

Predikce úspěšnosti léčby chronické hepatitidy C pomocí ROC analýzy

Plíšek S.¹, Plíšková L.², Bolehovská R.², Kapla J.¹, Štěpánová V.³

¹ *Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové*

² *Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové*

³ *Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové*

SOUHRN

V naší práci jsme analyzovali soubor 93 pacientů léčených s chronickou hepatitidou C, z nichž někteří absolvovali protivirovou léčbu opakovaně, s důrazem na možnost predikce úspěšnosti léčby. Pomocí statistického zhodnocení a zejména ROC analýzy jsme se pokusili definovat prediktivní faktory, které mohou lékaři před zahájením protivirové terapie, eventuálně během ní, pomoci předpovědět pravděpodobnost dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) u konkrétního pacienta. Z výsledků naší studie vyplývá, že zásadní v predikci SVR je sledování virémie po 7 dnech a po 3 měsících od zahájení protivirové léčby. Uspokojivou míru predikce SVR umožňuje sledování aktivity ALT, zejména ale poměrů ALT/AST před léčbou a po 4 týdnech terapie, dále pokles aktivity ALT po 4 týdnech léčby. Měření virémie HCV RNA před léčbou a sledování jejího poklesu po 7 dnech a 3 měsících patří mezi parametry, které mohou uspokojivě predikovat SVR. Monitorování poklesu leukocytů po 4 týdnech léčby a počtu neutrofilů před terapií a jejich poklesu po 4 týdnech je dalším opodstatněným faktorem v predikci SVR, neboť vyšší hematotoxicita je doprovázena lepší účinností interferonové terapie. Naopak BMI, albumin, bilirubin jsou parametry, které nevykazovaly u našich pacientů schopnost predikce SVR.

Klíčová slova: chronická hepatitida C, predikce úspěšnosti léčby, ROC, SVR.

SUMMARY

Plíšek S., Plíšková L., Bolehovská R., Kapla J., Štěpánová V.: The prediction of the success of therapy in patients with chronic hepatitis C using ROC analysis

Our work analyzes the group of 93 patients with chronic hepatitis C under treatment some of these patients have passed the antiviral therapy repeatedly, with the view of the possibility to determine the prediction of the therapy success. Using the statistical data processing, especially ROC analysis, we tried to define the predictive factors that may help the physician prior to antiviral therapy introduction or already during the ongoing therapy to predict the probability to reach the sustained viral response (SVR) in the patient. According to our findings we conclude that the crucial for SVR prediction is the monitoring of HCV viremia level 7 days and 3 months after the introduction of antiviral therapy. The monitoring of ALT activity, especially ALT/AST ratio prior to therapy introduction, after 4 weeks of ongoing therapy and the decrease of ALT activity after 4 weeks of ongoing therapy enables the satisfactory ratio of prediction. HCV viremia level determination prior to therapy introduction and detection of the decrease of its level after 7 days and 3 months of ongoing therapy belong to factors (parameters), which may satisfactorily predict SVR. The monitoring of leucocytes count decrease after 4 weeks of therapy and the neutrophils count prior to therapy introduction and its decrease after 4 weeks of therapy belong to well-founded factors in SVR prediction as well. High hematotoxicity reflects better interferon therapy efficacy. On the other hand BMI, albumin and bilirubin levels are factors that did not show evidence of any prediction value of SVR in our patients.

Key words: chronic hepatitis C, the prediction of the therapy success, ROC, SVR.

Úvod

V roce 1989 byl objeven původce non-A, non-B hepatitidy – virus hepatitidy C (HCV). Virová hepatitida C je globálně rozšířena, incidence nových případů ve většině civilizovaných zemí má klesající tendenci, ale přesto prevalence chronicky nemocných je stále vysoká a celosvětově zahrnuje nejméně 170 milionů nosičů HCV. HCV infekce je poměrně těžko léčitelné onemocnění. V terapii se používají cenově náročné přípravky, a proto je snahou odborných lékařských společností dosáhnout standardních postupů jak v diagnostice, tak v léčbě infekce HCV. Na konci 80. let minulého století byl do terapie chronické hepatitidy C zaveden interferon alfa (IFN alfa) s doporučenou délkou podávání 24 týdnů, později byla léčba prodloužena na 48 týdnů. Míra dosažení trvalé virologické odpovědi (SVR)

byla zpočátku velmi nízká, okolo 12–16 %. Výraznějšího terapeutického pokroku bylo dosaženo až v roce 1998 zavedením kombinované léčby interferonem alfa s ribavirinem. Současné možnosti terapie pegylovaným interferonem alfa v kombinaci s ribavirinem jsou velmi nadějně, míra SVR podle genotypu je 45–80 % [1, 2].

