



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Predikce rizika těžkého průběhu nemoci u pacientů s COVID-19

Jiří Jarkovský, Klára Benešová a kol.



– 2 hlavní směry analýzy

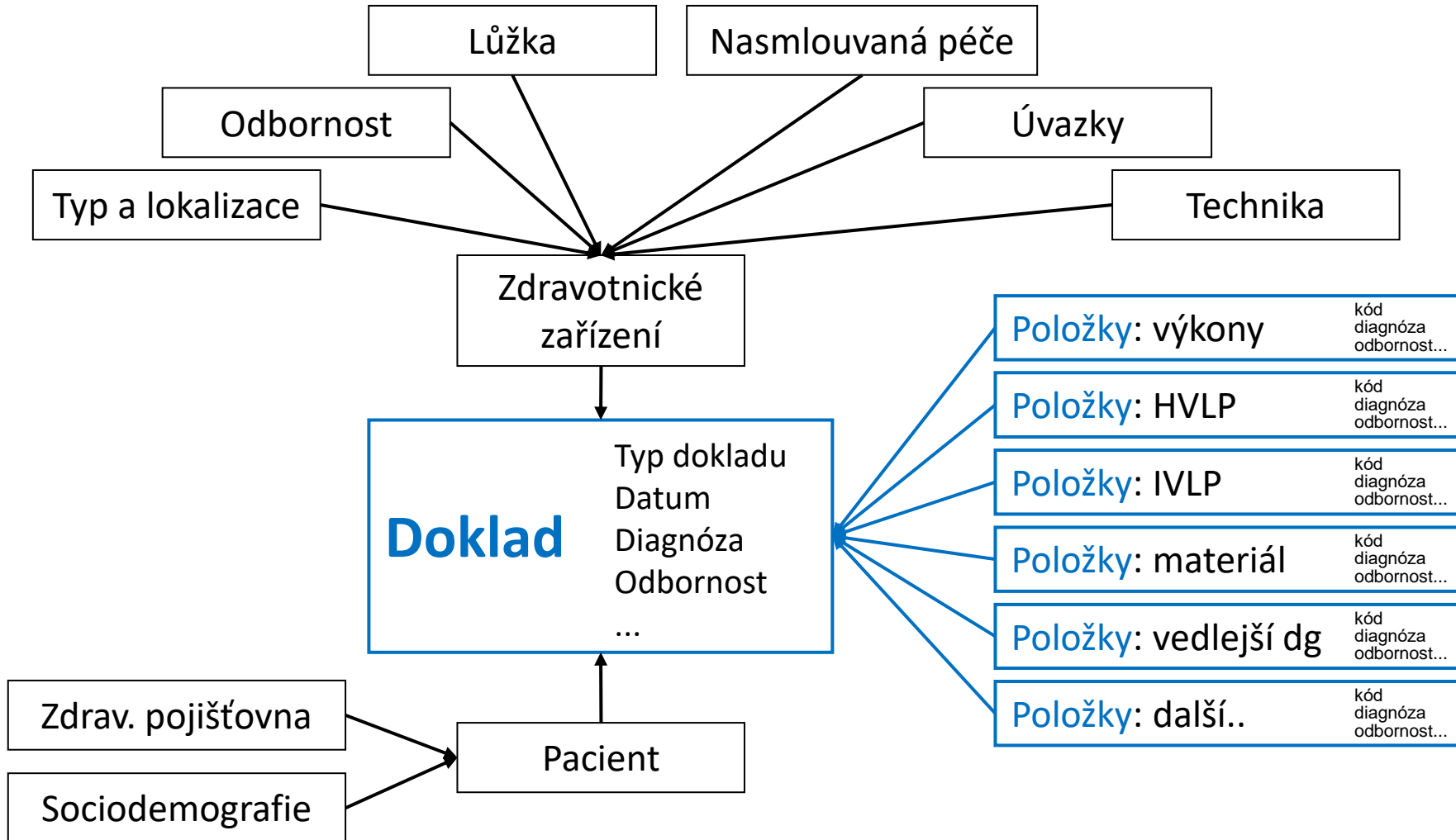
- Individualizovaná predikce na úrovni pacientů = identifikace zranitelných osob
- Epidemiologická predikce počtu pacientů v těžkém stavu = kapacitní plánování

– Vstupy analýzy

- Data ISIN (Informační systém infekčních nemocí) sbíraná na základě zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví ve znění pozdějších předpisů
- Data NZIS (Národní zdravotnický informační systém) sbíraná na základě zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách ve znění pozdějších předpisů a vytvářející vzájemně propojenou soustavu registrů
- Rešerše dosud publikovaných vědeckých prací o rizikových faktorech rozvoje těžkého stavu u pacientů s COVID-19
- Konzultace klinických interpretací identifikovaných faktorů

