

Zamyšlení

Co lze usuzovat z dat o pacientech s COVID-19 hospitalizovaných na JIP

DOC. RNDR. ARNOŠT KOMÁREK, PH.D.

Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky, Matematicko-fyzikální fakulta Univerzity Karlovy
SMIS: Sdružení mikrobiologů, imunologů a statistiků

5. listopadu 2021

Úvod

Koncem října 2021 byla v médiích epidemie onemocnění COVID-19 prohlášena ministrem zdravotnictví Adamem Vojtěchem za epidemii neočkovaných¹:

Epidemie se stala epidemií neočkovaných a vývoj sleduje rizikový scénář, řekl v úterý ministr zdravotnictví Adam Vojtěch. S ředitelem ÚZIS Ladislavem Duškem a hlavní hygieničkou Pavlou Svřčinovou dávají vinu za současný stav hlavně neočkovaným lidem. Těch je v celém Česku přes třicet procent. V nemocnicích také přibývá mladých, hospitalizovaní pacienti s deltou mají asi jen poloviční šanci na přežití.

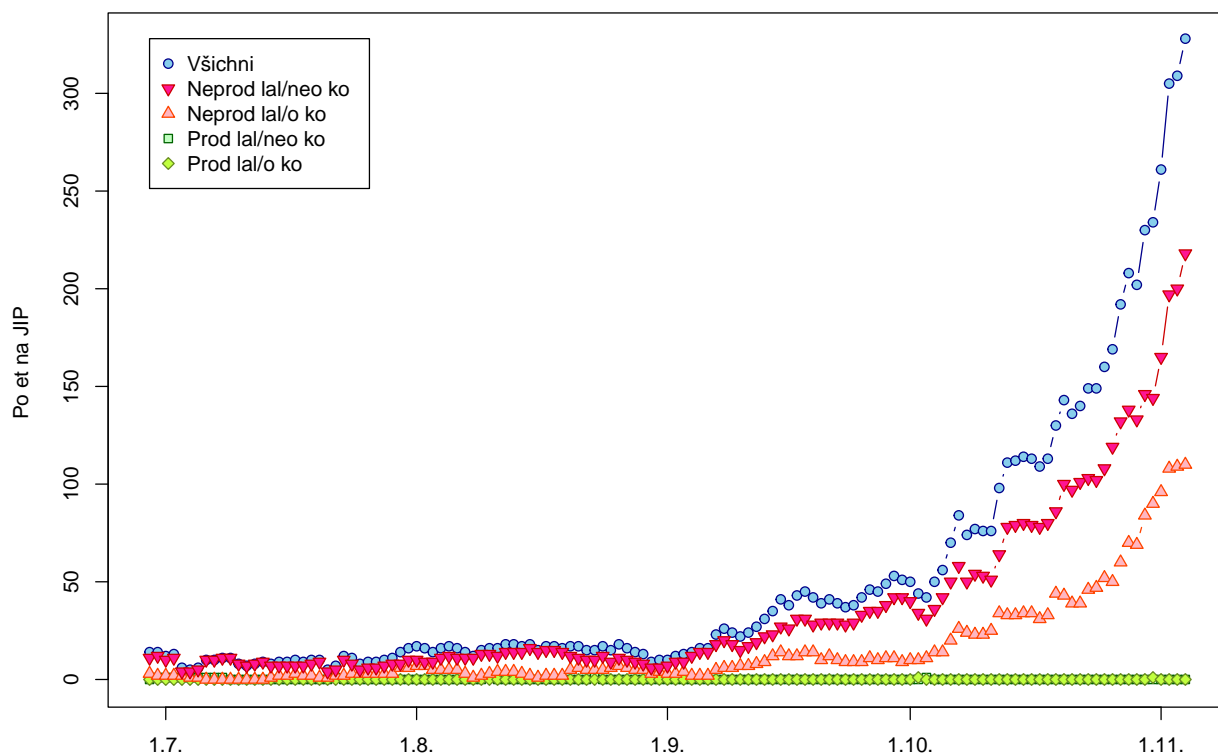
Záhy poté upozornil Ondřej Dostál² na existenci dat o nálezích i hospitalizacích v souvislosti s COVID-19 kategorizovaných nejen podle očkovacího statusu, ale též podle informace o dříve prodělané nálezce virem SARS-CoV-2 zaznamenané v systému ISIN. Vybrané souhrnné statistiky z těchto dat jsou pravidelně poskytovány poslancům a senátorům Parlamentu ČR. Ukazuje se, že data jsou k dispozici též na serveru tzv. *Hlídače státu*³. Zde jsou příslušná data k dispozici v tabulkovém formátu za všechny dny od 1.1.2021 umožňující relativně snadnou další analýzu, jež nám umožní vnést o něco více světla do pravdivosti výroku o epidemii neočkovaných. S ohledem na fakt, že je aplikována zcela rozdílná testovací strategie pro očkované a neočkované, jsou reportované počty nálezce zcela irelevantní pro jakékoliv závěry týkající se srovnání vývoje epidemie v těchto dvou skupinách. Důvodem je kromě jiného tzv. výběrové zkreslení (*sampling bias*), kterým však netrpí počty hospitalizovaných v souvislosti s onemocněním COVID-19 na jednotkách intenzivní péče (JIP). Některé závěry, též ohledně srovnání dvou či více skupin populace z takových dat s jistou opatrností činit lze.