Souběžně s léčbou byly hledány a postupně definovány virové a hostitelské faktory, pomocí kterých je možné predikovat výsledek, tedy konečný efekt protivirové léčby [2, 3, 4].

Metody a výsledky

Retrospektivně jsme analyzovali soubor pacientů s chronickou hepatitidou C sledovaných v hepatální poradně Kliniky infekčních nemocí FN a LF UK v Hradci

Králové s důrazem na možnost predikce výsledků protivi-
rové léčby, tedy schopnosti pacienta dosáhnout SVR.
Mezi predikční faktory jsme zařadili jednoduché, běžně
dostupné parametry. Jednalo se o základní anamnes-
tické údaje – věk, pohlaví, trvání infekce a laboratorní
markery – biochemické, virologické a hematologické.

Sledovaný soubor tvořilo celkem 93 pacientů, 54
mužů a 39 žen s diagnózou chronické virové hepati-
tidy C. Pacienti byli v průběhu 15 let léčení interferony
různých typů (interferon alfa, konsenzuální interferon,
interferon s prolongovaným účinkem PEG-IFN) ve vět-
šině případů v kombinaci s ribavirinem. Někteří pacienti
obdrželi protivi-rovou léčbu v průběhu let opakovaně,
pouze jedenkrát bylo léčeno 74 pacientů, dvakrát bylo
léčeno 16 pacientů a pouze 3 pacienti třikrát. Průměr-
ný věk pacientů, vždy před zahájením každé léčby, byl
39,3 let ± 13,7, minimum 19 a maximum 72 let. Cel-
kem tedy bylo zahájeno 115 protivi-rových terapií, dále
označováno jako „115 pacientů“.

Pro zhodnocení vybraných analytických parametrů
jako prediktorů SVR jsme použili statistický program
Medcalc (Belgie) a vyhodnocení pomocí ROC analýzy
jsme provedli u 19 prediktivních faktorů. ROC analýzou
byly pro všechny uvedené parametry definovány: plo-
cha pod křivkou (AUC; area under curve), rozlišovací
kritérium (cut-off hodnota), specifická predikce para-
metru pro danou cut-off, eventuálně hodnota věrohod-
nosti + LR. Plocha pod křivkou určovala diagnostickou

účinnost (efektivitu) analyzovaného faktoru predikovat
setrvalou virologickou odpověď na antivirovou léčbu
a cut-off hodnota definovala rozlišovací mez u daného
parametru, při které je vysoce pravděpodobné dosa-
žení SVR s určitou specifíčností. U některých parame-
trů byla ještě navíc hodnocena hodnota věrohodnosti
+ LR. Na základě zjištěné cut-off hodnoty byl soubor
pacientů rozdělen do dvou skupin a v každé z nich byla
pacientům se setrvalou virologickou odpovědí přiřaze-
na hodnota 1 a pacientům, kteří nedosáhli SVR hodno-
ta 0. Tyto dvě skupiny byly následně mezi sebou sta-
tisticky zhodnoceny pomocí nepárového Studentova
t-testu. Výsledky nám umožnili určit statisticky význa-
mné rozdíly mezi oběma skupinami pacientů pro hladinu
spolehlivosti 95 % a více.

V tabulce 1 uvádíme výsledky ROC analýzy a nepá-
rového Studentova t-testu pouze u statisticky význa-
mných sledovaných parametrů ve skupině 115 léčených
pacientů.

Jednotlivé parametry jsme se pokusili zhodnotit
z hlediska pravděpodobnosti predikce dosažení SVR
a na základě ROC analýzy jsme je rozdělili do skupin
podle diagnostické účinnosti (AUC hodnoty). Do sku-
piny s dobrou mírou predikce dosažení SVR (hodno-
ty AUC 0,800 a více) byla zařazena virémie HCV RNA
po 7 dnech léčby a virémie HCV RNA po 3 měsících
léčby, do skupiny s uspokojivou mírou predikce SVR
(hodnoty AUC 0,700–0,799) pokles aktivity ALT po 4

Table 1. Results of the ROC analysis and Student's t-test for select statistically significant parameters

