

# Hur säker kan man vara på diagnostiken?

Studiebrev i samarbete med SBU. Författare Per Wändell.

Utgivet i november 2017

En korrekt diagnos är en grundbult inom medicinen, och grunden för en korrekt behandling. Vi kanske tar vissa diagnoser för givna och enkla att ställa, men skrapar vi på ytan ser vi att det inte alltid är så enkelt. Tidigare ställdes diagnoser på kliniska kriterier, men numera finns diagnostiska kriterier för olika sjukdomar. Diagnos har även haft olika betydelser i klinisk praxis, som en praktisk arbetshypotes som kunnat ändras under tidens gång, efter resultat av olika undersökningar och den kliniska utvecklingen. I och med digitaliseringen av sjukvården har dock diagnoserna i journalen fått en ny dimension, med möjlighet att kunna studera förekomsten av olika diagnoser inte bara på en enskild mottagning utan på läns- och även riksnivå. Felaktigt ställda diagnoser i journalerna kan då ge felaktiga siffror på förekomsten av olika sjukdomar, och med eventuell förändrad praxis över tid även felaktiga siffror på förändring över tid.

## Målsättning

Målsättningen med detta studiebrev är att belysa viktiga vardagsfrågor kring diagnostik av olika tillstånd i vardagsarbetet för allmänläkaren:

- Är min diagnos riktig?
- Kan jag lita på undersökningresultatet för diagnostiken?

## Fakta

Då vi talar om diagnostik och värdet av ett diagnostiskt prov är sensitivitet och specificitet centrala begrepp, även beskrivna i ett tidigare studiebrev (1). Generellt är sensitivitet måttet på

känsligheten att fånga upp personer med ett visst tillstånd eller en viss diagnos. En sensitivitet på 90 % innebär att vi med provet fångar den andelen av alla i en befolkning som har det tillståndet eller den diagnosen, och att 10 % inte kommer att fångas upp, d.v.s. vara falskt negativa (Tabell 1). Specificitet å andra sidan speglar innebörden av ett negativt prov, d.v.s. den korrekta förutsägelsen av ett prov som visar att ett tillstånd eller en sjukdom inte förekommer. En specificitet på 90 % innebär att vi med den andelen kan utesluta att ett tillstånd eller en diagnos, och att vi kommer att missa att diagnostisera 10 % som faktiskt har det tillståndet.

## Gold standard

I samband med detta uppkommer frågan om hur säker man är på att ett tillstånd eller en diagnos förekommer, om man så vill "facit". I många fall har vi ingen säker metod att definiera detta, och får då använda någon form av "gold standard". För vissa tillstånd eller diagnoser finns diagnostiska kriterier, som t.ex. för diabetes med angivna laboratoriegränser för faste-blodsocker, 2-timmarsvärdet vid en peroral glukosbelastning, eller under senare år HbA1c-värdet. För andra tillstånd blir kriterierna svårare, som vid hjärtsvikt eller depression. Med olika definitioner eller olika "gold standard" kan man få olika resultat. Man måste givetvis vara medveten om att en absolut sanning inte föreligger, men använda det bästa som går att uppbringa. Man kan också bakvägen utnyttja en diagnos och se hur olika kriterier eller screening-instrument slår, t.ex. Centor-kriterierna vid streptokock-tonsillit eller FINDRISK i möjligheten att sälla fram personer med hög risk att utveckla typ 2 diabetes. En reflektion i det sammanhanget är att även om dessa är värdefulla så är inte vare sig sensitivitet eller specificitet överdrivet imponerande, och ersätter inte den kliniska bedömningen. Inget är 100-procentigt.

Tabell 1.