¹https://www.idnes.cz/zpravy/domaci/tiskova-konference-ministerstvo-zdravotnictvi-epidemie-koronavirus.A211026_064539_domaci_misl

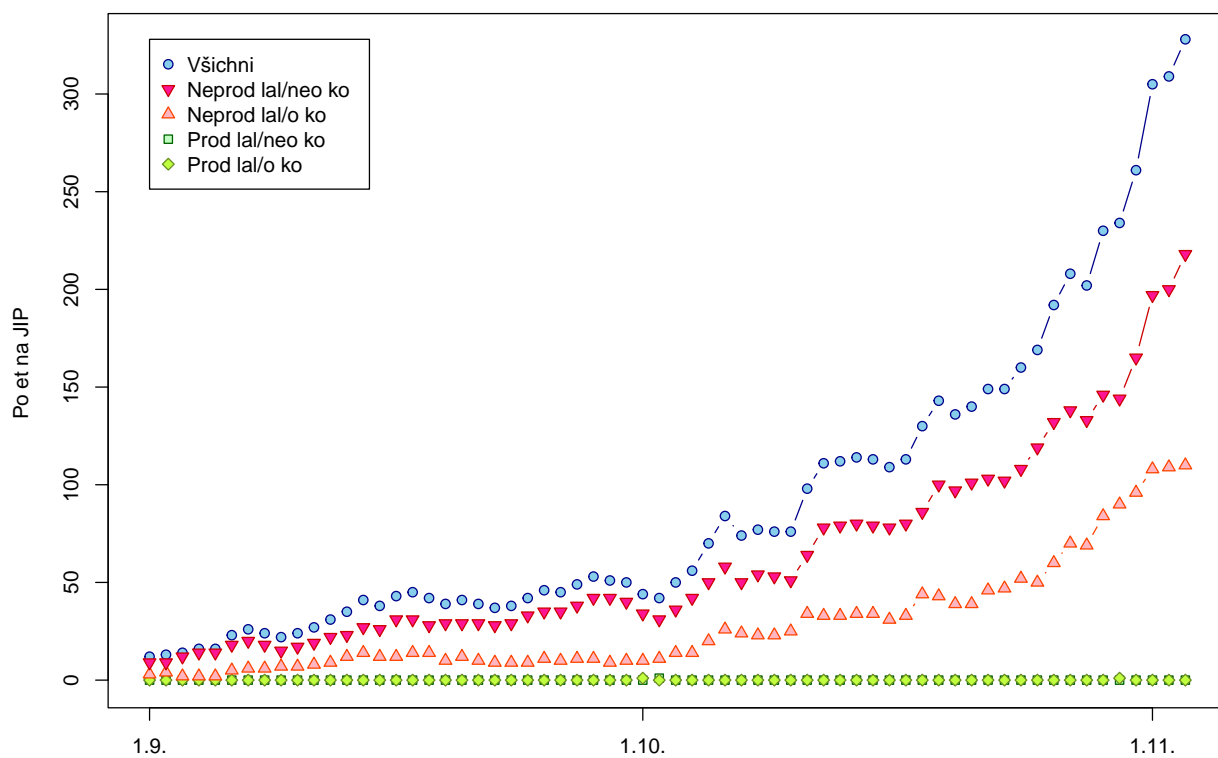
²<https://mobile.twitter.com/dostalondrej/status/1455503868285046786>