Parameter	Results of statistical parameters		
	AUC	cut-off	p
Age	0.679	≤ 30	0.0002
ALT activity	0.614	> 2.07	0.0181
ALT activity decrease after one week of therapy	0.681	> 0.27	0.0008
ALT activity decrease after 2 weeks of therapy	0.691	> 0.68	< 0.0001
ALT activity decrease after 4 weeks of therapy	0.718	> 1.07	< 0.0001
AST activity decrease after one week of therapy	0.630	> 0.29	0.0294
AST activity decrease after 2 weeks of therapy	0.614	> 0.07	0.0049
AST activity decrease after 4 weeks of therapy	0.598	> 0.71	0.0118
ALT to AST activity ratio	0.728	> 1.48	< 0.0001
ALT to AST activity ratio change after 2 weeks of therapy	0.669	> 0.5	0.0001
ALT to AST activity ratio change after 4 weeks of therapy	0.772	> 0.48	< 0.0001
HCV RNA (log IU/ml) before therapy	0.736	≤ 5.76	< 0.0001
HCV RNA (log IU/ml) after one week of therapy	0.870	≤ 4.26	< 0.0001
HCV RNA (log IU/ml) decrease after one week of therapy	0.783	> 1.84	0.0001
HCV RNA level after 3 months of therapy	0.841	= 0	< 0.0001
HCV RNA (log IU/ml) decrease after 3 months of therapy	0.772	> 3.54	< 0.0001
Leukocyte count	0.669	> 5.7	0.0001
Leukocyte count decrease after one week of therapy	0.626	> 0.67	0.0012
Leukocyte count decrease after 2 weeks of therapy	0.656	> 2.4	0.0009
Leukocyte count decrease after 4 weeks of therapy	0.720	> 1.86	0.0001
Neutrophil count	0.716	> 3.2	0.0006
Neutrophil count decrease after one week of therapy	0.667	> 1.99	0.0003
Neutrophil count decrease after 2 weeks of therapy	0.659	> 1.47	0.0004

týdnech léčby, poměr aktivit ALT/AST před zahájením protivirové terapie, pokles poměrů aktivit ALT/AST po 4 týdnech léčby, pokles virémie HCV RNA po 7 dnech léčby, pokles virémie HCV RNA po 3 měsících léčby, pokles počtu leukocytů po 4 týdnech léčby, počet neutrofilů před léčbou a pokles počtu neutrofilů po 4 týdnech léčby. Do skupiny parametrů, které poskytují pouze doplňující, informativní údaj o predikci dosažení SVR (AUC mezi 0,600–0,699), patřily: věk před léčbou, aktivita ALT před léčbou, pokles aktivity ALT po 1 týdnu léčby, pokles aktivity ALT po 2 týdnech léčby, pokles aktivity AST po 1 týdnu léčby, pokles aktivity AST po 2 týdnech léčby, rozdíl poměrů aktivit ALT/AST před léčbou a po 2 týdnech léčby, počet leukocytů před léčbou, pokles počtu leukocytů po 1 týdnu léčby, pokles počtu leukocytů po 2 týdnech léčby, pokles počtu neutrofilů po 1 týdnu léčby a pokles počtu neutrofilů po 2 týdnech léčby. Do skupiny s nedostačující predikcí SVR (AUC nižší než 0,600) byly zařazeny: BMI, doba trvání infekce virem hepatitidy C, hodnota bilirubinu před léčbou, hodnota albuminu před léčbou, aktivita AST před léčbou, pokles aktivity AST po 4 týdnech léčby a rozdíl poměrů aktivit ALT/AST po 1 týdnu léčby.

Diskuse

Schopnost dosáhnout SVR se u pacientů s chronickou virovou hepatitidou C individuálně liší a v zásadě závisí na třech základních skupinách faktorů, kterými jsou virové faktory (genotyp viru, virová nálož), faktory vztahované k léčbě (typ interferonu, dávka, dodržování režimu terapie...) a hostitelské faktory (přítomnost cirhózy, obezita, jaterní steatóza, inzulinová rezistence a genetické faktory, etnikum, věk...). Bohužel, tyto faktory jsou často neměnné a nevratné, většinou neovlivnitelné a mohou být příčinou neúspěšnosti interferonové léčby. Přesto je snahou mnoha autorů najít a definovat prognostické markery, které by nám s určitou pravděpodobností mohli predikovat dosažení SVR buď před vlastním nasazením terapie, nebo během již probíhající léčby [5, 6].