Národní registr hrazených zdravotních služeb

– hlavní obsažené informace

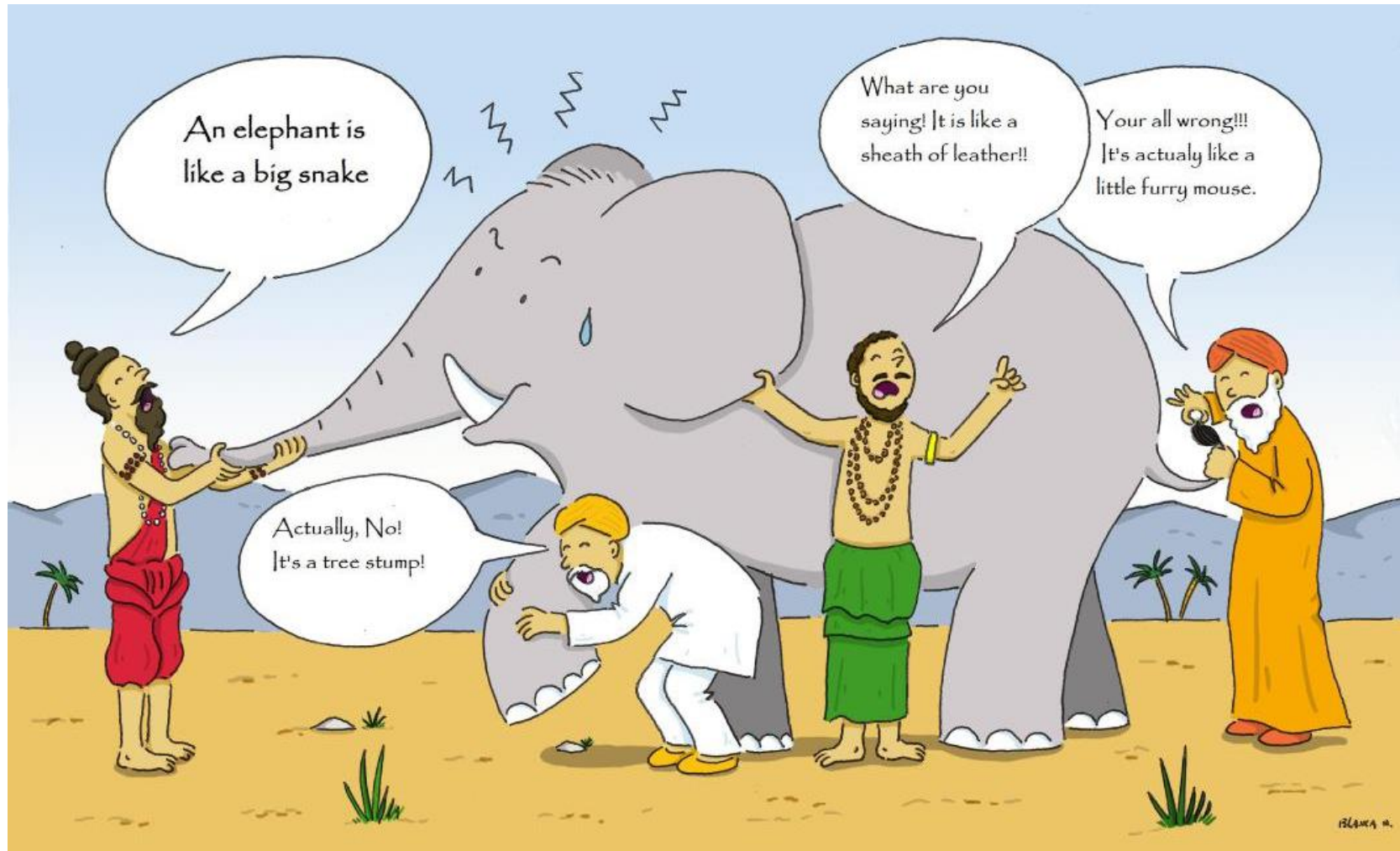


1. 1. 2010

vykazování v čase



Big data ... big true ...



Návrh statistické analýzy v Národním registru hrazených zdravotních služeb



Nezbytná spolupráce datových analytiků a klinických expertů



Časové souslednosti
Odbornosti

MKN diagnózy

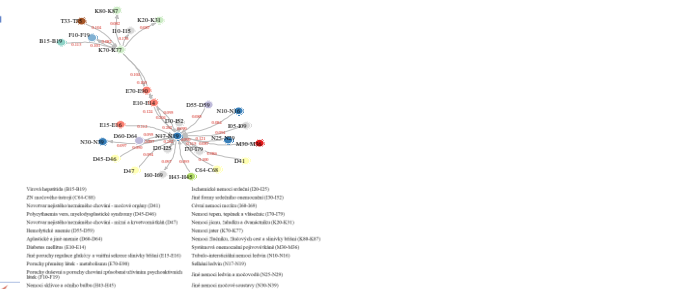
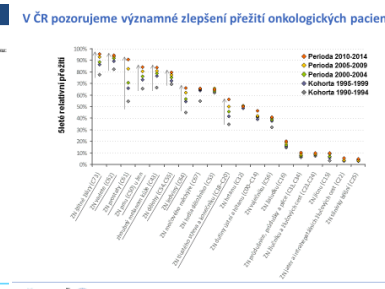
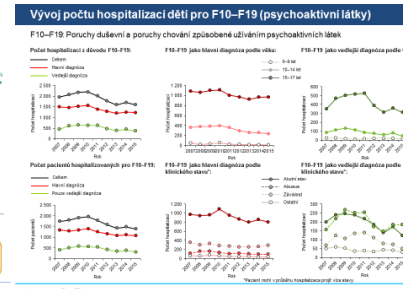
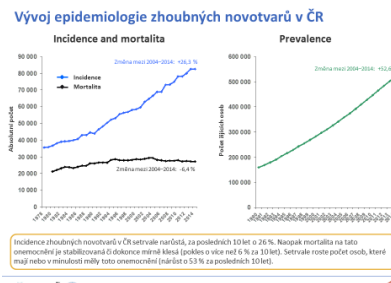
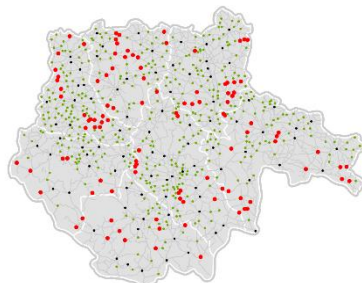
Kódy výkonů

ATC kódy

Typy dokladů

Relevantní záznamy

Analýza výběru dat





ONEMOCNĚNÍ
AKTUÁLNĚ



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Individualizovaná predikce pravděpodobnosti vzniku těžkého stavu u pacientů s COVID-19

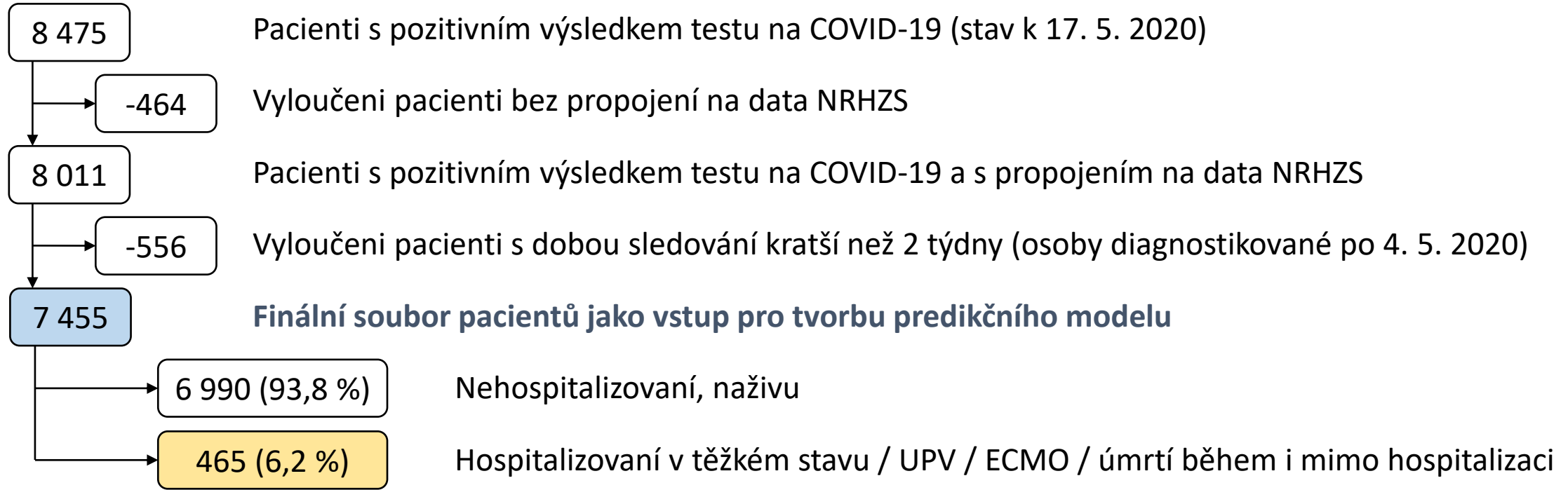


Datovým zdrojem pro analýzu rizikových faktorů pro těžký průběh COVID-19 je **Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS)**, který obsahuje data zdravotních pojišťoven v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě; v současnosti jsou data k dispozici v letech 2010–2019.