³Verze z 4.11.2021 viz https://github.com/HlidacStatu/UZIS_COVID_DATA/blob/main/2021-11-04/Nakazy_a_vakcinace-denni_data_20211104.xlsx

COVID-19 pacienti na JIP od 28.6.2021



COVID-19 pacienti na JIP od 1.9.2021



Obrázek 1: Denní počty aktuálně hospitalizovaných v souvislosti s onemocněním na JIP kategorizované dle předchozího prodělání onemocnění COVID-19 a očkovacího statutu.

Trendy počtu hospitalizací na JIP v souvislosti s COVID-19

Data *Hlídače státu* odkazující na *ISIN / COVID-19 – Informační systém infekční nemoci* poskytují denní počty aktuálně hospitalizovaných na JIP v souvislosti s COVID-19 rozdělené do čtyřech kategorií: (1) *neočkovaní nebo nedokončené očkování a neprodělali COVID*, (2) *dokončené očkování, neprodělali COVID*, (3) *neočkovaní nebo nedokončené očkování a prodělali COVID*, (4) *dokončené očkování, prodělali COVID*. Kategorie *prodělali COVID* zřejmě znamená, že dotyčnému byla v minulosti detekována RNA viru SARS-CoV-2 a byl o této skutečnosti učiněn záznam v ISIN. Obrázek 1 ukazuje vývoj prostých četností jednotlivých kategorií v čase, (a) od konce června 2021, (b) od začátku září 2021 pro zvýraznění období, kdy se JIP začínají postupně naplňovat pacienti s COVID-19.

Je zcela evidentním, že osoby, které dříve prodělaly COVID-19, resp. lépe řečeno prošly nákazou virem SARS-CoV-2 bez ohledu na závažnost onemocnění COVID-19, sílu imunitní reakce i očkovací status (kategorie 3, 4), se na JIP prakticky nevyskytují a to nejenom po 28.6.2021. V úplných časových řadách za období od 1.1.2021 se v příslušných dvou časových řadách za 2×304 dnů objevuje $2 \times$ hodnota dva, a $39 \times$ hodnota jedna, jinak samé nuly.

Nelze samozřejmě vyloučit, že by se i v kategoriích 1 a 2 nemohl vyskytnout pacient, který nákazu virem SARS-CoV-2 dříve prodělal. Nicméně mezi těmi, kdo nákazu dříve prodělali a současně o tom mají záznam v ISIN, není prakticky nikdo, kdo by byl později hospitalizován na JIP. Autor se tedy domnívá, že lze zcela vyloučit, že by „ochranný“ efekt poskytoval záznam v ISIN a tedy ochrana jde plně na vrub dříve překonané nákazy. Proto se lze důvodně domnívat, že i v kategoriích 1 a 2 se vyskytují ve zcela zanedbatelné míře pacienti, kteří nákazu v minulosti překonali, ale nemají o tomto záznam v ISIN.

S ohledem na různě velké populace očkovaných, resp. neočkovaných, jež dříve nákazu neprodělaly a též s ohledem na značnou (věkovou i jinou) neporovnatelnost těchto dvou skupin nelze samozřejmě z prezentovaných četností hospitalizovaných na JIP činit žádné relevantní závěry ohledně účinnosti očkování (mezi těmi, kdo nákazu dříve neprodělali) vůči těžkému průběhu onemocnění spojenému s hospitalizací na JIP. Alarmujícím nicméně je, že v obou skupinách (očkovaných i neočkovaných) pozorujeme od začátku září 2021 postupný nárůst, jehož tempo zrychluje a tempo tohoto růstu není diametrálně odlišné mezi těmito dvěma skupinami.

