

Liliana Zaremba-Pechmann

WYKORZYSTANIE MODELU COXA DO OCENY PRAWDOPODOBIEŃSTWA WYLECZENIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

THE ASSESSMENT OF THE PROBABILITY OF HEALING HCV BASED ON THE COX PROPORTIONAL HAZARD MODEL

Katedra Zastosowań Matematyki w Ekonomii, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
ul. Klemensa Janickiego 21, 71-270 Szczecin, email: Liliana.Zaremba-Pechmann@ams.edu.pl

Abstract. The Cox proportional hazard model was applied to the estimation of the HCV healing probability, including the type of the antiviral therapy. The analysis gave the answer, which kind of medicines were more effective in the battle against chosen disease. The most chances for healing have the sick, who had been treated with the PegInterferon α and Ribavirin, and the less chances – patients, who received only Interferon α .

Słowa kluczowe: analiza przeżycia, ekonomia ochrony zdrowia, model proporcjonalnego hazardu, wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Key words: HCV, healthcare economics, proportional hazard model, survival analysis.

WSTĘP

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) stanowi poważny problemem społecznym, głównie ze względu na bezobjawowy przebieg. Pacjenci często chorują wiele lat, zanim zostaną właściwie zdiagnozowani. Nierzadko zdarza się, że pacjent trafia do lekarza w stadium, w którym wprowadzenie leczenia nie przynosi oczekiwanych skutków. Leczenie omawianej jednostki chorobowej wymaga hospitalizacji, podczas której chorym podawane są specjalistyczne preparaty przeciwwirusowe. Zastosowanie tych leków, ze względu na ich wysoki koszt, wymaga każdorazowo zgody Narodowego Funduszu Zdrowia.

W pracy podjęta została próba oszacowania prawdopodobieństwa wyleczenia wybranej choroby zakaźnej, a także oceny skuteczności terapii przeciwwirusowych.

MATERIAŁ I METODY

Zebrany materiał statystyczny dotyczył przebiegu leczenia zakażeń HCV oraz stosowanych metod terapii w losowo wybranej grupie pacjentów hospitalizowanych na jednym z oddziałów szpitalnych. Wyszczególniono cztery główne rodzaje leczenia, polegające na podaniu następujących preparatów przeciwwirusowych:

- interferonu α (IFN),
- interferonu α w skojarzeniu z rybawiryną (IFN + RBV),
- pegylowanej postaci interferonu α (PegIFN + RBV),
- interferonu α w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFN + RBV).

Ponieważ część pacjentów kilkakrotnie hospitalizowano, poddawana była terapiom stanowiącym określone kombinacje wymienionych wyżej metod. Przykładowo po monoterapii interferonem α (IFN) następowało leczenie skojarzone pegylowaną postacią interferonu α i rybawiryną (IFN +RBV).

Uzyskane informacje, dotyczące przebiegu leczenia każdego z pacjentów, zostały wykorzystane do przeprowadzenia analizy prawdopodobieństwa wyleczenia badanej jednostki chorobowej. Do oszacowania tych prawdopodobieństw wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Pozwala on bowiem uwzględnić wpływ zmiennych objaśniających o charakterze fizjologicznym, demograficznym i behawioralnym na prawdopodobieństwo wyleczenia. Oszacowana funkcja hazardu stanowi podstawę oceny ryzyka (niebezpieczeństwa) wystąpienia niepowodzenia w określonej jednostce czasu. Zastosowanie wybranych procedur pozwala zatem na wyznaczenie zmiennych istotnie wpływających na czas przeżycia chorych. Możliwe jest również oszacowanie takiego prawdopodobieństwa dla każdego z pacjentów, opisywanego za pomocą wybranych wartości zmiennych objaśniających.

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa zakłada się, że ryzyko wystąpienia niepożądanego zdarzenia zależy od wartości n zmiennych objaśniających: X_1, X_2, \dots, X_n . Wartości tych zmiennych tworzą z kolei wektor x tak, że $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$, gdzie x_1, x_2, \dots, x_n stanowią wartości zmiennych objaśniających. Funkcja hazardu dla i -tej jednostki ma następującą postać (Collet 2003):

$$h_i(t) = f(x_i)h_0(t) \quad (1)$$

gdzie:

$f(x_i)$ – funkcja wektora wartości zmiennych objaśniających dla i -tej jednostki, tak zwane względne ryzyko;

$h_0(t)$ – funkcja hazardu dla jednostki, dla której wartości wszystkich zmiennych objaśniających wynoszą zero. Jest to tak zwana podstawowa funkcja hazardu.