Analyzované prediktivní faktory jsme statisticky zhodnotili. Zaměřili jsme se jednak na obecné parametry známé z anamnézy pacientů (věk, pohlaví, BMI, doba trvání infekce) a dále na takové parametry a vyšetření, které jsou běžně zjišťované před antivirovou léčbou a v jejím průběhu při pravidelných návštěvách u lékaře – biochemické (aktivita jaterních enzymů, hodnoty bilirubinu a albuminu...), virologické (monitorování virémie HCV RNA) a hematologické (počty leukocytů a neutrofilů...).

Xie et al. ve své práci z r. 2005 hodnotili některé vybrané prediktivní faktory obdobným způsobem pomocí statistické analýzy. Soustředili se zejména na pohlaví pacientů, způsob nákazy, počet krevních destiček, poměr AST/ALT (u respondérů < 1, u nerespondérů ≥ 1), virémii HCV RNA před léčbou (cut-off pro respondéry < 800 000 IU/ml, tj. 5,9 log IU/ml, pro nerespondéry ≥ 800 000 IU/ml, tj. 5,9 log IU/ml) a genotyp HCV. Z jejich parametrů vykazoval při hodnocení SVR statisticky vý-

znamný rozdíl ($p = 0,023$) na hladině spolehlivosti 95 % pouze genotyp (genotyp 1 oproti ostatním genotypům) [7]. Pomocí statistického zhodnocení jsme získali pro náš soubor pacientů vlastní cut-off hodnoty. V naší práci jsme na rozdíl od Xie et al. zjistili statisticky významné rozdíly ($p < 0,0001$) u prediktivních faktorů poměru aktivit ALT/AST s hodnotou cut-off 1,48 a rovněž tak u obráceného poměru aktivit AST/ALT s hodnotou cut-off 0,67. Stejný statisticky významný rozdíl jsme zjistili také u virémie HCV RNA před léčbou (námi zjištěný cut-off byl v porovnání s výsledky zmíněných autorů nižší, a to ≤ 5,76 log IU/ml) a u věku zařazovaných pacientů (cut-off byl ≤ 30). Ve shodě s autory práce jsme nezjistili statisticky významný rozdíl mezi pohlavím.

Mezi velmi důležité virové prediktivní markery je všeobecně řazena virémie HCV RNA před nasazením antivirové terapie. Distribuce virémií HCV RNA se nejčastěji pohybuje u neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C v rozmezí 5,9–6,3 log IU/ml (z přednášky Pawlotsky et al., 45th Annual Meeting of the International Liver Congress by EASL, April 14–18, 2010 Vienna, Austria). V našem souboru pacientů před zahájením léčby byla průměrná virémie obdobná – 5,93 log ± 3,60. Obecně platí, že pacienti s vysokou virémií odpovídají na antivirovou léčbu méně dobře než s virémií nižší [8, 9, 7, 10, 11].

Přesto odpověď na otázku, co je považováno za nízkou nebo vysokou virovou nálož, je do značné míry subjektivní. Často je za hraniční hodnotu považována virémie 6,0 log IU/ml [12], ve Standardním diagnostickém a terapeutickém postupu chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) z r. 2008 je uváděna hodnota 5,90 log IU/ml (tj. 800 000 IU/ml). Tuto hodnotu (cut-off 5,9 log IU/ml) jako rozlišovací mez pro respondéry a nerespondéry použili ve své práci např. Xie et al., kteří neprokázali statisticky významný rozdíl virémie před léčbou mezi oběma skupinami [7, 9, 12, 13, 14]. Oproti tomu statistickou významnost virémie ($p = 0,0010$) ve své práci prokázal Idrees et al. (rozlišovací mez 5,30 log IU/ml) nebo Rodríguez-Torres a spol. (cut-off hodnota virémie 5,60 log IU/ml) [10, 15]. Celkově lze říci, že literární údaje o HCV RNA titru před léčbou jako prediktoru SVR se značně liší, ale nedávné studie potvrdily, že hodnota virémie před léčbou ≤ 5,6 log IU/ml (z přednášky Sarrazin et al., 45th Annual Meeting of the International Liver Congress by EASL, April 14–18, 2010 Vienna, Austria) je pro predikci SVR významná.

Analýzou výsledků virémie před léčbou u našich pacientů jsme získali obdobné hodnoty (cut-off ≤ 5,76 log IU/ml). Mezi pacienty rozdělenými do dvou skupin pomocí stanoveného cut-off byla zjištěna statistická významnost ($p < 0,0001$). Námi určená rozlišovací mez tedy koreluje s literárními údaji a dá se tedy konstatovat, že virémie před léčbou patří k velmi důležitým prediktivním faktorům protivirové léčby.

