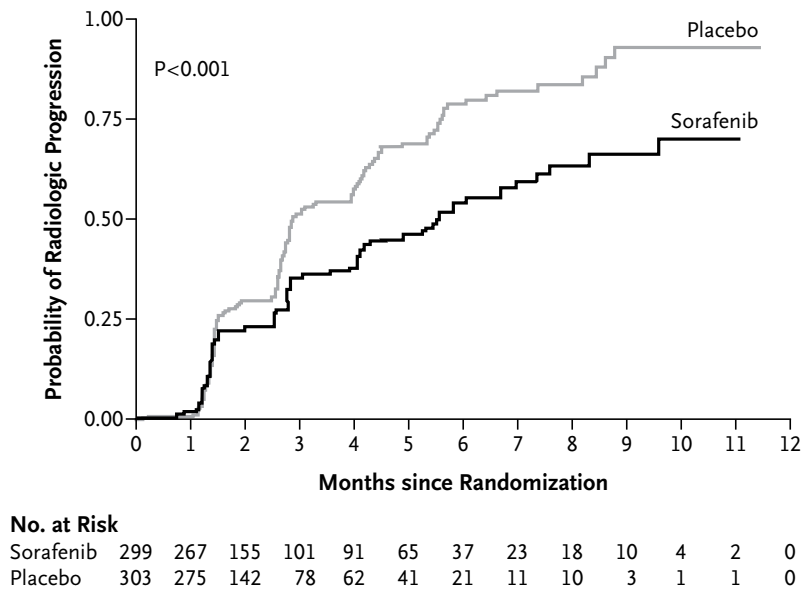


6. ábra. Túlélési görbéről leolvasható medián túlélési idő, illetve az 5 éves túlélési valószínűség. A túlélési görbe végén látható vonalkák cenzorált eseteket jeleznek (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2012)

Visszatérve a 4. ábrára, ott nem láthatók a cenzorált esetek, illetve az is megfigyelhető, hogy az egyes időpontokban jelzett veszélyeztetett betegszám nem minden egyes időpontra van feltüntetve. E két ok folytán az ábra alatti táblázatból nem rekonstruálható az ábra, illetve korrekten nem lehet további elemzéseket végezni.

A 4. ábrán a görbék trendje csökkenő, vagyis hónapról hónapra kisebb valószínűséget mutat arra vonatkozóan, hogy a végpontnak megjelölt esemény még nem következett be. Értelemszerűen egy adott időtartam megélése, túlélése a halál nem-bekövetkeztét jelenti azon időpontig. Azonban vannak esetek, amikor Kaplan-Meier görbével ábrázoljuk a végpontként kezelt esemény bekövetkeztének valószínűségét az idő függvényében. Llovet et al. (2008) közleményében annak a kumulatív valószínűségét mutatja be, hogy a radiológiai progresszió az adott időpontig bekövetkezik (7. ábra). A Kaplan-Meier görbék helyes bemutatására és értelmezésére vonatkozóan Pocock et al. (2002) munkája iránymutató.

A túlélési görbéket sokszor valamilyen paraméteres modell illesztésével szokták leírni (8. ábra), ami lehetőséget ad arra, hogy a görbéket úgy hasonlíthassuk össze, hogy abból orvosi szempontból értelmezhető, számszerű eredményeket kapjunk.



Diagnosztikai tesztek

¹⁸Az állatorvosi gyakorlatban általánosan használunk diagnosztikai teszteket az egészségi, termelési és szaporodásbiológiai állapot értékelésére, mind egyed, mind állomány szinten. Habár a teszteknek számos formája lehetséges, mint pl. kórelőzményi adatok, fizikai vizsgálat, vemhességi tesztek, a leggyakoribb formája, amikor mintákat küldünk diagnosztikai laboratóriumba. Ezek a laboratóriumi vizsgálatok a következőket célozzák:

- kórokozók vagy toxinok detektálása, amelyek felelősek betegségkitörések vagy termelési problémákért
- sertések egyedi fertőzési/kitettségi állapotának értékelése
- annak megállapítása, hogy a telep fertőzött volt-e, vagy ki volt-e téve fertőző ágensnek, ha igen, akkor melyik kor vagy termelési csoport (alcsoport) volt érintett
- azon egyedek részarányának becslése az állományban, amelyekben ellenanyag mutatható ki
- az állomány vakcinázásra adott immunválaszának vizsgálata
- betegségek visszaszorítását, felszámolását célzó programok előrehaladásának, sikerességének ellenőrzése

Ezen céloknak megfelelően az optimális megoldás különbözhet, az eltérő tesztek, mintaelemszámok, a diagnosztikai stratégia a megszerzendő információtól függ. Egy meghatározott célnak megfelelő válasznak megfelelő teszt kiválasztása részben a minták minőségétől és típusától függ, illetve részben a laboratóriumban elérhető tesztektől. Számos, a sertésbetegségekkel kapcsolatban alkalmazott teszt esetén a pontosságra vonatkozó becslést sajnos nem közlik. Emellett arra vonatkozó adatok sem érhetők el, hogy a különböző laboratóriumokban a tesztek megismételhetősége milyen. Habár számos lehetőség áll rendelkezésre, hogy a tesztek megbízhatóságát javítsák és ezt igyekeznek is megtenni, tisztában kell lennünk azzal, hogy minden teszt tökéletlen.¹⁹

¹⁸ A fejezet jelentős részben támaszkodik Gardner (2012) munkájára

¹⁹ a tesztek általában nem tökéletesek

A gyors szerológiai, mikrobiológiai és parazitológiai tesztek, PCR, nukleinsav immunohisztokémia in situ hibridizációs eljárások elérhetőségének növekedtével, illetve a laboratóriumok által biztosított tesztek bővülésével szükségszerű, hogy tisztában legyünk a diagnosztikai alapokkal az egyes tesztekre vonatkozóan, valamint, hogy azok gyengeségeit, erősségeit fenntartásokkal kezeljük.

Eltérések a teszteredményekben

²⁰Ahogy a gyakorlatban az egyértelmű, a tesztek eredményei valamilyen szakmai döntés meghozatalához szükségesek. Részben ezt megkönnyítendő a tesztek eredményeit általában, mint bináris értéket közlik, azaz vagy pozitív vagy negatív az eredménye adott mintára vonatkozóan. Vannak vizsgálati módszerek, amelyek eleve ilyen pozitív/negatív eredményt adnak (pl. baktérium- vagy vírus izoláció).²¹ Azonban fontos azt látni, hogy más tesztek esetén az eredmények háttérében valamilyen folytonos²² változó áll, aminek adott értéke felett tekintjük a mintát pozitívnak, alatta pedig negatívnak. Vagyis, hogy egy folytonos skálán mért értéket sorolunk igen/nem, pozitív/negatív kategóriába egy meghatározott határértékhez való viszonya alapján. Mivel a határértékek nem abszolútak, esetenként változhatnak, ez azt eredményezi, hogy ugyanazon minták más pozitív/negatív kategóriába fognak esni. Ugyanakkor azt is fontos látni, hogy a minden határértéknél lesznek olyan minták, egyedek, amelyek nem a nekik megfelelő valódi kategóriába kerülnek, vagyis hibásan lesznek besorolva.

A kvantitatív szerológiai tesztek eredményeiben megfigyelhető különbségeknek két oka lehet: a fertőzött és nem fertőzött sertések eltérő biológiai válasza, illetve az alkalmazott tesztrendszerből eredő különbségek.

Állati eredetű eltérések

A fertőzött sertésekben a szerológiai válasz függ a fertőzés korától, a szervezetbe jutott kórokozók mennyiségétől, a fertőzés klinikai vagy szubklinikai jellegétől, a szervezet megbetegedés által érintett kiterjedésétől (szisztémás, lokális), egyéb konkurens fertőzésektől, és a gazdaszervezet biológiai adottságaitól pl. életkor. Akut fertőzések esetén, amikor az immunrendszer eltávolította a kórokozókat, vagy olyan sertések esetén, amelyek korábban voltak fertőzöttek lehet, hogy már nem fertőzöttek, amikor tesztelik őket, ezeknek az esetében helyesebb a fertőzött sertést úgy leírni, mint „kitett”. Nem fertőzött sertések esetén a keresztreakciókat adó kórokozóknak való kitettség, a kórokozó elleni vakcinázás vagy olyan vakcinázás más kórokozók ellen, amely a nem specifikus immunrendszert stimulálja, megemelheti a egyes sertések-

²⁰ A sertések tenyésztésének becslésére egy indexet használnak. Ezen index ha nem is folytonos, de sok értéket vehet fel. Adott határérték felett a koca tenyészállat-előállító lesz, alatta pedig végtermék-előállító. Az esetek többségében jó a besorolás, de előfordul, hogy az index, illetve az alkalmazott határérték alapján való besorolás hibás. Tenyésztői rendszerektől függően a becslés és a határérték is változhat.

²¹ dichotom tesztek

²² kvantitatív tesztek

ben a válaszkésztséget és így fals pozitív szerológiai eredményt adhat.

Laboratóriumi eredetű eltérések

Azoknak az eltéréseknek, amelyek nem az állati szervezet oldaláról jelenhetnek meg, a háttérben lehet a laboratóriumok,²³ technikusok tevékenységében (pl. reagensek használata) mutatkozó különbségek, a teszt eredményének értelmezésében lévő eltérések (laboratóriumközi, vizsgáló-közi). Lehet olyan különbség is, amit ugyanazon személy különböző időpontokban végzett teszteredmény-értékeléséből adódik.

²³ A PRRS esetén nyolc európai laboratórium IPMA eredmények összehasonlítása során azt találták, hogy a teszt elvégzésének feltételei több esetben sem voltak standardizálva.

Szenzitivitás és specificitás

Standard referencia

Tételezzük fel, hogy a fertőzés vagy betegség állapota minden sertésben egyértelműen meghatározható egy standard referencia teszttel. Esetenként gold standardnak nevezzük az eljárást, ha azzal az egészségi állapot tökéletes szenzitivitással és specificitással határozható meg. A legtöbb sertésbetegség esetén nincsen olyan élő állaton alkalmazható teszt, ami gold standardnak lenne tekinthető. Ezért általában a referencia standard teszt az a teszt, vagy tesztek kombinációja, ami a legnagyobb pontossággal használható egy adott betegség diagnosztikájában, illetve ez az idővel változik a technológiai fejlődésnek megfelelően.

Amikor tenyészetet vagy antigént használunk mint referencia standard egy új teszt értékelése céljából, a negatív tenyészeteredményt bizonyos kritikával kezeljük, mivel lehet egyéb oka is a fertőzés hiányának. A negatív tenyészeteredmény megbízhatóságát növelhetjük, ha nagyobb mennyiségű szövetet vagy anyagot vonunk be a vizsgálatba, illetve a tenyészet ugyanazon sertés több szövetéből, részéből származik. Ha a *Mycoplasma hyopneumoniae* hiányát szeretnénk definiálni, akkor egy negatív tenyészeteredmény olyan telepen, ahol sem klinikai, sem kórbonctani bizonyíték nincsen a fertőzésre, inkább lehet standard, mint egy negatív tenyészeteredmény olyan telepről, amiről tudjuk, hogy fertőzött, vagy nem ismerjük a státuszát.

Egy gyenge szenzitivitású és/vagy specificitású szerodiagnosztikai teszt standardként való kezelése lehetetlenné teheti annak eldöntését, hogy az alternatív teszt jobb vagy rosszabb-e.

Definíciók

Ahogy korábban említettük, a tesztek eredményeit általában dichotom, bináris, pozitív/negatív értéként kapjuk meg. Azt is említettük,

tük, hogy a tesztek általában valamilyen mértékben hibáznak. A teszt alapján történő besorolás (4. táblázat) során lesznek: valódi pozitívok (fertőzöttek és a teszt eredménye pozitív), fals/téves pozitívok (nem fertőzöttek, de a teszt eredménye pozitív), valódi negatívok (nem fertőzöttek és a teszt eredménye negatív), illetve fals/téves negatívok (fertőzöttek, de a teszt eredménye negatív).

A szenzitivitás,²⁴ ha a diagnosztikai vagy epidemiológiai jelentését akarjuk megfogalmazni: annak a valószínűsége, hogy a teszt korrekt módon határozza meg a fertőzött sertést: valódi pozitív/(valódi pozitív+téves negatív). Például egy teszt, aminek 80%-os a szenzitivitása, átlagosan 80%-át fogja a fertőzött sertéseknek helyesen azonosítani és 20%-ukat hibásan negatívként azonosítja.²⁵

A specificitás²⁶ annak a valószínűsége, hogy a teszt helyesen azonosítja a nem fertőzött sertéseket: valódi negatív/(tévesen pozitív+valódi negatív). Egy teszt, aminek 90%-os a specificitása a nem fertőzött sertések átlagosan 90%-át negatívként azonosítja (helyesen) és a nem fertőzött sertések 10%-át pozitívként (tévesen pozitív) azonosítja.²⁷

A legtöbb gyakorlati helyzetben a magas diagnosztikai szenzitivitás és specificitás érték lenne kívánatos, azonban egyetlen tesztben ennek a megvalósítása bonyolult. A teszt minimális detekciós limitjének csökkentésével a diagnosztikai szenzitivitás gyakran javul, a sertésekben általában jelenlévő baktériumok számától, az ellenanyagok koncentrációjától, stb. függően, azonban ez a specificitást csökkentheti.

A sertésvásárlók vagy az állatbehozatalért felelős intézmények általában olyan tesztek szerelnének, amelyek szenzitivitása 100% körüli, így csökkentve annak a kockázatát, hogy fertőzött állatot hoznak be a területükre. Hasonló célok fogalmazódnak meg olyan esetekben is, amikor közegészségügyi jelentősége van (pl. *Salmonella* spp., *Trichinella* spp., antibiotikum maradványok) a diagnosztikai szenzitivitásnak.

Jellemző, hogy a tenyésztételep-tulajdonosok magas specificitású tesztek igényelnek, annak érdekében, hogy maximalizálhassák a tenyészállataik eladási lehetőségét. Azok a végtermék-előállító gazdák is a magas specificitású tesztek igénylik, akik részt vesznek valamilyen mentesítési programban, amiben a teszteredmények alapján vágnak ki állatokat, ennek oka, hogy a fals pozitív eredmények itt jelentős gazdasági veszteséggel járnak.

Egészséges vagy nem kitett sertésekben több, nem tökéletes specificitású teszt alkalmazásának egyik következménye lehet, hogy megemelkedik az abnormális eredmények esélye. Annak a valószínűsége, hogy egy teszt abnormális eredményt ad növekszik a független tesztek számának növekedésével. Pl. tegyük fel kocákat 10 különböző, egymással kapcsolatban nem lévő tesztel screeneljük²⁸ bakteriális és vírus fertőzésekre. Ha a kocák sohasem voltak kitéve valamely vizsgált kórokozónak és mindegyik teszt specificitása 95%-os, akkor an-

4. táblázat. Alternatív teszt standard referenciához viszonyított besorolási lehetőségei, a: valódi pozitív, b: téves pozitív, c: téves negatív, d: valódi pozitív

Alternatív teszt	Standard referencia		
	+	-	
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
	a+c	b+d	N

²⁴ szenzitivitás

²⁵ A szenzitivitás e definíciója eltér az analitikai értelmezéstől. Abban az értelemben a minimális vagy alacsony detektálási határt jelenti az adott tesztre vonatkozóan: azt a legkisebb baktériumszámot vagy DNS-, toxin-, ellenanyag- vagy maradvány-mennyiséget jelenti, amit nagy valószínűséggel (pl. >95%) detektálni képes a teszt.