	Sjuk	Frisk
Positiv	A	B
Negativ	C	D

*A = Alla sjuka med positiva test - ("sant positiva")*

*B = Alla friska med positiva test - ("falskt positiva")*

*C = Alla sjuka med negativa test - ("falskt negativa")*

*D = Alla friska med negativa test - ("sant negativa")*

*Sensitivitet =  $A / A + C$*

*Specificitet =  $D / B + D$*

En methods sensitivitet och specificitet ligger i själva metoden, eller egentligen i hur man definierat gränsvärdet för en diagnos, utifrån värdering av balansen mellan de två begreppen. Ofta sker denna gränssättning utifrån statistiska metoder, men även andra överväganden kan styra, som t.ex. då gränsvärdet för diabetes definieras utifrån ett faste-blodprov eller ett HbA1c-värde. Det finns andra aspekter på balansen mellan sensitivitet och specificitet.

## Positivt och negativt prediktivt värde

Andra begrepp som hänger ihop med sensitivitet och specificitet är positivt respektive negativt prediktivt värde. Positivt prediktivt värde avser hur stor andel av dem som har ett positivt prov för ett tillstånd eller en diagnos verkligen har det tillståndet. Förutom att bestämmas av sensitivitet och specificitet har förekomsten i en specifik befolkning en avgörande betydelse för både positivt och negativt prediktivt värde. Detta har stor betydelse för att kunna förutsäga värdet av ett positivt respektive negativt prov. Situationen är helt olika för de personer som söker vårdcentralen och har en låg förekomst av ett visst tillstånd, och de personer som söker sjukhusvård och har en betydligt högre förekomst. Det är egentligen enkel matematik, men kan tyckas svårbegripligt. I exemplet i Tabell 2 utgår vi från 1000 personer, med en förekomst av ett tillstånd på 1 %, alltså 10 personer, och med sensitivitet (9 av 10) och specificitet (891 av 990) på 90 % vardera, för enkelhetens skull.

Tabell 2.

	Sjuk	Frisk	Alla
Positiv	9 (A)	99 (B)	108 (A+B)
Negativ	1 (C)	891 (D)	892 (C+D)
Alla	10 (A+C)	990 (B+D)	1000 (A+B+C+D)

$$\text{Positivt prediktivt värde} = A / A + B$$

$$\text{Negativt prediktivt värde} = D / C + D$$

I exemplet i Tabell 2 blir det positiva prediktiva värdet 0,08 (9 delat med 108). Detta innebär att endast 8 % av samtliga med ett positivt prov verkligen har sjukdomen, övriga 92 % är då falskt positiva, och tillståndet eller diagnosen måste då uteslutas genom fortsatt utredning. I praktiken innebär detta en ökad arbetsbelastning och en risk att oroa personer i onödan. Detta har uppmärksammats t.ex. vad gäller mammografi-undersökningar.

Hur är det då med det negativa prediktiva värdet av exemplet i Tabell 2? Det negativa prediktiva värdet blir 0,999 (891 delat med 892). Här ser vi att ett negativt prov utesluter förekomsten av ett tillstånd med en mycket hög träffsäkerhet. Risken att missa en person som har ett tillstånd trots ett negativt test är således extremt liten, även om den inte är 0. Ofta är det detta vi tänker på då vi tar ett prov "för säkerhets skull", men vi kan ju råka ut för att det är positivt (i 11 % av fallen) och måste då ge oss in i en fortsatt utredning. Detta belyser vårt dilemma i primärvården.

Kollegorna på sjukhus vill gärna att vi skall utföra olika undersökningar, hur ser det då från deras horisont med ett tänkt exempel?

Tabell 3.

	Sjuk	Frisk	Alla
Positiv	90 (A)	90 (B)	180 (A+B)
Negativ	10 (C)	810 (D)	820 (C+D)
Alla	100 (A+C)	900 (B+D)	1000 (A+B+C+D)

