

Оценка эффективности программ профилактики и скрининга

Борисенко Олег Васильевич, к.м.н.

Отдел стандартизации в здравоохранении НИИ
общественного здоровья и управлением
здравоохранения Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова

МОО «Общество фармакоэкономических
исследований»

Виды использования диагностического теста

- Для обследования здоровых людей – скрининг
- Для обследования госпитализированных или обратившихся в поликлинику – поиск сопутствующих заболеваний
- Обследование людей с жалобами – диагностическое исследование
- Обследование людей, получающих лечение - мониторинг

Прогностичность теста

	Референтный тест		
Иридо- диагностика	Здоровые	Болезни почек	
	Здоровые	36 A	19 B
	Болезни почек	59 C	29 D

- **Прогностичность положительного результата** – вероятность наличия болезни у пациента с положительным результатом теста (доля больных с положительным результатом, диагностированные корректно)
- $PVP = D / (C + D)$ $PVP = 29 / (59 + 29) = 0,32$ (или 32%)
- **Прогностичность отрицательного результата** – вероятность отсутствия заболевания у больного с отрицательным результатом теста (доля больных с отрицательным результатом, диагностированные корректно)
- $PVN = A / (A + B)$ $PVN = 36 / (36 + 19) = 0,65$ (или 65%)

Прогностичность зависит от преваленса

- $PPV = \frac{Se \cdot Pr}{Se \cdot Pr + (1 - Sp) \cdot (1 - Pr)}$
- $NPV = \frac{Sp \cdot (1 - Pr)}{(1 - Se) \cdot Pr + Sp \cdot (1 - Pr)}$
- Чем реже встречается заболевание в популяции, тем больше уверенности, что отрицательный тест показывает отсутствие болезни, и меньше – что положительный результат показывает наличие болезни

Прогностичность в условиях низкого преваенса (0,1)

- Гипотетический тест с чувствительностью и специфичностью 95%
- $PPV = \frac{Se \cdot Pr}{Se \cdot Pr + (1 - Sp) \cdot (1 - Pr)}$
- $PPV = \frac{0,95 \cdot 0,1}{0,95 \cdot 0,1 + (1 - 0,95) \cdot (1 - 0,1)} =$
0,1743 (или 17%)
- $NPV = \frac{Sp \cdot (1 - Pr)}{(1 - Se) \cdot Pr + Sp \cdot (1 - Pr)}$
- $NPV = \frac{0,95 \cdot (1 - 0,1)}{(1 - 0,95) \cdot 0,1 + 0,95 \cdot (1 - 0,1)}$
= 0,9941 (или 99,4%)

Прогностичность в условиях высокого преваенса (0,5)

- Гипотетический тест с чувствительностью и специфичностью 95%
- $PPV = \frac{Se \cdot Pr}{Se \cdot Pr + (1 - Sp) \cdot (1 - Pr)}$
- $PPV = \frac{0,95 \cdot 0,5}{0,95 \cdot 0,5 + (1 - 0,95) \cdot (1 - 0,5)} = \underline{0,95 \text{ (или 95\%)}}$
- $NPV = \frac{Sp \cdot (1 - Pr)}{(1 - Se) \cdot Pr + Sp \cdot (1 - Pr)}$
- $NPV = \frac{0,95 \cdot (1 - 0,5)}{(1 - 0,95) \cdot 0,5 + 0,95 \cdot (1 - 0,5)} = \underline{0,95 \text{ (или 95\%)}}$

Прогностичность высокоточного метода в условиях высокого преваленса (0,5)

- Гипотетический тест с чувствительностью и специфичностью 99%
- $PPV = \frac{Se \cdot Pr}{Se \cdot Pr + (1 - Sp) \cdot (1 - Pr)}$
- $PPV = \frac{0,99 \cdot 0,5}{0,99 \cdot 0,5 + (1 - 0,99) \cdot (1 - 0,5)} = \underline{\underline{0,99 \text{ (или 99\%)}}}$
- $NPV = \frac{Sp \cdot (1 - Pr)}{(1 - Se) \cdot Pr + Sp \cdot (1 - Pr)}$
- $NPV = \frac{0,99 \cdot (1 - 0,5)}{(1 - 0,99) \cdot 0,5 + 0,99 \cdot (1 - 0,5)} = \underline{\underline{0,99 \text{ (или 99\%)}}}$

Скрининг

- Скрининг – обследование людей, не имеющих симптомов заболевания для его раннего выявления и лечения
- Обоснование: выявление болезни на более ранней стадии, когда она поддается лечению; более ранние стадии болезни лучше поддаются лечению, чем поздние