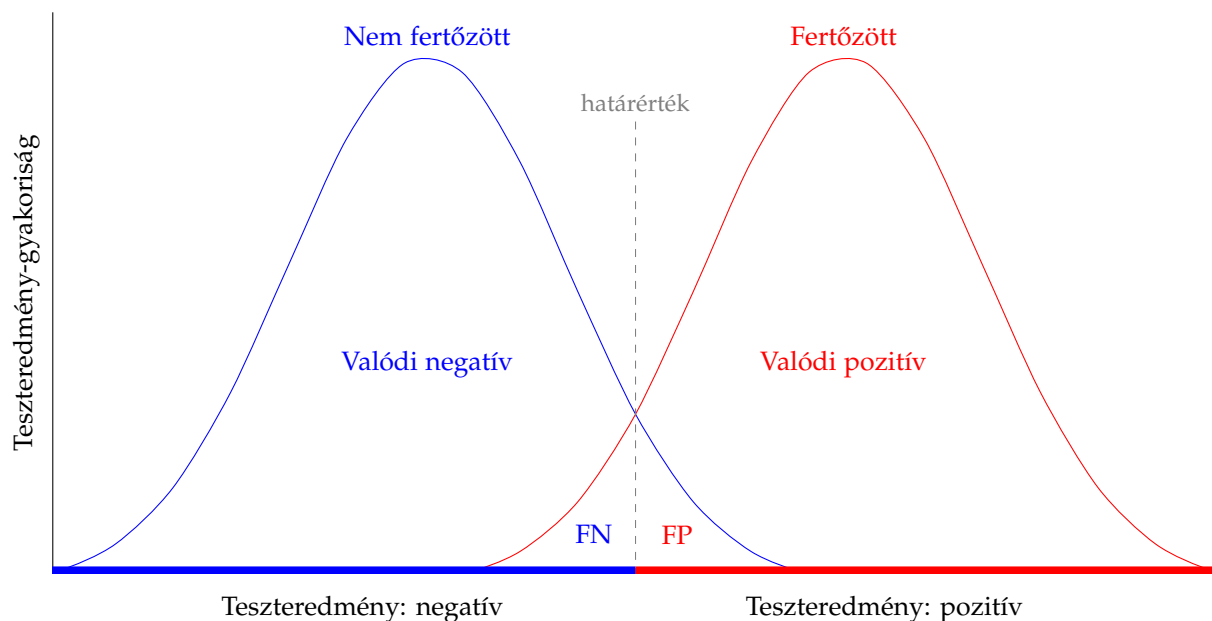
²⁶ specificitás

²⁷ Analóg fogalom analitikai értelemben a specificitás vagy másképpen keresztreakciós profil, ami annak a valószínűségét jelenti, hogy az adott kórokozóval keresztreakciók adó jelenlévő kórokozó vagy betegség hasonló jelet ad.

²⁸ screening

nak a valószínűsége, hogy mind a 10 teszt eredménye negatív lesz: $0.95^{10} = 60\%$. Ennek megfelelően annak a valószínűsége, hogy legalább egy teszt pozitív eredményű lesz, 40% .

A kvantitatív tesztek, mint pl. az ELISA eredménye ismertén fertőzött és ismertén nem fertőzött sertésekre vonatkozóan két, egymással átfedést mutató gyakorisági eloszlással mutatható be grafikusan (9. ábra). Itt, ha egy sertésből származó mintából a teszt eredménye meghalad egy meghatározott határértéket, akkor azt a mintát, állatot pozitívként azonosítjuk. Mivel a nem fertőzött és fertőzött sertések teszt-eredményeinek eloszlásai átfedik egymást, a határérték megválasztása hibás besoroláshoz vezethet a fertőzött/nem fertőzött csoportba soroláskor.



Az ábra alapján könnyen belátható, hogy annak megfelelően, hogy melyik mértéknek az értékét szeretnénk emelni, növelhetjük vagy csökkenthetjük a határértéket annak érdekében, hogy a specifitást vagy a szenzitivitást növeljük.

A szenzitivitás és specifitás becslése

A diagnosztikai szenzitivitást és specifitást kísérletes és terepi vizsgálatok során szokásos meghatározni. De fontos megjegyezni, hogy a kísérletes körülmények között megállapított szenzitivitás- és specifitásértékek igen gyakran túlbecsültnak bizonyulnak a terepi alkalmazás során. A kísérletes vizsgálatok egyik előnye, hogy egyszerűbb egyértelműen kialakítani a betegség adott státuszát, és a szerológiai válasz

9. ábra. Az ELISA eredmények eloszlása nem fertőzött és fertőzött sertésekből származó minták alapján. Az x-tengely optikai denzitás értékeket jelent, konkrét értékek nélkül. Az eloszlások itt szabályos Gauss-görbék, azonban sok esetben nem normális eloszlások vannak a valóságban. Az FP és az FN a fals pozitív és negatív teszt-eredményeket jelzik (Gardner, 2012).

időbeli változást követni lehet. Ha kísérletes fertőzést is használnak a teszt hatékonyságának értékelési folyamatának kezdeti szakaszában, akkor is nagyon fontos, hogy reprezentatív (életkor, klinikai státusz, fertőzési stádium, stb.), fertőzött és nem fertőzött, valódi termelő te-lepekről származó mintákat használjanak fel annak érdekében, hogy biztosítható legyen a teszt hatékonysága a természetesen kialakult fer-tőzések diagnosztikájában is. A teszteredményeket „vakon” kell össze-hasonlítani a referenciateszttel (standard referencia), a „vakság” azt célozza, hogy a lehetséges torzításokat elkerüljük, a lehetőségekhez képest csökkentjük. A referenciateszttel való összehasonlítás alapján kiszámítható a szenzitivitás és specifitás, illetve azok konfidencia-intervalluma.

Minél nagyobb elemszámú mintából határozzuk meg a szenzitivitás-és specifitás-értékeket, annál pontosabb becsléseket kapunk rájuk nézve, amit a konfidencia-intervallum (10. ábra) szűkebb volta jelez. Itt érdemes megjegyezni, hogy a frekventista statisztikában, így azok-ban az epidemiológiai elemzésekben is, amelyekben ilyen módsze-reket alkalmaznak, a szenzitivitás- és specifitás-értékeket általában pontbecslésként használják, még akkor is, ha megadják a konfidencia-intervallumot. Erre vonatkozóan hozunk még a későbbiekben példákat.

Prediktív értékek

A teszt által pozitívnak találtak közül a valóban pozitívok részarányát pozitív prediktív értéknek nevezzük.²⁹

$$PV^+ = \frac{a}{a+b} = \frac{P \times SE}{P \times SE + (1-P) \times (1-Sp)}$$

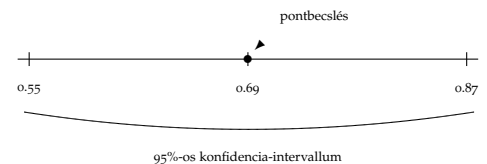
A teszt által negatívnak találtak közül a valóban negatívok részarányát negatív prediktív értéknek nevezzük.

$$PV^- = \frac{d}{c+d} = \frac{(1-P) \times SP}{P \times (1-SE) + (1-P) \times Sp}$$

A prediktív értékek egy adott populáció jellemzői, mivel függnak a prevalenciától. Tételezzük fel, hogy van egy istállónk 200 vágósertéssel, amelyek 50%-a szenved Z-betegségtől.

Egy cég fejlesztett egy 90%-os szenzitivitási és specifitási értékkel rendelkező tesztet. A tesztjükéről a prospektusban azt állítják, hogy nagyon hasznos a gyakorlati felhasználás céljából. A pozitív teszt prediktív értéke magas, $a/(a+b) = 0.9$.

A szomszéd gazdaságban a Z-betegség prevalenciája csak 10% a 200 sertésből. Ha ez alapján is létrehozunk egy kontingencia-táblázatot, akkor azt látjuk, hogy ilyen prevalencia mellett a teszt prediktív értéke 0.5. Vagyis ugyanolyan valószínűséggel sorolja az egyedeket a



10. ábra. Példa a 95%-os konfidencia-intervallumra

²⁹ A 4. táblázat alapján értelmezhetők a jelölések

		Beteg Z-betegségben		
		igen	nem	Σ
Teszt	+	90 (a)	10 (b)	100
	-	10 (c)	90 (d)	100
Σ		100	100	200

betegség vagy egészségesek közé, mint a pénzfeldobás. Ha egy betegség prevalenciája alacsony, a pozitív prediktív érték nagyban függ a specificitástól.

Alacsony prevalenciájú fertőzésre, mint pl. a humán Lyme borreliosis-ra vonatkozó teszteredmények értelmezését írtuk le egy korábbi munkánkban (Lakos et al., 2010). Ehhez a munkához kapcsolódóan fejlesztünk egy szabadon felhasználható szoftvert³⁰. A program segítségével az ismert szenzitivitás-, specificitás- és prevalencia-értékek alapján kiszámítható a pozitív prediktív érték.

³⁰ http://www.kullancs.hu/download.php?filename=doc/PPVcalc_setup.exe

A teszteredmény értékelése különböző határértékek esetén

A szenzitivitás-, és specificitás-értékek hasznosak a teszt diagnosztikai korlátainak meghatározásában, és kettő vagy több teszt egymással való összehasonlításában. Mivel a kvantitatív tesztek esetén számos határérték használata lehetséges, sokszor helyénvalóbb a tesztek összehasonlítása több határérték mentén, mint pusztán egy határérték alkalmazásával.

Képzeliünk el egy olyan esetet, amikor egy új tesztet próbálunk ki, és a standard referenciához hasonlítjuk annak besorolási hatékonyságát, de úgy, hogy nem pusztán egy határértéket használunk, hanem azok sorát.

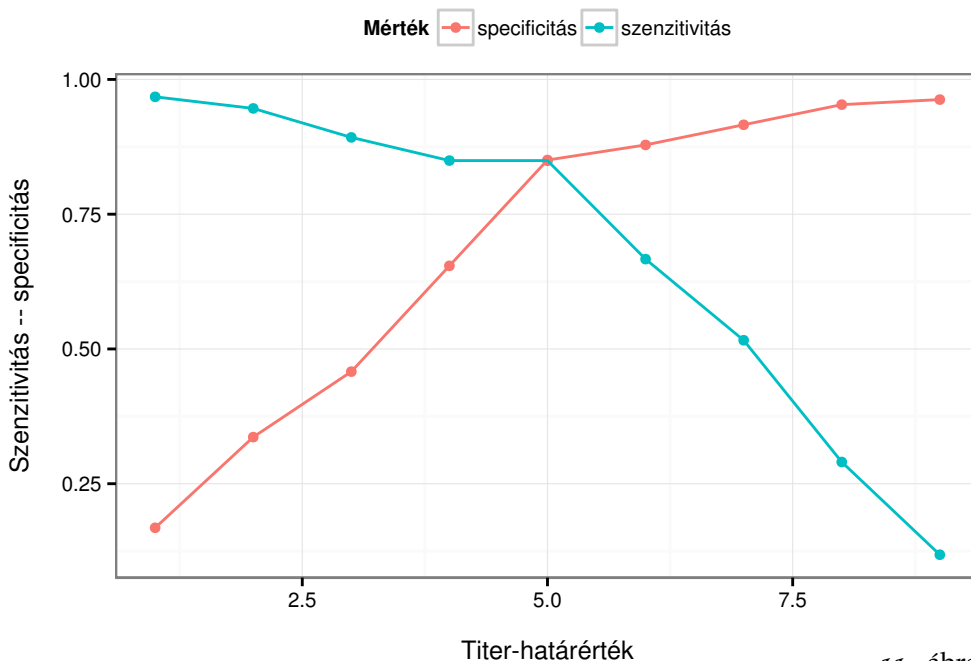
Ilyenkor úgy járunk el, hogy minden határértékre vonatkozóan pozitívként jelöljük meg a határérték feletti mintákat és negatívként az az alattiakat. Majd az így létrejött osztályozás és standard referencia alapján adódott osztályozás eredményeiből kereszt táblát hozunk létre (4. táblázat), amiből kiszámoljuk a szenzitivitás- és specificitás-értékeket. Az 5. táblázatban láthatók egy képzelte teszt szenzitivitás- és specificitás-értékei a különböző titer-határértékek alkalmazása esetén, a 11. ábra ugyanezt mutatja be grafikusán. Vegyük észre, hogy a szenzitivitás-érték csökkenésével a specificitás-érték növekszik, és van egy olyan titer-határérték, amely mellett a kettő összege a maximális, ez a határérték az 5. Ha tesztek dokumentációjában csak egyetlen értéket látunk, mind a szenzitivitás-, mind a specificitás-értékre vonatkozóan, akkor az erre az együttes maximumra megadott érték szokott lenni.

Egy teszt különböző határértékek mellett mutatott szenzitivitás- és specificitás-értékét a 11. ábrán bemutatott helyett általában az ún. ROC-görbén szokták bemutatni. A ROC-görbén a különböző határértékek mellett számított szenzitivitás-értékeket ábrázoljuk a specificitás³¹ függvényében (12. ábra). A görbén a legbalrább-legfelül elhelyezkedő pont a két érték összegének maximuma, ami a 11. ábrán a metszéspont. A ROC-görbét adott teszt hatékonyságának leírására, illetve több teszt hatékonyságának összehasonlítására szokták hasz-

5. táblázat. Példa több határértékre számított szenzitivitás-, és specificitás-értékekre

Határérték	Szenzitivitás	Specificitás
1	0.97	0.17
2	0.95	0.34
3	0.89	0.46
4	0.85	0.65
5	0.85	0.85
6	0.67	0.88
7	0.52	0.92
8	0.29	0.95
9	0.12	0.96

³¹ Valójában az 1-specificitás függvényében

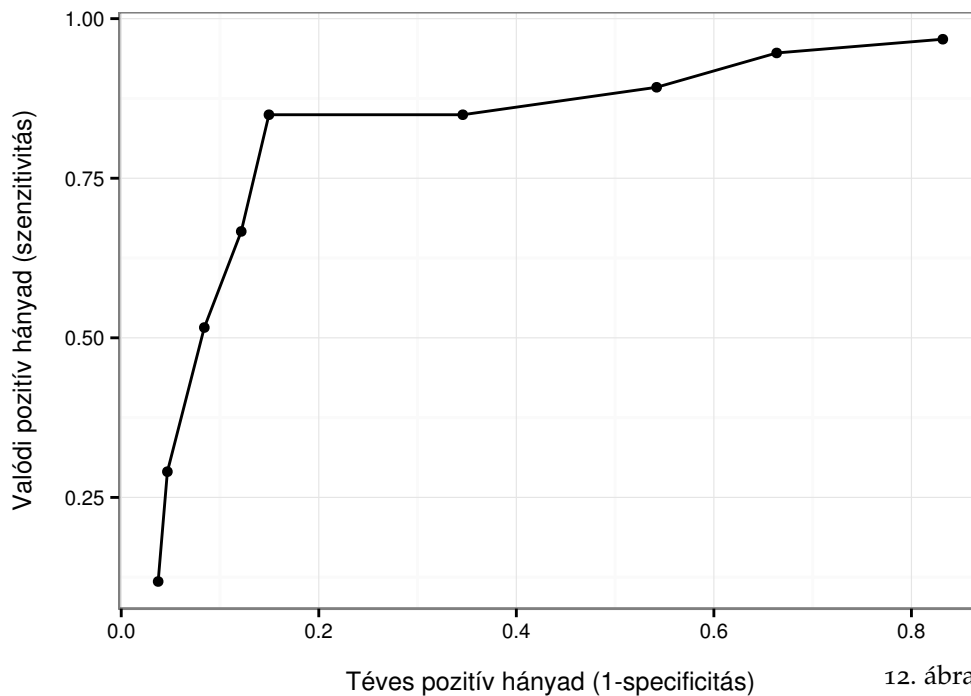


11. ábra. Egy teszt szenzitivitás, specifitás értékeinek titer határértéktől való függése

nálni.

