



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Silné a problematické stránky epidemiologických modelů COVID-19, modely využívané ÚZIS ČR

O. Májek, T. Pavlík, J. Jarkovský, O. Ngo, L. Dušek





MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Silné a problematické stránky epidemiologických modelů COVID-19, modely využívané ÚZIS ČR

Úvod



- (jednoduché) krátkodobé předpovědní modely
 - založené zejména na metodách regresního modelování, strojového učení apod.
 - využití pro alokaci zdrojů
- mechanistické modely
 - zohledňují mechanismus přenosu, vnímavost populace
 - často kompartmentové modely (SEIR), zpětná vazba
 - umožňují i dlouhodobé předpovědi
 - využití pro odhad účinnosti ochranných opatření

Zdroje nejistoty v (prediktivním) modelování



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



- strukturní
 - nejistota ohledně skutečné struktury modelu (kompartmenty a jejich provázanost)
- parametrická
 - nejistota ohledně skutečných hodnot parametrů modelu (např. inkubační doba, infekčnost apod.)
- nejistota ohledně budoucích opatření a chování populace

Jak znázorňujeme nejistotu?

- statistické modely
 - intervaly spolehlivosti (nejistota skutečné hodnoty parametru s ohledem na dostupná data)
- mechanistické modely
 - analýza senzitivity (dopad změny struktury/hodnoty parametru na výsledek)

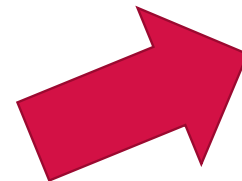
Klíčové zdroje nejistoty pro dlouhodobější předpovědi



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



- míra protektivní imunity
- míra nakažlivosti a imunity u subklinických/asymptomatických jedinců
- měření a modelování míry efektivních kontaktů



konec/tlumení
epidemie díky
úbytku vnímavých
jedinců



konec/tlumení
epidemie díky
redukci
kontaktů



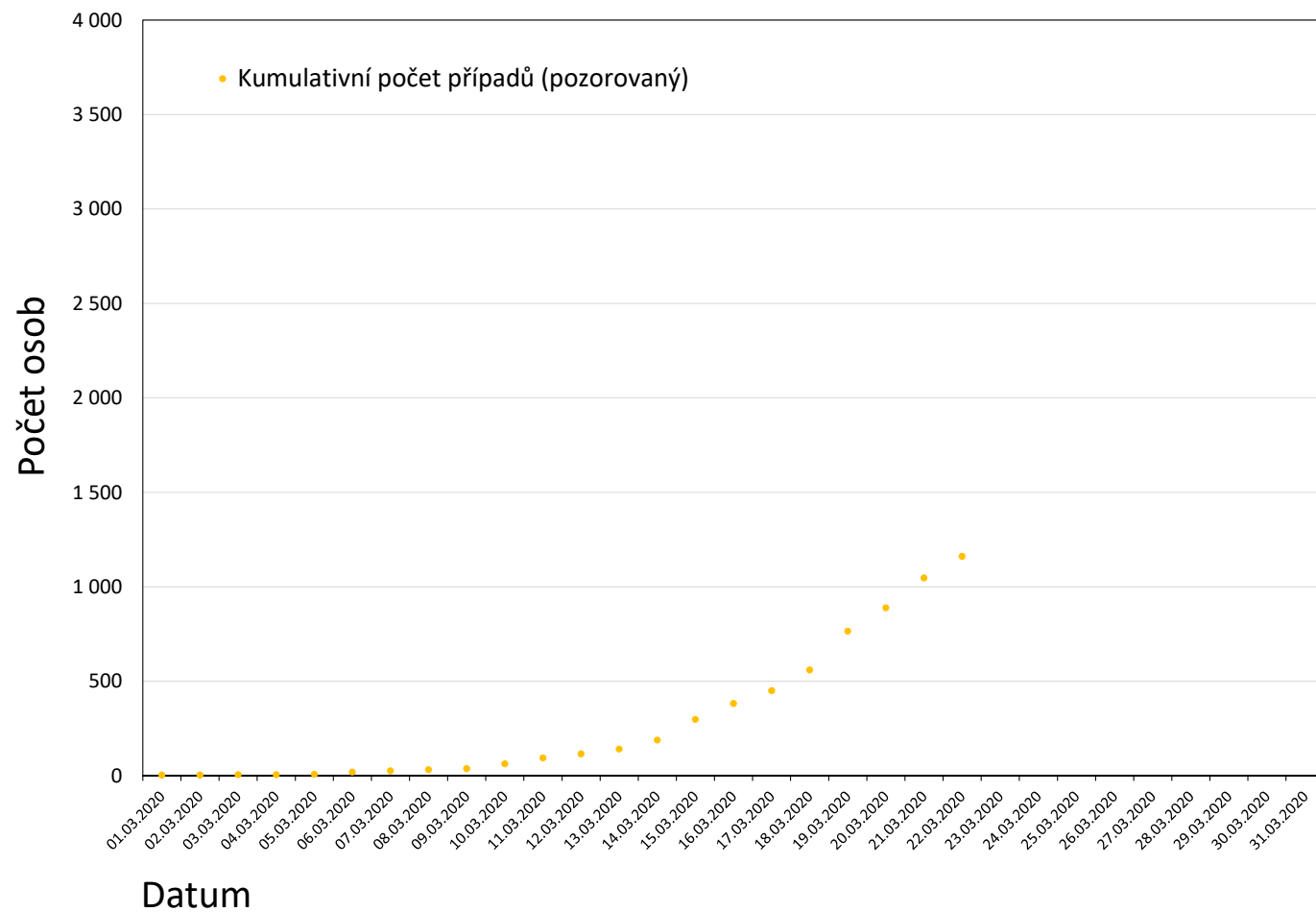
MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Silné a problematické stránky epidemiologických modelů COVID-19, modely využívané ÚZIS ČR

Model pro krátkodobé predikce



Situace 23.3.