Ponieważ $f(x_i)$ nie może przybierać wartości ujemnych, można ją zapisać jako funkcję wykładniczą w postaci (Collet 2003):

$$f(x_i) = e^{\eta_i} \quad (2)$$

gdzie:

$$\eta_i = \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_n x_{ni} \quad (3)$$

η_i – składnik liniowy modelu przeżycia, zwany poziomem ryzyka lub indeksem prognozującym,

β_j = współczynniki przy zmiennych objaśniających, $j = 1, 2, \dots, n$.

Model proporcjonalnego hazardu ma zatem postać:

$$h_i(t) = e^{\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_n x_{ni}} h_0(t) \quad (4)$$

Ocena parametru przy zmiennej interpretowana jest jako logarytm stopy ryzyka (hazardu):

$$e^{\beta} = \frac{e^{\beta(x+1)}}{e^{\beta(x)}} \quad (5)$$

gdzie:

e^{β} – stopa ryzyka zgonu dla jednostki o wartości zmiennej X równej $x + 1$ względem tej, dla której wartość wynosi x .

Interpretacja oceny parametru β oznacza zmianę logarytmu stopy ryzyka przy wzroście wartości zmiennej X o jednostkę. Rzeczywista wartość zmiennej X nie wpływa na stopę ryzyka.

WYNIKI I DYSKUSJA

W przeprowadzonej analizie przyjęto czas przeżycia pacjentów od momentu podjęcia leczenia wyrażony w latach, a także potencjalne zmienne objaśniające:

1. Wiek pacjenta wyrażony w czterech grupach wiekowych:

- poniżej 25. roku życia,
- między 25. a 40. rokiem życia,
- między 40. a 50. rokiem życia,
- między 50. a 65. rokiem życia.

2. Stadium choroby:

- ostre,
- przewlekłe,
- marskość wątroby,
- żylaki przełyku.

3. Rodzaje terapii przeciwwirusowej:

- IFN,
- IFN + RBV,
- PegIFN,
- PegIFN + RBV.

4. Płeć: męczyzna.

Zmienne objaśniające miały charakter dychotomiczny i przybierały wartość „1”, gdy dany typ terapii został zastosowany lub pacjent należał do danej grupy wiekowej, oraz „0” w pozostałych przypadkach. Jeśli dla danej jednostki wszystkie zmienne określające wiek przybiorą wartość „0”, oznacza to, że pacjent ma powyżej 65 lat. Brak „1” przy zmiennych opisujących stadium choroby oznacza bezobjawowy etap wirusowego zapalenia wątroby typu C. Wartości „0” przy każdej ze zmiennych oznaczających typ terapii przeciwwirusowej świadczą o zastosowaniu jedynie leczenia objawowego. W przypadku kobiet zmienna określająca płeć męską przybierała wartość „0”.

Wyboru zmiennych istotnie kształtujących badane zjawisko dokonano za pomocą metody eliminacji *a posteriori*. Początkowo w modelu uwzględniono wszystkie zmienne objaśniające. Na kolejnych etapach eliminowano zmienną o największym prawdopodobieństwie testowym p , a model ponownie szacowano. Czynność tę powtarzano do momentu otrzymania w modelu wyłącznie zmiennych istotnie wpływających na czas przeżycia badanych pacjentów ($p < \alpha$). W analizie przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Wyniki oszacowanego modelu Coxa ze wszystkimi zmiennymi objaśniającymi przedstawiono w tab. 1.

Na podstawie danych zamieszczonych w tab. 1 można wnioskować, że istotny wpływ na przeżycie pacjentów miały następujące zmienne:

- terapia skojarzona interferonem α i rybawiryną (IFN + RBV),
- leczenie pegylowaną postacią interferonu α oraz rybawiryną (PegIFN + RBV).