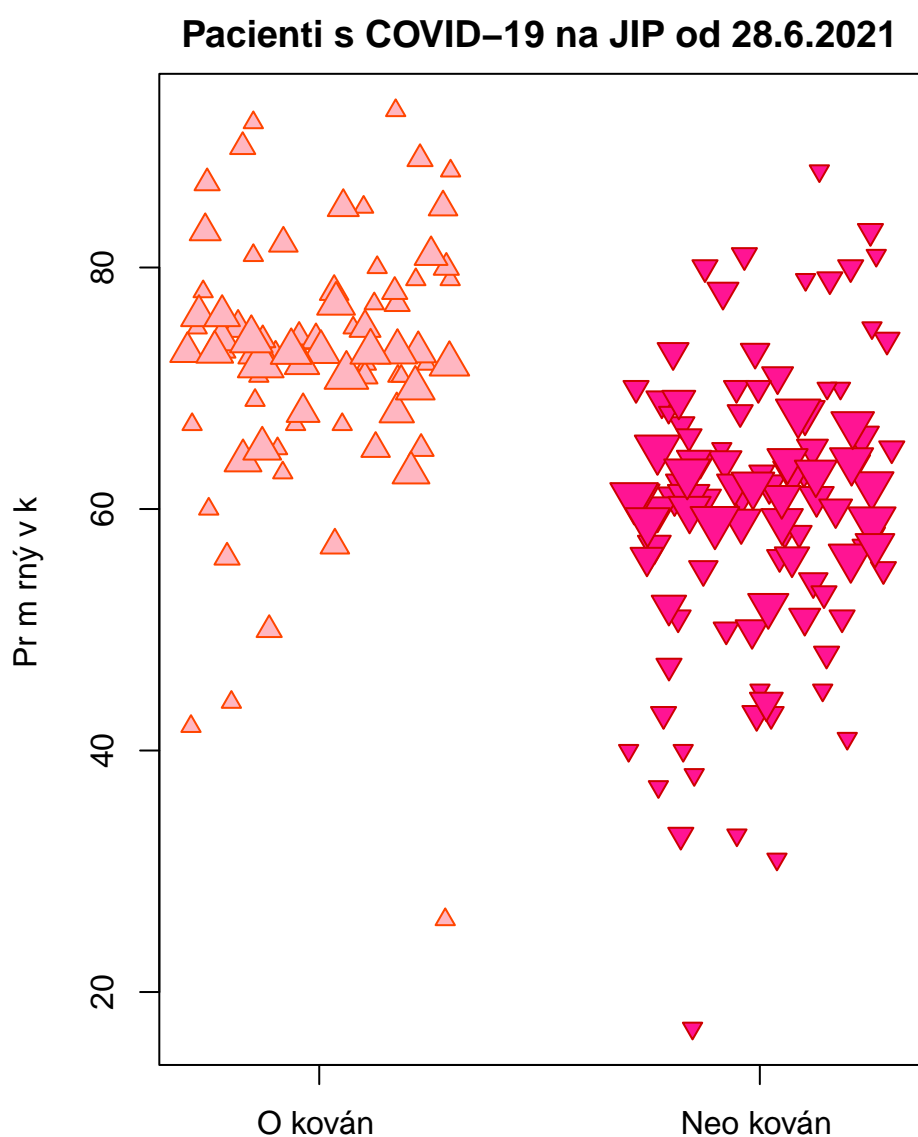
Věkové složení COVID-19 pacientů na JIP

Podrobnější analýza charakteristik pacientů skupin 1 a 2 (očkovaní, resp. neočkovaní bez dřívější nákazy, jejichž aktuální stav vyžaduje hospitalizaci na JIP) by mohla poodhalit, jaké faktory kromě očkování zvyšují riziko hospitalizace na JIP. Kromě charakteristik jako věk či známé rizikové faktory (obezita atp.) by jistě bylo užitečné zahrnout u očkovaných též dobu, jež od očkování uplynula, případně typ použité vakcíny. Z veřejně dostupných zdrojů je nicméně k dispozici pouze agregovaná informace o věku jednotlivých skupin. Veřejná datová sada⁴ obsahuje denní počty *nově hospitalizovaných* na JIP v souvislosti s COVID-19 kategorizované podle očkování a dále průměrný věk takto nově hospitalizovaných pacientů. S ohledem na fakt, že mezi hospitalizovanými na JIP se prakticky nevyskytují lidé s dřívější prodělanou nákazou, neočkovaní, resp. očkovaní z veřejné datové sady odpovídají fakticky skupinám 1 a 2 z předchozího odstavce. Denní průměrné věky pacientů těchto dvou skupin (hospitalizovaných na JIP od 28.6.2021) jsou znázorněny na obrázku 2. I když jsou k dispozici pouze denní průměry, je možné odhadnout střední věk i směrodatnou odchylku věku v jednotlivých skupinách, případně statisticky vyhodnotit významnost věkových rozdílů, viz tabulka 1. Analýza je provedena jak s daty od 28.6.2021, tak s daty od 1.9.2021 (v obou případech do 3.11.2021), aby bylo možné posoudit, zda v období po prázdninách nemohlo dojít ke změnám ve věkovém složení obou skupin (nezdá se, že by tomu tak bylo).

⁴<https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/api/v2/covid-19/ockovani-jip.csv>

Tabulka 1: Charakteristiky věku ve skupinách očkovaných, resp. neočkovaných