Seznam prediktorů, které byly uvažovány při tvorbě vícerozměrných rizikových modelů:

1. **Demografické charakteristiky** (pohlaví, věk)
2. **Přidružená onemocnění / komplikace zdravotního stavu**
 - Onkologické onemocnění (protinádorová léčba)
 - Kardiovaskulární onemocnění (hypertenze, fibrilace síní, chronická ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, historie akutního infarktu myokardu nebo PCI, historie cévní mozkové příhody)
 - Onemocnění dýchací soustavy (astma, chronická obstrukční plicní nemoc)
 - Nemoci ledvin (selhání ledvin a jiná onemocnění, dialýza)
 - Nemoci trávicí soustavy (nemoci gastroduodena, střev, jater, žlučníku a slinivky břišní)
 - Diabetes mellitus
3. **Užívaná léčiva jako proxy proměnná** přítomnosti vybraných onemocnění
 - Antiastmatika, antidiabetika, antihypertenziva (ACEI/ARB, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, diuretika), antikoagulancia/antitrombotika, antacida, glukokortikoidy, léky pro úpravu funkce štítné žlázy, statiny

Výběr kohorty pacientů pro tvorbu modelu



Jaká je pravděpodobnost, že se u osoby pozitivně testované na COVID-19 rozvine těžký stav / UPV / ECMO / úmrtí?



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



Statistická metoda: vícerozměrná logistická regrese

Prediktor		OR (95% IS)	P hodnota
Pohlaví	Žena	Reference	
	Muž	2,10 (1,68; 2,62)	< 0,001
Věk	< 40 let	Reference	
	40–49 let	3,41 (1,37; 8,48)	0,008
	50–59 let	11,92 (5,30; 26,81)	< 0,001
	60–69 let	30,68 (14,04; 67,04)	< 0,001
	70–79 let	60,89 (27,93; 132,73)	< 0,001
	80–89 let	112,68 (51,48; 246,63)	< 0,001
	≥ 90 let	200,12 (86,50; 462,97)	< 0,001
Komorbidity	Chronické onemocnění ledvin	1,97 (1,45; 2,68)	< 0,001
	Astma / CHOPN	1,55 (1,17; 2,05)	0,002
	Protinádorová léčba v posledních 5 letech	1,54 (1,05; 2,25)	0,026
	Chronické srdeční selhání	1,50 (1,09; 2,08)	0,014
	Onemocnění spojená s poruchou acidity	1,47 (1,16; 1,85)	0,001
	Diabetes mellitus	1,38 (1,07; 1,78)	0,012

Zhodnocení modelu:

AUC = 0,893 (95% IS: 0,880–0,907)

Senzitivita: 85,8 %

Specifická: 80,3 %

Křížová validace (k = 10):

AUC = 0,819 (rozsah 0,856–0,943)

Model je kromě demografických charakteristik (pohlaví, věk) postaven na běžných, chronicky se vyskytujících onemocněních s vysokou prevalencí v populaci, o nichž je známo, že mohou mít vazbu na průběh onemocnění COVID-19. Individuální míra rizika pacienta může být ovlivněna dalšími faktory, které nebylo možné při tvorbě modelu zohlednit z důvodu nižší prevalence v populaci. Model nezohledňuje aktuální klinický stav pacienta, u konkrétního pacienta je nutné posoudit riziko individuálně.

Jaká je pravděpodobnost, že se u osoby pozitivně testované na COVID-19 rozvine těžký stav / UPV / ECMO / úmrtí?



ONEMOCNĚNÍ
AKTUÁLNĚ



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



Statistická metoda: vícerozměrná logistická regrese
– zjednodušený model, zdroj pro tvorbu heatmap

Prediktor		OR (95% IS)	P hodnota
Pohlaví	Žena	Reference	
	Muž	2,10 (1,69; 2,62)	< 0,001
Věk	< 40 let	Reference	
	40–49 let	3,37 (1,36; 8,37)	0,009
	50–59 let	11,69 (5,20; 26,30)	< 0,001
	60–69 let	29,59 (13,56; 64,59)	< 0,001
	70–79 let	59,27 (27,22; 129,05)	< 0,001
	80–89 let	109,93 (50,31; 240,20)	< 0,001
	≥ 90 let	200,66 (86,84; 463,63)	< 0,001
Tíže komorbidit*	Nárůst o 1 bod	1,56 (1,42; 1,72)	< 0,001

*Tíže přidružených onemocnění je dána součtem bodů za přítomnost jednotlivých komorbidit:

1 bod – Chronické onemocnění ledvin

1 bod – Astma / CHOPN

1 bod – Protinádorová léčba v posledních 5 letech

1 bod – Chronické srdeční selhání

1 bod – Onemocnění spojená s poruchou acidity

1 bod – Diabetes mellitus

Zhodnocení modelu:

AUC = 0,893 (95% IS: 0,879–0,907)

Senzitivita: 85,8 %

Specificita: 80,3 %

Model je kromě demografických charakteristik (pohlaví, věk) postaven na běžných, chronicky se vyskytujících onemocněních s vysokou prevalencí v populaci, o nichž je známo, že mohou mít vazbu na průběh onemocnění COVID-19. Individuální míra rizika pacienta může být ovlivněna dalšími faktory, které nebylo možné při tvorbě modelu zohlednit z důvodu nižší prevalence v populaci. Model nezohledňuje aktuální klinický stav pacienta, u konkrétního pacienta je nutné posoudit riziko individuálně.

Jaká je pravděpodobnost, že se u osoby pozitivně testované na COVID-19 rozvine těžký stav / UPV / ECMO / úmrtí?

Muži – predikovaná pravděpodobnost (95% interval spolehlivosti)					
Věk	Tíže přidružených onemocnění*				
	0	1	2	3	4+
< 40	0,3 (0,2; 0,7)	0,5 (0,2; 1,1)	0,8 (0,4; 1,7)	-	-
40–49	1,1 (0,7; 1,9)	1,7 (1,0; 2,9)	2,7 (1,5; 4,5)	4,1 (2,3; 7,2)	-
50–59	3,7 (2,7; 5,2)	5,7 (4,1; 7,8)	8,7 (6,2; 12,0)	12,9 (9,0; 18,3)	-
60–69	8,9 (7,0; 11,3)	13,3 (10,8; 16,3)	19,4 (15,7; 23,7)	27,3 (21,7; 33,8)	37,0 (28,8; 46,1)
70–79	16,4 (13,1; 20,3)	23,5 (19,7; 27,8)	32,5 (27,8; 37,6)	43,0 (36,7; 49,5)	54,1 (46,0; 62,0)
80–89	26,7 (21,6; 32,5)	36,3 (30,8; 42,2)	47,2 (41,0; 53,4)	58,3 (51,1; 65,1)	68,6 (60,7; 75,6)
90+	39,9 (30,5; 50,2)	51,0 (41,1; 60,8)	62,0 (52,1; 70,9)	71,8 (62,3; 79,7)	80,0 (71,2; 86,5)

