



DATACON

Kortikoidy a vakcína proti covidu

Malíček Filip



Předpříprava a kontrolní výpočty

- celkový počet jedinců
- počet očkovaných jedinců
- počet neočkovaných jedinců bez kortikoidů
- počet receptů ve skupině 31-50
- počet očkovaných 31-50 v analýze
- počet předpisů pro očkované 31-50 v období 1. 1. 2020 - 1. 1. 2023
- počet neplatných záznamů
- počet prvopředpisů v období 1.1.2020-1.1.2023

ČPZP	OZP
1 570 780	977 485
765 972	502 908
631 912	389 668
578 005	290 931
257 424	167 317
137 029	76 084
<10	<10
129 415	73 274



Předpříprava a kontrolní výpočty

- původní počet řádků: 5 478 462
 - odstranění zemřelých: 455 747
 - odstranění těch, kteří zahájili pojištění pozdě (po 1. 1. 2018): 389 351
 - odstranění těch, kteří ukončili pojištění brzo (před 1. 1. 2023): 503 127
 - finální počet řádků: 4 495 817
 - opravy v počtech balení
 - přepočet na ekvivalentní množství kortikoidů
 - u dat z OZP nebyl měsíc narození
-
- pokud někde bude graf, ale nebude specifikovaná pojišťovna -> ČPZP



Ekvivalentní množství kortikoidů

- každý předpis se skládá z několika částí:
 - Počet balení - počet předepsaných balení u daného receptu
 - Počet v balení - počet léků / ml v balení
- každý lék se skládá z několika částí:
 - síla léku - mg/ml nebo mg/tableta
 - koeficient přepočtu léčivé látky na prednisonový ekvivalent (pouze u ATC skupiny začínající H02)
- když tohle všechno spojíme, dostaneme „ekvivalentní množství kortikoidů v předpise“



Vizualizace

[interaktivní graf](#)

(QR kód bude i na
konci prezentace)



Časová řada - kortikoidy

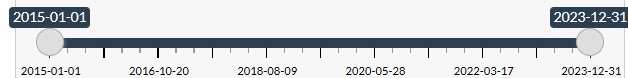
Věkové kategorie:

- ☒ 0-11
- ☒ 12-29
- ☒ 30-49
- ☒ 50-69
- ☒ 70+

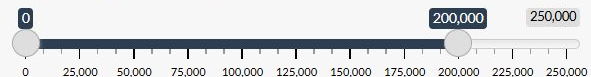
Pohlaví:

- ☒ M
- ☒ Ž

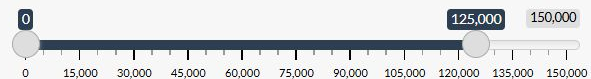
Rozsah osy X:



Rozsah osy Y pro CPZP:



Rozsah osy Y pro OZP:

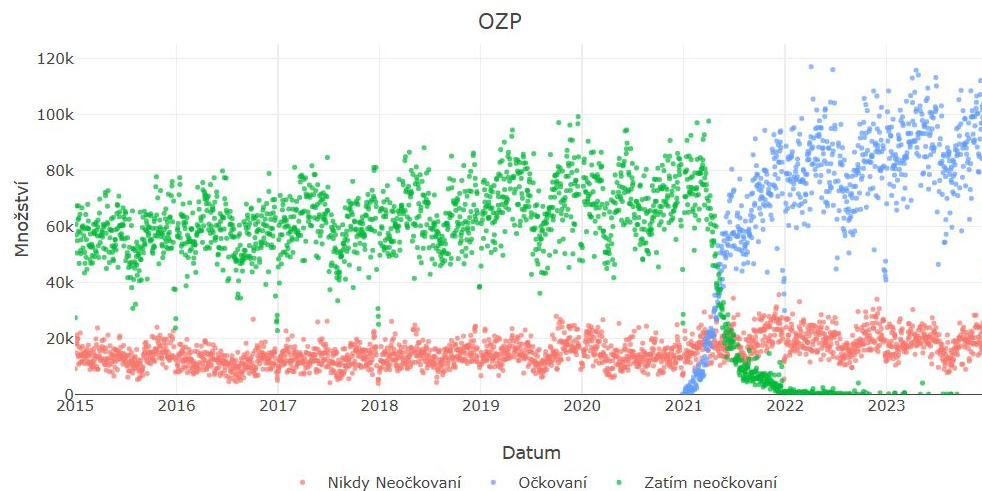
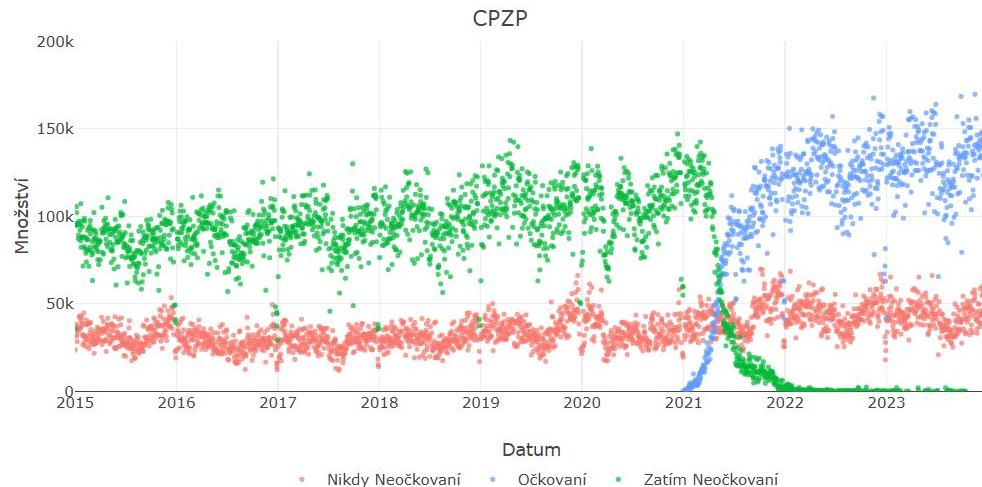