V současné době se klade velký důraz při predikci SVR nejenom na virémii před léčbou, ale zejména na virovou kinetiku. Pokles virémie po 12 týdnech minimálně o 2 logaritmy se jeví jako zcela zásadní pro prognózu SVR, eventuálně pro pokračování v protivirové terapii [8, 16]. Podle Standardního diagnostického a terapeu-

tického postupu chronické infekce virem hepatitidy C by měla být léčba ukončena u pacientů, u nichž nedojde po 12 týdnech léčby k poklesu virémie o 2 dekadické logaritmy. Na souboru našich pacientů jsem zjistili, že pokud nedojde k poklesu HCV RNA po 3 měsících alespoň o 2 dekadické logaritmy, pak prognóza léčby pacienta je velmi špatná.

Velmi přínosná v predikci SVR je i virová kinetika poklesu HCV RNA po několika dnech léčby, po 1 či 4 týdnech atd. [14, 17]. Pokles HCV RNA během antivirové terapie vykazuje bifázický pokles, 1. rychlá fáze poklesu probíhá v počátečních 24–48 hodinách, poté následuje pomalejší fáze poklesu HCV RNA [8, Pawlotsky et al., 45th Annual Meeting of the International Liver Congress by EASL, April 14–18, 2010 Vienna, Austria]. Předpokládá se, že rychlý pokles HCV RNA během terapie znamená pro pacienta vyšší šanci dosáhnout SVR [8]. Z tohoto důvodu jsme chtěli zjistit, jak vypadají hodnoty virémie HCV RNA po 7 dnech léčby u nahodile vybraných 60 pacientů z našeho souboru. Získané výsledky potvrdily přínos monitorování virémie HCV RNA po několika dnech v predikci SVR. Zjistili jsme, že diagnostická účinnost tohoto faktoru v rámci našeho souboru je vysoká, dosahuje 87 %.

Dalšími, často uváděnými faktory ovlivňujícími antivirovou odpověď jsou věk, pohlaví a etnikum, aktivita transamináz (ALT, AST) a BMI. Věk a pohlaví patří k významným prediktivním faktorům a obecně platí, že mladší pacienti a ženy odpovídají lépe než starší pacienti a muži [14, 18]. Nižší míra získání SVR u starších pacientů může být způsobena horší tolerancí terapie ve vyšším věku, změnami v genové expresi, nebo vyšším zastoupením jaterní fibrózy právě u starších pacientů [19]. Naopak Turbide et al. ve své práci z roku 2008 nezjistili pro věk statisticky významný rozdíl mezi skupinami respondérů a nerespondérů [20]. Výsledkem statistické analýzy parametru věk v našem souboru pacientů bylo určení cut-off na ≤ 30 let. Pomocí tohoto cut-off jsme rozdělili pacienty do 2 skupin a prokázali mezi nimi rovněž statisticky významný rozdíl na hladině spolehlivosti 99,9 %. V platném Standardním diagnostickém a terapeutickém postupu chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) je ale uveden výrazně vyšší věk (do 45 let) pro predikci SVR [1]. Podobně vyšší hodnoty věku jsou dokladovány i v dalších studiích, např. cut-off 40 let zjistili Liu et al. [14], Rodríguez-Inigo et al. určili průměrný věk respondérů na 43,9 let a nerespondérů na 48,9 let [12]. Nižší hodnotu věku jako cut-off pro dosažení SVR lze v souboru našich pacientů zdůvodnit jejich celkově nízkým věkem ($39 \pm 13,7$ roků). Nicméně, navzdory nižšímu stupni odpovědi a vyššímu procentu nežádoucích účinků je léčba vhodná i u starších pacientů.

K významným prediktivním faktorům je také často řazeno pohlaví. Obecně platí, že ženy odpovídají na léčbu lépe než muži [14, 12, 10]. Mezi skupinami mužů/žen jsme v našem souboru 115 pacientů nezjistili statisticky významný rozdíl ($p = 0,2344$), tzn. že pohlaví neumožňuje predikovat SVR. Toto zjištění plně odpovídá literárním údajům [7, 10, 12, 20].

Literárně bývá řazeno k prediktivním faktorům léčby také etnikum, ale v našem souboru pacientů byli pouze

3 jiného etnika (2krát Róm, 1krát Asiat) a všichni dosáhli SVR. Nejsme tedy schopni tento predikční faktor na souboru našich pacientů zhodnotit.