Теория скрининга

- При скрининге выявляются болезни на стадии, предшествующие критической точке (например, локальному метастазированию при онкологических заболеваниях)
- Стадии заболевания проходят последовательно
- В результате скрининга инцидент должен повыситься, а затем несколько лет оставаться сниженным
- Скрининг может иметь негативные последствия за счет побочных эффектов массовых вмешательств

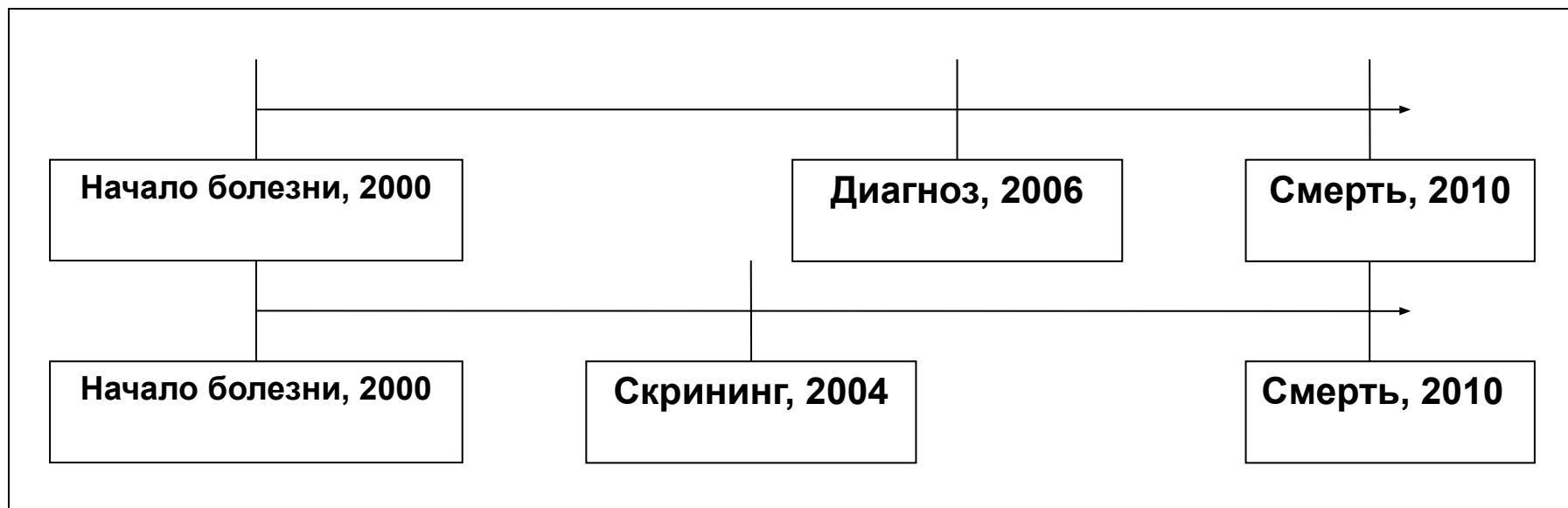
Методологические проблемы скрининга: насколько он полезен?

- Смещение при отборе участников (добровольцев)
- Смещение от раннего диагноза
- Смещение от выявления медленно развивающихся случаев
- Смещение от диагностики ранних форм, которые никогда не разовьются в болезнь

Смещение при отборе участников

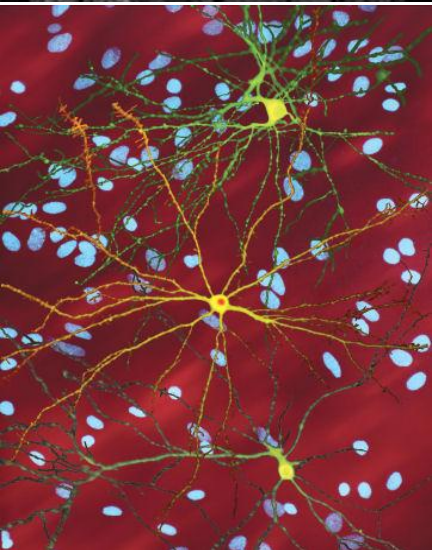
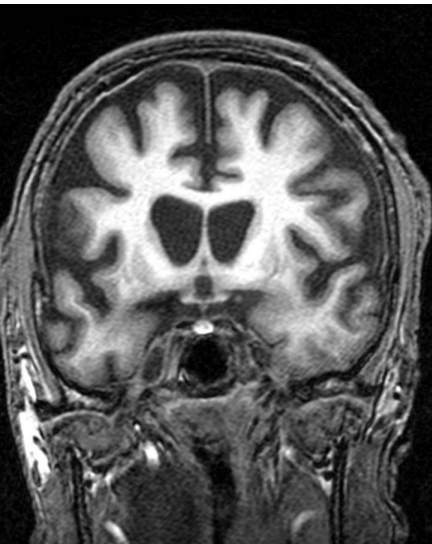
- За скринингом обращаются более образованные, здоровые люди, улучшая результаты скрининга
- За скринингом обращаются люди из группы риска (семейный анамнез и др.)
- Тест может быть более доступен молодым и здоровым людям (если необходимо приехать в отдаленное место)
- Метод профилактики: проведение проспективных, контролируемых, рандомизированных исследований скрининга

