Statistica per i test diagnostici

Laura Ventura

Dipartimento di Scienze Statistiche
Università degli Studi di Padova
www.stat.unipd.it
ventura@stat.unipd.it

Il problema

(utilità dei ragionamenti statistico-probabilistici quando si è in condizioni di rischio e incertezza)

«L'incertezza domina ovunque.
Tutta la nostra vita è immersa nell'incertezza;
nulla - all'infuori di ciò -
si può affermare con certezza.»

Bruno de Finetti (1906/195)

Prologo

Sceneggiatura

- I sintomi più frequenti della malattia da coronavirus (Covid-19) sono febbre, stanchezza e tosse secca.
- La maggior parte dei malati (circa l'80%) guarisce senza bisogno di cure particolari. D'altra parte, la malattia può aggravarsi e portare anche al decesso.

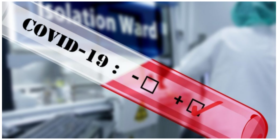
Un paziente presenta questi sintomi: tosse, febbre e stanchezza.
Che sia il coronavirus?

`http://www.salute.gov.it/nuovocoronavirus`

Primo tempo

L'indagine

- Viene eseguito un tampone faringeo e si attende l'esito.
- Il *test diagnostico* (tampone faringeo) è positivo.
- Il medico sa che il tampone fornisce la risposta corretta nel 95% dei casi e fallisce nel restante 5%.



Sulla base dell'esito, il medico sa con quale probabilità il paziente ha il Covid-19, dato che è risultato positivo al test.

Il Secondo tempo alla fine del seminario.

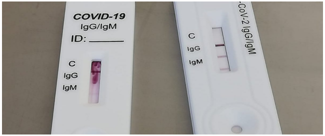
Test diagnostico

Test diagnostico
(in generale)

- I test di laboratorio sono utilizzati con finalità diagnostiche.
- In ambito clinico si effettuano su persone che hanno, o si sospetta che abbiano, una malattia.
- Il test richiede la rilevazione del campione, l'indagine di laboratorio e la compilazione del referto.
- Ma se l'esito del test è negativo, è possibile che il paziente in realtà sia positivo? E se l'esito è positivo, può essere un errore del test? Insomma quanto è affidabile un test?

Formalizziamo un po'...

- I soggetti sono classificati in due gruppi:
  1. gruppo dei pazienti sani (non malati): M^-
  2. gruppo dei pazienti malati: M^+
- Il test è positivo (T^+) se segnala la presenza della malattia e è negativo (T^-) se non la segnala.



Ma perchè la statistica è utile al test diagnostico?

La matrice di confusione

I possibili esiti dello studio statistico (validazione) di un test diagnostico sono riportati in una tabella a doppia entrata (matrice di confusione o, più propriamente, tabella di errata classificazione) che conta il numero di casi classificati correttamente o falsamente.

	Paziente Malato (M^+)	Paziente Sano (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	VP (Veri Positivi)	FP (Falsi Positivi)	VP + FP
Test Negativo (T^-)	FN (Falsi Negativi)	VN (Veri Negativi)	FN + VN
Totale	VP + FN	FP + VN	

Nella tabella si hanno:

1. pazienti malati classificati come positivi (VP = Veri Positivi)
2. pazienti sani classificati come negativi (VN = Veri Negativi)
3. pazienti malati classificati come negativi (FN = Falsi Negativi)
4. pazienti sani classificati come positivi (FP = Falsi Positivi)

L'accuratezza del test diagnostico

	Paziente Malato (M^+)	Paziente Sano (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	VP (Veri Positivi)	FP (Falsi Positivi)	VP + FP
Test Negativo (T^-)	FN (Falsi Negativi)	VN (Veri Negativi)	FN + VN
Totale	VP + FN	FP + VN	

- La validità del test può essere misurata tramite la corretta classificazione dei pazienti sani e malati: la sua accuratezza.
- È definita come

$$\text{accuratezza} = \frac{\text{VP+VN}}{\text{VP+FN+FP+VN}}$$

- Misura la proporzione di diagnosi corrette.

Cosa chiediamo a un test?