Tabela 1. Wyniki estymacji funkcji hazardu w przypadku pacjentów chorych na WZW typu C (N = 220)

Wyszczególnienie	Zmienna zależna: czas przeżycia $\chi^2 = 23,7253$, $df = 3$, $p = 0,00003$					
	β	błąd standardowy	wartość t	wykładnik β	statystyka Walda	p
w1	-0,01151	0,516394	-0,02228	0,988561	0,000496	0,982225
w2	0,40070	0,485624	0,82512	1,492867	0,680824	0,409309
w3	0,32012	0,484289	0,66101	1,377293	0,436936	0,508610
w4	0,31614	0,495807	0,63762	1,371815	0,406555	0,523728
IFN	-1,23235	0,867755	-1,42016	0,291606	2,016852	0,155571
IFN + RBV	-0,62607	0,225386	-2,77776	0,534690	7,715971	0,005477
PegIFN	-0,95271	0,760931	-1,25203	0,385696	1,567574	0,210569
PegIFN+RBV	-0,58300	0,224900	-2,59227	0,558220	6,719871	0,009539
Ostre stadium	-0,01242	0,773852	-0,01605	0,987659	0,000257	0,987197
Przewlekłe stadium	-0,07131	0,487849	-0,14618	0,931169	0,021369	0,883779
Marskość wątroby	0,14169	0,557127	0,25432	1,152220	0,064681	0,799247
Żylaki przełyku	-0,00538	1,109590	-0,00485	0,994632	0,000024	0,996130
Mężczyzna	-0,10757	0,149464	0,71971	1,113570	0,517984	0,481708

Czynniki te wpływały istotnie na czas przeżycia pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C przy poziomie istotności niższym niż 0,05.

Pozostałe zmienne okazały się nieistotne w pierwotnie skonstruowanym modelu. Zmienne te były w kolejnych krokach usuwane z funkcji czasu przeżycia. Kryterium eliminacji był poziom prawdopodobieństwa p . Jako pierwsze usunięto z modelu te zmienne, dla których prawdopodobieństwo testowe było najwyższe. W modelu pozostały jedynie czynniki istotne statystycznie przy poziomie istotności niższym niż 0,05. W tabeli 2 zamieszczono informacje na temat przebiegu procesu eliminacji zmiennych z modelu.

W procesie eliminacji wykluczono zmienne określające stadium choroby: żylaki przełyku (krok pierwszy), ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C (krok drugi), przewlekły stan schorzenia (krok czwarty) oraz marskość wątroby (krok piąty). Etap wirusowego zapalenia wątroby typu C nie wpływał w istotny sposób na czas przeżycia pacjentów prawdopodobnie z powodu zbyt późnego zdiagnozowania schorzenia. Pacjenci często trafiają do lekarza w zaawansowanym stadium choroby. Płeć chorych również nie okazała się istotnym czynnikiem podczas modelowania czasu przeżycia za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu.

du. Zmienna ta została wyeliminowana z funkcji w szóstym kroku. Posługując się przyjętym kryterium, z modelu wykluczono także wiek pacjentów, wyrażony w grupach wiekowych. Zmienne, które istotnie kształtowały czas przeżycia osób zakażonych wirusem HCV, przy poziomie istotności równym 0,05 zamieszczono w tab. 3.

Tabela 2. Wybór zmiennych do modelu Coxa dotyczącego pacjentów zakażonych wirusem HCV

Nazwa zmiennej	Krok procesu eliminacji
Żyłaki przełyku	1
Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C	2
w1	3
Przewlekły stan	4
Marskość wątroby	5
Mężczyzna	6
PegIFN	7
w4	8
w3	9
w2	10

Tabela 3. Wyniki estymacji funkcji hazardu dla pacjentów chorych na WZW typu C (model końcowy), N = 220

Wyszczególnienie	Zmienna zależna: czas przeżycia $\chi^2 = 23,7253$, $df = 3$, $p = 0,00003$					
	β	błąd standardowy	wartość t	wykładnik β	statystyka Walda	p
IFN	-1,12073	0,299626	-3,74043	0,326042	13,99078	0,000184
IFN + RBV	-0,59138	0,204825	-2,88727	0,553561	8,33631	0,003889
PegIFN+RBV	-0,54971	0,204479	-2,68836	0,577114	7,22730	0,007184

Po zakończonym procesie eliminacji zmiennych nieistotnych model proporcjonalnego hazardu Coxa dla pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C składał się z trzech zmiennych określających rodzaj zastosowanej terapii:

- z monoterapii interferonem α (IFN),
- z leczenia interferonem α oraz rybawiryną (IFN+RBV),
- z terapii pegylovaną postacią interferonu α w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFN+RBV).