Смещение от раннего диагноза



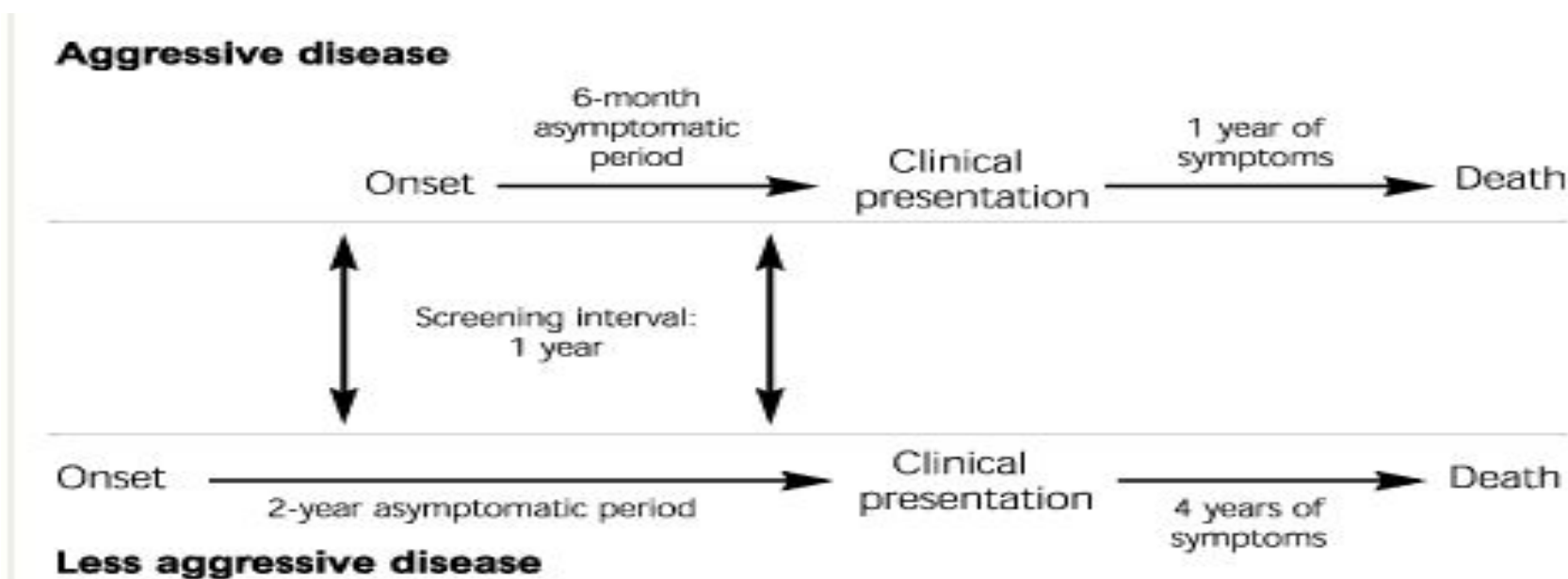
- При несравнительных исследованиях может быть показано мнимое увеличение продолжительности жизни – увеличение периода болезни при неизменной продолжительности
- Профилактика: сравнительные, проспективные исследования

Пример смещения от раннего диагноза



- Болезнь Хантингтона – нейродегенеративное генетическое заболевание, приводит к нарушению мышечной координации и деменции
- Обычно выявляется в возрасте около 50 лет, в среднем больные живут до 65 лет, то есть 15 лет в состоянии болезни
- Генетический тест может выявить болезнь при рождении и человек будет жить с осознанием болезни всю жизнь, без ее продления (то есть 65 лет в состоянии болезни)
- До 95% пациентов из группы риска не проводят скрининг
- Скрининг увеличивает риск суицидов