	Paziente Malato (M^+)	Paziente Sano (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	VP (Veri Positivi)	FP (Falsi Positivi)	VP + FP
Test Negativo (T^-)	FN (Falsi Negativi)	VN (Veri Negativi)	FN + VN
Totale	VP + FN	FP + VN	

- A partire dalla classificazione, si possono ottenere due importanti indici della qualità del test: sensibilità e specificità.
- La sensibilità è definita come

$$\text{sensibilità} = \frac{\text{VP}}{\text{VP+FN}}$$

  ed esprime la proporzione di Veri Positivi (VP) rispetto al numero totale pazienti malati (VP+FN), siano essi positivi o negativi al test.
- Un test diagnostico è sensibile al 100% quando tutti i malati risultano positivi.

Cosa chiediamo a un test?

	Paziente Malato (M^+)	Paziente Sano (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	VP (Veri Positivi)	FP (Falsi Positivi)	VP + FP
Test Negativo (T^-)	FN (Falsi Negativi)	VN (Veri Negativi)	FN + VN
Totale	VP + FN	FP + VN	

- La specificità è definita come

$$\text{specificità} = \frac{\text{VN}}{\text{FP+VN}}$$

  e misura la proporzione di Veri Negativi (VN) rispetto al numero totale di pazienti sani (FP+VN), siano essi negativi o positivi al test.

- Un test diagnostico è specifico al 100% quando tutti i sani risultano negativi.

Sensibilità e Specificità

- È chiaro che un test diagnostico sensibile e specifico al 100% non lascerebbe dubbi.
- Un test molto specifico ha alta capacità di classificare i SANI come NEGATIVI al test (basso rischio di Falsi Positivi).
- Un test molto sensibile ha alta capacità di classificare i MALATI come POSTIVI al test (basso rischio di Falsi Negativi).
- Il test attualmente utilizzato per la diagnosi del Covid-19 è il test molecolare con metodo Real Time PCR per SARS-CoV-2 indicato dall'OMS (il famoso tampone), che ha sensibilità e specificità del 95% circa.

Test rapidi

- Sono in corso di validazione numerosi test sierologici che verificano rapidamente la presenza di anticorpi sviluppati dall'organismo infettato dal virus.
- Uno dei primi testati ha fornito:

	Positivo (M^+)	Negativo (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	17	2	19
Test Negativo (T^-)	3	48	51
Totale	20	50	70

  - accuratezza $= (17+48)/70 = 0.929$
  - sensibilità $= 17/20 = 0.85$
  - specificità $= 48/50 = 0.96$

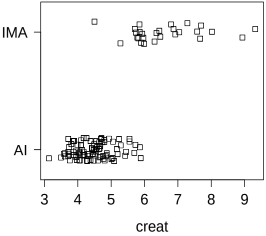
Elevata sensibilità e bassa specificità, o viceversa?

- Dipende dall'obiettivo del test e dal contesto clinico-epidemiologico.
- Malattia a grave rischio che richiede un intervento immediato: è preferibile un test molto sensibile, seppure poco specifico, per non rischiare di perdere dei Malati (anche a discapito di doverne "spaventare" alcuni di più!).
- Malattia con conseguenze non gravi:
  è preferibile un test molto specifico anche a discapito della sensibilità (meno FP con maggiore rischio di FN).
- Nel caso del Covid-19, dove è importante individuare il maggior numero di malati, è preferibile un test con sensibilità più elevata possibile.

E se il test diagnostico non è dicotomico?

Caso di studio

- Misure della creatinchinasi (CK) in $n = 120$ pazienti con:
  - angina instabile (AI - *Sani*)
  - infarto miocardico acuto (IMA - *Malati*)
- I dati:



	creat	pat
1	3.13	AI
2	3.49	AI
3	3.58	AI
4	3.61	AI
	...	
92	5.86	AI
93	5.88	AI
94	4.49	IMA
95	5.27	IMA
96	5.71	IMA
	...	
119	8.93	IMA
120	9.31	IMA

Analisi esplorative preliminari

- Pazienti con AI (M^-): CK media = 4.45 (sd = 0.57).
  Pazienti con IMA (M^+): CK media = 6.59 (sd = 1.09).