	Průměr	Směr. odch.	95% Interval spol.	Rozdíl	95% Interval spol. pro střední rozdíl	P-hodnota
Data od 28.6.2021						
Očkovaní	72,5	14,3	(70,9, 74,1)	11,5	(9,4, 13,7)	<0,001
Neočkovaní	61,0	17,0	(59,6, 62,3)			
Data od 1.9.2021						
Očkovaní	72,6	14,7	(70,9, 74,4)	11,4	(9,2, 13,6)	<0,001
Neočkovaní	61,3	16,0	(59,9, 62,6)			



Obrázek 2: Průměrný věk pacientů s COVID-19 přijatých v daný den na JIP. Velikost symbolu odráží počet pacientů přijatých v daný den na JIP.

Tabulka 1 ukazuje, že mezi očkovanými a neočkovanými na JIP je v průměru přibližně 11-ti letý věkový rozdíl (statisticky významný, což však není pro naše další úvahy podstatné). I v mladší věkové skupině neočkovaných však platí, že se jedná v průměru o lidi ve věku více jak 60 let. Pokud bychom předpokládali gaussovské rozdělení věku v obou skupinách⁵ potom platí, že čím dále od průměru je věk konkrétního jedince, tím méně pravděpodobné je, že bude vyžadovat hospitalizaci na JIP. V případě mladších lidí či dokonce dětí je v každém případě nutnost hospitalizace na JIP zcela výjimečná. Pokud by bylo možné vzít v potaz též známé rizikové faktory, lze se domnívat, že by to byly právě ony, které by vysvětlily nutnost hospitalizace na JIP spíše než věk.

Závěry

Data ÚZIS o hospitalizacích na JIP zcela zřetelně a nepřehlédnutelným způsobem naznačují, že dříve prodělaná nákaza virem SARS-CoV-2 téměř 100% chrání před pozdější těžkou formou onemocnění COVID-19 vyžadující hospitalizaci na JIP. Je přitom zcela lhostejné, zda k první nákaze došlo před měsícem, půl rokem či rokem a jak silná imunitní odpověď následovala, resp. jaká je aktuální postinfekční hladina protilátek libovolného druhu. Osoby po dříve překonané infekci nalézáme na jednotkách intenzivní péče zcela raritně bez ohledu na jejich očkovací status či jakékoliv jiné faktory.