Teszt határértékének kiválasztása

Számos tényezőt kell figyelembe venni a teszthatárérték kiválasztásánál, ideértve a tesztelés célját (pl. screening vagy megerősítés), a téves pozitív és téves negatív diagnózisok „árát” (gazdasági, szociális vagy politikai), magas specifitású megerősítő teszt elérhetőségét, a betegség prevalenciáját. Valójában különböző határértékek lehetnek célravezetőek különböző körülmények között a tesztelésre és a hibás besorolásból (a fals negatív és a fals pozitív eredmények árának összevetése) származó következményektől függően. Egyszerűsítve, számos laboratórium az ELISA és egyéb tesztek alapján úgy közölnek pozitív vagy negatív eredményt, hogy csak egy határértéket használnak. Két hátránya is van ennek a megoldásnak. Az első, hogy ha határérték nélkül csak azt közlik, hogy pozitív vagy negatív, akkor a gyakorló állatorvos nem tudja, hogy a pozitív mennyivel haladja meg a határértéket, amit a gyártó kiválasztott. Ha megadnák a nyers kvantitatív értéket, és az alkalmazott határértéket, és a pozitív esetek értékei messze meghaladják a határértéket, akkor a megrendelő megbízhat a sertés fertőzőzettségében. A másik, hogy a laboratórium által választott határérték lehet olyan, amely az összes hiba számát csökkenti, beleértve a fals pozitív és fals negatív eredményeket, de nem veszi figyelembe, hogy a kétféle



12. ábra. Egy teszt szenzitivitása a specificitás függvényében, különböző titer-határértékek esetén

hibás besorolásnak eltérő ára lehet a gyakorlat számára. Vagyis a 11-12. ábrákon látható maximumokat választja ki. Helyzettől függően a fals pozitív vagy a fals negatív eredmények jelenthetnek nagyobb kárt. Pl. ha egy állatorvos a teszt eredményétől függően dönt egy koca levágatásáról, akkor minimalizálni próbálná a fals pozitív eredmények valószínűségét, vagyis magas specificitású tesztet alkalmazna, különösen akkor ha a koca tünetmentes és vemhes, és nincsen egyéb oka a levágásának. Másrésztől amikor tényézsértéseket eladáshoz kapcsolódóan screenelnek, a fals pozitív eredmény sokkal kevésbé kártékony a vevő számára, mint a fals negatív, ami lehetővé teheti, hogy fertőzött sertés jusson be a nem fertőzött állományba. Ideális helyzetben a gyakorló állatorvosnak szüksége van a határérték kiválasztására, olyanra, ami az adott gyakorlati helyzetnek leginkább megfelelő döntést tesz lehetővé.

Egy lehetséges megoldás a sertésekkel kapcsolatos diagnosztikai döntések egyedi kezelésre az, ha a diagnózist két határértéknek megfelelően adják meg: egy határértékkel, amely esetén a szenzitivitás 100%-os (nincsen fals negatív) és egy másikkal, aminél a specificitás 100%-os (nincsen fals pozitív). A határértékek meghatároznak egy köztes tartományt, amelyen belül fordulnak elő a fals negatív és fals pozitív eredmények. Ezt a megközelítést alkalmazva a diagnosztikai eredményeket negatívként közlik, amennyiben az értéke alacsonyabb,

mint a 100%-os szenzitivitású határérték, és pozitívként, ha magasabb az értéke, mint a 100%-os specificitású határérték, illetve kétesnek, nem eldönthetőnek, ha a két határérték között van. Ha szükséges, a kétes, nem eldönthető eredményű minták státuszát egyéb teszt használatával lehet tisztázni.

Többszörös tesztek alkalmazása és értelmezése

A diagnosztikai pontosság javítása céljából a teszteket ismételtetik, vagy további teszteket lehet alkalmazni a diagnosztikai folyamat során.³² Valójában a legtöbb diagnózis több teszten alapszik (pl. kór-előzmény, fizikai vizsgálat, laboratóriumi tesztek). A többszörös tesztelés alkalmazható egyidejűleg vagy egymást követően, és az eredmények értelmezhetők sorozatban vagy párhuzamosan. A különböző tesztek szenzitivitás- és specificitás-értékének kombinációja különbözik az egyedi tesztek szenzitivitás- és specificitás-értékeitől.

³² Bayes

A párhuzamosan alkalmazott tesztek esetén a szenzitivitás magasabb lesz, mint bármelyik alkalmazott egyedi teszt szenzitivitása, a sorozatban végzett tesztek esetén a specificitás magasabb lesz, mint bármelyik alkalmazott egyedi teszt specificitása.

Esetenként a tesztkombinációkból származó szenzitivitás- és specificitás-értékekben a változás kisebb, mint az elméletileg várható, mivel a teszteredmények korrelálnak (függnek) a fertőzött és nem fertőzött sertésekben. A korrelációs eredmények azon szerológiai tesztek esetén várhatók, amikor a tesztek ugyanazon ellenanyagcsoportot mérnek, de kevésbé valószínű, ha a tesztek különböző biológiai válaszokat (pl. hisztopatológiai és szerológiai tesztelés) mérnek.

Párhuzamos és sorozatteszt értelmezése

Ha két tesztet használunk, a következő négy eredmény egyike lehetséges: mindkét teszt pozitív, mindkét teszt negatív, az 1. teszt negatív és a 2. teszt pozitív, az 1. teszt pozitív és a 2. teszt negatív. A párhuzamos értelmezésben a sertés pozitívnak tekintendő, ha az egyik teszt pozitív – ez növeli a kombinált tesztek szenzitivitását, de csökkenti a specificitását. Ez a párhuzamos tesztelési stratégia hasznos, amikor egyik teszt sem rendelkezik különösebben nagy szenzitivitással, de a betegség különböző típusait képesek detektálni (pl. korai – késői, gyorsan – lassan progrediáló). Tenyészetek vizsgálata szenzitívebb lehet, mint a szerológiai tesztek a fertőzés korai stádiumában, de a szerológia szenzitívebb lehet a fertőzés későbbi stádiumában, amikor a kórokozók mennyisége alacsonyabb.

A sorozattesztelés során mindkét, egymást követő tesztnek pozitívnak kell lennie, hogy a sertést pozitívként azonosítsuk, ez növeli

a specificitást, de a szenzitivitás rovására.³³ A sorozatban használt két teszt a következő módon vezethet diagnózissra. Az első teszt lehet magas szenzitivitású és olcsó, aminek eredményét egy magas specificitású teszttel tovább vizsgálhatjuk a fals pozitívek meghatározásának céljából. A költséghatékonyság miatt azok a sertéseken, amelyeknél az első teszt negatív volt, a második tesztet nem végzik el. Ez a stratégia lehetővé teszi az állatorvos számára, hogy kevesebb tesztet használjon a betegség kizárására, ugyanakkor időigényesebb. A két teszt pozitívítása után a betegség valószínűsége úgy számítható ki, hogy a második teszt esetén a prevalencia az első teszt alapján kapott pozitív prediktív értékkel lesz egyenlő.

Például a *Toxoplasma gondii* módosított agglutinációs teszt (MAT) esetén a pozitív prediktív érték 67.9% volt, amikor egy olyan állományban használták, ahol a prevalencia 20% volt. Ha a MAT-al tesztelt állat pozitív volt és azt újra vizsgálták egy másik teszttel, pl. latex agglutinációs teszttel (LAT), aminek a szenzitivitása 45.9%, a specificitása 96.9%, a 67.9%-os pozitív prediktív értéket tekintjük a LAT tesztnél a prevalenciának. A Bayes-tétel³⁴ alkalmazásával a második teszt alkalmazása után a pozitív prediktív érték 96.9% lesz, amennyiben feltételezhetjük, hogy a MAT és LAT eredményei nem korrelálnak. Ha a tesztek korrelátlanságának feltétele tartható, akkor a MAT és LAT együttes alkalmazásával kapott két pozitív érték a fertőzésnek erősebb indikátora, mintha egyedül a MAT-ot használták volna.

Tesztstratégia választása

Amikor a diagnózis felállítása során két tesztet használhat az állatorvos, akkor el kell döntenie, hogy csak az egyiket vagy mindkettőt használja-e. Az utóbbi esetében a költségek megnövekednek, amit a megbízóra át kell, hogy hárítson. Ha mindkét tesztet használjuk, akkor vagy a párhuzamos vagy a sorozatesztelés értelmezését attól függően kell megválasztani, hogy a szenzitivitás vagy a specificitás kiemelése-e a cél. Ahogy a következő brucellózis-példán is látni fogjuk, a többszörös szerológiai tesztek alkalmazása ugyanannak a kórokozónak a detektálására gyakran kisebb haszonnal jár – amikor a teszteredmények korrelálnak –, mint azt feltételeznénk. A tesztelési stratégiák között való végső választás során figyelembe kell vennünk az egyes tesztek szenzitivitását és specificitását, a tesztek kombinációja esetén a kombináció szenzitivitását, specificitását, ha a tesztek eredményei párhuzamosan vagy sorozatban értelmezzük, a fals pozitív és fals negatív eredmények „árát”, a fertőzés prevalenciáját, és a további tesztek bevonásával felmerülő többletköltségeket.

33

$$SE_{ser} = SE_1 \times SE_2$$

$$SP_{ser} = 1 - (1 - SP_1) \times (1 - SP_2)$$

34

$$p(\theta|x) = \frac{p(x|\theta)}{p(x)} \times p(\theta)$$

Példa. Ferris et al. (1995) hat brucellózis-diagnosztikában használatos szerológiai teszt szenzitivitását és specifitását vizsgálta 231 sertésből, referenciatesztként több nyirokcsomóból vett mintákból származó baktérium tenyészetet használt. A szenzitivitás értékek 57% (CFT) és 85% (PCFIA, 0.81-es határérték mellett), a specifitás-értékek 62% (SST) és 95% (rivanol teszt) között változtak. A PCFIA és az STT szenzitivitása 85% és 83%, specifitása 74% és 62% volt. Amikor a PCFIA és STT teszteredményeket párhuzamosan értékeljük (a tesztek bármelyikének pozitívítása pozitív egyedet jelent), a kombinált szenzitivitás 87%, a kombinált specifitás 54% volt. A teszteredmények párhuzamos értelmezése esetén a kombinált szenzitivitás 2%-al javult a magasabb szenzitivitású teszt egyedi értékéhez viszonyítva, és 8% specifitás-gyengülést kapunk a gyengébb egyedi specifitású teszt-hez képest. Ha a tesztek nem lennének korreláltak, akkor a kombinált szenzitivitás 98%, a specifitás 46% kellene, hogy legyen, elméletileg. Az, hogy a fenti értékek ettől eltérnek, valószínűleg annak köszönhető, hogy a tesztek eredményei korrelálnak. Így a PCFIA és STT tesztek kombinációja a költségek növekedésével jár, azonban kevés információtöbbletet eredményez. Ha a további négy tesztet is megvizsgálták és az eredményeiket párhuzamosan értelmezték, a kombinált szenzitivitás nem javult (40/46 volt pozitív egy vagy több teszt alapján).

A teszteredmények telepszintű értelmezése

Sok esetben egy populációs egység (telep, istálló, alom vagy egyéb sertéscsoport) egészségi állapotára vonatkozó becslések fontosabbak, mint a csoportbeli egyedek státuszának ismerete. Nem általánosan ismert, hogy az állományszintű teszteket máshogyan kell értelmezni, mint az egyedi teszteket. A tesztek állományszintű értelmezése gyakran bonyolultabb, különösen, ha az alkalmazott tesztek nem tökéletes specifitásúak.

A telep fertőzöttségi státusza

A telepek egészségi státuszának korrekt besorolása, egy vagy több kórokozóra vonatkozóan, fontos SPF-állományok, állat-egészségügyi bizonyítványi rendszerek szempontjából. Ugyanakkor fontos a sertések eladásával kapcsolatosan betegségbehurcolási kockázatelemzések, illetve betegségek kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők vizsgálatában. Az egyedi teszteredmény értelmezéshez hasonlóan szükséges a telepszintű szenzitivitás- és specifitás-értékek ismerete azokra a tesztekre vonatkozóan, amelyeket a telep státuszának meghatározásában használunk. Az állomány-teszt legvalószínűbb teljesítményét általában az egyedi teszt szenzitivitási és specifitási értékekből

extrapoláljuk. A Dán SPF-rendszerben végzett *M. hyopneumoniae* fertőzöttségre vonatkozó állományszintű teszteljesítmény becslésén kívül kevés terepi vizsgálatot közöltek eddig sertésállományokra vonatkozóan.

Állományszintű szenzitivitás és specificitás

A telepszintű szenzitivitás annak a valószínűsége, hogy egy fertőzött telep a telep tesztelése során pozitív eredményű lesz. A telepszintű specificitás annak a valószínűsége, hogy a nem fertőzött telep a telep-teszt alapján negatív eredményű lesz. A fals negatív és fals pozitív telepek részarányát ki lehet számolni, ha 1-ből kivonjuk a telepszintű szenzitivitást, illetve a telepszintű specificitást. A telepszintű szenzitivitás és specificitás nem csak az alkalmazott teszt egyedszintű szenzitivitásától és specificitásától függ, hanem további tényezőktől is: a mintaelemszámtól, a fertőzött telepeken belüli prevalenciától, illetve, hogy hány állat pozitívítása (1,2,3, stb.) esetén tekintjük a telepet pozitívnak. Általában az egyedszintű és a telepszintű becslések eltérnek egymástól.

SPF sertések kísérletes *M. hyopneumoniae* fertőzése során azt találták, hogy a ELISA egyed szinten 100% szenzitivitású, és 100% specificitású. Amikor 20 sertésből vettek mintát a *M. hyopneumoniae* telepszintű diagnózisa céljából, a szenzitivitás 93%, a specificitás 96% volt, amennyiben a telep pozitívítását egyetlen állat pozitívításától tették függővé.

A telepszintű szenzitivitás- és specificitás-értékeket befolyásoló tényezők közötti néhány összefüggés igényel némi részletezést. Először is, a tesztelt állatok számának növelése növeli a telepszintű szenzitivitást. Ennek megfelelően a fals negatív telep-diagnózis valószínűsége csökken a minták számának növelésével, bármilyen telepen belüli prevalenciaszint esetén (13. ábra). Egy olyan teszt esetén, amelynek a szenzitivitása 50%, a specificitása pedig 100%, a minták számának 10-ről 20-ra való emelése jobban csökkenti a fals negatív telep-diagnózis valószínűségét a közepes prevalenciájú telepeken (30%), mint az alacsony prevalenciájú telepeken (1%).

Másodszor, ahogy a telep pozitívvá nyilvánításához szükséges pozitív sertésszám növekszik³⁵ megfigyelhető egy párhuzamos növekedés a telepszintű specificitásban, míg a telepszintű szenzitivitás csökken.

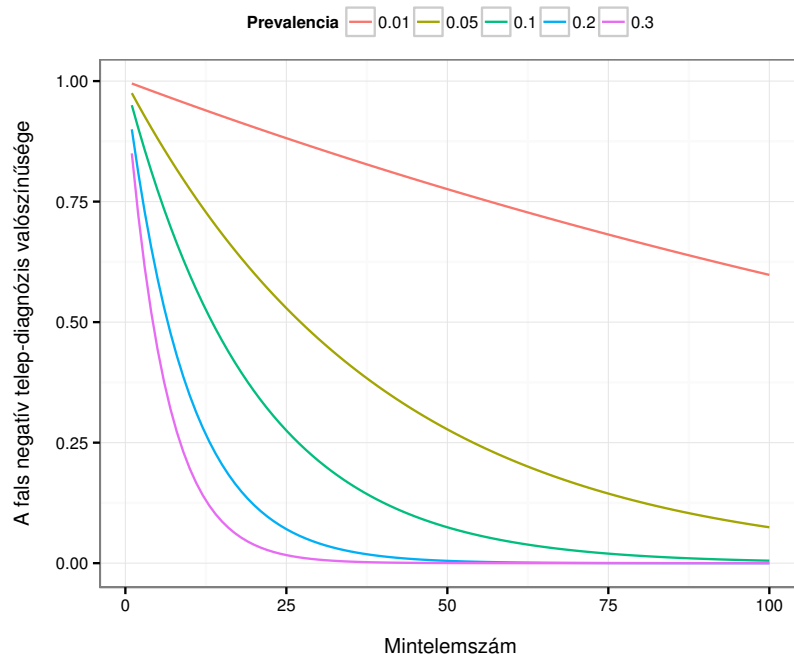
Egy SPF-rendszerben a *M. hyopneumoniae* teszt telepszintű szenzitivitása 100%-ról 69%-ra csökkent, amikor 20 sertésből a „legalább egy” helyett, a „legalább két” állatnak kellett pozitívnak lennie a telepszintű pozitívításhoz. Ugyanakkor a telepszintű specificitás 85%-ról 98%-ra növekedett.