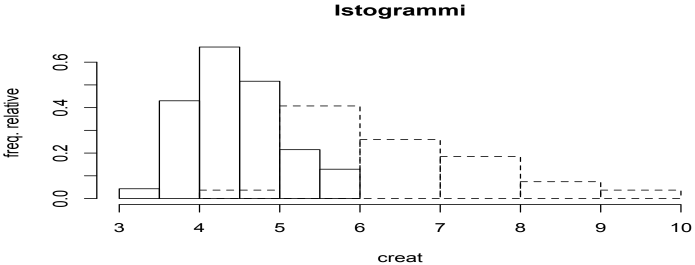
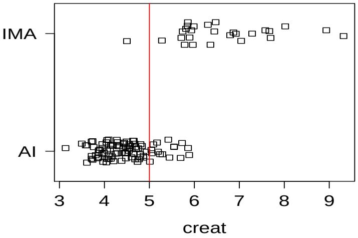


Figure: M^- linea continua; M^+ linea tratteggiata

- Dal momento che i pazienti M^+ tendono a presentare valori di CK maggiori, la quantità rilevata di questo enzima può essere un elemento di diagnosi? Come individuare il punto di soglia ottimale per formulare un test diagnostico?

Test diagnostico

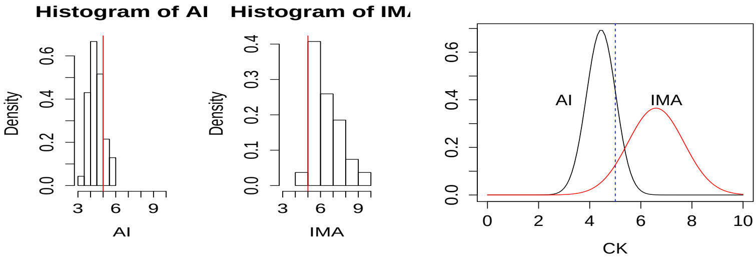
- Si vuole dunque valutare l'affidabilità diagnostica del test basato sulla misura della CK per discriminare tra pazienti con IMA (M^+) e con AI (M^-).



- Il CK più basso tra i pazienti M^+ è 4.49.
- Una soglia k inferiore permette di identificare tutti i pazienti M^+. Ma il 58% dei pazienti M^- si troverebbe al di sopra di quella soglia.
- È importante studiare la classificazione dei pazienti a seconda della soglia k fissata (nel grafico, ad esempio, è rappresentata $k = 5$).

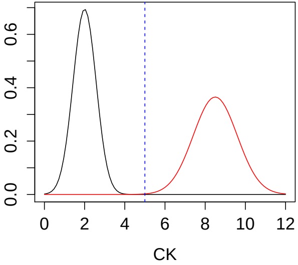
Una prima analisi con soglia di CK fissata

Distribuzioni di CK nei due gruppi



- Consideriamo una soglia per CK pari a $k = 5$.
- Il test diagnostico è positivo (T^+) se CK > 5.
- Quali sono le conseguenze della scelta del *cut-off* $k = 5$?

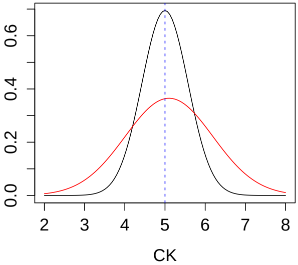
Distribuzioni ideali nei due gruppi



Con $k = 5$ non si commettono errori:

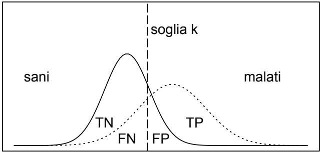
- si classificano tutti i pazienti AI come sani
- si classificano tutti i pazienti IMA come malati

Distribuzioni peggiori nei due gruppi



La classificazione del paziente avviene "lanciando una moneta".