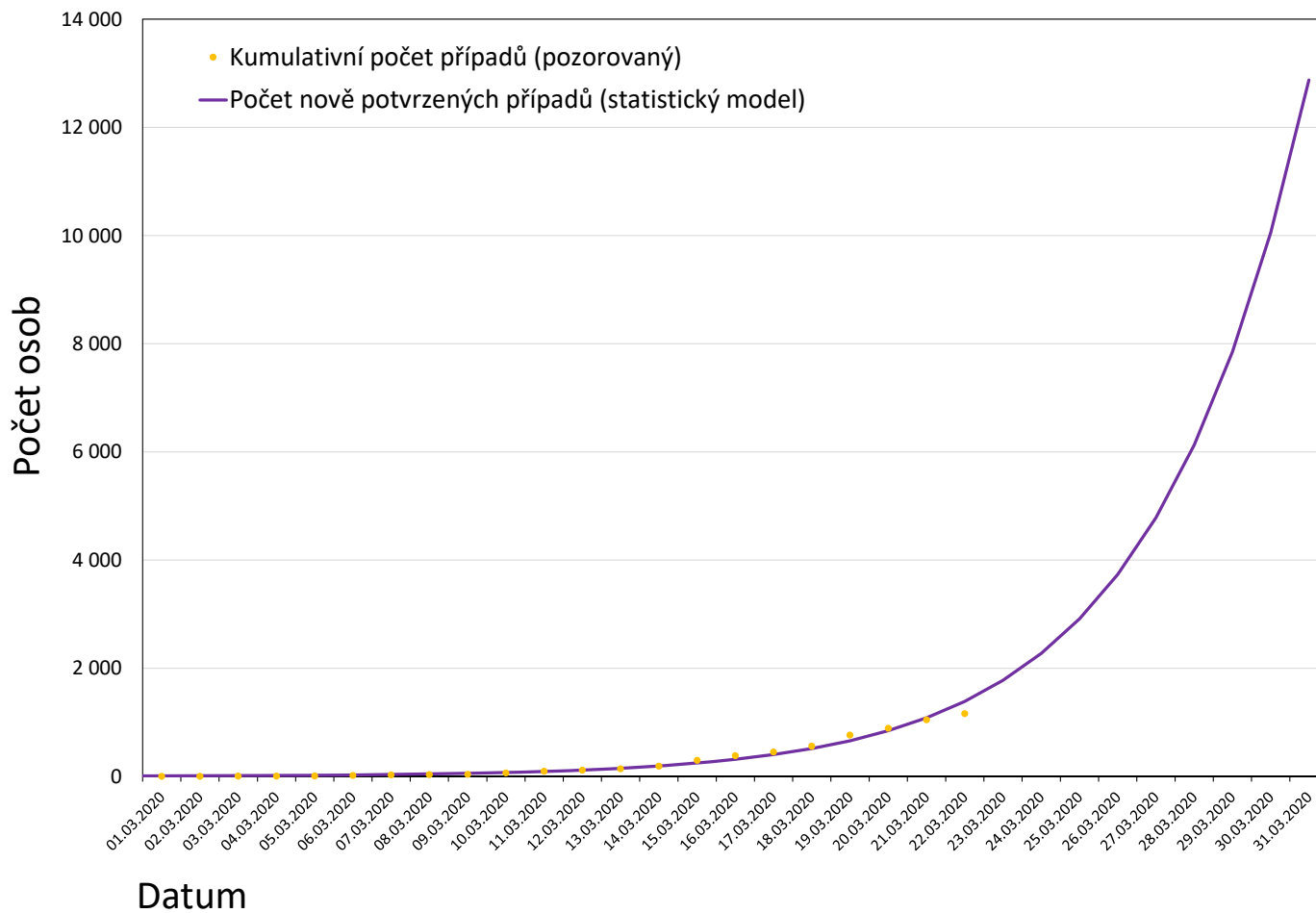
Situace 23.3.

Ukázka predikce jednoduchým statistickým modelem

ONEMOCNĚNÍ
AKTUÁLNĚ



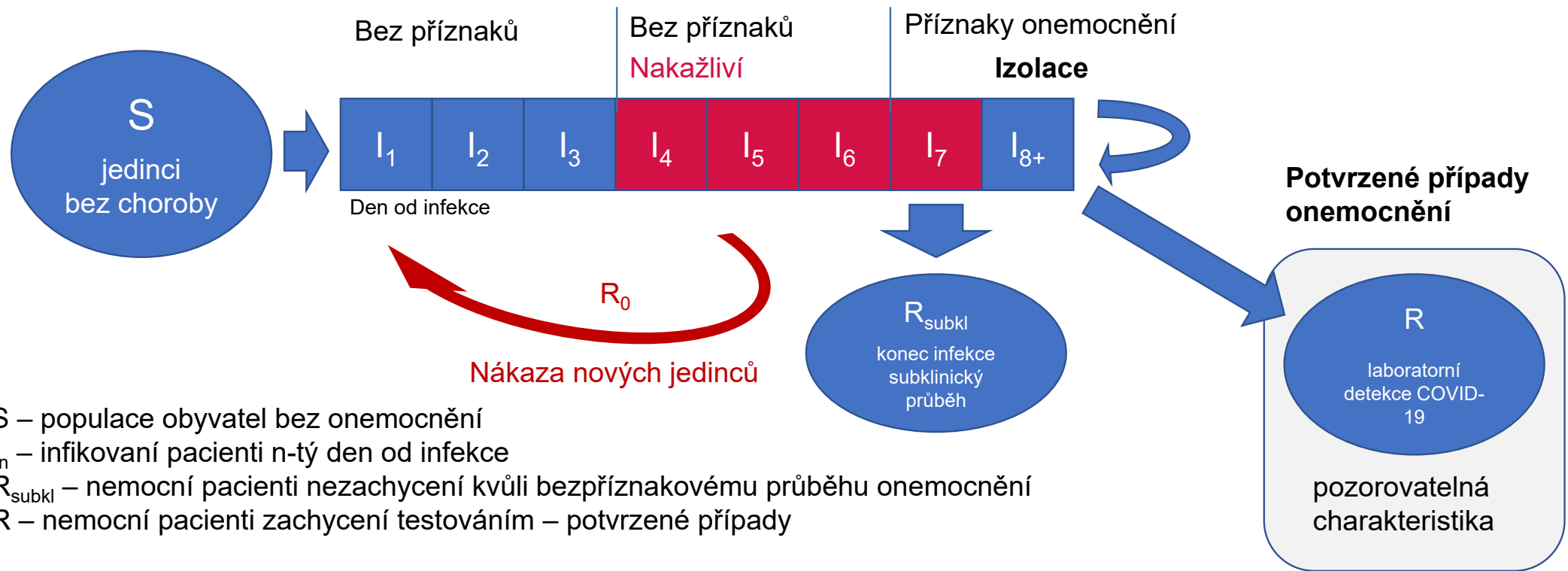
MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



Poissonův regresní model,
predikční báze od 1.3. do 22.3.

12 900 případů na konci března

Schéma stavového modelu S(E)IR pro krátkodobé predikce



S – populace obyvatel bez onemocnění

I_n – infikovaní pacienti n-tý den od infekce

R_{subkl} – nemocní pacienti nezachycení kvůli bezpříznakovému průběhu onemocnění

R – nemocní pacienti zachycení testováním – potvrzené případy

Model predikuje průchod pacientů průběhem onemocnění, s definovanou délkou inkubační doby. Noví pacienti přicházejí do modelu importem nebo nákazou, končí se subklinickým průběhem nebo jako potvrzený případ (**jediná přímo sledovaná charakteristika**). Klíčovým parametrem modelu je **tzv. reprodukční číslo**: průměrný počet osob, které nakazí 1 nakažená osoba.