$$\text{Positivt prediktivt värde} = A / A + B$$

$$\text{Negativt prediktivt värde} = D / C + D$$

Enligt exemplet i Tabell 3 där förekomsten ligger på 10 % istället för 1 % blir det positivt prediktiva värdet 0,5 (90 av 180), d.v.s. varannan person med ett positivt prov har ett falskt positivt prov. Det negativa prediktiva värdet är nu 0,988 (810 av 820) d.v.s. fortfarande mycket högt. Slutsatsen är att då man "anrikar" ett tillstånd på något sätt eller selekterar materialet, ökar det positiva prediktiva värdet, d.v.s. att sannolikheten för att ett positivt prov tyder på ett sjukdomstillstånd ökar. Det är den situation sjukhuskollegor har, där de svårare sjuka söker vård, medan vi i primärvården har ett oselektat material med låg förekomst av olika tillstånd. Vad vi i primärvården kan göra är att försöka öka sannolikheten för att ett sjukdomstillstånd kan föreligga genom en god och noggrann anamnes, och en god och noggrann klinisk undersökning.

### Exempel på tillstånd där prediktivt värde spelar roll

Utifrån de valda exemplen kan vi se att det lönar sig att leta efter vanliga tillstånd, som hypertoni och även diabetes, och då framför allt hos medelålders och äldre personer. För en klinisk diagnos räcker det dock inte med ett enda prov, utan det första undersökningsresultatet skall konfirmeras med flera prover. Vi kan också förstå att man vid undersökning för speciella tillstånd, som HIV, på laboratoriet måste göra undersökningar med olika prover. I en första omgång gäller det att ha en hög sensitivitet, d.v.s. fånga upp så många som möjligt av de i detta fall HIV-smittade men där det negativa prediktiva värdet är mycket högt, och i senare skede med mer specifika, komplicerade och dyrare prov sålla fram de sant positiva. Såväl ett falskt positivt prov liksom ett falskt negativt prov kan ju ha förödande konsekvenser för den enskilda individen.

Det går att utnyttja detta med ett högt negativt prediktivt värde, som då man önskar utesluta en hjärtviktsdiagnos, ett bra exempel på att utesluta en allvarlig diagnos av stor betydelse för den enskilda. Dilemmat med balansen mellan sensitivitet och specificitet kommer man aldrig ifrån, men det kan utnyttjas som vid exemplet med pro-BNP och hjärtsvikt, d.v.s. ett lågt pro-BNP talar starkt emot hjärtsvikt, medan ett högt pro-BNP inte nödvändigtvis tyder på förekomst av hjärtsvikt.

### Tidsfaktorn

Vid vilken tidpunkt man kommer in i ett förlopp är också av väsentlig betydelse. Vid diabetes gäller det att komma in så tidigt i förloppet som möjligt, för att minska tiden med hyperglykemi. Höga blodsocker-värden ger ett "glykemiskt minne", d.v.s. påverkar genuttrycket via påverkan

på gener med olika processer som metylering eller acetylering, alltså epigenetiska processer. Sämre blodsockerkontroll i början av diabetes-sjukdomen under lång tid har effekter under lång tid framöver.

I senare skeden av ett sjukdomsförlopp är diagnosen lättare, men behandlingen svårare, som vid alkoholberoende. Här gäller det ju att fånga upp "dolda missbrukare" eller riskkonsumenter i tidigt skede, då prognosen är god, men samtidigt är diagnostiken svårare än i sena skeden. Kanske är det just i dessa tidiga skeden av sjukdomsförlopp som den "kliniska blicken" är viktig, d.v.s. en förmåga att kunna fånga upp ibland subtila signaler om att något inte står rätt till, som ett första tecken på ett sjukligt tillstånd. Både erfarenhet och ett öppet sinne kan här vara viktiga, men erfarenheten kan ju samtidigt vara bedräglig, liksom intuitionen. Det är också konsten och charmen med primärvårdsarbetet.