Distribuzioni di CK nei due gruppi



Con $k = 5$ si commettono due errori:

- si classificano alcuni pazienti AI (M^-) come IMA (M^+)
- si classificano alcuni pazienti IMA (M^+) come AI (M^-)

	IMA (M^+)	AI (M^-)	Totale
Test Positivo (creat> 5)	26	16	42
Test Negativo (creat≤ 5)	1	77	78
Totale	27	93	120

- accuratezza $=$ (26+77)/120 $=$ 0.858
- sensibilità $=$ 26/27 $=$ 0.962
- specificità $=$ 77/93 $=$ 0.827

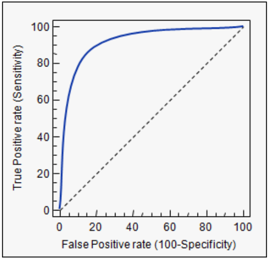
Affidabilità del test diagnostico
(in termini di sensibilità e specificità)

La curva ROC

- Uno strumento per valutare l'affidabilità di un test diagnostico, basato sulla sensibilità e specificità, è fornito dalla curva ROC.
- È stata introdotta negli anni della II Guerra Mondiale nel contesto della teoria delle comunicazioni, per lo studio di particolari immagini radar rilevate nei campi di battaglia, dove si rendeva necessario che il ricevitore del segnale riconoscesse i segnali di origine bellica rispetto al rumore di fondo.
- È stata poi ampiamente utilizzata in altri ambiti applicativi, tra cui in particolare nel controllo della qualità e in statistica medica.
- Ricordiamo che i valori della sensibilità e della specificità dipendono dalla soglia k adottata, il cui valore determina la classificazione dei M^+ e M^-.

La curva ROC

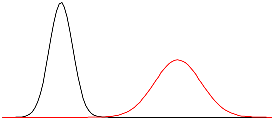
- Si pensi di far variare la soglia k e di calcolare in corrispondenza di ogni valore di k la sensibilità e la specificità. Il complesso delle sensibilità e delle specificità ai vari livelli discriminanti può essere rappresentato graficamente con la cosiddetta curva ROC.
- Si tratta di un diagramma cartesiano in cui sono riportati i punti di coordinate (1-specificità, sensibilità).



- Come si interpreta?

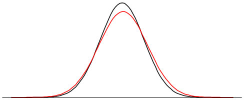
Interpretazione della curva ROC

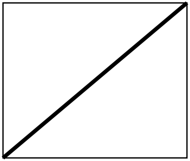
- Un test perfetto dal punto di vista diagnostico (assenza di sovrapposizione tra i due gruppi) è rappresentato da una curva ROC che passa per l'angolo superiore sinistro del sistema di assi cartesiani (100% specificità, 100% sensibilità).



Interpretazione della curva ROC

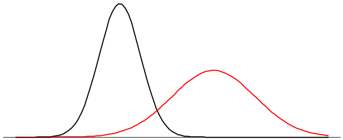
- Al contrario, la bisettrice dell'angolo nell'origine corrisponde alla classificazione casuale dei pazienti. Pertanto, un buon test diagnostico avrà curva ROC il più possibile sopra la diagonale.

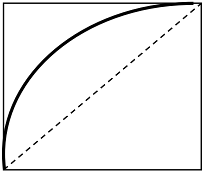




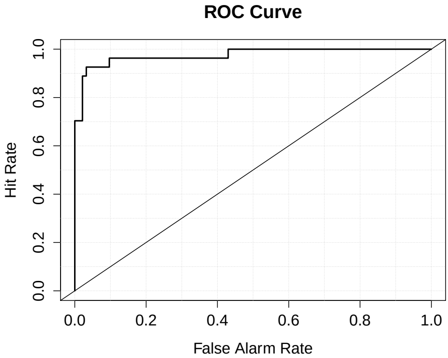
Interpretazione della curva ROC

- Nelle situazioni reali:





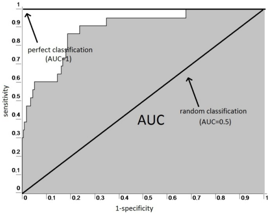
Curva ROC per CK

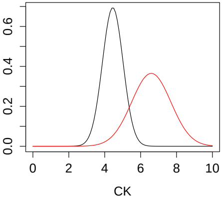


È utile avere una misura sintetica e oggettiva dell'ffidabilità del test, attraverso un indicatore di sintesi della curva ROC.