Ženy – predikovaná pravděpodobnost (95% interval spolehlivosti)					
Věk	Tíže přidružených onemocnění*				
	0	1	2	3	4+
< 40	0,2 (0,1; 0,3)	0,3 (0,1; 0,5)	0,4 (0,2; 0,8)	-	-
40–49	0,5 (0,3; 0,9)	0,8 (0,5; 1,4)	1,3 (0,7; 2,2)	2,0 (1,1; 3,6)	-
50–59	1,8 (1,3; 2,6)	2,8 (2,0; 3,9)	4,3 (3,0; 6,2)	6,6 (4,4; 9,7)	-
60–69	4,5 (3,4; 5,9)	6,8 (5,3; 8,7)	10,2 (7,9; 13,2)	15,2 (11,4; 19,9)	21,8 (15,9; 29,2)
70–79	8,5 (6,6; 11,0)	12,7 (10,3; 15,7)	18,6 (15,2; 22,5)	26,4 (21,4; 32,0)	35,9 (28,6; 43,9)
80–89	14,8 (11,7; 18,5)	21,3 (17,7; 25,5)	29,8 (25,1; 34,9)	39,9 (33,6; 46,5)	50,9 (42,7; 59,1)
90+	24,0 (17,6; 31,8)	33,1 (25,5; 41,7)	43,6 (34,8; 52,9)	54,8 (44,8; 64,4)	65,5 (54,8; 74,8)



*Tíže přidružených onemocnění je dána součtem bodů za přítomnost jednotlivých komorbidit:

1 bod – Chronické onemocnění ledvin

1 bod – Astma / CHOPN

1 bod – Protinádorová léčba v posledních 5 letech

1 bod – Chronické srdeční selhání

1 bod – Onemocnění spojená s poruchou acidity

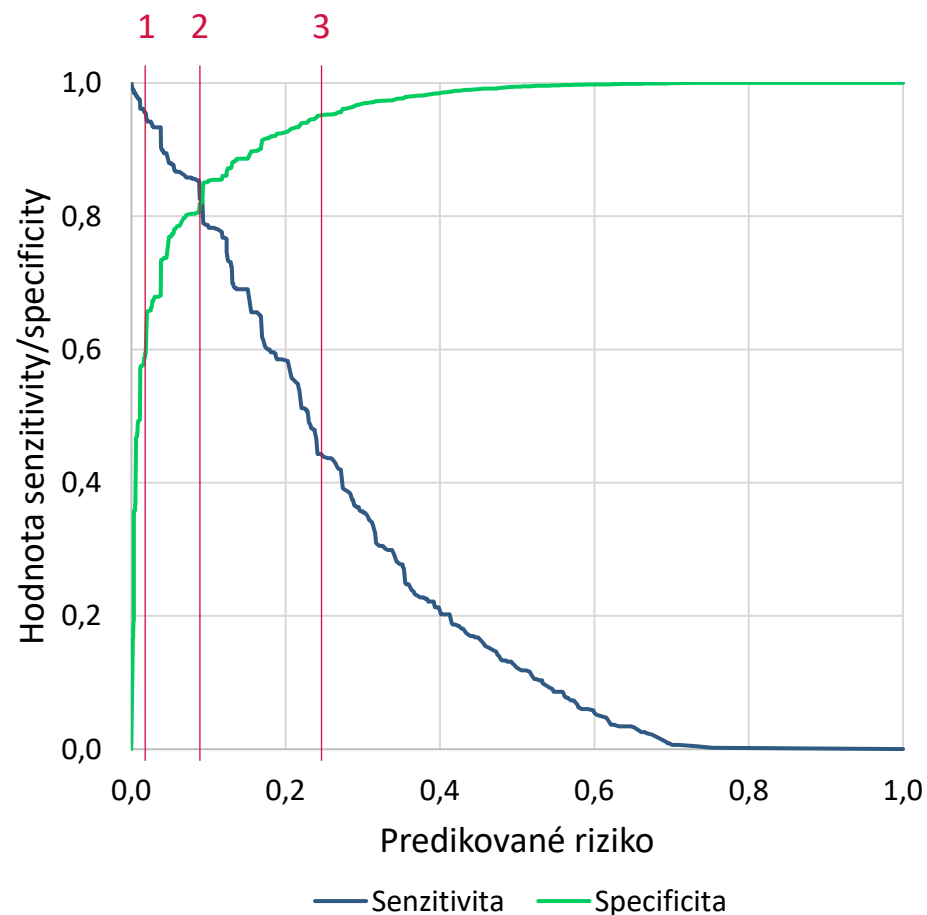
1 bod – Diabetes mellitus

Hraniční hodnoty stanovené na základě modelu:

Cut-off 1: riziko 1,9 % – senzitivita 95 %, specificita 59,4%

Cut-off 2: riziko 7,8 % – senzitivita 85,8%, specificita 80,3 %

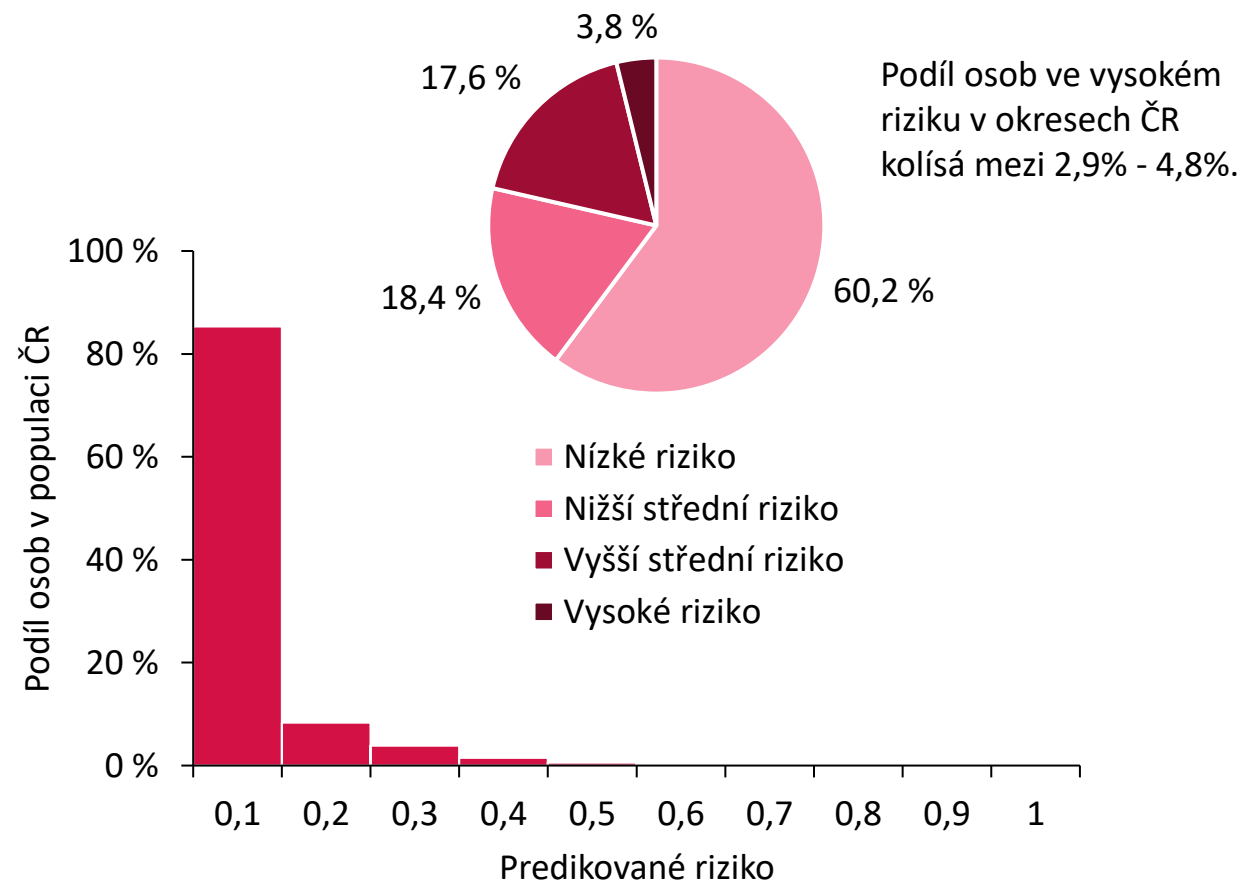
Cut-off 3: riziko 24,1 % – senzitivita 44,3 %, specificita 95 %