☐ Zobrazit víkendy a svátky?

☐ Spojit zatím neočkované a už očkované?

☐ Zobrazit množství na osobu

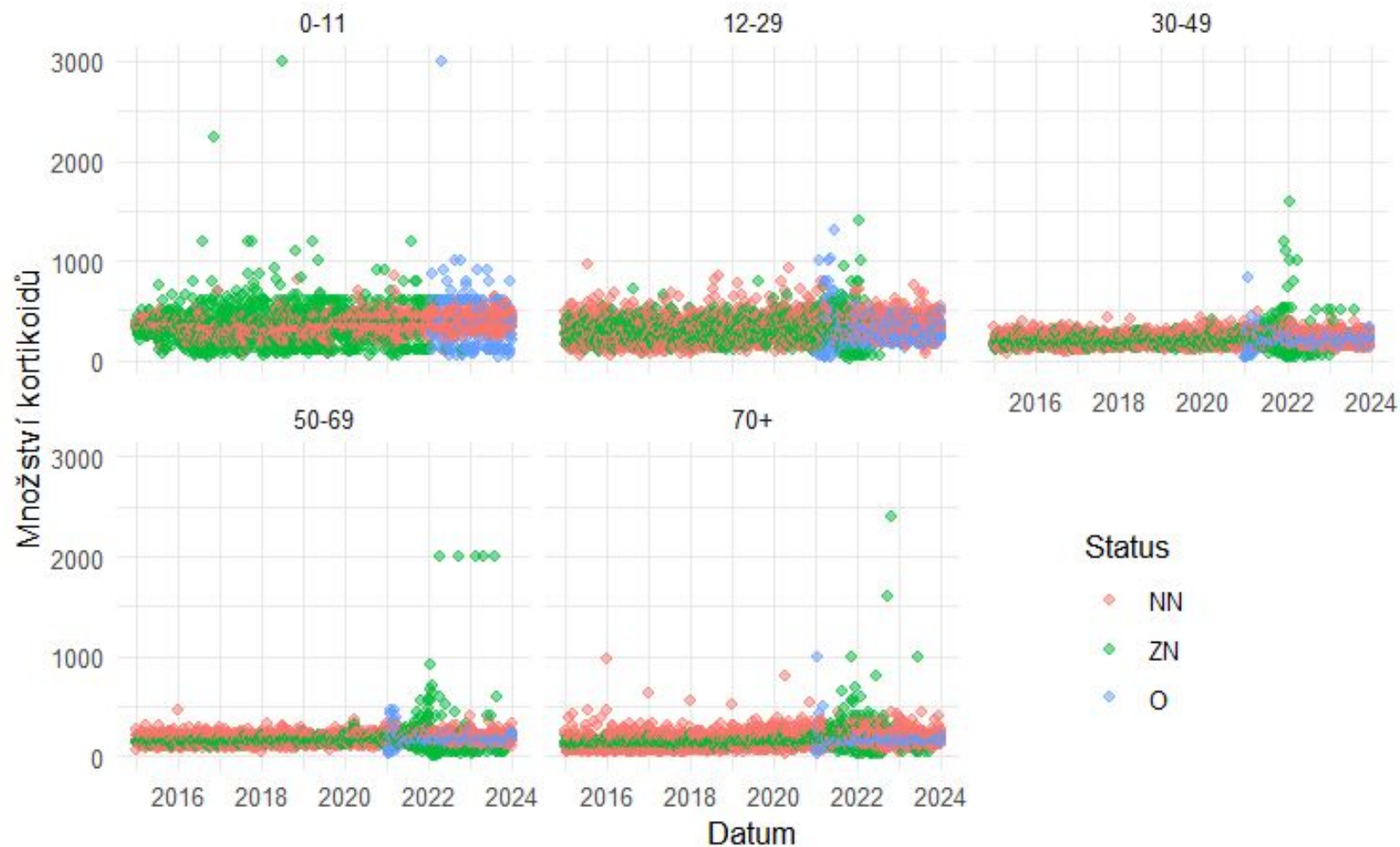
Původní nastavení



Věkové kategorie, celkové počty



Věkové kategorie, relativní hodnoty





Co nás zajímá?

- Je nějaký vztah mezi statusem očkování a spotřebou kortikoidů?
(resp. většinu z nás asi zajímá, jestli očkování **způsobuje** větší spotřebu kortikoidů, či zvýšení spotřeby **brání**, na takovou otázku ale neumím dát odpověď)