Area sotto la curva ROC

Un indicatore molto utilizzato dell'affidabilità del test diagnostico è costituito dall'area sottesa alla curva ROC (*AUC = Area Under the Roc Curve*).





Interpretazione AUC

L'interpretazione del valore dell'AUC avviene convenzionalmente secondo la seguente scala:

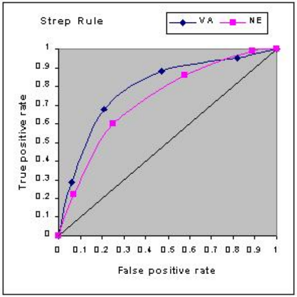
- $AUC = 0.5$: test non informativo
- $0.5 < AUC \leq 0.7$: test poco accurato
- $0.7 < AUC \leq 0.9$: test moderatamente accurato
- $0.9 < AUC < 1.0$: test altamente accurato
- $AUC = 1.0$: test perfetto

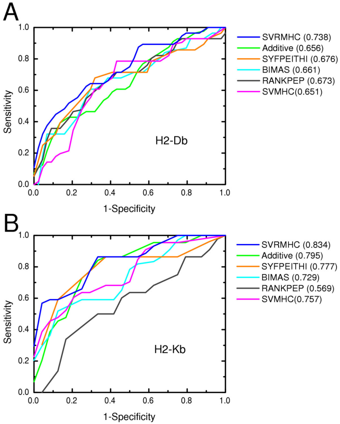
Nei dati CK si trova $AUC = 0.975$: il test diagnostico è altamente accurato.

(p.s. la statistica offre diversi metodi per la stima dell'AUC)

Confronto di test diagnostici tramite curve ROC

È intuitivo come la curva ROC (e l'AUC) possa essere anche utilizzata per confrontare l'accuratezza di test diagnostici differenti di una particolare patologia: la curva più spostata verso il centro del grafico appartiene all'esame peggiore (AUC minore).





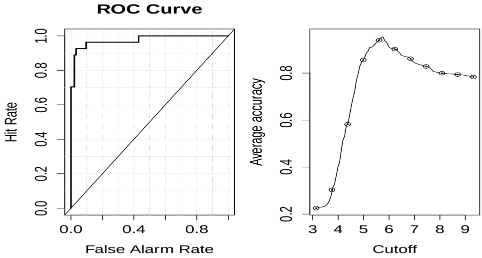
Scelta della soglia ottimale

Scelta della soglia k ottimale: accuratezza

- È possibile determinare in maniera automatica un valore della soglia k, che risponda a un qualche criterio di ottimalità.
- Ad esempio, tra le misure di affidabilità di un test, la più immediata è la frazione di casi correttamente classificati:

$$\text{accuratezza} = \frac{\text{VP} + \text{VN}}{\text{VP} + \text{FN} + \text{FP} + \text{VN}}$$

- Si considera il valore k^* corrispondente all'accuratezza massima.



$\longrightarrow k^* = 5.89$

A sinistra curva ROC per CK; a destra valori dell'accuratezza al variare di k.

Nell'esempio

- Il calcolo della sensibilità e della specificità per il valore della soglia fissato a $k = 5.89$ per i dati su CK fornisce:

	IMA (M^+)	AI (M^-)	Totale
Test Positivo (creat> 5)	19	0	19
Test Negativo (creat≤ 5)	8	93	101
Totale	27	93	120

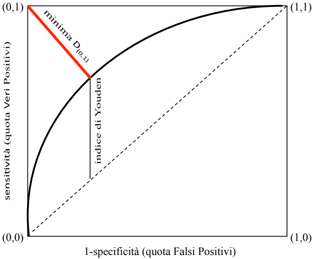
  - accuratezza = (19+93)/120 = 0.93
  - sensibilità = 19/27 = 0.70 (molti Malati non risultano positivi al test)
  - specificità = 93/93 = 1.0 (tutti i Sani risultano negativi al test)

Scelta della soglia k ottimale: distanza

- La distanza di ogni punto della curva ROC dal punto (0,1) è

$$d = \sqrt{(1 - \text{Sensibilità})^2 + (1 - \text{Specificità})^2}$$

- Il *cut-off* ottimale è il punto con distanza minore.