Epidemiologické charakteristiky COVID-19 pro prediktivní modely: využití hodnoty a data



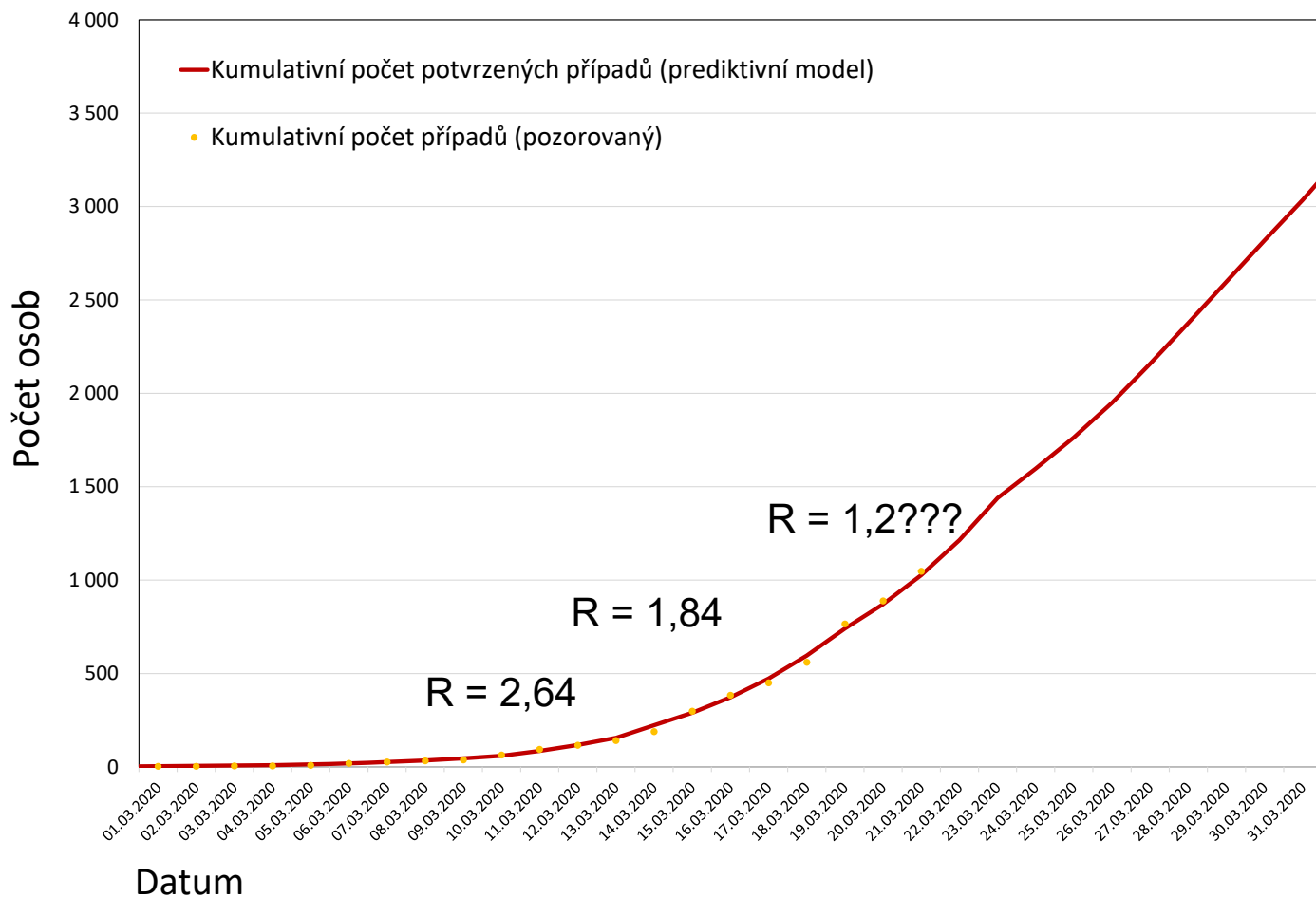
MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



Parametr	Hodnota	Zdroj	Užití
Počty osob s prokázanou nákazou	Datová sada Celkový počet osob s prokázanou nákazou dle KHS/laboratoří	Informační systém infekčních nemocí	Cílová hodnota pro kalibraci modelu
Inkubační doba	6 dní	Literární přehled	zohlednění ve struktuře modelu
Infekční doba	3 dny	Předpoklad v předchozích publikacích, např. Kucharski et al., 2020	zohlednění ve struktuře modelu
Sériový interval	5 dní	Literární přehled	soulad s údaji o inkubační a infekční době
Podíl subklinických případů	10 % (souběžně využita i alternativa 30 %)	Předpoklad v předchozích publikacích, např. Hellewell et al., 2020	Parametr modelu
Efektivita testování	Datová sada Časová efektivita testování	Informační systém infekčních nemocí	Parametr pro kalibraci
Počty importovaných případů	Datová sada Přehled osob s prokázanou nákazou dle hlášení KHS	Informační systém infekčních nemocí	Nastavení počáteční dynamiky epidemie
Věková struktura osob s prokázanou nákazou	Datová sada Přehled osob s prokázanou nákazou dle hlášení KHS	Informační systém infekčních nemocí	Odhad počtu seniorů

KUCHARSKI, Adam J., et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The lancet infectious diseases*, 2020.
HELLEWELL, Joel, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *The Lancet Global Health*, 2020.

Situace 23.3. Predikce modelem ÚZIS



predikční báze od 1.3. do 22.3.