Harmadszor, ugyanakkora mintaelemszám mellett könnyebb a fertőzött és nem fertőzött telepet elkülöníteni, ha magasabb a telepen

³⁵ pl. 1 helyett 2 pozitív szükséges

belüli prevalencia (13. ábra).

Negyedszer, ahogy egy nem tökéletes specificitású tesztel vizsgált sertések száma növekszik, növekszik annak a valószínűsége, hogy legalább egy fals pozitív sertést találunk, vagyis a telepszintű specificitás csökken (14. ábra).



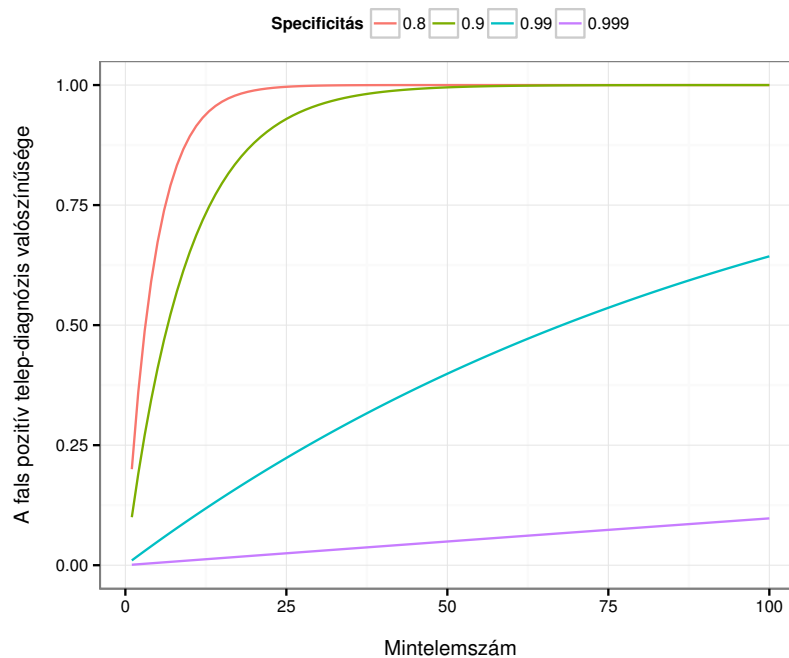
13. ábra. A mintaelemszám és a telepen belüli prevalencia hatása a fals negatív telep-diagnózis (1-telepszintű szenzitivitás) valószínűségére. Az alkalmazott teszt egyedszintű szenzitivitása 50%, specificitása 100%

Ez a hatás hasonló ahhoz, amikor több, nem tökéletes specificitású tesztet használunk egy sertés fertőzöttségének vagy kórokozónak való kitétségének vizsgálatában. Az egyedi minták helyett használhatunk poolozott mintákat is a telepdiaosztikában (pl. bélsár poolból végzett tenyésztés *Salmonella spp.* kimutatására). Ennek részleteit itt nem tárgyaljuk.

A telepszintű szenzitivitásra és specificitásra vonatkozó kompromisszum kérdések megegyeznek az egyedi tesztek értelmezésénél leírtakkal. Az SPF-rendszerek esetén a telepszintű szenzitivitást fontosabbnak tekintik, mint a telepszintű specificitást, mivel a fertőzött állomány negatívként való azonosítása sokkal komolyabb hiba, mint néhány telep fals pozitív minősítése.

A prevalencia becslése

A fertőzött sertések részarányára vonatkozó becslésre számos esetben lehet szükségünk, pl. országos vagy regionális monitoring rendsze-



14. ábra. A mintaelemszám és a laboratóriumi teszt specifitásának hatása a fals pozitív telep-diagnózis (1-telepszintű specifitás) valószínűségére

rek részeként, vakcinázási, vagy egyéb betegség-visszaszorítási és -felszámolási programok során. Ha egy véletlen mintát veszünk a sertések közül a fertőző ágensnek való kitettség tesztelésére, a pozitív eredmények részaránya (pozitív tesztek száma/összes teszt száma) a fertőzés látszólagos (teszt alapú) prevalenciáját³⁶ adja meg. Ha az alkalmazott teszt szerológiai teszt, akkor a szeroprevalencia kifejezést is szokták használni a látszólagos prevalencia helyett. A látszólagos prevalencia alul- vagy felülbecsli a valódi prevalenciát, az alkalmazott teszt szenzitivitásától és specifitásától függően. A valódi prevalenciára vonatkozó becslést adhatunk a látszólagos prevalencia szenzitivitással és specifitással való korrigálásával (Rogan and Gladen, 1978):

$$\text{valódi prevalencia} = \frac{\text{látszólagos prevalencia} + \text{specifitás} - 1}{\text{szenzitivitás} + \text{specifitás} - 1}$$

A valódi prevalenciához becsülhetünk konfidencia-intervallumot is. A becslés pontossága vagy a gyakorló állatorvos bizalma a becslés értékére vonatkozóan elsősorban a mintaelemszámtól függ, a nagyobb minták pontosabb becslést tesznek lehetővé. Esetenként előfordul, hogy a becslés eredménye nulla vagy negatív értékű valódi prevalencia. Az ilyen értékek arra utalhatnak, hogy a telep nem fertőzött. A valódi prevalencia és a hozzá tartozó konfidencia-intervallum becslésére fejlesztettük a CI4prev programot, ami szabadon letölthető és használható.³⁷

³⁶ látszólagos prevalencia

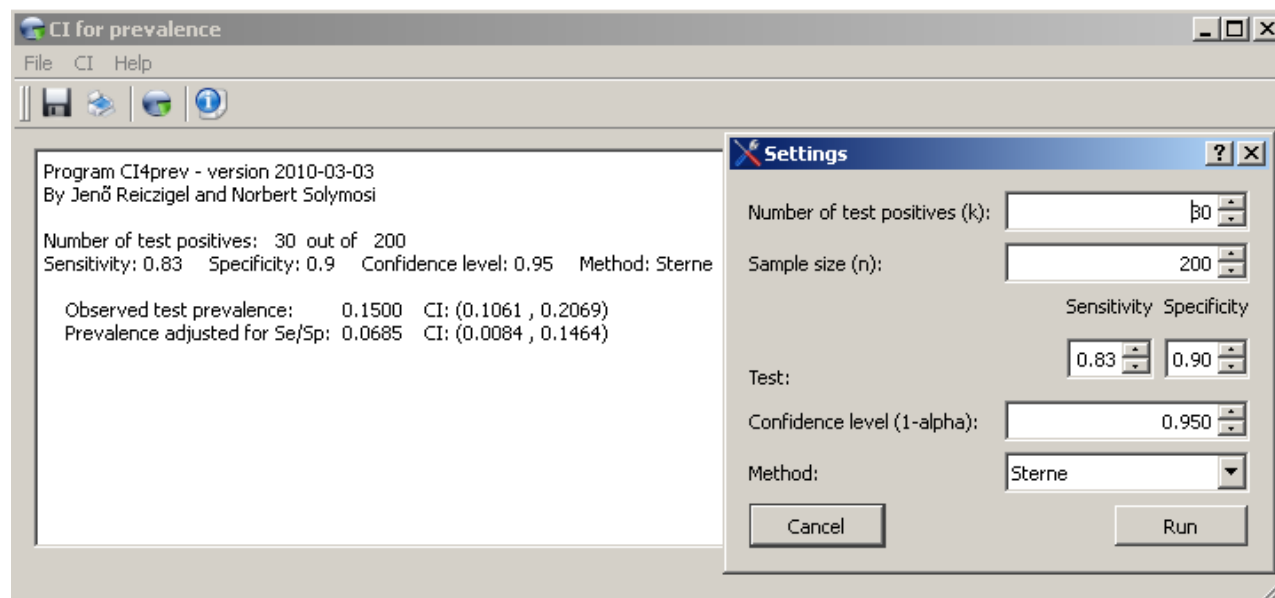
³⁷ https://dl.dropboxusercontent.com/u/18619646/CI4prev_Setup.exe

Ha a szenzitivitás- és specificitás-értékek nem ismertek, akkor természetesen a formula nem használható és a valódi prevalenciát nem lehet közvetlenül becsülni.

A Bayes-i módszerek alkalmazása a valódi prevalencia becslése céljából több előnnyel bír, ilyen az, hogy a számításokba bevonható számos bizonytalansági mozzanat, pl. a szenzitivitás- és specificitás-értékek eloszlása.

Példa Tegyük fel, hogy egy állományban a kocákat MAT-al tesztelték és 15%-os szeroprevalenciát (200 állatból 30 volt pozitív) kaptak, a teszt szenzitivitása 83%, specificitása 90%. Mekkora a valódi prevalencia? A fenti formulába behelyettesítve az értékeket: $TP = (0.15 + 0.90 - 1) / (0.83 + 0.90 - 1) = 0.0685$ (6.85%). Ez az érték kb. a fele a látszólagos prevalenciának, jelezve azt, hogy a pozitív tesztek fele fals pozitív volt.

CI4prev A kézi számítással nem kaptunk arra vonatkozóan információt, hogy a becslésünk mennyire pontos. A becslés pontosságának kifejezésére egyik lehetőség, hogy meghatározzunk a hozzátartozó 95%-os konfidencia-intervallumot. Ennek kézi kiszámítása nem célszerű, azonban számos szoftvert használhatunk erre a feladatra, így az előbb említett CI4prev-et is (15. ábra).



R-ben Az R-környezet és nyelv³⁸ alkalmazásával számos epidemiológ-

15. ábra. Látszólagos és valódi prevalencia, illetve azok 95%-os konfidencia intervallumának becslése a CI4prev programmal.

giai számítást, becslést tudunk elvégezni. Több olyan függvénytár is elérhető hozzá, amelyeket epidemiológiai feladatok végzésére fejlesztettek, ilyen az epiR is. Ennek a csomagnak a `epi.prev()` függvényével számíthatjuk ki a

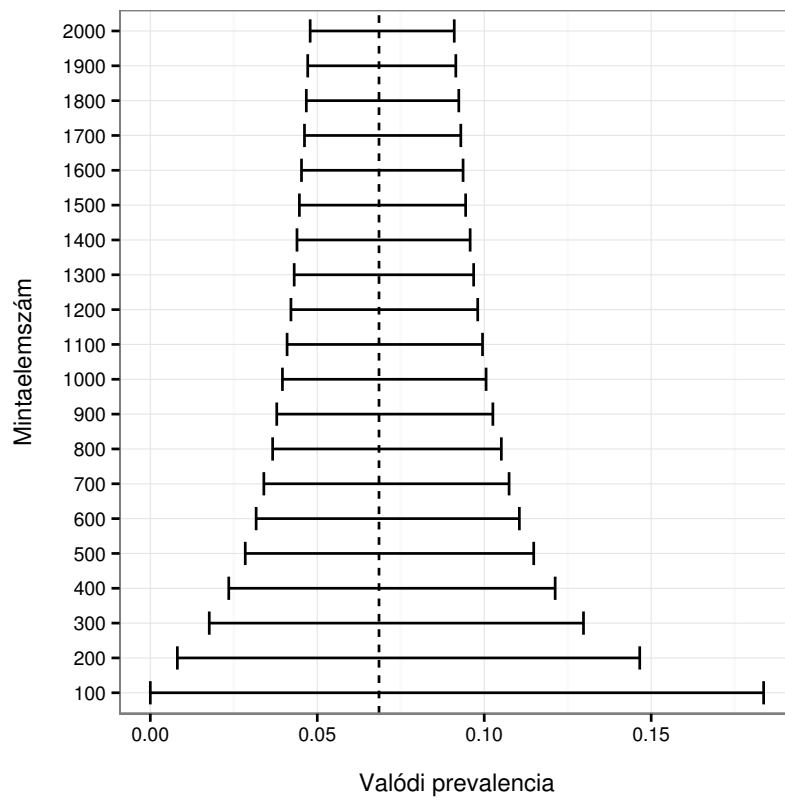
```
# R
> library(epiR)
Loading required package: survival
Loading required package: splines
Package epiR 0.9-61 is loaded
Type help(epi.about) for summary information

> epi.prev(pos = 30, tested = 200, se = 0.83, sp = 0.90, method = "sterne", conf.level = 0.95)
$ap
      est      lower      upper
1 0.15 0.1059134 0.2069967

$tp
      est      lower      upper
1 0.06849315 0.008100577 0.1465709
```

Az R-outputjából kiolvasható a látszólagos (`$ap`) prevalencia (`est`), és a hozzátartozó 95%-os CI (`lower` és `upper`), valamint ugyanezek a becslések a valódi prevalenciára (`$tp`) vonatkozóan.

Minél nagyobb a mintánk, minél több állatból veszünk mintát, annál pontosabb lesz a becslésünk, amit a 95% CI szűkülése jelez (az alsó és a felső határérték különbsége egyre kisebb lesz). Ezt az összefüggést szemlélteti a [16. ábra](#).



16. ábra. A konfidencia-intervallum mintaelemszámtól való függése a 15%-s látszólagos és a 6.85%-os valódi prevalencia-példa paramétereivel becsülve

Mintaelemszám-meghatározás

Ahhoz, hogy egy adott állományra vonatkozóan tájékozódjunk adatokat kell gyűjtenünk. Censusnak nevezzük, amikor a populáció minden egyedéről gyűjtünk adatokat. Azonban ez az eljárás költséges és nem nyújt jelentősen több információt a populáció fertőzöttségére vonatkozóan, mint egy olyan jól megtervezett mintavételezés, amely során csak a populáció egy részéből veszünk mintát. Az ilyen, csak a populáció egy részét érintő mintavételezés esetén matematikai statisztikai módszerekkel, mintaszám-beclséssel határozzuk meg azon egyedek számát, amelyekből mintát kell venni. A minta kiválasztásakor elkövetett leggyakoribb hiba a túl kevés minta gyűjtése. Időnként azért vizsgálnak kevesebb mintát mert a több minta növeli a költségeket, azonban ez a többletköltség eltörpülhet ahhoz a hozamhoz képest, amit a korrekt diagnózis alapján hozott döntések eredményezhetnek.

A fertőzés jelenlétének detektálása

Az állatorvosok gyakran találkoznak azzal a feladattal, hogy megállapítsák egy adott fertőzésről, hogy jelen van-e az állományban, illetve valaha előfordult-e benne, vagy az állomány valamely csoportjában. Egy 100%-os specificitású teszt esetén egyetlen pozitív teszteredmény is elegendő ahhoz, hogy az állományról megállapítsuk, hogy pozitív, míg tökéletlen specificitású szerológiai teszttel egynél több pozitív eredményre lehet szükség.

Ahhoz, hogy a fertőzés jelenlétének kimutatásához szükséges mintaelemszámot meg tudjuk határozni, két értékre van szükségünk: az elvárt megbízhatósági szintre, ami általában 95%, valamint az állományban vagy a vizsgálandó csoportban a legvalószínűbb prevalencia értékre. A kiválasztott prevalencia értéknek a valósághoz közelállónak kell lennie, de ha vitás a mértéke, akkor érdemesebb egy alacsonyabb értéket választani, azt biztosítandó, hogy a mintaelemszám elegendő legyen. Ha a számított elemszám nagynak tűnik a teljes állomány méretéhez viszonyítva, akkor az még csökkenthető.

Ha az állatorvos egyedüli célja, hogy megállapítsa a fertőzés jelenlétét, nem szükséges véletlen mintát vennie, elegendő, ha magasabb kockázatú csoportokat céloz meg, pl. különböző korcsoportokat, ami-

kor ismert a korfüggő kockázat-, vagy klinikai tüneteket mutató, vagy éppen egészséges sertéseket.