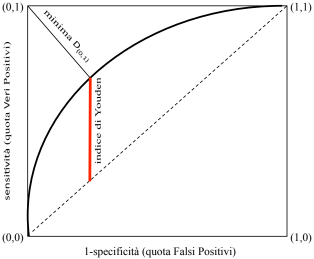
$\longrightarrow k_d^* = 5.70$
sensibilità $= 0.925$
specificità $= 0.967$

Scelta della soglia k ottimale: indice di Youden

- L'indice J di Youden misura la distanza verticale tra la bisettrice e il generico punto della curva ROC

$$J = \text{Sensibilità} + \text{Specificità} - 1$$

- Il *cut-off* ottimale è il punto con distanza J massima.



$\longrightarrow k_J^* = 5.70$
sensibilità $= 0.925$
specificità $= 0.967$
(in questo caso coincide con k_d^*)

Scelta della soglia k ottimale: considerazioni

- La scelta della soglia k non può basarsi solo su considerazioni di tipo probabilistico volte a minimizzare la proporzione di classificazioni errate.
- È necessario considerare anche altri elementi, quali l'impatto di tipo sanitario, economico, sociale, ecc., di ciascuna misclassificazione (Falsi Positivi e Falsi Negativi).
- Ad esempio, per malattie ad alta contagiosità potrebbe essere opportuno minimizzare la quota di Falsi Negativi, e quindi privilegiare la sensibilità a scapito della specificità. Viceversa, in altre situazioni (quali, ad esempio, malattie non contagiose, trattabili soltanto con una terapia molto costosa o invasiva) il prezzo di un Falso Positivo sarà verosimilmente superiore a quello di un Falso Negativo, e quindi la soglia k verrà determinata in modo da privilegiare la specificità.

Ritorniamo al Secondo tempo

Sono MALATA

risulterò positiva al test?

risulterò negativa al test?

Breve premessa al Secondo tempo

	Paziente Malato (M^+)	Paziente Sano (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	VP (Veri Positivi)	FP (Falsi Positivi)	VP + FP
Test Negativo (T^-)	FN (Falsi Negativi)	VN (Veri Negativi)	FN + VN
Totale	$Totale\ M^+$	$Totale\ M^-$	$Totale$

- Ogni cella ha numeri interi (frequenze assolute).
- Se in ogni casella dividiamo per il $Totale$ si ottengono le corrispondenti proporzioni (frequenze relative).
- Con un intuitivo salto concettuale, possiamo interpretare la frequenza relativa come una probabilità (o meglio, come un'approssimazione o stima della probabilità).
- Ad esempio, VP$/Totale$ rappresenta la probabilità che un individuo preso a caso dalla popolazione in studio sia un VP.

Breve premessa al Secondo tempo

Tabella sul test sierologico:

	Positivo (M^+)	Negativo (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	17	2	19
Test Negativo (T^-)	3	48	51
Totale	20	50	70

	Positivo (M^+)	Negativo (M^-)	Totale
Test Positivo (T^+)	$17/70$	$2/70$	$19/70$
Test Negativo (T^-)	$3/70$	$48/70$	$51/70$
Totale	$20/70$	$50/70$	1

	Positivo (M^+)	Negativo (M^-)	Totale
Test Positivo	$P(M^+ \cap T^+)$	$P(M^- \cap T^+)$	$P(T^+)$
Test Negativo	$P(M^+ \cap T^-)$	$P(M^- \cap T^-)$	$P(T^-)$
Totale	$P(M^+)$	$P(M^-)$	

In simboli: $P(A) =$ probabilità di A

$P(A \cap B) =$ probabilità congiunta di A e B.