Jsme v situaci, kdy je již zcela zjevné i zdokumentované (viz např. [Chemaitelly a kol., 2021](#); [Goldberg a kol., 2021](#); [Nordström a kol., 2021](#)), že vakcinační ochrana vůči infekci postupně slábne a okolo 6. měsíce od vakcinace začíná být populačně zanedbatelná (alespoň co se v současnosti převažujících variant viru týká). Jsme v situaci, kdy i aktuální data z České republiky potvrzují, že vakcinované osoby, pokud se nakazí, virus dále šíří. Konečně data diskutovaná v tomto příspěvku potvrzují, že osoby po překonané infekci (bez ohledu na věk), resp. osoby mladší a děti jenom velice výjimečně vyžadují v souvislosti s COVID-19 hospitalizaci na JIP (a v pouze omezené míře i „běžnou“ hospitalizaci, jak lze ukázat obdobnou analýzou dat o hospitalizacích, kdy však závěry ve větší míře zašumuje problém odlišení hospitalizací kvůli COVID-19 a hospitalizací s COVID-19).

Za této situace jsou zcela nejasné důvody, pro které mají být do vakcinace tlačeny (a) osoby po překonané infekci (libovolného věku a bez ohledu na dobu od proděláné infekce), (b) mladší osoby a zejména děti. Jejich naočkováním omezíme šíření viru na pouze velmi omezenou dobu (ochrana proti nakažení slábne postupně, tedy již po 5, 4 atd. měsících od vakcinace je ochrana nižší než např. měsíc od ní a okolo 6. měsíce mizí úplně). Počty osob vyžadujících hospitalizaci v souvislosti s COVID-19 tímto krokem též nijak neovlivníme, ani přímo (vyjmenované skupiny na JIP či v nemocnici končí pouze výjimečně), ani nepřímo (neovlivňujeme možnosti šíření směrem do rizikové populace). Jinými slovy nikterak nezabráníme možnému zahlcení nemocnic.

Analyzovaná data též naznačují, jakým směrem bychom měli upřít svoji pozornost a to i v případě již očkovaných osob. Kromě zaměření se na starší či jinak rizikové dosud neočkované osoby bychom měli upřít svoji pozornost též vůči starším či jinak rizikovým již naočkovaným osobám. I tato data naznačují, že postupně slábne ochrana vakcinace vůči těžkým průběhům COVID-19. Hlubší vhled do zkoumané problematiky by byl možný, pokud by byla analyzována primární data, tj. data o individuálních pacientech hospitalizovaných na JIP. Věky jednotlivých pacientů by umožnily významně zpřesnit odhad věkového rozmezí, ve kterém existuje zanedbatelné riziko hospitalizace na JIP a to jak pro očkované, tak pro neočkované. Informace o datech vakcinace jednotlivých pacientů by umožnila vyhodnotit účinnost vakcinace jako ochrany před těžkým průběhem onemocnění v čase. V neposlední řadě by informace o potenciálních rizikových faktorech

⁵Předpoklad, jehož platnost je kriticky důležitá pro predikční závěry a který je přitom pouze obtížně ověřitelný, jsou-li k dispozici pouze agregovaná data (denní průměry)

jednotlivých pacientů umožnila přesnější vymezení rizikových skupin, jež mají potenciál zahltit zdravotní systém, resp. u kterých má smysl uvažovat o případném přeočkování.

Závěrem otázka: **Neměli bychom mluvit spíše o epidemii těch, kdo se s virem SARS-CoV-2 ještě nepotkali?**

Reference

- Chemaitelly, H., Tang, P., Hasan, M. R., AlMukdad, S., Yassine, H. M., Benslimane, F. M., Al Khatib, H. A., Coyle, P., Ayoub, H. H., Al Kanaani, Z., Al Kuwari, E., Jeremijenko, A., Kaleeckal, A. H., Latif, A. N., Shaik, R. M., Abdul Rahim, H. F., Nasrallah, G. K., Al Kuwari, M. G., Al Romaihi, H. E., Butt, A. A., Al-Thani, M. H., Al Khal, A., Bertollini, R., Abu-Raddad, L. J. (2021). Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *The New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114>.
- Goldberg, Y., Mandel, M., Bar-On, Y. M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Haas, E. J., Milo, R., Alroy-Preis, S. Ash, N., Huppert, A. (2021). Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *The New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114228>.
- Nordström, P., Ballin, M., Nordström, A. (2021). Effectiveness of Covid-19 vaccination against risk of symptomatic infection, hospitalization, and death up to 9 months: A Swedish total-population cohort study. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3949410> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3949410>.