Predikované riziko v populaci ČR

na základě modelu a určených hraničních hodnot:

Vysoké riziko – 3,8 % = cca 400 tisíc osob





MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Epidemiologická predikce počtu pacientů s COVID-19 v těžkém stavu



Predikce počtu pacientů v těžkém stavu / UPV / ECMO / úmrtí kombinuje 3 samostatné modely

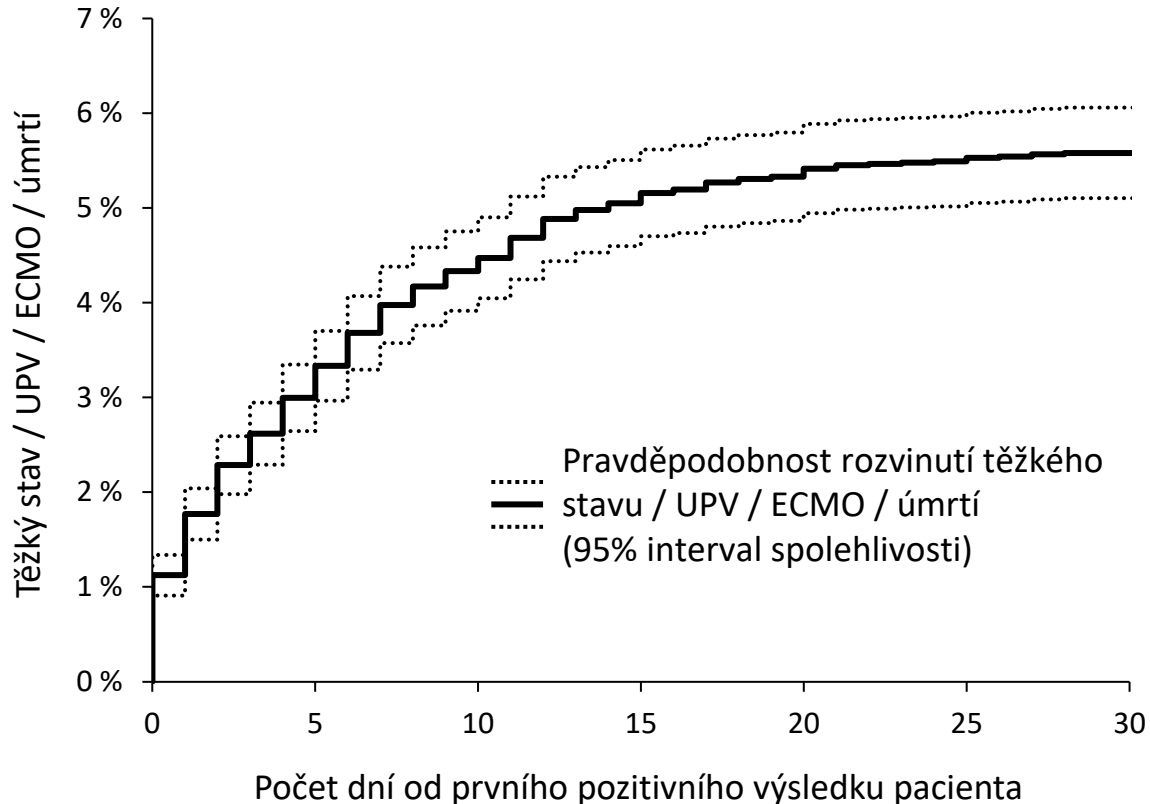
- Epidemiologický model predikující počet pozitivních pacientů s COVID19
- Klinický model predikující pravděpodobnost vzniku těžkého stavu / UPV / ECMO / úmrtí v čase od zjištění positivity v závislosti na věkové struktuře pacientů s COVID19
- Stavový model s jedním tranzientním (těžký stav / UPV / ECMO) a dvěma absorpčními stavy (úmrtí, zlepšení stavu pacienta) hodnotící pravděpodobnost přechodu mezi jednotlivými stavy vzhledem k době od vstupu pacienta do komplikovaného stavu

Nastavení modelu:

- Epidemiologický model z 20. 5. 2020
 - Střední model a spodní/horní hranice jeho 95% intervalu spolehlivosti (3 varianty modelu)
 - Střední model a rizikový model podílu osob 60+ let (2 varianty modelu)
- Klinický model odvozený metodou Kaplan-Meiera (aktualizován na datech N = 9 027 (průběžný stav k 26. 5. 2020) dosud pozitivních osob)
 - Střední model a rizikový model dle horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (2 varianty modelu)
- Stavový model (aktualizován na datech N = 442 (průběžný stav k 26. 5. 2020) osob do této chvíle v těžkém stavu / UPV / ECMO / úmrtí za hospitalizace) odvozený metodou kumulativní incidence zohledňující přítomnost kompetitivních rizik i délku sledování jednotlivých pacientů
 - Hodnocena pravděpodobnost zlepšení stavu, úmrtí, setrvání v komplikovaném stavu v závislosti na čase od vstupu pacienta do komplikovaného stavu (1 varianta modelu)
 - Model pracuje se zjednodušujícím předpokladem, že nezemřelí pacienti jsou považováni za vyléčené po uplynutí 30 dní (nastaveno jako odhad z literárních zdrojů)

Pravděpodobnost rozvinutí těžkého stavu / UPV / ECMO / úmrtí

Pozitivně testovaní pacienti – čas od prvního pozitivního výsledku do rozvinutí těžkého stavu / UPV / ECMO / úmrtí,
N = 9 027 (průběžný stav k 26. 5. 2020)