Смещение от выявления медленноразвивающихся случаев

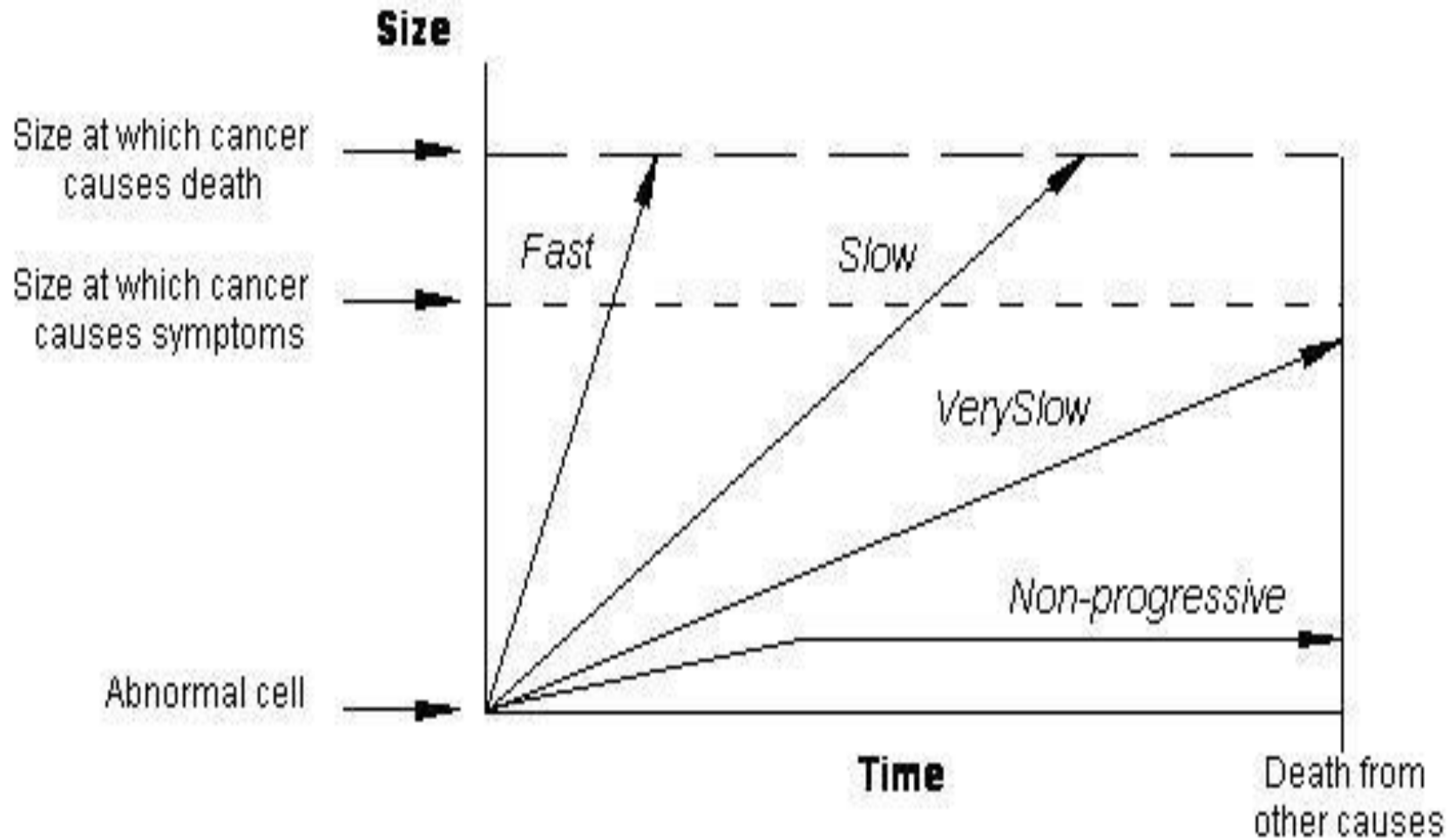


- Эффект скрининга может быть обусловлен выявлением медленноразвивающихся (с большей продолжительностью жизни) случаев заболеваний
- Меньшая вероятность обнаружения быстроразвивающихся случаев

Смещение от диагностики ранних форм, которые никогда не разовьются в болезнь

- Скрининг может выявить заболевание, которое никогда не проявится к жизни («многие умирают с раком простаты, но не из-за него»)
- Выявление медленно протекающих заболеваний или заболеваний на стадиях, когда возможен регресс
- Наиболее яркие примеры: скрининг на рак простаты, рак молочной железы, рак легких

Виды прогрессирования онкологических заболеваний



Оценка эффективности скрининга (критерии Вильсона-Джаннера)