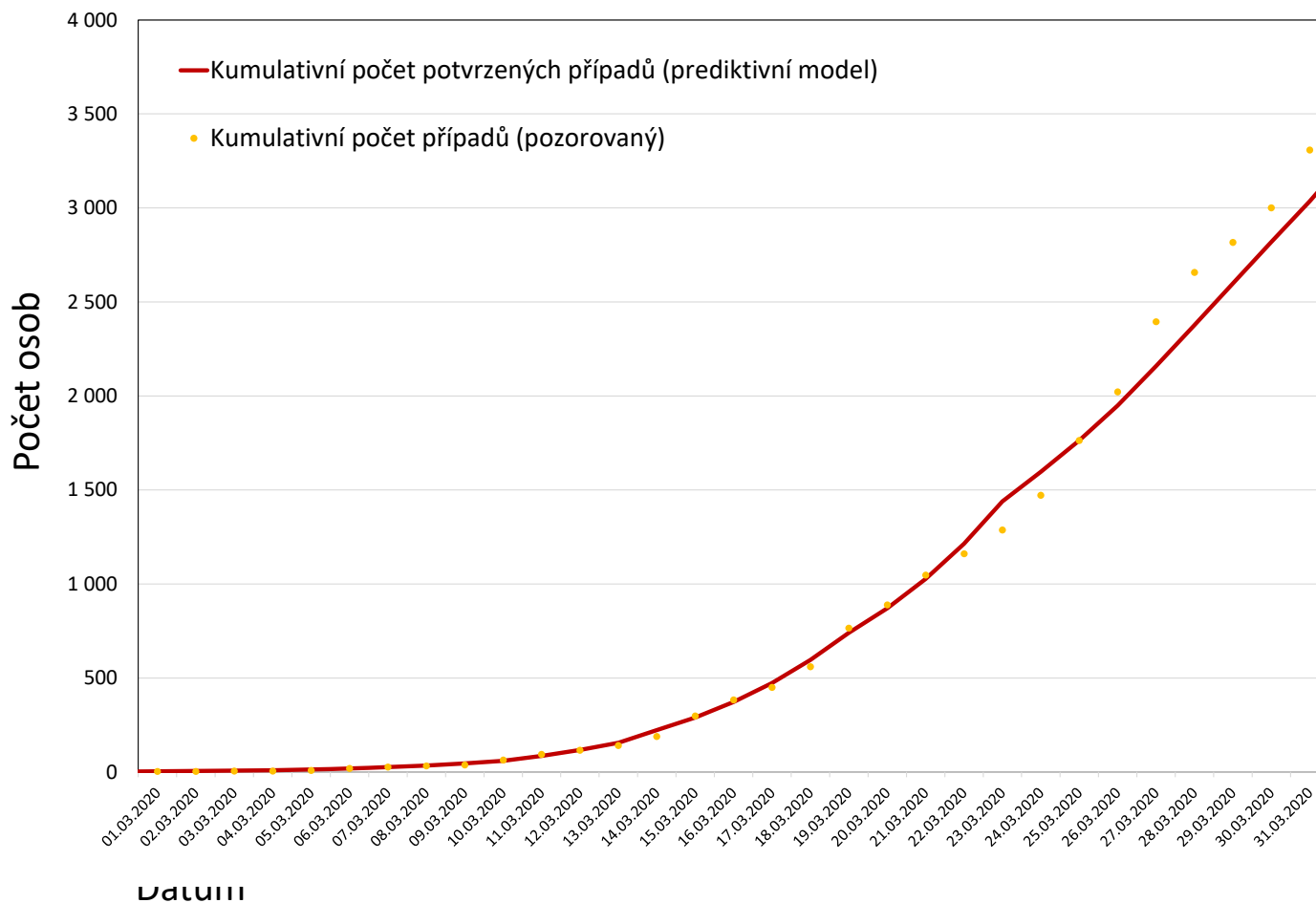
3035 případů na konci března

Srovnání predikce s realitou

Predikce modelem ÚZIS



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

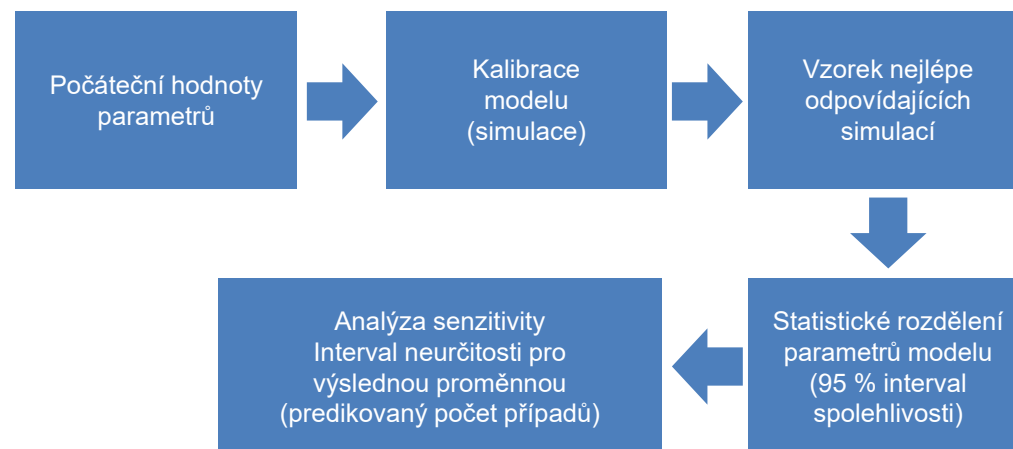


predikční báze od 1.3. do 22.3.

3035 případů na konci března
Realita 3308 případů

Aktualizace 20.5. (predikční báze do 19.5) Odhad reprodukčního čísla od 1.5.

- před 7.3.
 - celkové reprodukční číslo R_0 : **2,64**
- od 7.3. (karanténa pro cestující z Itálie)
 - celkové reprodukční číslo R: **1,84**
- od 12.3. (den po uzavření škol, nouzový stav)
 - celkové reprodukční číslo R: **1,28**
- od 16.3. (omezení volného pohybu osob)
 - celkové reprodukční číslo R: **1,00**
- od 1.4.
 - celkové reprodukční číslo R: **0,72 (95% interval spolehlivosti 0,715 – 0,727)**
- od 1.5.
 - **celkové reprodukční číslo R: 1,08 (95% interval spolehlivosti 0,87 – 1,29)**