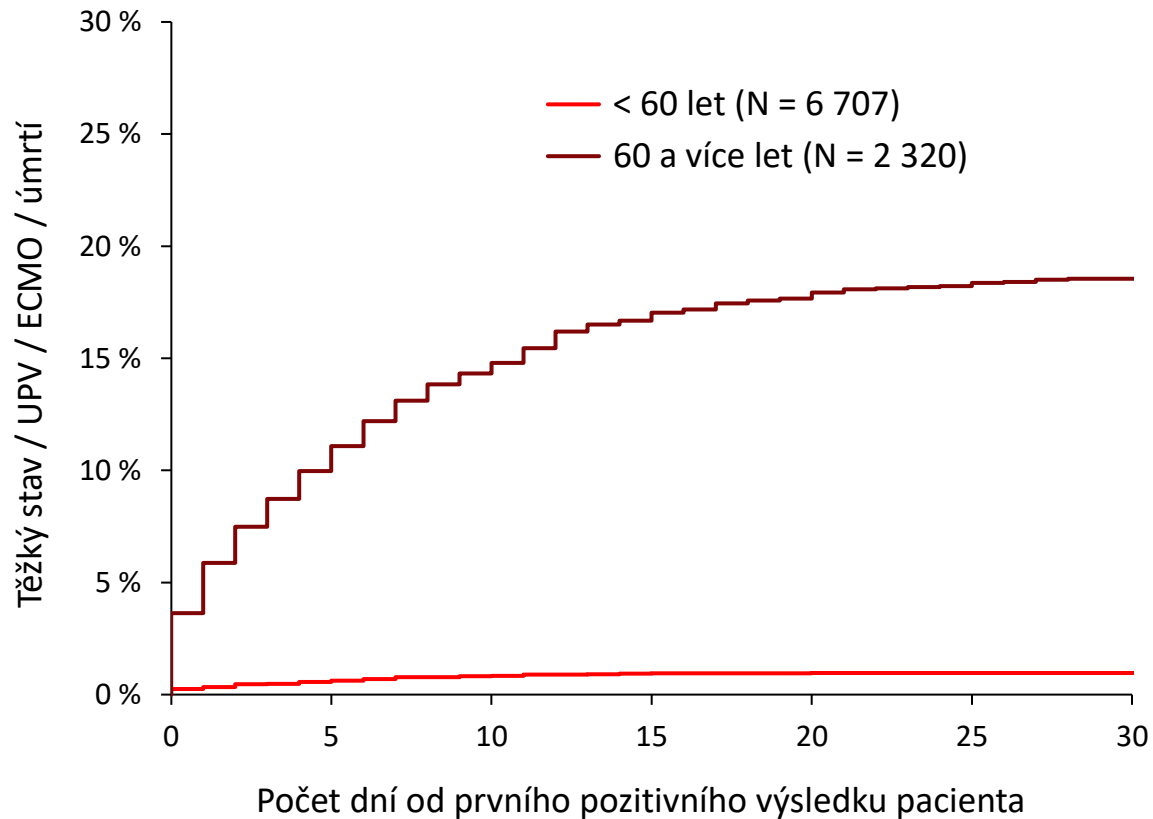


Počet dní od prvního pozitivního výsledku pacienta	Pravděpodobnost rozvinutí těžkého stavu / UPV / ECMO / úmrtí (95% interval spolehlivosti)
1. den	1,12 % (0,91 %; 1,34 %)
5. den	3,00 % (2,65 %; 3,35 %)
10. den	4,33 % (3,91 %; 4,75 %)
15. den	5,05 % (4,60 %; 5,50 %)
20. den	5,33 % (4,86 %; 5,79 %)
30. den	5,58 % (5,10 %; 6,06 %)

Aplikována byla Kaplanova-Meierova metoda odhadu. Tato metoda zohledňuje kromě výskytu sledované události i délku sledování pacientů a může tak dávat mírně odlišné výsledky od kumulativních podílů pacientů s událostí.

Pravděpodobnost rozvinutí těžkého stavu / UPV / ECMO / úmrtí dle věku

Pozitivně testovaní pacienti – čas od prvního pozitivního výsledku do rozvinutí těžkého stavu / UPV / ECMO / úmrtí dle věku, N = 9 027 (průběžný stav k 26. 5. 2020)



Věk pacienta	Pravděpodobnost rozvinutí těžkého stavu / UPV / ECMO / úmrtí v průběhu 30 dní od diagnózy (95% interval spolehlivosti)
< 60 let	0,97 % (0,73 %; 1,21 %)
60 a více let	18,55 % (16,97 %; 20,13 %)

Aplikována byla Kaplanova-Meierova metoda odhadu. Tato metoda zohledňuje kromě výskytu sledované události i délku sledování pacientů a může tak dávat mírně odlišné výsledky od kumulativních podílů pacientů s událostí.

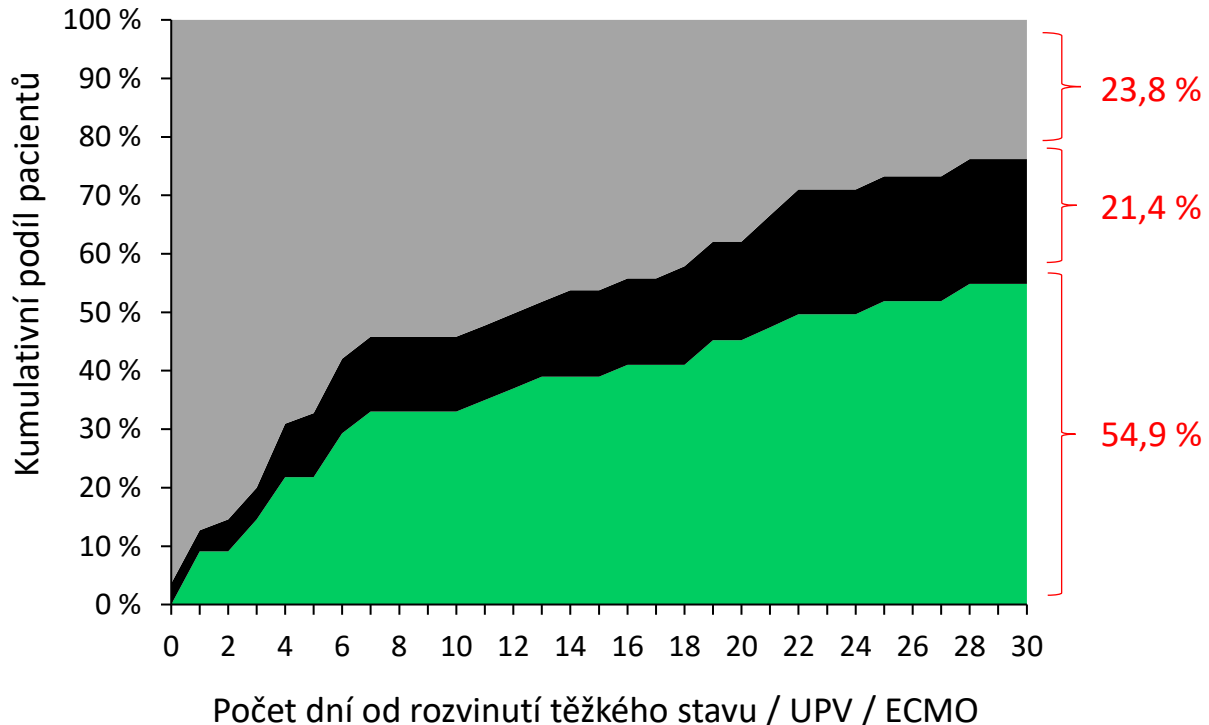
Pravděpodobnost setrvání v těžkém stavu / UPV / ECMO