- Состояние, на которое нацелена программа, должно быть важной проблемой здоровья
- Развитие болезни (состояния) должно быть хорошо изученным
- У состояния должна быть выявляемая ранняя стадия
- Должен быть доступен диагностический тест для выявления ранней стадии болезни
- Тест для выявления ранней стадии должен быть приемлемым
- Должны быть определены интервалы между повторными обследованиями
- Должны быть обеспечены дополнительные диагностические и лечебные вмешательства, потребность в которых возникает в результате скрининга
- Физический и психологический вред должны быть меньше, чем польза от программы
- Стоимость программы в отношении к ее полезности должна быть не выше, чем у прочих медицинских вмешательствах

Различия избыточной диагностики и ложноположительных результатов

	Избыточная диагностика	Ложноположительные результаты
Определение	Диагноз «болезни», которая никогда не вызовет симптомов или приведет к смерти	«Ложная тревога» - начальные тест показал, что есть заболевание, однако последующее обследование это опровергло
Влияние на пациента	Сообщается, что он болен	Сообщается, что с тестом вышла ошибка и он здоров
Действие в результате применения теста	Лечение	Повторное и дополнительное обследование
Потенциальный вред	Побочные эффекты и риск смерти от лечения, которое не может принести пользу Психологическое бремя болезни Затраты на лечение	Дискомфорт от инвазивных диагностических тестов Краткосрочная тревога из-за возможности плохого диагноза Затраты на диагностическое обследование

Недостатки скрининга

- Обследование значительной части здоровых людей
- Побочные эффекты самого скрининга (стресс, воздействие радиации, химических веществ, забор крови и др.)
- Стресс и беспокойство при ложноположительных случаях
- Дополнительные обследования при ложноположительных случаях
- Стресс и беспокойство от осознания факта болезни, без влияния на результат болезни
- У больных с ложноположительными результатами формируется ложное чувство безопасности, что может отсрочить постановку диагноза

Оценка эффективности скрининга

- Относительный риск или снижение относительного риска
- Увеличение ожидаемой продолжительности жизни
- Затраты на 1 выявленный случай заболевания
- Затраты на 1 спасенную жизнь
- Дополнительные годы жизни с поправкой на качество (QALY)
- Число больных, которых надо обследовать, для выявления 1 случая заболевания (NNS)