K dalším často uváděným prediktivním faktorům patří nižší tělesná hmotnost či menší povrch těla [1]. Obezita je definovaná jako body mass index > 30 a stejně jako jaterní steatóza zhoršuje pravděpodobnost clearance viru během protivirové terapie [19]. Pacienti s nadváhou tedy odpovídají méně dobře, a to i přesto, že je dávkování IFN a RBV upraveno podle jejich hmotnosti [4]. V souboru našich pacientů jsme zhodnotili BMI. Statisticky významný rozdíl ($p = 0,6010$) jsme mezi skupinami pacientů, které jsme vytvořili pomocí určené cut-off hodnoty ($\leq 25,5$), nezjistili a další statistickou analýzou jsme potvrdili, že hodnota BMI nemá schopnost u našich pacientů predikovat SVR.

V rámci hledání prediktivních faktorů jsou často literárně zmiňovány i hladiny bilirubinu a albuminu v séru. Podle našich výsledků hodnota albuminu, stejně jako bilirubinu, nemá schopnost predikovat SVR u pacientů s chronickou hepatitidou C léčených protivirovou terapií.

K literárně velmi často uváděným biochemickým prediktivním faktorům dosažení SVR u pacientů s chronickou hepatitidou C patří aktivita jaterních aminotransferáz před nasazením terapie. Nicméně někteří autoři nezjistili statisticky významný rozdíl aktivity ALT, eventuálně AST mezi skupinami respondérů a nerespondérů [10, 12, 20]. V naší studii jsme se přesto pokusili prediktivní sílu aktivity ALT a AST před nasazením terapie zdokumentovat. Použitím ROC analýzy jsme zjistili diagnostickou účinnost testu (aktivity ALT) u našich 115 pacientů v 61,4 % a cut-off $> 2,07 \mu\text{kat/l}$. Mezi pacienty rozdělenými do dvou skupin pomocí určené cut-off pro ALT (s hodnotami aktivity ALT $> 2,07$ a $\leq 2,07 \mu\text{kat/l}$) byl v odpovědi na léčbu statisticky významný rozdíl ($p = 0,0002$). Aktivita ALT v séru před léčbou vyšší než 2,07 má možnost predikovat SVR v 77,8 %. ROC analýzou jsme dále prokázali, že hodnota aktivity AST před nasazením antivirové terapie nemá schopnost u pacientů s chronickou hepatitidou C predikovat SVR. Dále jsme se zabývali podrobnější analýzou kinetiky sérových aktivit ALT a AST, zejména monitorováním poklesu ALT a AST v čase, a to po 1, 2 a 4 týdnech. Statisticky významný rozdíl poklesu aktivity ALT po 2 a 4 týdnech léčby prokázal ve své práci např. Turbide et al. ($p = 0,046$, respektive 0,0154) [20]. Všechny tři námi zkoumané parametry vykazují statisticky významný rozdíl rovněž mezi skupinami pacientů, vytvořenými pomocí cut-off hodnot ($p = 0,0008$, $p < 0,0001$ a $p < 0,0001$).

Zabývali jsme se také analýzou poměru ALT/AST a jeho monitorováním v čase – po 1, 2 a 4 týdnech. Poměr aktivit ALT/AST (eventuálně obrácený poměr AST/ALT) před nasazením terapie je velmi silným prediktivním faktorem dosažení SVR na hladině spolehlivosti 99,9 %. Tento poměr se využívá také k hodnocení závažnosti jaterního postižení, např. stupně cirhózy, jak uvádí ve své práci Xie et al., kteří ale neprokázali statistickou významnost poměru AST/ALT s cut-off hodnotou 1,0 v predikci SVR [7]. Při rozdělení pacientů pomocí určeného cut-off $> 1,48$ jsme zjistili statisticky

významný rozdíl ($p < 0,0001$) a vysokou diskriminační účinnost tohoto faktoru – poměru ALT/AST (72,8 %). Z našich závěrů vyplývá, že je mnohem výhodnější a přínosnější pro predikci SVR použít poměr ALT/AST než hodnotit izolovaně aktivitu ALT či AST před zahájením terapie. Rovněž zajímavé pro predikci SVR byly výsledky monitorování rozdílů poměrů ALT/AST před léčbou a po 1, 2 a 4 týdnech léčby. V literatuře jsme přesto publikaci, která by se monitorováním změn aktivit ALT/AST hlouběji zabývala, nenašli. Statisticky významný rozdíl hodnot (ALT/AST před léčbou a ALT/AST během léčby) byl zjištěn po 2 a 4 týdnech léčby mezi pacienty rozdělenými do skupin pomocí příslušných cut-off zjištěných pomocí ROC analýzy ($p = 0,0001$, respektive $p < 0,0001$).