Secondo tempo

	Positivo (M^+)	Negativo (M^-)	Totale
Test Positivo	$P(M^+ \cap T^+)$	$P(M^- \cap T^+)$	$P(T^+)$
Test Negativo	$P(M^+ \cap T^-)$	$P(M^- \cap T^-)$	$P(T^-)$
Totale	$P(M^+)$	$P(M^-)$	

Nella tabella abbiamo:

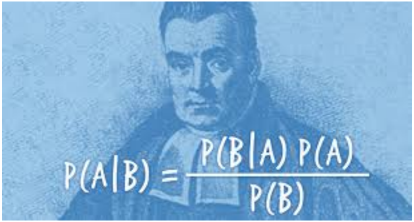
- M^+ = (il paziente ha il Covid-19)
- M^- = (il paziente non ha il Covid-19)
- T^+ = (il test è risultato positivo)
- T^- = (il test è risultato negativo)

e i valori:

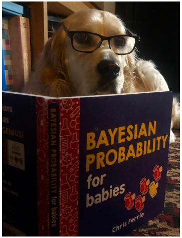
- $P(T^+|M^+) = P(M^+ \cap T^+)/P(M^+) = 0.95$
- $P(T^-|M^-) = P(M^- \cap T^-)/P(M^-) = 0.95$
- e, di conseguenza, $P(T^-|M^+) = P(T^+|M^-) = 0.05$

CI INTERESSA $P(M^+|T^+)$

Interviene il reverendo Thomas Bayes, con il suo Teorema.



T. Bayes (1702-1761)



Ci insegna a calcolare la probabilità della causa di un evento: in questo caso, la probabilità che un paziente, risultato positivo al tampone (T^+), sia effettivamente malato (M^+).

La tabella

- Dobbiamo assegnare la prevalenza, che non è nota.
- Attualmente le "stime", fatte regione per regione, variano da 0.4% a 10% circa.
- Pessimisticamente, e per dare maggiore enfasi all'esempio, assegniamo $P(M^+) = 0.20$.

	Paziente Malato	Paziente Sano	Totale
Test Positivo	$P(M^+ \cap T^+)$	$P(M^- \cap T^+)$	$P(T^+)$
Test Negativo	$P(M^+ \cap T^-)$	$P(M^- \cap T^-)$	$P(T^-)$
Totale	$P(M^+) = 0.2$	$P(M^-) = 0.8$	

- Sappiamo che $P(T^+|M^+) = P(M^+ \cap T^+)/P(M^+) = 0.95$.
- Quindi $P(M^+ \cap T^+) = P(T^+|M^+)P(M^+) = 0.95 \times 0.2 = 0.19$.
- Qual è la probabilità $P(M^+|T^+)$?

Da $P(M^+)$ a $P(M^+|T^+)$

	Paziente Malato	Paziente Sano	Totale
Test Positivo	$P(M^+ \cap T^+)$	$P(M^- \cap T^+)$	$P(T^+)$
Test Negativo	$P(M^+ \cap T^-)$	$P(M^- \cap T^-)$	$P(T^-)$
Totale	$P(M^+) = 0.2$	$P(M^-) = 0.8$	

$$\begin{aligned}
P(M^+|T^+) &= \frac{P(M^+ \cap T^+)}{P(T^+)} \\
&= \frac{P(T^+|M^+)P(M^+)}{P(M^+ \cap T^+) + P(M^- \cap T^+)} \\
&= \frac{P(T^+|M^+)P(M^+)}{P(T^+|M^+)P(M^+) + P(T^+|M^-)P(M^-)} \\
&= \frac{0.95 \times 0.2}{0.95 \times 0.2 + 0.05 \times 0.8} = 0.826
\end{aligned}$$

`(P.S. questo È il Teorema di Bayes)`

Teorema di Bayes

- Si ha una probabilità *a priori* che il paziente sia malato: $P(M^+) = 0.20$.
- Sono note la sensibilità e specificità del test.
- Dalla prova sperimentale risulta che il test è positivo.
- Con il teorema di Bayes, usando la nuova informazione, possiamo aggiornare $P(M^+)$ in $P(M^+|T^+)$, ottendendo la probabilità *a posteriori*:

$$P(M^+|T^+) = \frac{P(T^+|M^+)P(M^+)}{P(T^+|M^+)P(M^+) + P(T^+|M^-)P(M^-)}$$

- La probabilità *a posteriori* che il paziente sia malato è $P(M^+|T^+) = 0.826$.

Osservazione sulla prevalenza

- La diagnosi del medico quindi, oltre che da sensibilità e da specificità del test, dipende anche dalla prevalenza della malattia.
- A solo fine esplicativo, consideriamo due differenti scenari: uno con prevalenza bassa di malattia, e uno con prevalenza alta.