**Рандомизированное
контролируемое
исследование – «золотой
стандарт» оценки
эффективности скрининга**

Скрининг в России

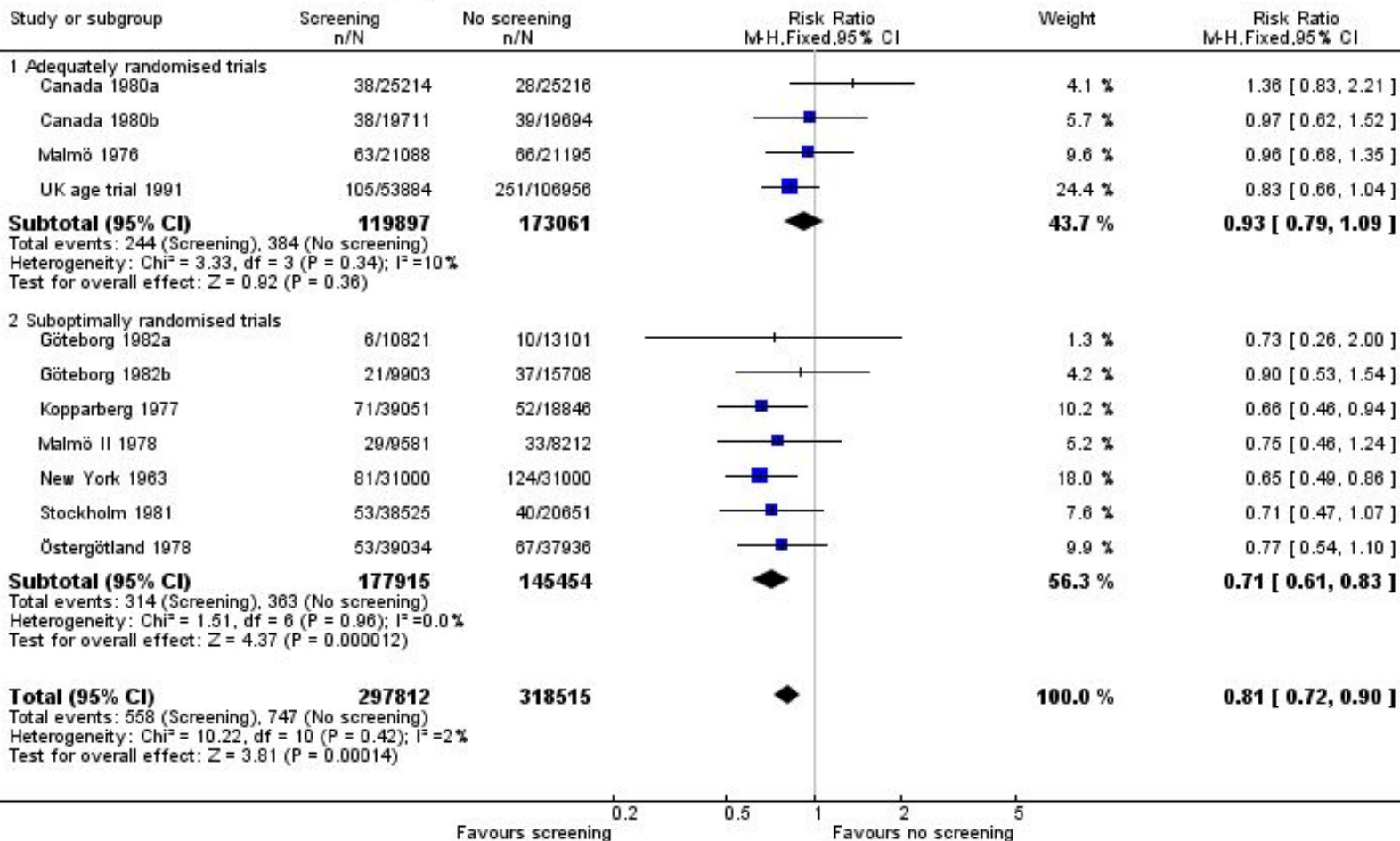
- Неонатальный скрининг (на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, галактоземию, адреногенитальный синдром, муковисцидоз) (приказ МЗиСР №185 от 22.03.06.)
- Аудиологический скрининг детей первого года жизни
- Дополнительная диспансеризация работающего населения (приказ МЗиСР №55н от 04.02.10.)
- Дополнительная диспансеризация ветеранов ВОВ (приказ МЗиСР №571 от 05.08.09.)
- Диспансеризация госпитализированных детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации (приказ МЗиСР №240н от 15.04.10.)

Диспансеризация работающего населения

- осмотр врачами-специалистами: терапевтом (врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом)), акушером-гинекологом, хирургом, неврологом, офтальмологом;
- лабораторные и функциональные исследования:
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови:
 - - общий белок,
 - - холестерин,
 - - липопротеиды низкой плотности сыворотки крови,
 - - триглицериды сыворотки крови,
 - - креатинин,
 - - мочевая кислота,
 - - билирубин,
 - - амилаза,
 - - сахар крови;
- клинический анализ мочи;
- онкомаркер специфический СА-125 (женщинам после 45 лет);
- онкомаркер специфический PSA (мужчинам после 45 лет);
- электрокардиография;
- флюорография;
- маммография (женщинам после 40 лет),
- цитологическое исследование мазка из цервикального канала.

Смертность от рака груди у женщин, прошедших и не прошедших скрининг с использованием маммографии

Review: Screening for breast cancer with mammography
 Comparison: 1 Screening with mammography versus no screening
 Outcome: 1 Deaths ascribed to breast cancer, 7 years follow up