K významným prediktivním faktorům léčby je také často řazena doba trvání infekce. Nicméně, údaj o počátku onemocnění je velmi obtížné zjistit, neboť většina pacientů udává čas získání infekce virem hepatitidy C pouze velmi orientačně vzhledem k inaparentnímu průběhu akutní fáze hepatitidy. Analýza těchto nepřesných údajů byla proto zatížena vysokou chybou.

K běžně dostupným hematologickým markerům řadíme např. množství hemoglobinu (g/l), počet leukocytů ($\times 10^9/l$), počet neutrofilů ($\times 10^9/l$). Ačkoli léčba pegylovaným interferonem v kombinaci s ribavirinem bývá obvykle dobře tolerována, jsou přesto popisovány vedlejší účinky, mezi které patří např. změny v hematologických parametrech jako jsou anémie, trombocytopenie, leukopenie a neutropenie. Turbide et al. se ve své práci zabývali vztahem mezi rychlým poklesem ALT, leukocytů, neutrofilů, hemoglobinu a trombocytů a dosažením SVR [20]. Ve své retrospektivní studii potvrdili, že větší hematotoxicita a výrazný pokles aktivity ALT u léčených pacientů jsou prediktory setrvalé virologické odpovědi na tuto léčbu. Vysvětlením může být rychlý pokles ve všech třech hlavních buněčných liniích nebo přímá inhibice progenitoru buněk v kostní dřeni a dále zvýšená apoptóza všech buněčných linií. Oproti tomu autoři nepotvrdili předpoklad, že by také pokles hemoglobinu a trombocytů byl signifikantně rozdílný u respondérů a nerespondérů na léčbu. Autoři také potvrdili úzkou souvislost nejen mezi větší hematotoxicitou a dosažením SVR, ale také mezi mírou poklesu aktivity ALT a mírou setrvalé virologické odpovědi na léčbu. Jaterní enzym ALT je obecně považován za marker poškození nebo smrti hepatocytů, a proto rychlý pokles aktivity ALT může odrážet eliminaci viru z hepatocytů, eventuálně zmírnění zánětu právě během protivirové léčby.

Provedli jsme podrobnou analýzu hodnot leukocytů a neutrofilů a zhodnotili jsme je před léčbou a po 1, 2 a 4 týdnech léčby. Nalezli jsme statisticky významný rozdíl při rozdělení našeho souboru pacientů dle cut-off určených pomocí ROC analýzy, pro faktor počet leukocytů před léčbou byl statistický rozdíl $p = 0,0001$ a pro počet neutrofilů před léčbou pak $p = 0,0006$.

Zajímavé výsledky jsme získali při hodnocení monitorování změn počtu leukocytů a neutrofilů. Turbide et al. zjistili statisticky významný rozdíl v poklesu leukocytů mezi skupinou respondérů a nerespondérů po 2

týdnech léčby, ale po 4 týdnech léčby statistický rozdíl nepotvrdili [20]. Oproti nim jsme analýzou našeho souboru zjistili statisticky významný rozdíl při monitorování počtu leukocytů po 1, 2 a 4 týdnech léčby mezi skupinami pacientů rozdělenými do dvou skupin podle cut-off určených ROC analýzou. Při statistické analýze poklesu počtu neutrofilů jako markeru SVR jsme opět potvrdili statisticky významný rozdíl při rozdělení našich pacientů do dvou skupin pomocí určených cut-off ve všech časových intervalech – po 1, 2 a 4 týdnech léčby.

Závěr

Pomocí statistické analýzy a zejména ROC analýzy jsme se pokusili definovat soubor jednoduchých, běžně dostupných prediktivních faktorů, které mohou lékaři před zahájením protivirové terapie, eventuálně během ní pomoci předpovědět pravděpodobnost dosažení SVR u konkrétního pacienta. Do budoucna by bylo vhodné použít k predikci SVR skórovací systém, tj. souhrn bodového hodnocení jednotlivých prediktivních faktorů, který ve výsledku umožní objektivnější a komplexnější přístup k predikci SVR u konkrétního pacienta.