## Screening

Är tidig upptäckt alltid av värde? Här kommer vi osökt in på effekterna av screening. Den intresserade kan läsa vidare i "Bättre behandling. Vilka vetenskapliga bevis behövs i vården?", kapitel 4 "Tidigare behöver inte vara bättre" sid 57 ff. (2). För att screening av ett tillstånd skall vara aktuellt krävs att olika krav uppfylls, kortfattat att tillståndet har stor betydelse för folkhälsan, att tillståndet går att upptäcka i ett tidigt stadium och att det finns en bra behandling att erbjuda. Därtill ställs givetvis krav på utformningen av screening-programmet, med genomförande, kallelser, svar och uppföljning. Negativa konsekvenser av screening bör alltid uppmärksammas och diskuteras, som risken för psykiska konsekvenser av falskt positiva svar, och risken för skador i samband med behandlingen. Kort och krasst kan det uttryckas som att boten inte får vara värre än soten. I det sammanhanget bör vi påminna oss de ord som tillskrivits Hippokrates, "Aldrig skada, ibland bota, ofta lindra, alltid trösta".

Något som uppkommit i samband med screening av olika tillstånd är prognosen av screening-upptäckta tillstånd, där mer långsamväxande cancer-former kan upptäckas, tillstånd som kanske inte alls påverkar överlevnad och livskvalitet. Däremot kan en behandling vare sig det är med radikal-operation eller strålbehandling ge olika former av komplikationer och därmed en påverkad livskvalitet. Detta gäller inte minst vid screening för upptäckt av prostatacancer med PSA, och har gjort att allmän screening av denna cancerform inte genomförts till följd av olika betänkligheter. Lever vi alla tillräckligt länge kan vi räkna med att de flesta av oss får cancer i thyreoidea, och de flesta män får en prostatacancer, där de flesta av dessa tumörer aldrig kommer att påverka hälsotillståndet alls.

Det finns även andra aspekter på screening. Vi kommer alltid att ha begränsningar i de ekonomiska ramarna för sjukvården, och frågan är vad resurserna gör bäst nytta och var de skall satsas. För mycket resurser på "onödiga undersökningar" kan då ta resurser från mer angelägna områden. Vad som är vad kan ju alltid diskuteras, hälsoekonomiska analyser kan bidra till detta, i slutändan är det ändå mänsklig hänsyn som måste tas. I detta sammanhang kan man nämna erbjudanden om screening som bekostas av den enskilde, eller i vissa sammanhang arbetsgivaren. Här går det att hänvisa till diskussionen om positivt prediktivt värde, där man vid ett sällsynt tillstånd i en screening-situation hos friska komma att få många falskt positiva svar, som kräver fortsatt utredning och då givetvis tar resurser från den allmänna sjukvården.

## **Risk för överdiagnostik**

Som diskuterats i avsnittet kring sensitivitet och specificitet finns alltid en risk för både under- och överdiagnostik. Vid låg sannolikhet för ett tillstånd och ett överdrivet testande kommer det positiva prediktiva värdet bli lågt, d.v.s. det kommer att bli en kraftig överdiagnostik och behovet av ytterligare undersökningar ökar. Detta är ett problem med hälsoundersökningar, där man tidigare framför allt utförde laborietester men numera även erbjuder bilddiagnostik, typ helkroppsundersökning med MR-scanning. Det har även skapats ett begrepp för symtomfria tumörer upptäckta i samband med bild-diagnostik, incidentalom, där de vanligaste lokaliseringarna är binjure, njure, hypofys, sköldkörtel, bisköldkörtlar, lungor och lumbosacrala ryggraden, men även lever och äggstockar är inte helt ovanliga lokaliseringar. Enligt en studie upptäcktes incidentalom hos 37% av personer utsatta för helkropps-scanning med datortomografi (3). En ökning av denna typ av hälsoundersökning kommer alltså att leda till en ökning av antalet undersökningar för att utesluta behandlingskrävande tumörer, och därmed belasta sjukvårdens resurser. Det finns riktlinjer framtagna i USA för hantering av incidentalom (4). Problemet är givetvis att skilja ut incidentalom från behandlingskrävande tumörer, vilket inte är helt enkelt, och kan öka risken för onödiga kirurgiska ingrepp.