Ha van valamilyen csoport az állományban, amelyben a kockázat magasabb, akkor célszerű a magas kockázatú csoportból mintát venni. Egy állományban a *T. gondii* előfordulásának megállapításához a kocák, mint mintavételi csoport jobb populációt jelentenek, mert a prevalenciájuk valószínűleg magasabb, mint a növendék vagy hízó állatoké.

A PRRS-vírus kimutatásához az idősebb malacok (6-8 hetes) jobbak lehetnek, mintha a mintákat kocákból vagy hízókból vennénk.

Enterális kórokozók bélsárból, tenyésztéssel vagy antigén detekcióval való kimutatásához az enterális tüneteket mutató sertésekből való mintavétel jobb, mint az egészségesekből való mintavétel.

A nem véletlen vagy célzott mintavételnek előnye, hogy a diagnózis gyakran kisebb mintából lehetséges. Egy betegségkitörés kivizsgálásakor, amikor a mintákat tipikus elváltozásokat mutató szervekből veszik, tenyésztés céljából (a prevalencia közel 100%), kevés minta szükséges.

Más helyzetekben, amikor a fertőzés szubklinikai és a prevalencia alacsony, több minta vizsgálata szükséges. Pl. egy 30 elemű minta alapján egy teszt, aminek 100%-os a szenzitivitása egy olyan állományban, ahol legalább 10%-os a fertőzés prevalenciája, 95% megbízhatósággal legalább egy pozitív állatot fog azonosítani a mintában.

Ha a szenzitivitás nem tökéletes, akkor az elemszám növekszik. Pl. ha a *Salmonella spp.* bélsár-mintából való tenyésztésének szenzitivitása 50%, akkor ugyanannak a célnak az eléréséhez kb. 60 elemű minta szükséges (a duplája, mint a 100%-os szenzitivitású teszt esetén).

Mintaelemszám PRRS-mentesség vizsgálatához

A PRRS-mentesítéssel kapcsolatos mintaelemszám-meghatározásra vonatkozóan a magyar szabályozás így szól:

3/2014. (I. 16.) VM rendelet

a sertésállományoknak a sertés reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómájától való mentesítéséről

5. A mentesség ellenőrzése

7. § (1) Az állományok mentességét évente szerológiai vizsgálattal kell ellenőrizni a (2)-(7) bekezdésekben foglaltak szerint.

(5) Nagylétszámú hízóállományok esetében légterenként **95%-os** megbízhatóság és **10%-os** előfordulási arány figyelembevételével meghatározott számú egyedét kell évente megvizsgálni.

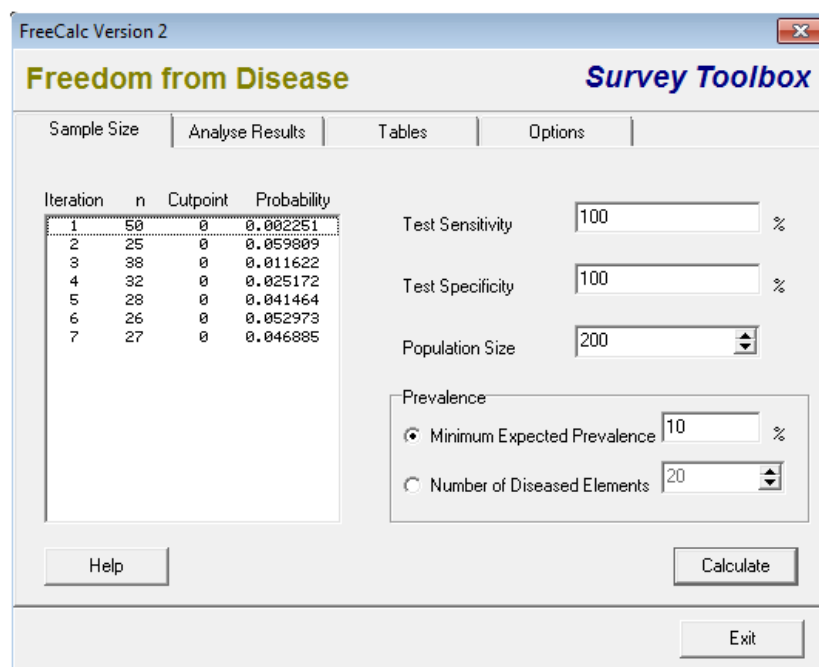
(6) Mentés településen évente a kislétszámú állományokban tartott valamennyi tenyészkac és a kocák **95%-os** megbízhatóság és **2%-os** előfordulási arány figyelembevételével meghatározott számú egyedét egyidejűleg úgy kell megvizsgálni, hogy a településen legalább **95%-os** megbízhatóság és **10%-os** előfordulási arány figyelembevételével meghatározott számú állományában történjen mintavétel.

(7) Mentés megyében évente a településeken található, kislétszámú állományokban tartott sertések **95%-os** megbízhatóság és **10%-os** előfordulási arány figyelembevételével meghatározott számú egyedét kell vizsgálni.

A fenti szabályozás nem szól arról, hogy milyen megbízhatóságú tesztek használhatók a mentesítés során, illetve arról sem szól, ami szintén fontos, hogy a pozitivitás egy vagy több egyed esetén jelenti az állomány pozitivitását. A jogszabályban megadott megbízhatósági szinttel, illetve prevalenciával úgy tudunk számolni mentesség bizonyítására alkalmas mintaelemszámot, hogy mivel nem ismerjük az alkalmazott diagnosztikum hibáját, ezért első lépésben a tesztet tekintjük tökéletesnek. Ezekhez a számításokhoz szükséges még az állomány méretének ismerete is, tegyük fel, hogy az állományunk 200 sertésből áll. A számítások elvégzésére több olyan szoftver is rendelkezésre áll, amelyek ingyenesen felhasználhatók. Itt ugyanarra a feladatra három eszközt mutatunk be, ezek alapján ki-kí eldöntheti, hogy melyik eszköz alkalmazását választja.

FreeCalc 2 Az AusVet által fejlesztett és fenntartott FreeCalc³⁹ szoftver egy asztali alkalmazás, Microsoft Windows operációs rendszerre. Ahogy a 17. ábrán látható be kell állítanunk az alkalmazott teszt szenzitivitását, specifitását, az állomány méretét és a feltételezett prevalenciát. A jogszabályban említett 95%-os megbízhatóságot az Options fül alatt található Type I Error Level (alpha) mezőben állíthatjuk be. Aminek az alapértelmezett értéke 0.05, ami egyenlő 1-0.95-el, vagyis pontosan a jogszabályban írt 95%-os megbízhatóságnak. Gondoljunk arra, hogy így 5% hibát engedünk meg.

³⁹ A program telepítést nem igényel, egyszerűen le kell tölteni egy tömörített állományt erről a linkről: <http://www.ausvet.com.au/resources/FreeCalc2.zip>, majd azt ki kell csomagolni, és már futtatható is a program



17. ábra. A FreeCalc 2 program beállításai a mentesség céljából végzett szerológiai vizsgálathoz szükséges mintaelemszám meghatározásához. A teszt szenzitivitása, specifitása 100%-os, az állomány mérete 200 állat, a feltételezett prevalencia 10%.

A Calculate gomb megnyomása után egy újabb ablak jelenik meg (18. ábra). A program a szükséges mintaszámon kívül annak értelmezését is kiírja, illetve egyéb fontos paramétereket is. Ahogy látjuk az Explanation felirat alatt az eredmény értelmezése az alábbi: Ha a 200-as állományunkból 27 mintát veszünk és ezek közül 0 lesz pozitív, akkor annak a valószínűsége, hogy az állományban a prevalencia 10%-os, 0.0469 vagyis kisebb mint 5% (megfelel a 95%-os megbízhatóságnak).

FreeCalc Sample Size

Survey Toolbox

Sample Size Calculation

Required Sample Size = **27** Cutpoint number of reactors = **0**

Calculated using the Hypergeometric Exact Probability formula.

	Actual	Target
Type I Error:	0.0469	0.05
Type II Error:	0.0000	0.05
Herd-level Sensitivity:	0.9531	0.9500
Herd-level Specificity:	1.0000	0.9500

Explanation

If a random sample of 27 units is taken from a population of 200, and 0 or fewer reactors are found, the probability that the population is diseased at a prevalence of 10.00% is 0.0469.

Exit

18. ábra. A FreeCalc 2 mintaelemszám becslésének eredményei

AusVet honlap Az AusVet honlapján⁴⁰ számos az állatorvosi epidemiológiában használható webes alkalmazás érhető el. Így az előbb bemutatott FreeCalc2 is⁴¹, amit ugyanúgy kell paramétereznünk mint az asztali verziót. Ennél a verziónál nincsen Calculate gomb, a számításokat a Submit gomb megnyomásával tudjuk elvégezni.

⁴⁰ <http://epitools.ausvet.com.au>

⁴¹ <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=FreeCalc2>

Results

Required sample size:	27
Cut-point number of reactors:	0
Type I error:	0.0469
Type II error:	0
Herd-level sensitivity:	0.9531
Herd-level specificity:	1
Interpretation:	If a random sample of 27 units is taken from a population of 200 and 0 or fewer reactors are found, the probability that the population is diseased at a prevalence of 0.1 is 0.0469 .
Method:	Modified hypergeometric exact

19. ábra. A FreeCalc webes verziójának mintaelemszám becslési eredményei

R-ben Az R-környezetben az `epiR` csomag `epi.detectsize()` függvényével számíthatjuk ki a szükséges mintaelemszámot, ahogy az alábbi példa is mutatja.

```
# R
> library(epiR)
Loading required package: survival
Loading required package: splines
Package epiR 0.9-61 is loaded
Type help(epi.about) for summary information

> epi.detectsize(N=200, prev=0.10, se=1.0, sp=1.0, conf.level = 0.95, finite.correction=F)
$performance
  sens spec
1    1    1

$sample.size
[1] 27
```

Látható, hogy ez a program is ugyanazt az eredményt adta, vagyis 27 minta szükséges a mentesség vizsgálatához.

Ha tökéletlen tesztek esetén szükséges mintaelemszámot kell megbecsülnünk, és mivel olyan információ nem áll rendelkezésre, hogy a hazai diagnosztikai intézetek PRRS-minták vizsgálata során milyen szenzitivitású, specificitású tesztek alkalmaznak, csak arra tudunk hagyatkozni, hogy a nemzetközi szakirodalom a PRRS-diagnosztikában milyen hatékonyságú tesztekéről ír. Két, a közelmúltban megjelent közleményben (Drigoa et al., 2014; Gerber et al., 2014) különböző PRRS-diagnosztikumokhoz becsült, mintákra vonatkozó szenzitivitás- és specificitás-értékeket mutat be a 6. és 7. táblázat.

Teszt	Minta	Szenzitivitás	Specificitás
FMIA-Se	szérum	73.3% (12/15)	73.3% (12/15)
HIPRA-OF	nyál	20.0% (3/15)	100% (15/15)
HIPRA-Se	szérum	66.7% (10/15)	93.3% (14/15)
IDEXX-OF	nyál	86.7% (13/15)	100% (15/15)
IDEXX-Se	szérum	100% (15/15)	100% (15/15)
IDEXX-SO	nyál	60.0% (9/15)	93.3% (14/15)

6. táblázat. A PRRS-diagnosztikában alkalmazott néhány teszt pontossága Gerber et al. (2014) vizsgálata alapján

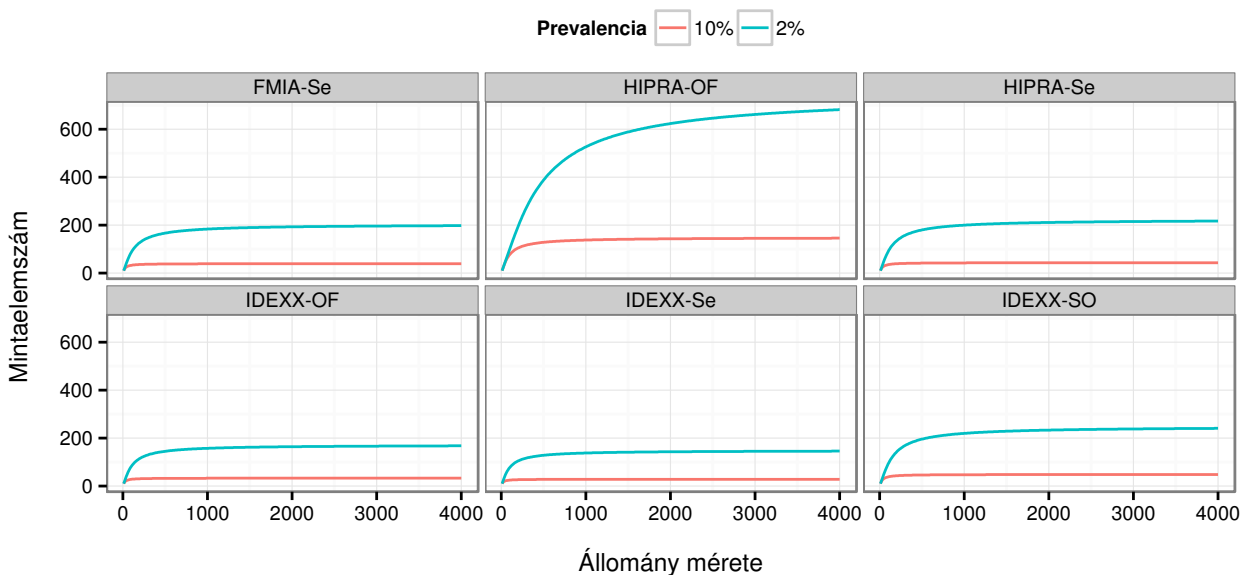
A 20. ábrán látható a mintaelemszám állománymérettől és a prevalenciától való függése, a 6. táblázatban bemutatott tesztek szenzitivitás és specificitás értékét használva a becsléhez.

Fontos látnunk azt, hogy nem tökéletes tesztek alkalmazása esetén csak 100%-nál alacsonyabb valószínűségekkel tudunk számolni,

Mérték	Teszt	Átlag	Medián	95% CI
Szenzitivitás	RT-PCR	0.990	0.991	0.977 - 0.997
	Probe	0.714	0.714	0.657 - 0.766
	SYBR	0.984	0.986	0.956 - 0.998
	ADIAVETTM	0.917	0.918	0.882 - 0.946
Specifitás	RT-PCR	0.962	0.970	0.882 - 0.997
	Probe	0.988	0.991	0.954 - 0.999
	SYBR	0.987	0.991	0.952 - 0.999
	ADIAVETTM	0.750	0.752	0.636 - 0.848

7. táblázat. A PRRS-diagnosztikában alkalmazott néhány, szekvencia alapú teszt pontossága [Drigoa et al. \(2014\)](#) Bayes-i becslése alapján, a 95% CI credible intervallt jelent

illetve a kapott eredmények is csak bizonyos 100%-nál alacsonyabb valószínűséggel igazak. Így a mintaméret megfelelő tervezése ellenére is lehet, hogy a laboratóriumi eredmények negatívak időnként, annak ellenére, hogy az állomány valójában fertőzött. Ha a mintákból egyetlen sem lesz pozitív, akkor annak az értelmezése eltér attól, mintha az állomány összes egyedét tesztelve negatív eredményt kapnánk.



Prevalencia becsléséhez

A fertőzés detektálására és a prevalencia-becslésre használhatjuk ugyanazokat a mintákat, feltéve, hogy a mintavételezés valóban véletlen-

20. ábra. A 6. táblázatban bemutatott szenzitivitás- és specifitás-értékek alapján becsült mentesség vizsgálatára alkalmas mintaelemszámok tesztenként és feltételezett prevalenciánként

szerű volt. Prevalenciát számíthatunk bármilyen véletlen mintából, azonban annak a megbízhatósága és pontossága nagyban függ a minta méretétől. Ahogy korábban már láttuk, a nagyobb mintaelemszám pontosabb becslést ad.