Literatura

1. **Urbánek, P., Husa, P., Galský, J. et al.** Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Čas. Lék. čes.*, 2008, roč. 147, č. 5, s. 1–12. Dostupný na [www: < http://www.ceska-hepatologie.cz/guidelines-cz?od=0](http://www.ceska-hepatologie.cz/guidelines-cz?od=0) (pravidelně aktualizováno).
2. **Di Bisceglie, A. M., Hoofnagle, J. H.** Optimal Therapy of Hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36, 5, Suppl. 1, p. S121–127.
3. **Gao, B., Hong, F., Radaeva, S.** Host factors and failure of interferon-alpha treatment in hepatitis C virus. *Hepatology*, 2004, 39, 4, p. 880–890.
4. **McIntyre et al.** 9.1 *Viral hepatitis*. In Rodes, J. et al. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice*. 3rd Edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2007, p. 821–941.
5. **Hayashi, N., Takehara, T.** Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J. Gastroenterol.*, 2006, 41, 1, p. 17–27.
6. **Mata-Marín, J. A., Fuentes-Allen, J. L., Gaytán-Martínez, J., Manjarrez-Téllez, B., Chaparro-Sánchez, A., Arroyo-Anduiza, C. I.** APRI as a predictor of early viral response in chronic hepatitis C patients. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 39, p. 4923–4927.
7. **Xie, Y., Xu, D.-Z., Lu, Z. M. et al.** Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open and multicenter controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2005, 4, 2, p. 213–219.
8. **Mihm, U., Herrmann, E., Sarrazin, C., Zeuzem, S.** Review article: predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 8, p. 1043–1054.
9. **Yoon, J., Lee, J. I., Baik, S. K. et al.** Predictive factors for interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, 46, p. 6236–6242.

10. **Idrees, M., Riazuddin, S.** A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon lapha plus ribavirin therapy in naive chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol.*, 2009, 9, p. 1–9.
11. **Lee, S. S., Abdo, A. A.** Predicting antiviral treatment response in chronic hepatitis C: how accurate and how soon? *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003, 51, 3, p. 487–491.
12. **Rodríguez-Iñigo, E., López-Alcorocho, J. M., Bartolomé, J., Ortiz-Movilla, N., Pardo, M., Carreño, V.** Percentage of Hepatitis C Virus-Infected Hepatocytes Is a Better Predictor of Response Than Serum Viremia Levels. *J. Mol. Diagn.*, 2005, 7, 4, p. 535–543.
13. **López-Alcorocho, J. M., Rodríguez-Iñigo, E., Castillo, I. et al.** The role of genomic and antigenomic HCV-RNA strands as predictive factors of response to pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 25, 10, p. 1193–1201.
14. **Liu, L. W. C., Tomlinson, G., Mazzulli, T., Murray, A., Heathcote, J.** Early prediction of nonresponders to treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Can. J. Gastroenterol.*, 2003, 17, 8, p. 483–487.
15. **Rodriguez-Torres, M., Sulkowski, M. S., Chung, R. T., Hamzeh, F. M., Jensen, D. M.** Factors associated with rapid and early virologic response to peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment in HCV genotype 1 patients representative of the general chronic hepatitis C population. *J. Viral Hepat.*, 2010, 17, 2, p. 139–147.
16. **Ferenci, P.** Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C: the role of viral kinetics studies. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 53, 1, p. 15–18.
17. **Lukasiewicz, E., Gorfine, M., Freedman, L. S. et al.** Prediction of nonSVR to therapy with pegylated interferon-alpha2a and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 1 patients after 4, 8 and 12 weeks of treatment. *J. Viral Hepat.*, 2010, 17, 5, p. 345–351.
18. **Kurosaki, M., Matsunaga, K., Hirayama, I. et al.** A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hepatol. Res.*, 2010, 40, 3, p. 251–260.
19. **Heathcote, J.** Retreatment of chronic hepatitis C: who and how? *Liver International.*, 2009, 29, Suppl 1, p. 49–56.
20. **Turbide, C., Soulellis, C. A., Deschênes, M., Hilzenrat, N.** Does a rapid decline in the hematological and biochemical parameters induced by interferon and ribavirin combination therapy for the hepatitis C virus predict a sustained viral response? *Can. J. Gastroenterol.*, 2008, 22, 2, p. 149–152.

Do redakce došlo 29. 9. 2010.

Adresa pro korespondenci:
 MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
 Klinika infekčních nemocí FN
 Sokolská 581
 500 05 Hradec Králové
 e-mail: pliseks@lfhk.cuni.cz