En annan aspekt är förändring av diagnostiska riktlinjer, som kan leda till farmakabehandling av fler personer för t.ex. hypertoni eller hyperkolesterolemi (5, 6). Det här berör ju hela dilemmat med att skilja friskt från sjukt, alltså risken för över- och underdiagnostik. Det är visserligen vällovligt att identifiera hälsorisker i tid för att förebygga sjukdomar, men samtidigt ökar risken för oro kring sjukdomar och risken för övermedicinering. Det är givetvis önskvärt med forskning för att hitta bättre markörer med möjlighet att skilja sjukt från friskt.

## **Diskussionsdel med patientfall**

Som framgått av det tidigare skrivna finns alltid dilemmat inom diagnostiken. Å ena sidan vill vi ju inte missa att diagnostisera en misstänkt sjukdom, å andra sidan vill vi inte oroa folk i onödan med "falskt positiva" svar som kräver fortsatt utredning innan man kan blåsa faran över. Detta dilemma måste hanteras av oss i primärvården, och det gäller att finna ett bra sätt för detta. Här är det givetvis av värde att diskutera med kollegor, och inte bara sitta på det egna rummet och vändas. Här följer några patientfall som grund för diskussion.

## **Patientfall – Kalle, Sture, Lena, Lennart.**

Kalle, 40 år söker dig för en smärre krämpa i foten. Då han skall gå ber han att få ta prov med PSA för att se om han kan ha en prostatacancer.

Hur hanterar du detta?

Enligt riktlinjer skall du diskutera för- och nackdelar med screening med PSA.

Förslag: du bör inhämta mer fakta från patienten vad som ligger bakom detta, och ta en anamnes inriktad på eventuella besvär, och förekomst av prostatacancer i släkten. Givetvis ingår att utföra ett kliniskt status, där en prostatapalpation ingår. Ett laboratorieprov måste alltid sättas i sin kliniska kontext för att kunna tolkas adekvat. I praktiken är det svårt att neka någon att ta ett PSA-prov. Har man fått ett positivt prov måste man sedan gå vidare, med punktion. I alla led måste man även ta ställning till detta med sensitivitet och specificitet. Alla cancerformer upptäcks inte via PSA och ett förhöjt PSA kan ha andra förklaringar än en cancer. En punktion kan missa en tidig cancer, och en upptäckt cancer kanske inte alltid skall behandlas aktivt – expektans är etablerat vid prostatacancer med enbart lokal växt. Inslaget av lotteri kommer man aldrig helt ifrån.

Sture, 62 år, undrar om genetisk provtagning för demens. Han har flera i släkten som utvecklat Alzheimers sjukdom, och tycker han har svårare med minnet.

Hur hanterar du detta?

En oro är lätt att begripa, men om ett svar visar på en genetiskt ökad risk, hur skall det hanteras? Kort sagt: hur kan vi förebygga demens? Vilken nytta har vi av att upptäcka en ökad demensrisk?

Ett delsvar är att riskfaktorer för hjärtsjukdom, d.v.s. rökning, hypertoni, blodfetter-  
rubbningar och diabetes, även är riskfaktorer för demens, vilket då gäller både för vaskulär  
demens och Alzheimers sjukdom. Enligt FYSS finns visst stöd för att fysisk aktivitet kan minska  
risken att utveckla demens (7). Även psykiska åkommor som depression ökar demensrisken,  
varför sådana tillstånd bör upptäckas och behandlas. Därtill kan kognitiv träning vara något att  
erbjuda, men hur gör vi det? Enligt Nationella riktlinjer vid demensvård minskar ”mentalt och  
socialt stimulerande aktiviteter på fritiden risken att utveckla demenssjukdom hos friska  
personer (evidensstyrka 2)” (8). Enligt samma riktlinjer ”saknas vetenskapligt underlag för  
effekten av genetisk vägledning och mutationsscreening av monogen nedärvning av  
demenssjukdom för personer med kraftig familjär anhopning”.