Van olyan megközelítés, hogy úgy szeretnénk prevalenciát becsülni, hogy van egy sejtésünk, elképzelésünk arra vonatkozóan, hogy mekkora lehet a prevalencia az állományban és ennek vizsgálatához szeretnénk meghatározni a szükséges mintaelemszámot. A számításhoz egyszerűen elérhető szoftverek ezen kívül bemeneti értéként igénylik az állomány méretét, azt, hogy milyen megbízhatóságot várunk el, illetve mekkora hibát engedünk meg az elképzelt prevalenciánkhöz viszonyítva. A megbízhatóság szokás szerint 95%-os szokott lenni. A megengedett hibát pedig úgy kell érteni, hogy az elképzelt prevalenciától hány százalékos (abszolút értékben) eltérést tartalmazzon a 95%-os konfidencia-intervallum. Ha azt mondjuk, hogy az elképzelt prevalencia 10%-a az elfogadható mérték, akkor azt úgy kell érteni, hogy a prevalenciától kisebb és nagyobb irányban 10%, vagyis a prevalenciaérték körül 20%. Minél kisebb hibát engedünk meg, annál nagyobb mintaelemszámot igényel a vizsgálat.

Példa Tegyük fel, hogy van egy 200-as állományunk és a legutóbbi vizsgálatok alapján úgy tudjuk, hogy 15%-os az adott fertőzőtség prevalenciája. Olyan mintaszámot szeretnénk meghatározni, ami 95%-os biztonsággal, 10%-os hibával (azaz $\pm 1.5\%$ -pontos eltéréssel) teszi lehetővé, hogy megbecsüljük a prevalenciát.

WinEpiscope A WinEpiscope⁴² program számos állatorvosi epidemiológiában gyakran felmerülő számításhoz nyújt segítséget. A példánk számításához a Samples menü Estimate Percentage elemet kell kiválasztanunk a 21. ábrán mutatott modul megnyitásához. Ahogy az ábrán látjuk, a vizsgálathoz 40 állatból kell mintát vennünk.

⁴² http://www.wageningenur.nl/upload_mm/5/6/1/6d672a10-65f1-47cc-bb3c-e18b63439374_WEPI2UK.zip

AusVet Ugyanezt a mintaelemszám-becslést elvégezhetjük az AusVet honlapján⁴³ is.

⁴³ <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=1Proportion>

Időnként előfordul, hogy a mintaelemszámot korrekt módon, *a priori* meghatározzák, de egyetlen pozitív eredményt sem kapnak a tökéletes teszttel a véletlen mintavételezés után. Milyen következtetés vonható le ebből?⁴⁴ Ha nincsen pozitív eredményű teszt, akkor a 95%-os konfidencia-intervallum felső határa kb. $3/n$, ahol az n a mintaelemszám. Így ha 30 tesztelt sertésből egy sem volt pozitív, akkor a 95%-os konfidencia-intervallum felső határa $3/30 = 10\%$. Habár az állatorvos először azt gondolja, hogy a prevalencia 0%-os, vagyis a telep nem fertőzött, azonban sokkal helyesebb az az értelmezés, hogy

⁴⁴ Gardner (2012)

WinEpiscope 2.0
File Tests Samples Analysis Models Windows Help

Sample Size: Estimate Percentage #1

Sample Size | Absolute Error

Input of DATA:

Population Size: 200
 Expected prevalence (%): 15
 Accepted error (%): 10
 Level of Confidence (%): 95 %

RESULTS:

Sampling fraction (%): 19.672
 Sample size: n: 48.98
 Adjusted sample size: n(a): 39.34

Use value of n(a) = 40

Calculate Close

% Expected Prevalence	% Level of Confidence				
	90	95	97.5	99	99.5
0	1	1	1	1	1
10	22	30	37	46	53
20	36	48	58	70	78
30	45	58	70	83	91
40	50	64	76	89	98
50	51	65	78	91	100
60	50	64	76	89	98
70	45	58	70	83	91
80	36	48	58	70	78
90	22	30	37	46	53
100	1	1	1	1	1

a 95%-os megbízhatósággal a telep prevalenciája $\leq 10\%$. Ahogy az összefüggésből látható, minél nagyobb mintából kapunk teljesen negatív eredményt, annál kisebb lesz a 95% CI felső határa.

A negatív eredmények értelmezése nagyon fontos az egészségügyi státusszal kapcsolatos minősítések során. Ha egy állomány összes egyedét megvizsgálták egy 100%-os szenzitivitású teszttel és nem találtak pozitív eredményű sertést – és egyedül teszteredményekre alapozottan fogalmazunk meg minősítést –, csak akkor lehet igazolni, hogy az állomány mentes a kórokozótól. A gyakorlatban, a minősítések nem csak tesztekre alapozottan születnek, hanem komplex módon az állomány állategészségügyi előéletének, ismételt mintavételekből származó teszteredményeknek, illetve a környezet járványügyi helyzetének figyelembe vételével. A környezet járványügyi helyzete azért is fontos, mivel rövidebb-hosszabb távolságra fertőző koncentrációban terjedhetnek különféle kórokozók a levegő útján.

Nem tökéletes tesztek A prevalencia becsléséhez szükséges mintaméret meghatározásáról eddig úgy beszéltünk, mintha a tesztek 100%-os szenzitivitású és specifikitásúak lennének. Sajnos a WinEpiscope nem teszi lehetővé, hogy nem tökéletes tesztek esetén is számíthassunk mintaelemszámot. Azonban a szabadon elérhető alkalmazások közül a AusVet honlapon elérhető egy, amit a valódi prevalencia becs-

21. ábra. Prevalencia becsléséhez szükséges mintaelemszám meghatározása a WinEpiscope szoftverrel

lésére használhatunk.⁴⁵ A 22. ábrán látható, hogy ha nem tökéletes tesztet használunk az előző példában, hanem 90%-os szenzitivitású és specifitású diagnosztikumot, akkor az előző 40 helyett 68 mintára van szükségünk a prevalencia becslésére.

⁴⁵ <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=PrevalenceSS>

Sample size to estimate true prevalence

Analysed: Wed Jan 28, 2015 @ 21:20

Inputs

Assumed true prevalence	0.15
Sensitivity	0.9
Specificity	0.9
Population size	200
Confidence	0.95
Desired precision	0.1

Results

Sample size required

	Sample size
Large population	103
Population = 200	68

22. ábra. A valódi prevalencia vizsgálatához szükséges mintaelemszám-becslés eredménye az AusVet honlapon

Két csoport prevalencia-különbségének detektálása

Egyes vizsgálatokban az állatorvos azt szeretné tudni, hogy a sertések egyik csoportjában magasabb-e a prevalencia, mint egy másik csoportban. A csoportosító tényező lehet az életkor, a szaporodásbiológiai állapot (vemhes – nem vemhes, abortált – nem abortált), termelési rendszer vagy tartástechnológia, vagy bármi egyéb összehasonlítást lehetővé tevő tényező. Ha ennek a diagnosztikai megközelítésnek alkalmazása során szignifikáns összefüggést találnak a kórokozó és valamely kimenet (klinikai betegség, szaporodási probléma vagy a lesóványodott sertések aránya) között, akkor ez az ismeret új bizonyítékokkal szolgálhat a kórokozó szerepének tisztázásában az adott kóros folyamatban.

Amikor a mintaküldés elsődleges célja, hogy prevalenciákat hasonlítsanak össze, akkor az egyes csoportokból veendő minta nagysága

az elvárható megbízhatósági szinttől és a csoportokon belüli prevalenciák legvalószínűbb szintjétől függnének. Ahogy a csoportokon belüli százalékok közti különbség csökken, úgy növekszik a kimutatásához szükséges mintaelemszám (8. táblázat).

A kitettek prevalenciája	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
10	93									
20	44	219								
30	27	71	313							
40	19	38	91	376						
50	14	24	45	103	407					
60	11	17	27	48	107	407				
70	9	12	18	28	48	103	376			
80	7	9	13	18	27	45	91	313		
90	5	7	9	12	17	24	38	71	219	
100	4	5	7	9	11	14	19	27	44	93

Fontos megjegyezni, hogy a kitett csoportban magasabb prevalenciát feltételezünk, mint a nem kitett csoportban. A mintaelemszámok feltételezik, hogy a csoportok függetlenek és a mintavétel véletlen. A táblában látható számok a csoportonként szükséges mintaelemszámot jelentik.

Például, ha az a célunk, hogy 95%-os megbízhatósággal, 80%-os erővel meghatározzassuk egy 40%-os és egy 10%-os prevalenciájú csoport különbségét, akkor csoportonként 38 állatból kell mintát vennünk, ha ugyanezt az összehasonlítást egy 40%-os és 20%-os prevalenciájú csoport között szeretnénk elvégezni, akkor a szükséges mintaelemszám csoportonként 91 sertés. Ezekből a számításokból látható, hogy az alacsony csoportonkénti mintaelemszámok (5-10 egyed csoportonként) túl kicsik ahhoz, hogy az összehasonlításunk elfogadható megbízhatóságú legyen.

Fontos megjegyezni, hogy a 8. táblázatban bemutatott mintaméret csak tájékoztató jellegűek, mivel konkrét esetekhez inkább ajánlható a táblázatok helyet erre a célra fejlesztett szoftverek használata. A már említett WinEpiscope asztali alkalmazás és az AusVet honlapon található webes alkalmazások használhatók.⁴⁶

8. táblázat. Két csoportbeli fertőzés/betegség prevalenciája közti különbség kimutatásához szükséges mintaelemszámok. Az egyik csoportban fennáll egy kockázati tényező, a másikban nem. A mintaelemszámok 95%-os konfidencia-intervallumra és 80%-os erőre vonatkoznak (Gardner, 2012)

⁴⁶ <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=2Proportions>

Összefüggések vizsgálata

Amikor valamely az egészséggel kapcsolatos eseményt feltételezhetően befolyásoló tényezők hatását vizsgáljuk, akkor ezt tehetjük intervenciós és megfigyeléses megközelítéssel. Itt csak a megfigyeléses vizsgálatokról írunk.

Megfigyeléses vizsgálatok

⁴⁷ Az epidemiológiai kutatásokat a populáció szintjén végezzük, jelentősen is az bármilyen egységet (állatok, telepek, régiók, országok). Alapvetően két oka van annak, hogy az epidemiológus a populáció szintjén vizsgálatokat végez (leginkább abból vett mintával).

Az első ok az, hogy kvantifikálni szeretnénk az állomány jellemzőit, pl. a betegség prevalenciáját. Ezt a típusú kutatást leíró kutatásnak nevezzük és gyakran felmérések által végezzük (p. vérminták).

A második ok az, hogy szeretnénk feltárni a betegség és valamely feltételezett oki tényezőnek való kitettség közötti összefüggést. Ekkor a kutatás célja egy hipotézis vizsgálata. Ezeket a vizsgálatokat analitikus kutatásnak nevezzük.

Mindkét típus esetén megfigyeléses vizsgálatokról van szó, mivel a kutató eseményeket figyel meg, anélkül, hogy beavatkozna, kísérletet végezne. Mivel nem avatkozik be, a megfigyeléses epidemiológia különbözik a kísérletes epidemiológiától, amikor is az epidemiológus éppen egy bizonyos beavatkozás hatására kíváncsi.

Mivel az analitikus megközelítés fő célja kapcsolatok tesztelése a betegség és valamely feltételezett kóroknak való kitettség között az adott populációban, a kapcsolatok mértékei, a kitettségnek köszönhető kockázat abszolút vagy relatív változása központi momentumok. Általánosságban a kockázatot mint a hazard, a rossz következmények, a veszteség valószínűségét definiáljuk.

Bármilyen is legyen a megfigyeléses vizsgálatok típusa, a vizsgált állomány általában túl nagy ahhoz, hogy minden egységét megfigyelhessük. Ezenfelül, a kapcsolatra vonatkozó becsléseket gyakran csak egy elfogadható mértékű pontossággal nyerjük a populációból úgy, hogy a teljes populációméretnél kisebb számú egyedet válogatunk ki.



23. ábra. Az ismeretek forrásainak megalapozottsági hierarchiája az EBM szerint

⁴⁷ Noordhuizen et al. (2001)

Így az egységek mintáit figyeljük meg.

Három alapvető típusú mintavételi protokollt használnak a megfigyeléses analitikus kutatásokban, ami így három fő vizsgálati elrendezést jelent:

1. Keresztmetszeti:⁴⁸ amely során az egységek (egyedek, telepek) közül a mintákat úgy vesszük, hogy nem vesszük előzetesen figyelembe, hogy milyen egészségi, illetve kitettségi státuszúak ⁴⁸ cross-sectional
2. Eset-kontrollos:⁴⁹ amikor az egységeket az egészségi állapotuk szerint válogatjuk be a vizsgálatba ⁴⁹ case-control
3. Kohorsz:⁵⁰ az egységeket a kitettségi állapotuk szerint válogatjuk be a vizsgálatba ⁵⁰ cohort

Az alábbi 2×2 -es táblázatra hivatkozunk a továbbiakban a három típus bemutatása során:

		Beteg		
		+	-	
Tényező	+	A	B	A+B
	-	C	D	C+D
		A+C	B+D	N

A táblázatot három módon lehet létrehozni, a vizsgálati elrendezésnek megfelelően:

- véletlenszerűen kiválasztunk N számú egységet attól függetlenül, hogy milyen egészségi vagy kitettségi státuszba tartoznak (keresztmetszeti)
- az egészségi státusznak megfelelően válogatunk ki $A + C$ beteg, illetve $B + D$ egészséges egységet (eset-kontrollos)
- a kitettségnek megfelelően választunk be a vizsgálatba egységeket, $A + B$ kitett és $C + D$ nem kitett (kohorsz)

A következőkben az alábbi adatokat használjuk a példákban:

	Beteg	Egészséges	Összesen
Kitett	600	400	1000
Nem kitett	400	1600	2000
Összesen	1000	2000	3000

Vagyis a populáció 3000 állatból áll, amelyekből 1000 kitett. Az 1000 kitett állatból 600 beteg X betegségben, 400 pedig egészséges. A nem kitett 2000 állatból 400 beteg, 1600 pedig egészséges.

Keresztmetszeti vizsgálat

A keresztmetszeti vizsgálatokban az egyedeket mind a betegség meglétével, mind pedig a kitettség fennállásának szempontjából teszteljük, egyszerre. A keresztmetszeti vizsgálatok egy pillanatfelvételt jelentenek, egy meghatározott pillanat állapotát leírandó.

Ebben az esetben mint asszociációs mérték használhatjuk a prevalencia-hányados (PR), ami a kitettek közötti betegek részarányának, illetve a nem kitettek közti betegek részarányának hányadosa:

$$PR = \frac{A}{A+B} \bigg/ \frac{C}{C+D}$$

Ha a prevalencia-hányados 1-el egyenlő, akkor nincsen kapcsolat, ha 1-nél nagyobb, akkor a kitettség lehet kockázati tényező, ha 1-nél kisebb, akkor a kitettség lehet preventív tényező.

Ha egy keresztmetszeti vizsgálatot végzünk az előző állományban úgy, hogy 300 mintát veszünk, akkor a mintát leíró 2×2 -es táblánk így néz ki:

	Beteg	Egészséges	Összesen
Kitett	60	40	100
Nem kitett	40	160	200
Összesen	100	200	300

Ekkor a prevalencia-hányados $(60/100)/(40/200) = 3.0$. Ami azt jelzi, hogy a prevalencia a kitett állatok között háromszor akkora, mint a nem kitettek között. A számítást WinEpiscope használatával a 24. ábra mutatja be.

A keresztmetszeti vizsgálatok kevésbé alkalmasak arra, hogy a betegség és változékony vagy múltó kórokként lehetséges tényezők kapcsolatát vizsgáljuk, mert az aktuális kitettségi információ túl friss lehet ahhoz, hogy etiológiai jelentősége lehessen. Olyan kitettségek esetén, amelyek konstansnak tekinthetők az egész élet során (vércsoport, ivar, fajta, esetenként a tartási körülmények) azonban hasznos lehet. Ugyanakkor okságra vonatkozó következtetések nem vonhatók le belőle (kivételt jelentenek azok a faktorok, amelyek változatlanok). Másik hátránya ennek az elrendezésnek, hogy a nagyon ritka vagy gyorsan gyógyuló (rövid ideig észlelhető) betegségek esetén kevés lesz az esetszám, alacsony a prevalencia.