Pacienti s těžkým stavem / UPV / ECMO – pravděpodobnost změny stavu v čase dle věku

Věk < 60 let, N = 55

(kumulativní průběžný stav k 26. 5. 2020)

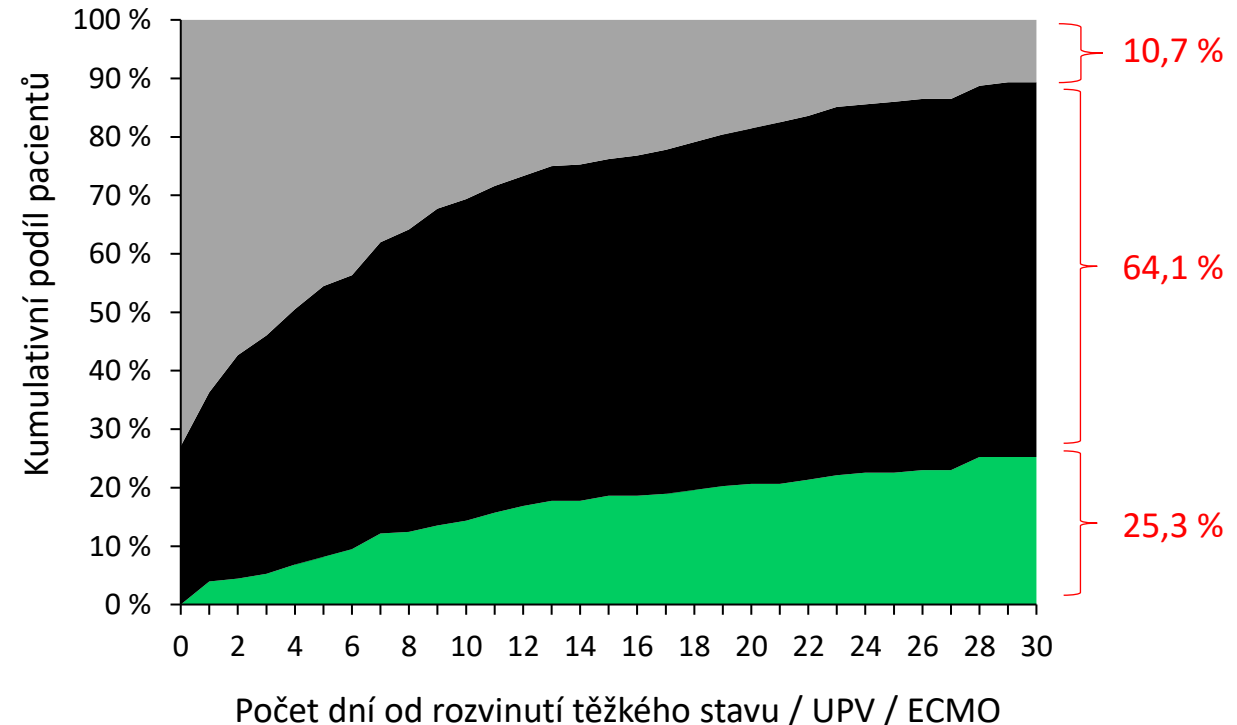
■ Zlepšení stavu ■ Úmrtí ■ Setrvání v těžkém stavu



Věk ≥ 60 let, N = 387

(kumulativní průběžný stav k 26. 5. 2020)