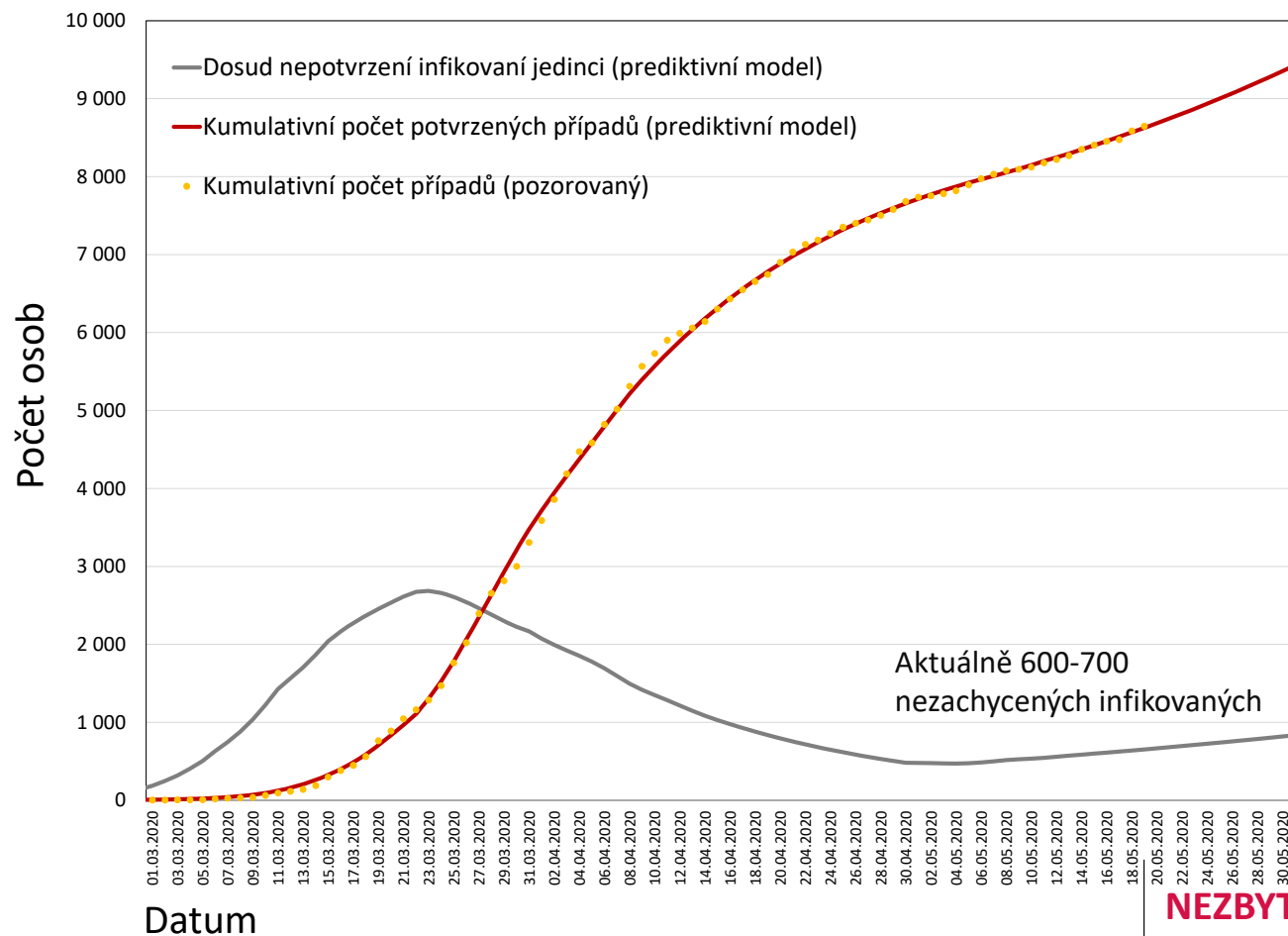
Vysoká neurčitost nového odhadu

Srov. odhad reprodukčního čísla **1,08 (95% IS 1,00-1,16)**. Výpočet funkcí estimate_R v software R (balíček EpiEstim), 14denní časové okno, předpoklad rozdělení sériového intervalu: průměr 4.8, SD 2.3 (Nishiura et al., 2020), odhad uveden jako medián a 2,5%-97,5% kvantily

Nová krátkodobá predikce platná za předpokladu stabilní situace ($R = 1,08$) predikční báze do 19.5.



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



NOVÉ PREDIKCE

přibližně **9430** potvrzených případů onemocnění k 31.5.2020 (cca 70 případů denně)

Interval senzitivity
9160 – 9770

doplněn stav 26.5.
predikce 9070 (8940 – 9220)
realita 9050

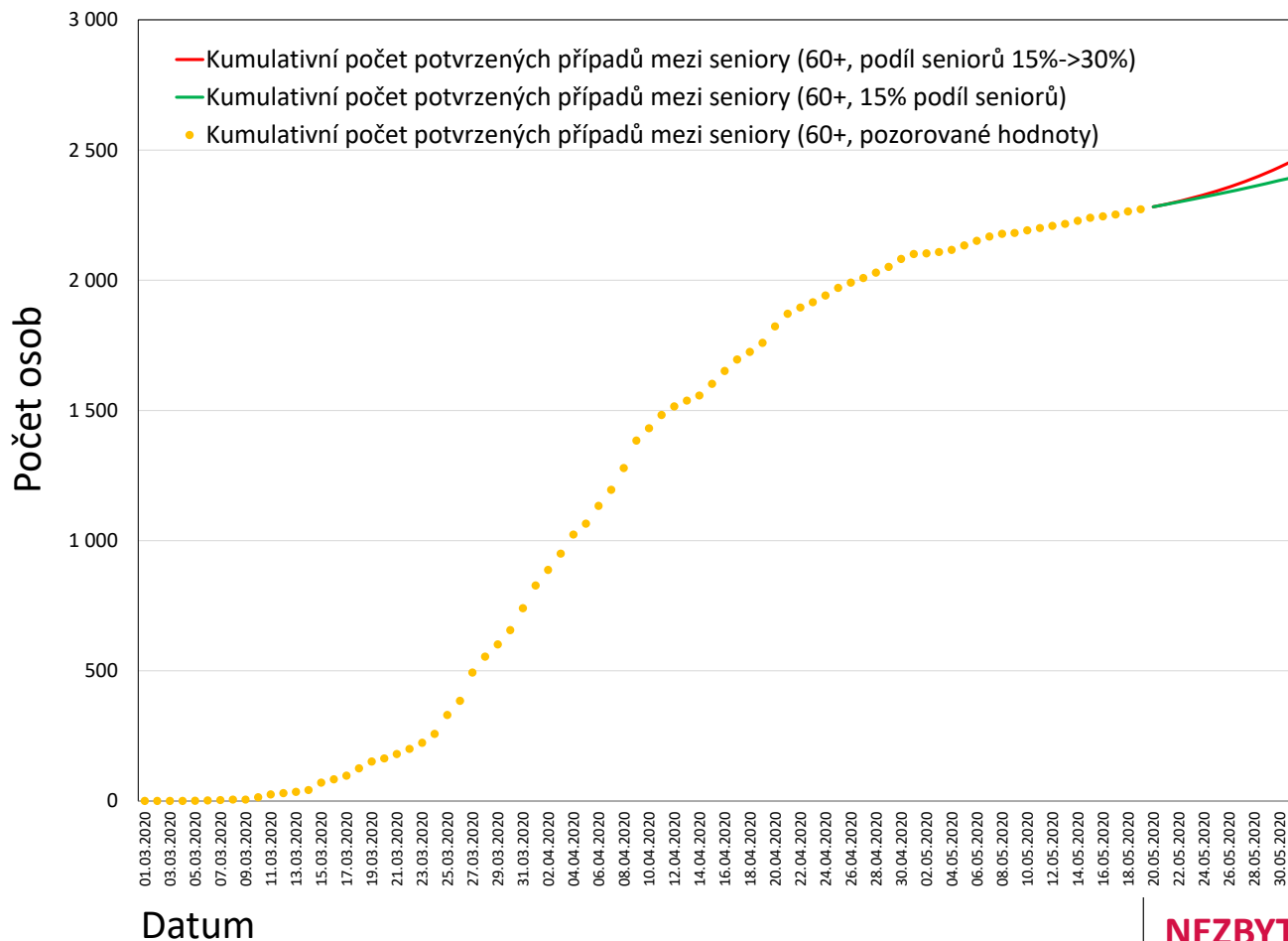
NEZBYTNÉ OVĚŘIT NA BUDOUCÍCH DATECH

Predikovaný kumulativní počet případů mezi staršími osobami (60+)

ONEMOCNĚNÍ
AKTUÁLNĚ



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



prediktivní model

Graf zobrazuje vývoj celkového kumulativního počtu potvrzených případů u osob starších 60 let.

V recentních datech ISIN je 15 % nových pacientů ve věku 60+ let.