Eset-kontrollos vizsgálatok

Az eset-kontrollos vizsgálatok során tervezetten, beteg és nem beteg állatok közül vesszük a mintát.

Win Episc 2.0
File Tests Samples Analysis Models Windows Help

Analysis of Cross-Sectional study #2

Input of DATA:

Observed frequencies:

	Exposed		Total
	Yes	No	
Diseased	60	40	100
Healthy	40	160	200
Total	100	200	300

Level of Confidence: 95 %

RESULTS:

Expected frequencies:

	Exposed	
	Yes	No
Diseased	33.33	66.67
Healthy	66.67	133.33

Attributable Risk: 0.400
Attributable propor. among exposed: 0.667
Attributable proportion: 0.400

Confidence Limits

	Logarithmic approx.		χ ² Approximation	
	Lower Lim.	Upper Lim.	Lower Lim.	Upper Lim.
Odds Ratio (OR):	3.534	10.190	3.611	9.969
Prevalence Ratio (PR):	2.178	4.132	2.197	4.096

Bias: 3.000

Limits are valid.

24. ábra. A keresztmetszeti vizsgálat elemzése a WinEpisc-ope programmal. A bemutatott felület az Analysis menüből a Cross-Sectional menüpontra kattintva hívhatjuk meg.

Annak mérésére, hogy a kitettség vagy a nem kitettség gyakoribb-e a beteg csoportban, mint a kontrollban, a (kitettség) esélyhányadost (OR), mint asszociációs mértéket használjuk:

$$OR = \frac{A}{C} \bigg/ \frac{B}{D}$$

Az esélyhányadost értékét a prevalencia-hányadoshoz hasonlóan értelmezzük.

Ha egy eset-kontrollos vizsgálatot végzünk a példapopulációban, úgy hogy mindkettő egészségi kategóriából 150-150 egyedet választunk ki a vizsgálatunkhoz, akkor az alábbi táblát kapjuk:

	Beteg	Egészséges
Kitett	90	30
Nem kitett	60	120
Összesen	150	150

A relatív gyakoriság ugyanakkora a mintában, mint a teljes populációt leíró táblázatban. Az $OR = (90/60)/(30/120) = 6.0$. A számítást WinEpisc-ope használatával a 25. ábra mutatja be. Ez azt jelenti, hogy a kitettek között hatszor nagyobb az esélye a betegségnek, mint a kontroll csoportban.

Az eset-kontrollos vizsgálatokban nem becsülhető a populáció prevalenciája, mivel az eset-kontrollok aránya a teljes populációban általában nem egyezik meg a mintába bevettekével. Mivel a mintavételezés

Win Episcpe 2.0
File Tests Samples Analysis Models Windows Help

Analysis of Case-Control #3

Input of DATA:

Observed frequencies:

	Exposed		Total
	Yes	No	
Case	90	60	150
Control	30	120	150
Total	120	180	300

Level of Confidence: ☒ 90 % ☒ 95 % ☐ 97.5 % ☐ 99 % ☐ 99.5 %

RESULTS:

Expected frequencies:

	Exposed	
	Yes	No
Case	60.00	90.00
Control	60.00	90.00

Confidence Limits of Odds Ratio

	Lower Lim.	Upper Lim.
Logarithmic approx.	3.580	10.060
χ^2 Approximation	3.648	9.867

Odds Ratio (OR): 6.000
 Attributable propor. among exposed: 0.833
 Attributable proportion: 0.500

Limits are valid.

25. ábra. Az eset-kontrollos vizsgálat elemzése a WinEpiscpe programmal. A bemutatott felület az Analysis menüből a Case-Control menüpontra kattintva hívhatjuk meg.

az egészségi státuszon alapszik, alkalmas alacsony prevalenciájú és rövid ideig fennálló betegségek vizsgálatára is. Ha az esetek és a kontrollok ismertek, a kitettségi státuszt retrospektíven lehet felvenni. A kérdés itt az, hogy a feltételezett kockázati tényező növeli-e az esetek gyakoriságát a kontrollhoz képest. Mivel a tényezőnek való kitettség retrospektíven összegyűjtött információ, ezért abban lehet torzítás, főleg, ha pusztán az emberi emlékezetből származik az információ.

Az eset-kontrollos és a keresztmetszeti vizsgálatok különösen jók olyan vizsgálatokban, amikor a lehetséges kockázati tényezők azonosítása a cél. Ezek megerősítését azután kohorsz-vizsgálatok során nyerhetjük, amikor csak egészséges egyedekből indulunk ki.

Kohorsz-vizsgálatok

Az epidemiológiában a „kohorsz” kifejezés egyedek csoportját jelenti, amely csoportok vagy rendelkeznek vagy nem azzal a tényezővel, amit a betegség kialakulása szempontjából vizsgálunk. A kitett csoport elemeit azután hosszabb-rövidebb ideig követjük, és figyeljük az egészségi állapotban bekövetkező változást. A referenciacsoportban amelyek nem rendelkeznek a vizsgált tényezővel, de minden egyéb tulajdonságukban azonosak, hasonló módon követjük az egészségi állapot változását. Ez a vizsgálati típus kronológiai sort követ: előbb kitettség, majd egészségbeli változás.

Kétféle kohorsz-vizsgálat különböztethető meg: rektospektív és prospektív. A rektospektív kohorsz vizsgálatokban az egyedeket a múlt-

beli kitettségük alapján sorolják kohorszokba. A betegség megjelenése szintén történhetett a múltban, vagy a jelenben/jövőben. A prospektív vizsgálatokban a kohorszba sorolás a jelenlegi kitettség alapján történik, majd megfigyeljük a betegség kialakulását mindkét kohorszban.

A populációbeli kitettség gyakoriságára nem lehet becslést mondani a kohorsz-vizsgálatok alapján. A kockázatban bekövetkező relatív változás becslésére a kumulatív incidencia-hányadost (CIR) használjuk: az incidencia (a vizsgálat során előfordult új esetek száma) osztva a kitett állatok vizsgálateleji létszámával. A CIR szinonímái a kockázati hányados vagy a relatív kockázat (RR), habár az utóbbit néha mint a minden típusú asszociáció relatív mértékének indikátoraként használják.

$$CIR = \frac{A}{A+B} \bigg/ \frac{C}{C+D}$$

A CIR értékének értelmezése hasonló a PR és az OR-éhez. A betegség esélyhányadost szintén számolhatjuk:

$$OR = \frac{A}{B} \bigg/ \frac{C}{D}$$

Ha a példapopulációból létrehozunk két 150-150 állatból álló kohorszt, akkor a táblázatunk:

	Beteg	Egészséges	Összesen
Kitett	90	60	150
Nem kitett	30	120	150

A $CIR = (90/150)/(30/150) = 3.0$, az $OR = (90/60)/(30/120) = 6.0$. A számítást WinEpiscope használatával a 26. ábra mutatja be.

Kohorsz-vizsgálatok során az egyedi veszélyeztetettségű időt is figyelembe lehet venni. Ekkor az esetszámot és a megbetegedésig eltelt időegységet kohorszonként megszámloljuk, majd kiszámolhatjuk az incidenciaráta-hányadost (IRR):

$$IRR = \frac{A}{T_1} \bigg/ \frac{C}{T_0}$$

, ahol A és C az esetszámok a kitett és nem kitett kohorszokban. T_1 és T_2 pedig a csoportonkénti összesített veszélyeztetettségű idő. Az IRR alkalmazása akkor ajánlható, ha a populáció dinamikusan változik, vagyis vannak állatok, amelyek kilépnek, mielőtt befejeződik a vizsgálat, mások meg újként lépnek be.

	Kitett		Összesen
	+	-	
Esetszám	50	25	75
Veszélyeztetett idő	500	400	900

WinEpiscope 2.0
File Tests Samples Analysis Models Windows Help

Analysis of Cohort (Cumulative Incidence) #5

Input of DATA:

Observed frequencies:

	Exposed		Total
	Yes	No	
Diseased	90	30	120
Healthy	60	120	180
Total	150	150	300

Level of Confidence: 95 %

RESULTS:

Expected frequencies:

	Exposed	
	Yes	No
Diseased	60.00	60.00
Healthy	90.00	90.00

Attributable Risk: 0.400
Attributable propor. among exposed: 0.667
Attributable proportion: 0.500

Confidence Limits

	Logarithmic approx.		χ^2 Approximation	
	Lower Lim.	Upper Lim.	Lower Lim.	Upper Lim.
Odds Ratio (OR):	3.580	10.060	3.648	9.867
Relative Risk (RR):	2.123	4.239	2.211	4.070

Bias: 3.000

Limits are valid.

26. ábra. A kohorsz vizsgálat elemzése CIR számításával, a WinEpiscope programmal. A bemutatott felület az Analysis menüből a Cohort (Cum. Incidence) menüpontra kattintva hívhatjuk meg.

A fenti táblázat alapján az $IRR = (50/500)/(25/400) = 1.6$. A számítást WinEpiscope használatával a 27. ábra mutatja be.

Hatásmértékek

A relatív asszociációs mértékeken (OR, CIR, PR) kívül abszolút hatásmértékek is számolhatók. A hatás mértéke azt jelzi, hogy milyen mértékű eseményt lehet megelőzni, ha a kockázati tényezőt semlegesítjük, kiiktatjuk, megszüntetjük.

Pl. egy kohorsz-vizsgálatban X-betegségnek való kitettség hatásának eredménye:

	X-betegség	
	+	-
Kitett	15	45
Nem kitett	8	72

Ebből a $CIR = (15/60)/(8/80) = 2.5$, az $OR = (15/45)/(8/72) = 3.0$.

A hatás egy egyszerű mértéke a felróható kockázat⁵¹ (AR). Mivel a betegség kialakulhat a nem kitett csoportban is, a kitettségnek csak a kitett csoportban kialakult betegségek róható fel. Úgy számoljuk, hogy a kitett csoportban tapasztalt kockázatból kivonjuk a nem kitett csoportbeli kockázatot. Így ez nem számolható eset-kontroll vizsgálatban. Alternatív elnevezése a kockázat-különbség. A példából kiszámolva $AR = 15/60 - 8/80 = 0.15$, vagyis a kitett csoportban a

⁵¹ attributable risk

WinEpiscope 2.0
File Tests Samples Analysis Models Windows Help

Analysis of Cohort (Incidence Rate) #6

Input of DATA: Level of Confidence 95 %

Observed frequencies:

	Exposed		Total
	Yes	No	
Diseased animals	50	25	75
Time-at-risk	500	400	900

Calculate Close

RESULTS:

Relative Risk (RR): 1.600

Attributable Risk: 0.037

Attributable propor. among exposed: 0.375

Attributable proportion: 0.250

Limits are valid.

Confidence Limits

	Lower lim.	Upper lim.	
Logarithmic approx.	0.990	2.586	Var (ln(RR)): 0.470
χ^2 Approximation	0.994	2.575	χ^2 1.936

27. ábra. A kohorsz vizsgálat elemzése CIR számításával, a WinEpiscope programmal. A bemutatott felület az Analysis menüből a Cohort (Incidence Rate) menüpontra kattintva hívhatjuk meg.

kockázat kizárólag a kitettségnek tulajdoníthatóan 0.15.

További hatásmérték a populációs felróható kockázat (PAR).⁵² Ezt úgy számoljuk, hogy a populációbeli incidenciából kivonjuk a nem kitett csoportbeli incidenciát. Ezt csak akkor tudjuk kiszámolni, ha tudjuk a populáción belüli incidenciát is. Csak olyan kohorsz-vizsgálatokban lehet kiszámolni, ahol a kitett és nem kitett csoportok mintabeli aránya megegyezik a populációbeli arányukkal. Így ha a példánkban látható kitett/nem kitett arány ugyanaz, mint a populációban a kitettek/nem kitettek aránya, akkor a $PAR = (23/140) - (8/10) = 0.064$. Ezt azt jelenti, hogy a populáción belüli incidenciának a kockázati tényezővel való kapcsoltsága 0.064. Keresztmetszeti vizsgálatokban a PAR becsülhető a prevalencia alapján.

A felróható hányad (AF, etiológiai hányad, felróható részarány)⁵³ az AR és a kitett csoportbeli kockázat hányadosa. A példánk alapján $= 0.15/(15/60) = 0.60$. Ez azt fejezi ki, hogy a betegség esetek milyen arányban lennének csökkenthetők, ha a kockázati tényezőt kiiktatnánk, nem lenne jelen. Máshogy megfogalmazva: hány eset lenne ha nem hatna a kockázati tényező. A betegek aránya a nem kitett csoportban $8/80 = 0.10$, ha ugyanezt az arányt feltételezzük a kitett csoportban, akkor $0.10 * 60 = 6$ eset lenne várható. Azonban 15 esetünk van, vagyis 9-el több, mint várnánk, ha nem lenne kapcsolat a betegség és a kockázati tényező között. Vagyis 9 egyed lenne megvédhető, ha a kitettséget megszüntetnénk, ami egyenlő az előző számítási eredménnyel $9/15 = 0.60$, a 60%-a az összes kitett között előfordult esetnek. Egyszerűbben leírva $(CIR - 1)/CIR = (2.5 - 1)/2.5 = 0.60$. Az AF becsülhető az OR alapján: $(OR - 1)/OR = (3 - 1)/3 = 0.67$.

⁵² felróható kockázat

⁵³ felróható hányad

Az AF-hez rokon hatásmérték a populációs felróható hányad (PAF), ami az összes megelőzhető esetek részarányát jelenti, ha nem lenne jelen a kockázati tényező. Ezt úgy számoljuk, hogy a többletesetszámot elosztjuk az összes eset számával, $9/23 = 0.39$, vagyis 39%. A példánk-ból ez ugyanaz, mintha az AF-et megszoroznánk a kitettek eseteinek részarányával az összes esethez viszonyítva: $0.60 \cdot 15/23 = 0.39$.

Az AF és a PAF lehet negatív is, amennyiben a CIR (vagy OR) kisebb, mint 1. Ekkor az AF számítása 1-CIR vagy 1-OR. Tegyük fel, hogy egy vakcinázási vizsgálatban az $OR=0.6$. Ekkor az $AF = 1 - 0.6 = 0.4$, az a részarány, amivel a lehetséges esetszám csökkenthető a vakcinázás segítségével az összes esetszámmal összehasonlítva, ha nem vakcináztunk volna. Mondhatjuk azt is, hogy a nem vakcinázás OR-je $1/0.6 = 1.67$, ami alapján $AF = (1.67 - 1)/1.67 = 0.40$, vagyis a nem vakcinázott csoport eseteinek 40%-a csökkenthető lenne a vakcinázással.

Az epidemiológiai paraméterek számítása és interpretációja a példából kiindulva:

$$CIR = \frac{15/60}{8/80} = 2.5$$

Vagyis a betegség incidenciája a kitett csoportban 2.5-ször nagyobb, mint a nem kitett csoportban, vagy másképp fogalmazva: a kitettség 2.5-szörösére növeli a betegség kialakulásának kockázatát, a nem kitettekhez viszonyítva.

$$OR = \frac{15/45}{8/72} = 3.0$$

A kitett állatok között a betegség esélye 3-szorosa a nem kitettek esélyének. (NB: 1: eset-kontrollos vizsgálatban az értelmezése: a kitettség esélye az esetcsoportban és kontrollcsoporthoz viszonyítva; 2: kereszt-metszeti vizsgálatban egyaránt lehet a betegség illetve a kitettség esélyeként értelmezni, ha a prevalenciára alapozzuk, akkor nevezhetjük prevalencia-esélyhányadosnak is).

$$AR = \frac{15}{60} - \frac{8}{80} = 0.15$$

A kitett csoportban 0.15 (15/100) incidencia köthető a kitettséghez.

$$AF = \frac{2.5 - 1}{2.5} = 0.60$$

A kitett csoportbeli esetek 60%-a köthető a kitettséghez.

$$PAF = \frac{2.5 - 1}{2.5} \times \frac{15}{15 + 8} = 0.391$$

A populáció összes eseteinek 39.1%-a köthető a kitettséghez.

$$PAR = \frac{23}{140} - \frac{8}{80} = 0.064$$

A teljes populációban 0.064 incidencia (64/1000) kötődik a kitettséghez. Ez csak akkor számítható ki, ha a populációs incidencia ismert. Keresztmetszeti vizsgálatokban a prevalencia alapján is lehet számolni.