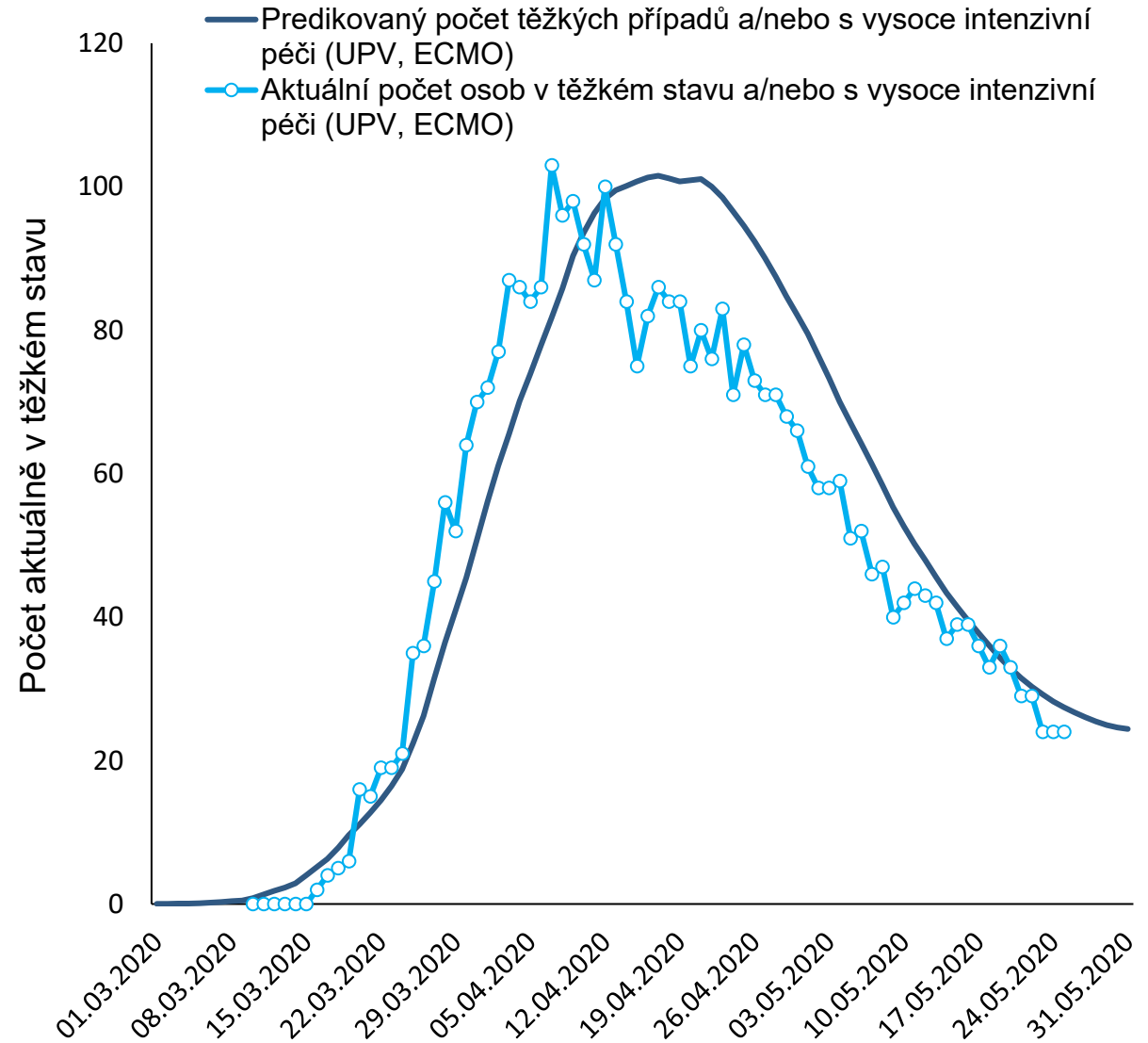
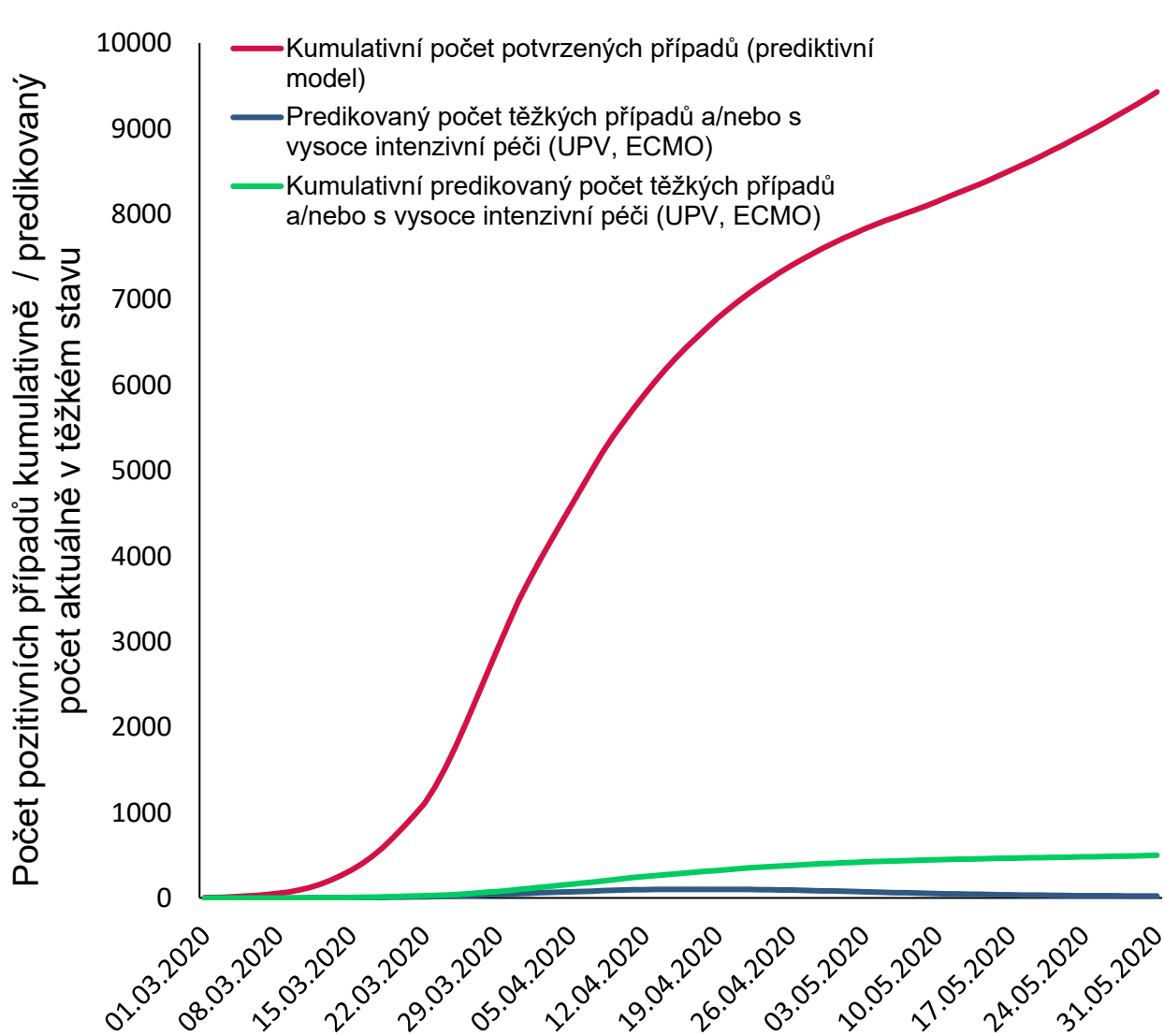
■ Zlepšení stavu ■ Úmrtí ■ Setrvání v těžkém stavu



Aplikována byla metoda kumulativní incidence zohledňující přítomnost kompetitivních rizik i délku sledování jednotlivých pacientů. Výsledek analýzy udává, jaká je pravděpodobnost jednotlivých stavů, ve kterých se pacient může nacházet po určitém počtu dní od rozvinutí těžkého stavu.

U osob mladších 60 let po 30 dnech od rozvinutí těžkého stavu setrvává v těžkém stavu 23,8 % osob, 21,4 % osob umírá a stav 54,9 % osob se zlepšuje. U osob starších 60 let po 30 dnech setrvává v těžkém stavu 10,7 % osob, 64,1 % osob umírá a stav 25,3 % osob se zlepšuje.

Predikce počtu pacientů v těžkém stavu / UPV / ECMO / úmrtí - ČR



- Propojení registrů ISIN a NZIS umožňuje klinicky relevantní odhad rizika těžkého stavu vyžadujícího vysoce intenzivní péči
 - Hlavními rizikovými faktory jsou věk s progresivním nárůstem rizika již od 40 let, mužské pohlaví a přítomnost komorbidit (Chronické onemocnění ledvin, Chronické srdeční selhání, Astma / CHOPN, Onemocnění spojená s poruchou acidity, Protinádorová léčba v posledních 5 letech a Diabetes mellitus)
 - Důležitým zjištěním je neprokázaný vliv nekomplikované hypertenze a dlouhodobé léčby ACEI a ARB na těžký průběh Covid-19, což je v souladu i s jinými recentními studiemi a výsledky podporují současné doporučení odborných společností pokračovat v léčbě ACEI/ARB
 - Data NZIS umožňují aplikovat model na celou populaci ČR a identifikovat případná zranitelná místa
- Kombinace rizikového modelu s epidemiologickým modelem umožňuje s předstihem odhad kapacit intenzivní péče potřebné pro léčbu těchto pacientů a doplňuje schopnosti Národního dispečinku intenzivní péče o prediktivní složku

- K analýze jsme využili komorbidity a léčbu pacientů známou v roce 2019, která se může částečně lišit od aktuálního stavu u recentně probíhající léčby nově diagnostikovaných onemocnění.
- Nemáme k dispozici vstupní laboratorní, klinické a rtg vyšetření, které by dovolilo analyzovat i tyto velmi důležité informace, analýza je s výjimkou endpointů postavena na administrativních datech.
- Analytické zpracování souboru pacientů není schopné postihnout riziko méně častých onemocnění, které mohou zvyšovat riziko nepříznivého průběhu (např. pacienti s imunodeficitem, po transplantaci orgánů, na imunosupresivní nebo biologické léčbě).