Lena, 37 år, söker då hennes bror fått en hjärtinfarkt vid 42 års ålder, och befunnits ha en ärftlig hyperkolesterolemi. Hon önskar nu få ta prov på kolesterol, hon har själv inga hjärt- eller kärl-besvär.

Hur hanterar du detta?

Familjär hyperkolesterolemi är ett tillstånd förknippat med tidiga kranskärlsbesvär, och det råder ingen diskussion om att dessa tillstånd bör diagnostiseras i tid för att förebygga hjärt-kärlhändelser. Givetvis skall du ta en adekvat anamnes, även inriktad mot andra kardiovaskulära och metabola riskfaktorer, och ett adekvat kliniskt status, och informera patienten, men att inte utföra provtagning är ett konstfel. Komplettera då med andra basala prover, inte minst ett fasteblodssocker.

Lennart, 63 år, söker på grund av ryggbesvär och trötthet. Han har ett lagerarbete och har sjukskrivit sig och kommer nu för att få ett läkarintyg. Du uppmäter ett blodtryck på 165/100.

Hur agerar du vad gäller blodtrycket, räcker det för diagnos?

Ett enstaka högt blodtryck kan vara tillfälligt och bör alltid kontrolleras. "Vitrocks-hypertoni" är ett välkänt begrepp, och i första hand bör kontroller hos distriktssköterska ske. Ett alternativ är 24-timmars-blodtryck, som ett bra komplement till andra blodtrycksmätningar. Därtill kan då s.k. non-dippers upptäckas, d.v.s. att blodtrycket inte sjunker nattetid vilket ökar risken för komplikationer i form av hjärtkärlsjukdom. Just vid diabetes tycks detta vara ett vanligt tillstånd.

Lennart har nu kontrollerat blodtrycket hos distriktssköterska och hypertoni diagnosen bekräftas.

Vilka laboratorieprover bör du ta? Du har hört om "laborera rätt och lagom" och är instruerad att inte ta onödiga prov för att belasta vårdcentralens budgeten.

Vad som är onödiga prover kan diskuteras, och beror på kontexten. När det rör sig om ett kliniskt väsentligt tillstånd som hypertoni skall adekvata prover tas, i vilket blodstatus, elektrolyter inklusive urat-värde som kan påverkas av olika läkemedel, och leverprover tas. Leverprover kan påverkas av behandlingen, och fettlever med patologiska leverprover viktigt att fånga upp. Tar man leverprover som standard slipper man förklara om man önskar ta provet på misstanke om alkohol-överkonsumtion. GT är ju inte en specifik alkohol-markör. Patologiska leverprover är inte ovanliga vid fetma eller diabetes.

## Referenser

1. SFAM. Praktisk epidemiologi per korrespondens. Studiebrev för allmänläkare. Stockholm: SFAM (Svensk Förening för AllmänMedicin).
2. Levi R, ed. Bättre behandling. Vilka vetenskapliga bevis behövs i vården? Stockholm: SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2015.
3. Furtado CD, Aguirre DA, Sirlin CB, Dang D, Stamato SK, Lee P, et al. Whole-body CT screening: spectrum of findings and recommendations in 1192 patients. *Radiology*. 2005;237(2):385-94.
4. Hitzeman N, Cotton E. Incidentalomas: initial management. *Am Fam Physician*. 2014;90(11):784-9.
5. Getz L, Kirkengen AL, Hetlevik I, Romundstad S, Sigurdsson JA. Ethical dilemmas arising from implementation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. A descriptive epidemiological study. *Scand J Prim Health Care*. 2004;22(4):202-
6. Petursson H, Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I. Current European guidelines for management of arterial hypertension: are they adequate for use in primary care? Modelling study based on the Norwegian HUNT 2 population. *BMC Fam Pract*. 2009;10:70.
7. Taraldsen K, Helbostad JL, Saldtvedt I. Fysisk aktivitet vid demens. FYSS. Stockholm: Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet (YFA); 2015:12.
8. Socialstyrelsen, ed. Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.