Bizonytalanság

Bármely statisztikai becslésről legyen is szó, önmagában általában nem elegendő a becsült érték, mivel nem ad információt arra vonatkozóan, hogy mennyire pontos, megbízható. Itt (a téma kimerítő tárgyalása helyett) nagyon röviden, két fogalommal foglalkozunk, amelyek gyakran előfordulnak közleményekben, de akár termékismertetőkből is.

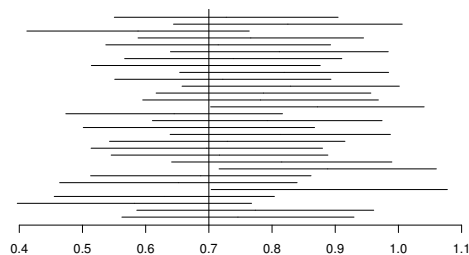
Az egyik ilyen fogalom a p -érték, ami az esélyhányadosra vonatkozóan a következőképpen értelmezendő: a hipotézis tesztek során a kiindulási elképzelésünk (H_0) az, hogy a két csoport nem különbözik, megegyezik. Az OR esetén ez azt jelenti, hogy az értéke 1. A p -érték itt azt jelöli, hogy mekkora annak a valószínűsége, hogy ha a valóságban a $OR = 1$, akkor legalább akkora OR értékünk lesz, mint amit a számításaink alapján kaptunk.

Tegyük fel, hogy egy vakcinázott és egy nem vakcinázott csoportban megfigyeltük, hogy mekkora a betegség kialakulásának az esélye, illetve ezek hányadosa. A vakcinázottak és nem vakcinázottak összehasonlítása azt mutatja, hogy $OR = 0.69$ és a hozzátartozó p -érték 0.001 – abban az esetben, ha a H_0 igaz. Vagyis 1 az 1000-ból annak a valószínűsége, hogy ekkora OR-értéket kapunk úgy, hogy a H_0 valóban igaz. Az általánosan elfogadott határérték (α) a tesztek során a 0.05, az itt kapott $p = 0.001$ ennél kisebb, így elvethetjük az eredeti elképzelésünket (H_0), vagyis, hogy a két csoportban az esélyek a megbetegedésre megegyeznek. Ha mondjuk a p -értékünk nem 0.001, hanem pl. $p = 0.77$, ami sokkal nagyobb, mint 0.05, akkor az eredeti elképzelésünket a csoportok megegyezőségére vonatkozóan nem vehetjük el statisztikai alapon. Vagyis azt mondjuk, hogy a két csoport nem különbözik szignifikánsan ($p < 0.05$).

A közleményekben legtöbb esetben feltűntetik a 95%-os konfidencia-intervallumot (95% CI) is. A konfidencia-intervallum a p -értékhez hasonlóan a becslésünk bizonytalanságának (megbízhatóságának) számszerűsítését segíti. Minél szélesebb az intervallum, annál pontatlanabb a becslésünk, annál nagyobb bizonytalansággal bír.

Az esélyhányadosra vonatkozóan számított konfidencia-intervallumok esetén, ha a tartomány tartalmazza az 1-et, akkor az egyben azt is jelenti, hogy az adott α határérték mellett az eredmény nem szignifikánsan különbözik az 1 értéktől, vagyis a csoportok nem különböznek az esélyek tekintetében.

Itt érdemes megjegyezni, hogy a 95%-os CI-hez 5%-os α tartozik, ha az $\alpha = 0.01$, akkor 99%-os konfidencia-intervallumot használunk.



28. ábra. A 95%-os konfidencia-intervallum szemléltetése

Azaz a konfidencia-intervallum szélessége $1 - \alpha$.

De mi is a 95%-os konfidencia-intervallum? Általában – hibásan – úgy értelmezik, hogy az a tartomány, amely 95%-os valószínűséggel tartalmazza a paramétert, amit becsülni kívánunk (pl. OR).⁵⁴ Valójában az adott intervallumot a mintából becsüljük, vagyis függ attól. Ha ugyanaból a populációból másik mintát veszünk, a tartomány eltérő lesz. Ha ezt megismételjük 100-szor, akkor 95 esetben ezek a mintánként becsült tartományok tartalmazni fogják az OR valódi értékét, ezt jelenti a 95%-os konfidencia-intervallum (28. ábra).

Túlélési görbék összehasonlítása

Két túlélési görbe esetén felvetődik a kérdés, hogy a két görbe megegyező vagy különböző túlélési valószínűségeket ír-e le. Ezt az egyezőséget tesztelhetjük *log-rang* teszttel. A teszt eredményeképpen eldönthető, hogy a két csoport túlélési görbéi *statisztikailag szignifikánsan* különböznek-e vagy sem. A 29. ábrákon látható görbék – mindkét esetben – szignifikáns ($p < 0.05$) különbséget mutatnak a *log-rang* teszt alapján. Vagyis ha az a hipotézisünk, hogy a két görbe megegyezik, akkor annak a valószínűsége, hogy akkora különbséget kapunk, mint amit az ábrán látunk, az messze kisebb, mint 5% ($p < 0.05$).

Azonban az eredmény nehezen interpretálható számszerűen abban az értelemben, hogy ha van különbség, akkor az milyen mértékű túlélési valószínűségbeli különbséget jelent.

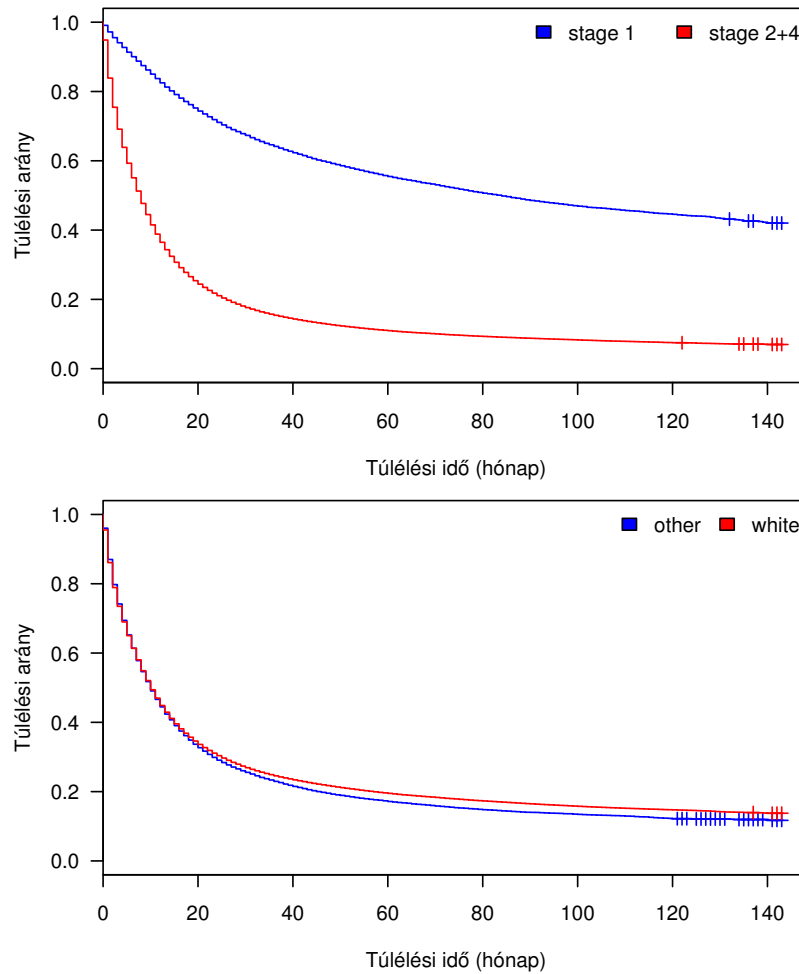
A matematikai statisztika részleteibe nem elmélyedve említést kell tennünk a *statisztikai szignifikanciáról*. Az alaphelyzet az, hogy azt gondoljuk, az az elképzelésünk, hitünk, hipotézisünk, hogy a két csoportunk nem különbözik, vagyis megegyezik a túlélési görbék lefutásának tekintetében.⁵⁵ Itt nem részletezett módon kiszámítható, hogy mekkora annak a valószínűsége (abban az esetben, ha az alapfeltelezésünk, vagyis a két görbe megegyezik, H_0 igaz), hogy a két görbe lefutása között tapasztalható különbséget vagy annál nagyobb különbséget kapjunk.

Másképp fogalmazva: ki lehet számítani annak valószínűségét, hogy annak ellenére különbséget látunk a görbék között, hogy valójában azok megegyeznek. Ha ez a valószínűség egy meghatározott szint alatt van, akkor azt gondolhatjuk, hogy kicsi annak az esélye, hogy rosszul ítéljük meg valóságot. A biológiai, orvosi vizsgálatokban általában az az elfogadott, hogy ha ennek a tévedésnek a valószínűsége 5% ($p < 0.05$) alatt van, akkor az elfogadható bizonytalanságot jelent.

Még egyszer újrafogalmazva: ha annak a valószínűsége, hogy a görbék elemzése során azt kapjuk, hogy azok különböznek, annak ellenére, hogy valójában nincsen különbség köztük, kisebb mint 5%, az elfogadható.

⁵⁴ A Bayes-i statisztikában használt *credible interval* azonban tényleg ezt jelenti. Ez itt csak filozófiai érdekes, de sok esetben a két intervallum pontosan egybeesik, csak az interpretációjuk különbözik.

⁵⁵ H_0 , vagy null-hipotézis



29. ábra. A SEER adatbázisból származó adatok elemzése során log-rank teszttel hasonlítottam össze a stage 1 és a stage 2+4 csoportok (felül), illetve a fehérbőrű és színesbőrű csoportok (alul) túlélési görbéit. Mindkét összehasonlításban statisztikailag szignifikáns ($p < 0.05$) különbséget kaptam. Fontos megfigyelni, hogy míg a felső ábrán a két túlélési görbe között jelentős szakmai különbséget lehet látni, addig az alsó ábrán a különbségnek nincsen szakmai jelentősége (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2012)

Irodalomjegyzék

Barratt, A., P. C. Wyer, R. Hatala, T. McGinn, A. L. Dans, S. Keitz, V. Moyer, G. Guyatt, and The Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group (2004). Tips for learners of evidence-based medicine: 1. relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *Canadian Medical Association Journal* 171(4), 353–358.

Cuzick, J. (2005, April 9). Forest plots and the interpretation of subgroups. *Lancet* 365, 1308.

Dohoo, I. R., R. S. Morris, S. W. Martin, B. D. Perry, T. Bernardo, H. Erb, M. Thrusfield, R. Smith, and V. R. Welte (1994). Epidemiology. *Nature* 368, 284.

Drigoa, M., G. Franzoa, A. Giglib, M. Martinia, A. Mondina, P. Gracieuxc, and L. Ceglie (2014). The impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus genetic heterogeneity on molecular assay performances. *Journal of Virological Methods* 202, 79–86.

Dubecz, A., I. Gall, N. Solymosi, J. H. Peters, M. Schweigert, M. Feith, and H. J. Stein (2012). Temporal trends in long term survival and cure rates in esophageal cancer: a seer database analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 7(2), 443–447.

Evans, A. S. (1976). Causation and disease. the henle-koch postulates revisited. *Yale Journal of Biology and Medicine* 49, 175–195.

Everitt, B. S. and T. Hothorn (2006). *A Handbook of Statistical Analyses Using R*. Chapman & Hall/CRC. ISBN 1-584-88539-4.

Ferris, R. A., M. A. Schoenbaum, and R. P. Crawford (1995). Comparison of serologic tests and bacteriologic culture for detection of brucellosis in swine

from naturally infected herds. *J Am Vet Med Assoc* 207, 1332–1333.

Gardner, I. A. (2012). *Diseases of swine* (10th ed.), Chapter Analysis and Use of Diagnostic Data, pp. 94–105. Wiley-Blackwell.

Gelman, A. and J. Hill (2006). *Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models*. Analytical Methods for Social Research. Cambridge University Press.

Gerber, P. F., L. G. Giménez-Lirolaa, P. G. Halbura, L. Zhouc, X.-J. Mengc, and T. Opriessniga (2014). Comparison of commercial enzyme-linked immunosorbent assays and fluorescent microbead immunoassays for detection of antibodies against porcine reproductive and respiratory syndrome virus in boars. *Journal of Virological Methods* 197, 63–66.

Grothey, A., E. V. Cutsem, A. Sobrero, S. Siena, A. Falcone, M. Ychou, Y. Humblet, O. Bouché, L. Mineur, C. Barone, A. Adenis, J. Tabernero, T. Yoshino, H.-J. Lenz, R. M. Goldberg, D. J. Sargent, F. Cihon, L. Cupit, A. Wagner, and D. Laurent (2012, November). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 381(9863), 303–312.

Lakner, G., B. Gachályi, and J. Singer (Eds.) (2005). *Klinikai farmakológiai kislexikon, Biostatistikai fogalomtárral*. Budapest: SpringMed Kft.

Lakos, A., J. Reiczigel, and N. Solymosi (2010). The Positive Predictive Value of *Borrelia burgdorferi* serology in the light of symptoms of patients sent to an outpatient service for tick-borne diseases. *Inflamm Res* 59(11), 959–964.

Lesaffre, E. and A. Lawson (2012). *Bayesian Biostatistics*. Statistics in Practice. John Wiley & Sons.

Llovet, J. M., S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J.-F. Blanc, A. C. de Oliveira, A. Santoro, J.-L. Raoul, A. Forner, M. Schwartz, C. Porta, S. Zeuzem, L. Bolondi, T. F. Greten, P. R. Galle, J.-F. Seitz, I. Borbath, D. Häussinger, T. Giannaris, M. Shan,

- M. Moscovici, D. Voliotis, and J. Bruix (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 359(4), 378–390.
- Noordhuizen, J. P. T. M., K. Frankena, M. Thrusfield, and G. E. A. M (2001). *Application of Quantitative Methods in Veterinary Epidemiology*. Wageningen, The Netherlands: Wageningen Pers.
- O'Brien, P. C. and T. R. Fleming (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35, 549–556.
- Peto, R., M. C. Pike, P. Armitage, N. E. Breslow, D. R. Cox, S. V. Howard, N. Mantel, K. McPherson, J. Peto, and P. G. Smith (1976). Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. i. introduction and design. *Brit. J. Cancer* 34(6), 585–612.
- Pocock, S. J. (1977). Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 64(2), 191–199.
- Pocock, S. J., T. C. Clayton, and D. G. Altman (2002, May 11). Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 359, 1686–1689.
- Reiczigel, J., A. Harnos, and N. Solymosi (2007). *Biostatistika nem statisztikusoknak*. Pars Kft., Nagykovácsi.
- Rogan, W. J. and B. Gladen (1978). Estimating prevalence from the results of a screening test. *Am J Epidemiol* 107, 71–76.
- Sainani, K. L. (2009). Introduction to survival analysis. <http://www.stanford.edu/~kcobb/>.
- Spiegelhalter, D., K. Abrams, and J. Myles (2004). *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation*. Statistics in Practice. John Wiley & Sons.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (2012). Research data (1973–2009), national cancer institute, dccps, surveillance research program, cancer statistics branch. Available at: www.seer.cancer.gov.
- Thrusfield, M. (2007). *Veterinary Epidemiology* (3rd ed.). Oxford, UK: Blackwell.
- Westina, R., N. Holmgren, J. Hultgren, and B. Algers (2014). Large quantities of straw at farrowing prevents bruising and increases weight gain in piglets. *Preventive Veterinary Medicine* 115, 181–190.
- Woodworth, G. G. (2004). *Biostatistics: A Bayesian Introduction*. Probability and Statistics Series. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley & Sons. ISBN 0471468428.