Jsou uvažovány dva scénáře:

- (1) podíl seniorů se udrží na 15 %
- (2) podíl bude růst ke 30 % na konci května

NEZBYTNÉ OVĚŘIT NA BUDOUČÍCH DATECH



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Silné a problematické stránky epidemiologických modelů COVID-19, modely využívané ÚZIS ČR

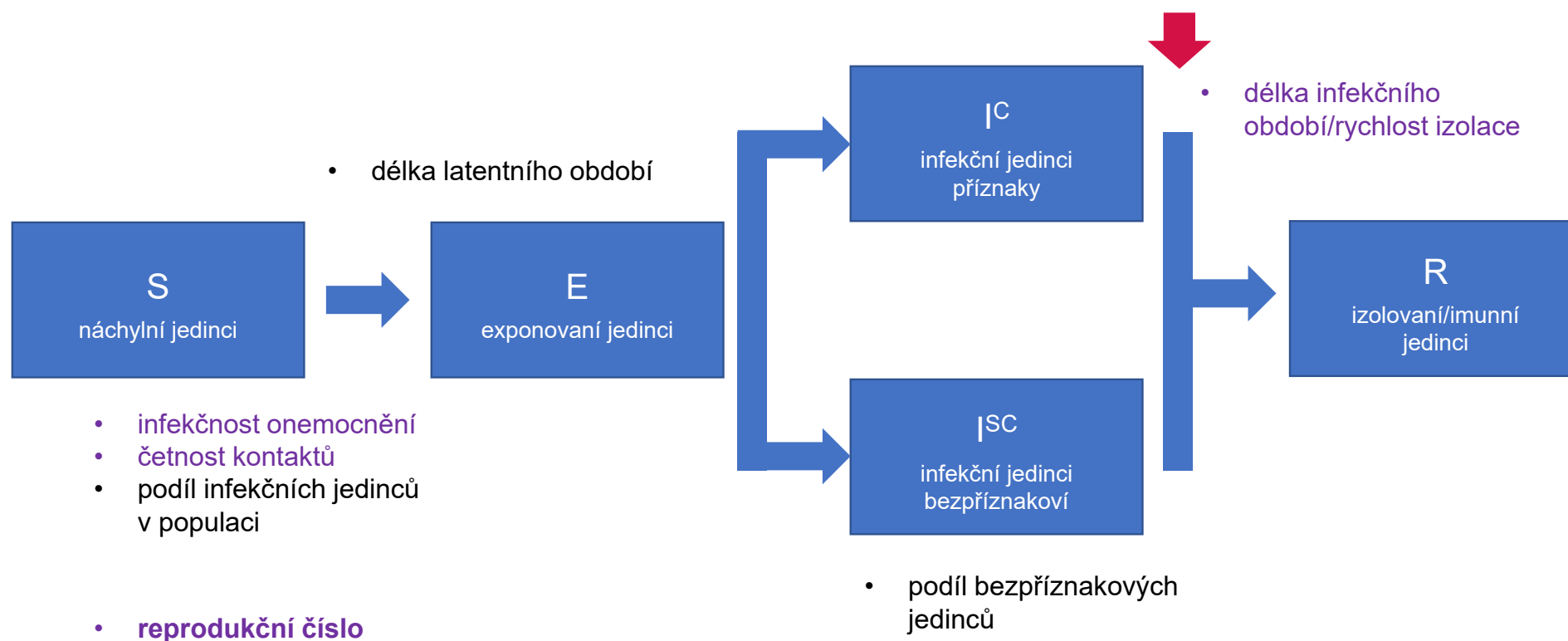
Dlouhodobý model



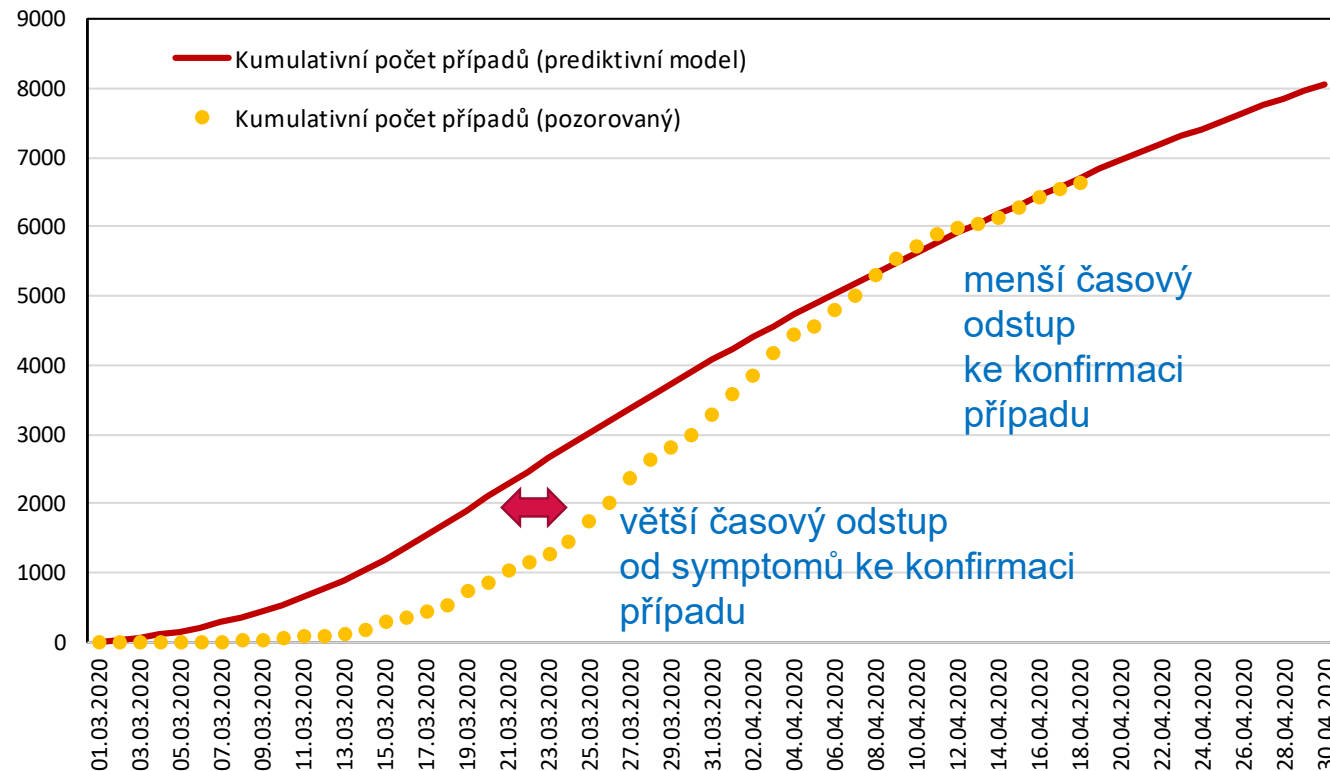
- pro implementaci byl zvolen kompartmentový věkově strukturovaný SEIR model
- byl adaptován model London School of Hygiene & Tropical Medicine, publikován 25.3.2020 v Lancet Public Health
- model pracuje s místně-specifickými kontaktními vzorci (domácnost, zaměstnání, škola, jiné)
- **model umožňuje pracovat s četností kontaktů (a jejich omezení) ve specifických prostředích, a tak umožňuje odhadovat dopad opatření k zamezení kontaktů v různých prostředích (škola, práce, veřejné prostory)**

- Zdroj:
PREM, Kiesha, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet Public Health*, 2020.