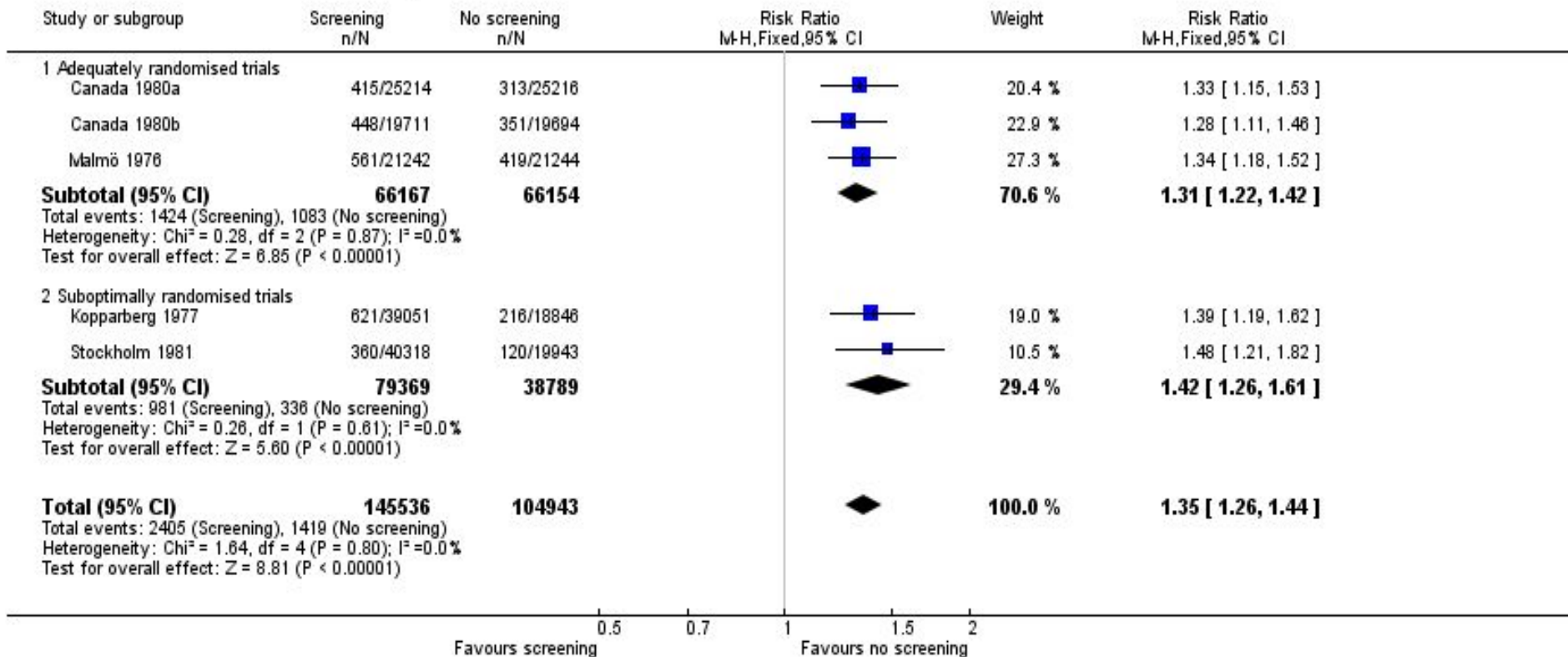
Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub3.

Гипердиагностика при маммографии

- Скрининг также приводит к гипердиагностике и необоснованному лечению – увеличение относительного риска на 30%, абсолютный риск гипердиагностики равен 0,5%.
- *На каждые 2000 женщин*, прошедших скрининг ежегодно на протяжении 20 лет, жизнь 1 удлинится. **У 10 женщин будет ложно диагностирован рак, они получат ненужное лечение.**

Гипердиагностика и избыточное лечение при маммографии

Review: Screening for breast cancer with mammography
 Comparison: 1 Screening with mammography versus no screening
 Outcome: 14 Number of mastectomies and lumpectomies



Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI:
 10.1002/14651858.CD001877.pub3.

Скрининг на рак груди с использованием самообследования

- Систематический обзор, 2 исследования, 388535 женщин.
- **Не выявлено различий по уровню смертности от рака груди** по сравнению с отсутствием скрининга: относительный риск 1,05; 95% доверительный интервал 0,90 до 1,24.
- В группе скрининга биопсия **бралась с два раза чаще (3406 против 1856)**.

JP Kösters, PC Gøtzsche. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.