Na prawdopodobieństwo wyleczenia zakażonych wirusem HCV miał zatem wpływ typ terapii przeciwwirusowej.

Za pomocą modelu Coxa wyznaczono stopę hazardu odpowiadającą poszczególnym rodzajom leczenia. Prawdopodobieństwo wyleczenia pacjentów z WZW typu C przedstawiono w tab. 3, w kolumnie „wykładnik β ”. Zastosowanie u chorych monoterapii interferonem α (IFN) daje szansę wyleczenia na poziomie 32,60%. Leczenie interferonem α w skojarzeniu z rybawiryną zwiększy prawdopodobieństwo wyleczenia do 55,36%. Poddanie osoby zakażonej wirusem HCV terapii pegylovaną postacią interferonu wraz z rybawiryną

(PegIFN+RBV) da prawdopodobieństwo wyleczenia na poziomie 57,71%. Stopy hazardu odpowiadające poszczególnym rodzajom leczenia przeciwwirusowego wskazują zatem, iż wprowadzenie bardziej zaawansowanej technologicznie terapii daje większe szanse na wyleczenie.

PODSUMOWANIE

Zastosowanie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa pozwala określić prawdopodobieństwo wyleczenia wybranej jednostki chorobowej i jednocześnie uwzględnić takie czynniki, jak rodzaj terapii, wiek oraz płeć pacjentów, a także stadium zaawansowania schorzenia. W przypadku pacjentów z WZW typu C objętych badaniem jedynymi czynnikami istotnie wpływającymi na powodzenie leczenia okazały się typy terapii przeciwwirusowej. Na podstawie modelu Coxa możliwe było wyznaczenie prawdopodobieństwa wyleczenia pacjentów ze względu na rodzaj zastosowanego leku. Pozwoliło to tym samym na ocenę skuteczności poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu przeciwwirusowym. Wyższe prawdopodobieństwo wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C oznacza bowiem większą skuteczność danego preparatu przeciwwirusowego. Wyniki otrzymane na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wskazują, iż najlepsze wyniki leczenia otrzymuje się po zastosowaniu pegylowanej postaci interferonu α w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFN + RBV). Najmniej skuteczna okazała się natomiast monoterapia interferonem α (IFN).

PIŚMIENNICTWO

- Collet D.** 2003. Modelling Survival Data in Medical Research. New York, Chappman&Hall/CR.
- Cox D.R., Oaks D.** 1984. Analysis of Survival Data. New York, Chappman&Hall.
- Król P.** 2007. Estymacja podstawowych funkcji modelu Coxa – na podstawie wyników leczenia chorób nowotworowych. Pr. Nauk. AE Wroc. 1163, 147–174.
- Polański J.A.** 2004. Hepatologia – kompendium. Warszawa, Medical Tribune Polska.
- Stanisz A.** 2007. Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny, t. 3. Analizy wielowymiarowe. Kraków, StatSoft.
- Suchecka J.** 1998. Teoretyczne podstawy pomiaru efektywności świadczeń zdrowotnych. Przestrzenno-czasowe modelowanie i prognozowanie zjawisk gospodarczych. Red. A. Zeliaś. Kraków, Wydaw. AE Krak.
- Suchecka J.** 2005. Współczesne kierunki i metody badań w zakresie ekonometrii w ochronie zdrowia. Przestrzenno-czasowe modelowanie i prognozowanie zjawisk gospodarczych. Red. A. Zeliaś. Kraków, Wydaw. AE Krak.
- Wawrzynowicz-Syczewska M., Ołdakowska-Jedynak U.** 2008. Terapia HCV – wciąż w drodze od empirii do eradykacji. Med. Sci. Rev. Hepatol. 8, 15–18.