ZAPOČÍTÁNÍ MEZI PŘÍPADY (JEN SYMPTOMATIČTÍ)



- předpoklady převzaty z původní studie
 - **pravděpodobnost klinické manifestace** pro mladší 20 let: 40 % (tj. 60 % subklinických)
 - **pravděpodobnost klinické manifestace** pro starší 20 let: 80 % (tj. 20 % subklinických)
 - snížená **infekčnost** subklinického případu: 25 %
- předpoklady adaptovaného modelu (vychází se z charakteristik modelu ÚZIS pro krátkodobé predikce)
 - základní **reprodukční číslo**: 2,8 (předpoklad, kalibrace na nový model)
 - průměrná **délka latentního období** (první půlka inkubační doby): 3 dny
 - průměrná **délka infekčního období**: 4 dny
- výchozí počet infekčních orientačně kalibrován na výchozí dynamiku onemocnění v ČR
- výchozí vzorce kontaktů (matice kontaktů) převzaty z mezinárodní studie
 - PREM, Kiesha; COOK, Alex R.; JIT, Mark. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLoS computational biology*, 2017, 13.9: e1005697.



Kalibrace na nový model

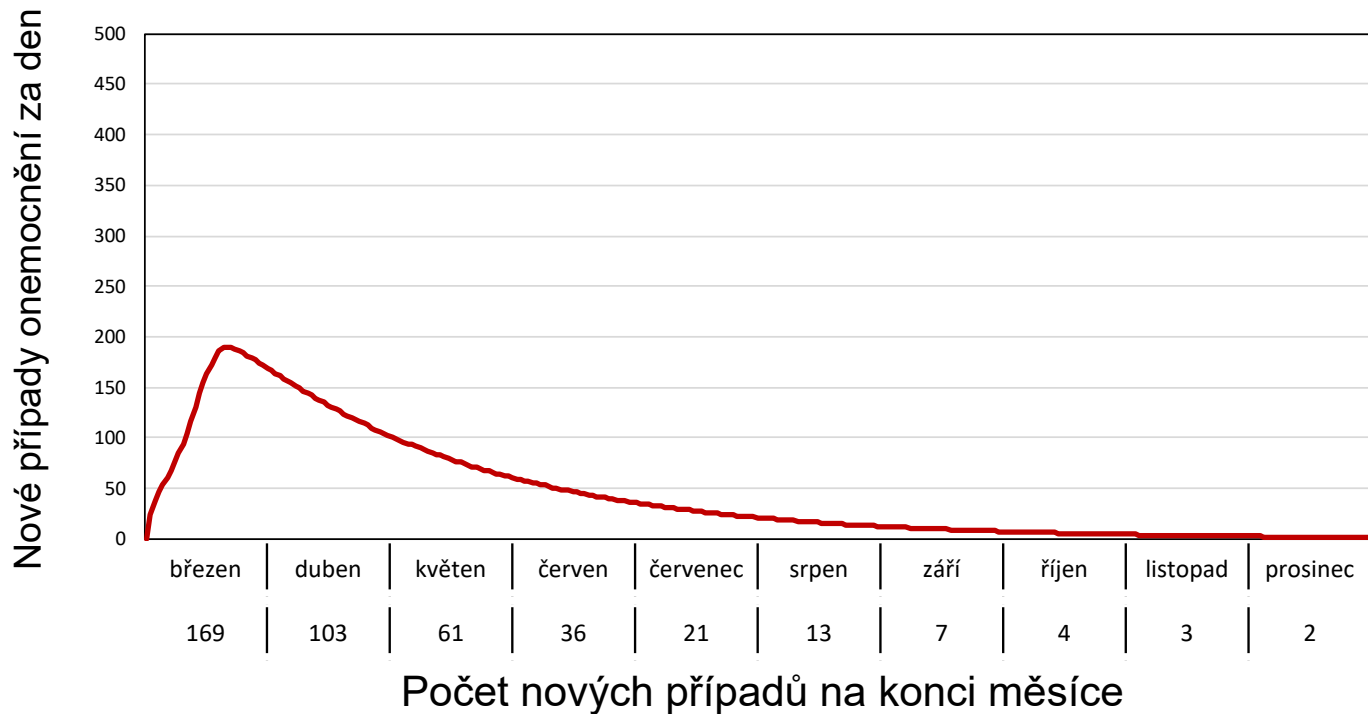
- výchozí R ve výši 2,8
- uzavření škol od 11.3.2020 (nulové školní kontakty, omezení pracovních kontaktů na 60 %, jiných kontaktů na 60 %)
- intenzivní opatření od 16.3.2020 (nulové školní kontakty, omezení pracovních kontaktů na 30 %, omezení jiných kontaktů na 30 %)

Pozn.: Model uvažuje započítání případu k datu skončení infekčního období (izolace). K započítání případu do pozorovaných statistik dochází s několikadenním odstupem s ohledem na efektivitu testování.

V recentních statistikách je již patrný krátký (cca 1-2 denní) odstup mezi izolací a confirmací

Nové případy onemocnění Nulová varianta

– intenzivní opatření pokračují beze změn



Epidemie již dosáhla vrcholu v závěru března, ve výši několik stovek nových případů denně

Uvažovány jsou pouze případy, které klinicky manifestují, prevalence subklinických případů dosahuje až přibližně 300 osob denně na konci března, poté klesá obdobně jako incidence symptomatických

Jedná se pouze o hypotetický scénář

Poznámka: Dlouhodobý model je kalibrován pouze orientačně a má odlišnou strukturu