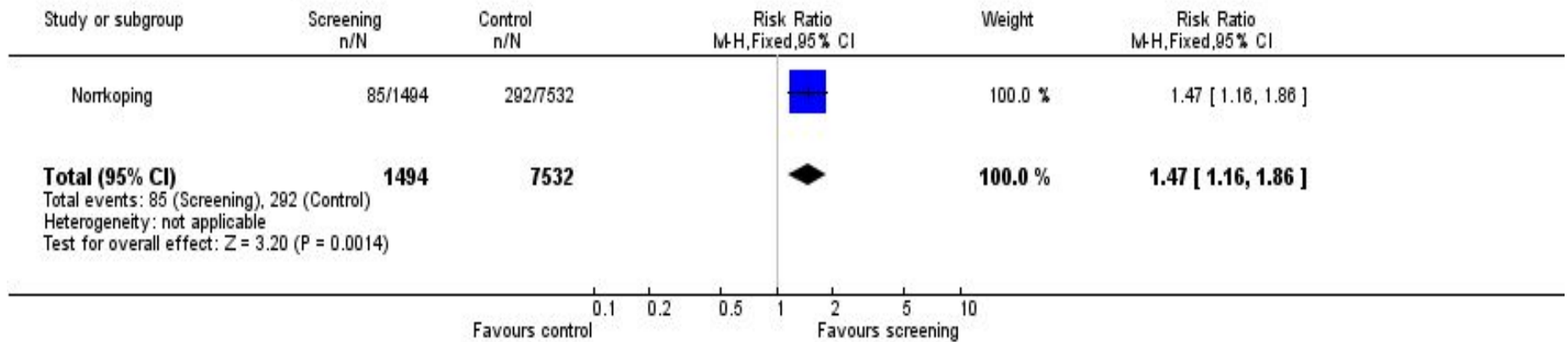
Скрининг на рак предстательной железы

- Простат-специфический антиген
- Пальцевое ректальное исследование
- Систематический обзор (2 исследования, 55512 человек, 11 и 13 лет наблюдения) **не выявил влияния на смертность от рака:** относительный риск 1,01, 95% доверительный интервал: 0,80-1,29. Качество жизни, общая смертность, стоимость-эффективность в исследованиях не оценивались.

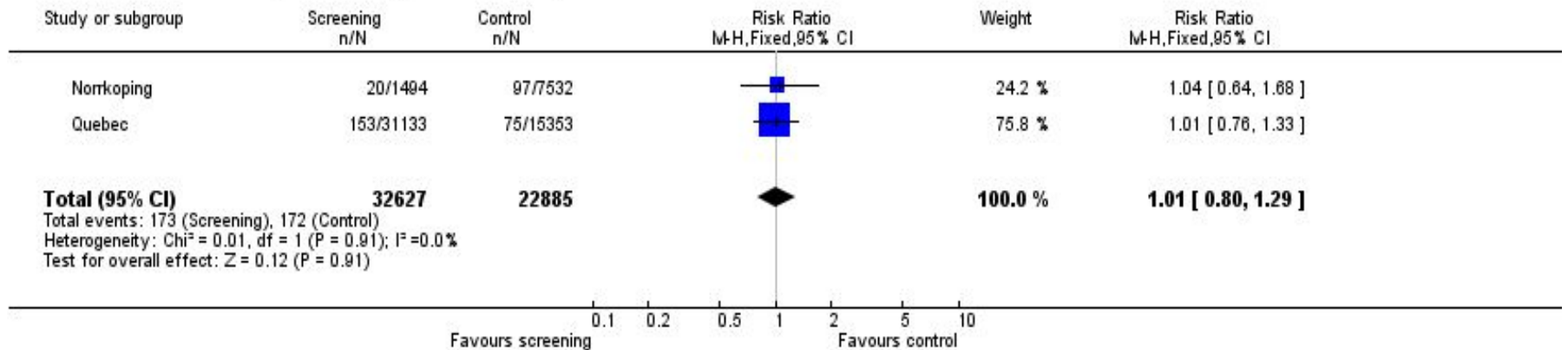
D Ilic, D O'Connor, S Green, T Wilt. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004720.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub2.

Выявление рака и смерть при скрининге

Review: Screening for prostate cancer
 Comparison: 1 Screening vs control
 Outcome: 2 Prostate cancer diagnosis



Review: Screening for prostate cancer
 Comparison: 1 Screening vs control
 Outcome: 1 Prostate cancer specific mortality (intention-to-screen)



Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study

- Проспективное, рандомизированное контролируемое исследование скрининга на рак простаты с помощью определения уровня простат-специфического антигена
- 182 000 мужчин, от 50 до 74 лет, в 7 европейских странах, скрининг с периодичностью 4 года, анализ проводился в группе (162 243 чел.) в возрасте 55-69 лет, комплаентность в группе скрининга – 82%, средний срок наблюдения – 8 лет
- Частота рака составила 8,2% в группе скрининга и 4,8% в контрольной группе
- Относительный риск смерти от рака простаты – 0,80 (95% ДИ 0,65-0,98)
- 1410 должны подвергнуться скринингу и 48 получить лечение для предотвращения 1 смерти от рака простаты
- Гипердиагностика в группе скрининга – около 50%

Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial

- Проспективное, рандомизированное контролируемое исследование скрининга на рак простаты с помощью определения уровня простат-специфического антигена и пальцевого ректального обследования
- 76 693 мужчин в США, ежегодный ПСА-тест (6 лет) и ректальное обследование (4 года), комплаентность 85% для ПСА-теста и 86% для ректального обследования, наблюдение в течение 7 лет
- Относительный риск рака составил 1,22 (95% ДИ 1,16-1,29), относительный риск смерти от рака простаты – 1,13 (95% ДИ 0,75-1,7)

Пока без оценки...

- Затраты
- Затраты-эффективность
- Затраты-полезность