Prevalenza = 0.10 e 0.80

	Paziente Malato	Paziente Sano	Totale
Test Positivo	85	180	265
Test Negativo	15	720	735
Totale	100	900	1000

$\Rightarrow$ Sensibilità = 0.85, Specificità = 0.80.

	Paziente Malato	Paziente Sano	Totale
Test Positivo	680	40	720
Test Negativo	120	160	280
Totale	800	200	1000

$\Rightarrow$ Sensibilità = 0.85, Specificità = 0.80.

Effetto della prevalenza

- Un paziente ha test positivo, con quale probabilità è malato?
- Interviene il reverendo Bayes:

$$P(M^+|T^+) = \frac{P(T^+|M^+)P(M^+)}{P(T^+|M^+)P(M^+) + P(T^+|M^-)P(M^-)}$$

- Quindi $P(M^+|T^+) = 85/265 = 32.07\%$ con prevalenza $P(M^+) = 0.10$.
- E $P(M^+|T^+) = 680/720 = 94.4\%$ con prevalenza $P(M^+) = 0.80$.

Ma ... basta un solo test diagnostico
per accertare se il paziente è guarito dal Covid-19?

Il paziente è guarito?

- Come si verifica la guarigione dal Covid-19?
- Al termine della cura, sia il paziente asintomatico sia il paziente sintomatico sono sottoposti a 2 tamponi che si praticano a distanza di 24 ore l'uno dall'altro.
- Se entrambi risultano negativi, si può affermare con una "certa sicurezza" la scomparsa del virus.
- Ma perchè due tamponi?

I test in serie

- Assumiamo, ancora, pessimisticamente, una prevalenza del Covid-19 del 20%. Quindi $P(M^-) = 0.8$.
- Con il tampone si ha:
  $P(T^+|M^+) = P(T^-|M^-) = 0.95$
  $P(T^-|M^+) = P(T^+|M^-) = 0.05$.
- Vogliamo calcolare $P(M^-|T^-)$.
- Il Teorema di Bayes fornisce:

$$
\begin{aligned}
P(M^-|T^-) &= \frac{P(T^-|M^-)P(M^-)}{P(T^-|M^-)P(M^-) + P(T^-|M^+)P(M^+)} \\
&= \frac{0.95 \times 0.8}{0.95 \times 0.8 + 0.05 \times 0.2} = 0.987
\end{aligned}
$$

- La probabilità a *posteriori* che il paziente sia guarito è $P(M^-|T^-) = 0.987$.
- Si esegue dopo 24 ore un secondo tampone.

I test in serie

- Si usa sempre il Teorema di Bayes ma ora con probabilità *a priori* 0.987. Infatti, grazie alle nuove informazioni fornite dall'esito del primo tampone, possiamo usare come probabilità *a priori* $P(M^-|T_1^-)$ invece che $P(M^-)$.
- Il Teorema di Bayes fornisce:

$$\begin{aligned} P(M^-|T_1^-, T_2^-) &= \frac{P(T_2^-|M^-)P(M^-|T_1^-)}{P(T_2^-|M^-)P(M^-|T_1^-) + P(T_2^-|M^+)P(M^+|T_1^-)} \\ &= \frac{0.95 \times 0.987}{0.95 \times 0.987 + 0.05 \times 0.013} = 0.999 \end{aligned}$$

- La probabilità finale che il paziente sia guarito, essendo risultato negativo a entrambi i test, è quindi $P(M^-|T_1^-, T_2^-) = 0.999$.

Lo statistico è uno scienziato.
Non studia però la cellula, le stelle, o il moto perpetuo:
studia fenomeni reali attraverso i dati (di qualunque disciplina).

Alcuni riferimenti:

- Agresti, A., Franklin, C. (2016). *Statistica: l'arte e la scienza d'imparare dai dati*, Pearson.
- Bland, M. (2009). *Statistica Medica*, Apogeo.
- Ventura, L., Racugno, W. (2017). *Biostatistica. Casi di Studio in* R, Egea.
- Wayne, W.D. (2007). *Biostatistica*, EdiSES.

`www.stat.unipd.it`

`www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html`