Nové případy onemocnění

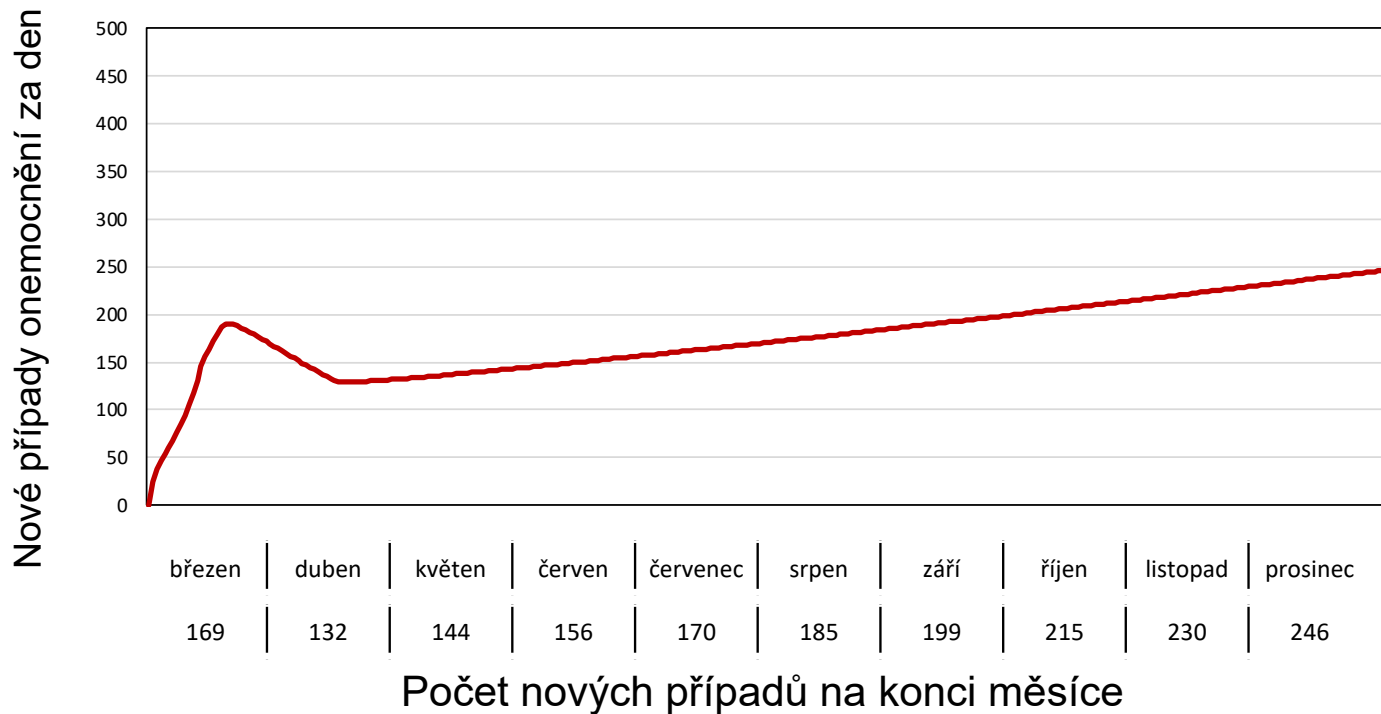
Mírně rizikový



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



konec intenzivních opatření 13.4.2020: uzavřené školy a **mírné uvolnění** (nulové školní kontakty, pracovní a jiné kontakty na 40 %, hodnota přibližně kalibrována na krátkodobý model)



Epidemie dosáhla prvního vrcholu v závěru března, po poklesu narůstá velmi pozvolně.

Uvažovány jsou pouze případy, které klinicky manifestují.

Jedná se pouze o hypotetický scénář

Poznámka: Dlouhodobý model je kalibrován pouze orientačně a má odlišnou strukturu

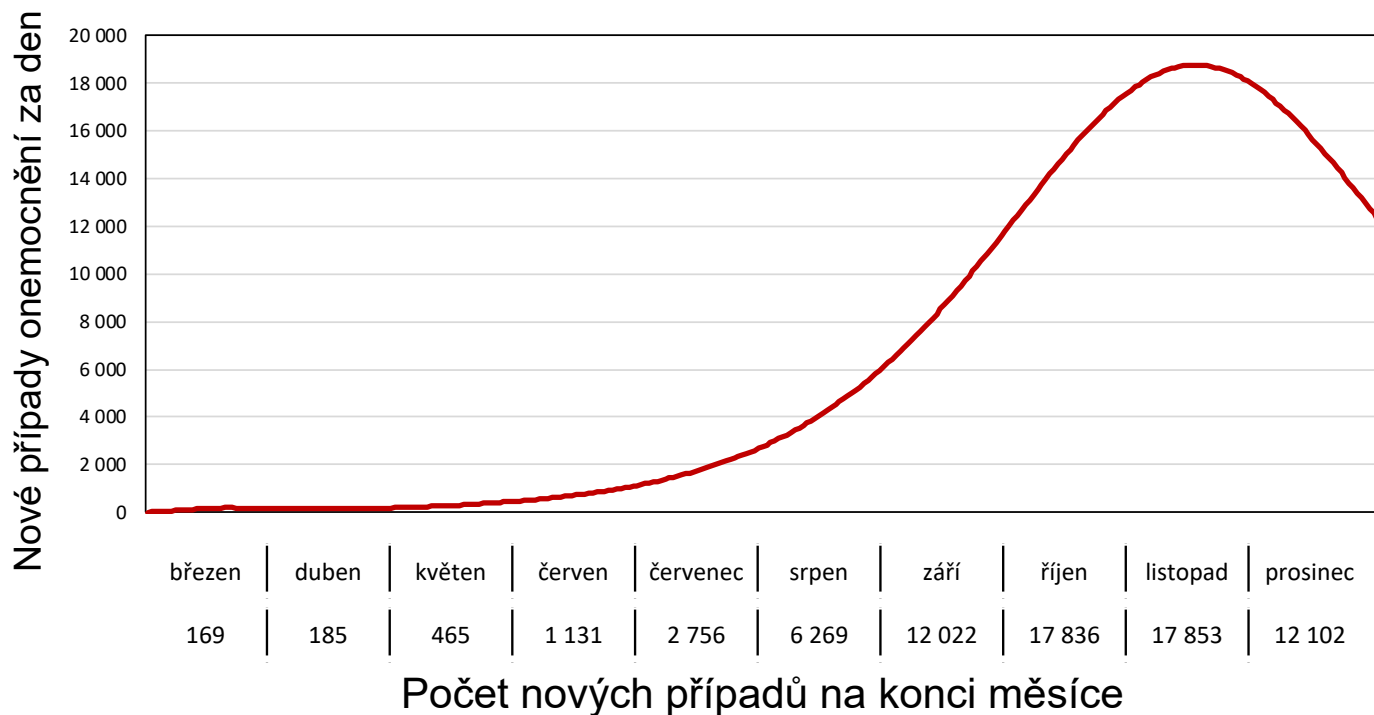
Nové případy onemocnění Rizikový



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



konec intenzivních opatření 13.4.2020: uzavřené školy a střední uvolnění (nulové školní kontakty, pracovní a jiné kontakty na 55 %, hodnota přibližně kalibrována na krátkodobý model)



Epidemie dosáhla prvního vrcholu v závěru března, po poklesu narůstá více a dosahuje druhého vrcholu v půlce listopadu.

Uvažovány jsou pouze případy, které klinicky manifestují.

Jedná se pouze o hypotetický scénář

Poznámka: Dlouhodobý model je kalibrován pouze orientačně a má odlišnou strukturu

Silné a problematické stránky epidemiologických modelů COVID-19, modely využívané ÚZIS ČR

Závěr

- Byl vytvořen krátkodobý model
 - schopen analyzovat epidemickou křivku, dobrá krátkodobá predikční validita
 - zjednodušený, omezené možnosti dlouhodobých predikcí, dopad opatření
- Byl adaptován dlouhodobý model
- Modely pro systémy včasného varování
- Sdílení datových sad
 - Mezinárodní spolupráce
 - Spolupráce v rámci ČR
- Panely statistických modelů pro různé účely
- Specifické studie pro získání dalších poznatků (seroprevalenční studie apod.)