Jak na to?

- musíme srovnávat podobné lidi - věkové kategorie
- ve stejnou dobu (kvůli roční sezónnosti) - vlny očkování
- relativními počty (skupiny očkovanych a neočkovanych jsou různě velké)



Design studie

cíl: Srovnat spotřebu kortikoidů u očkováných a neočkováných

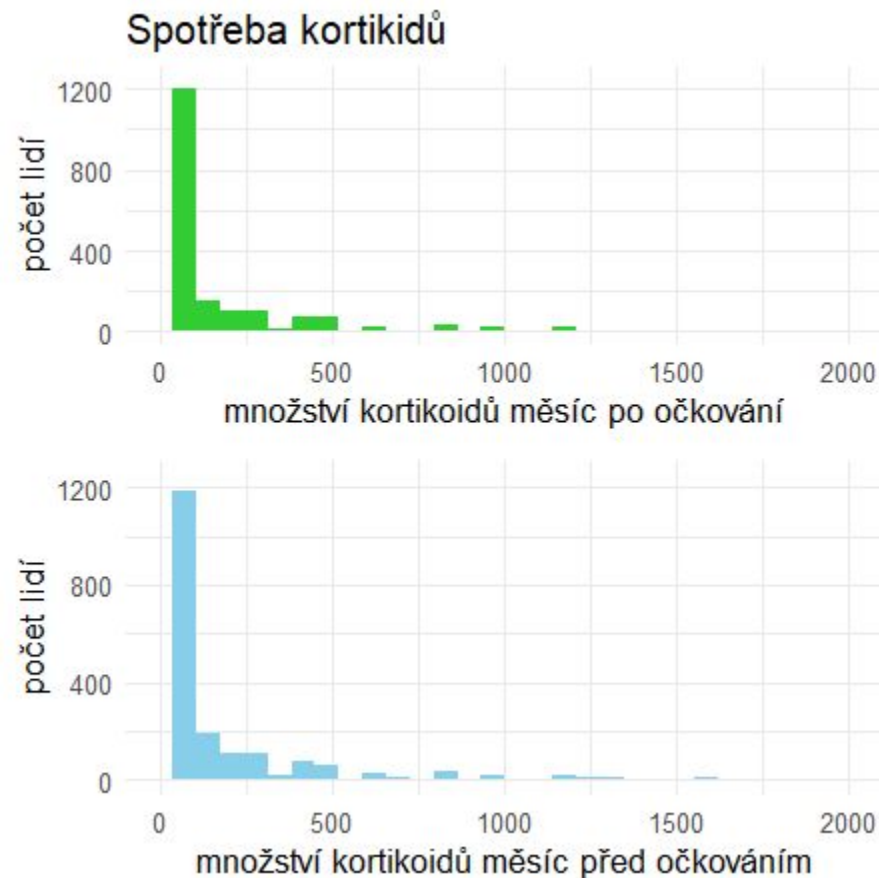
jak na to:

- identifikovat vlny očkování - kdy se očkovalo nejvíce lidí
- srovnat spotřebu kortikoidů před a po referenčním datu (vakcína) u očkováných
- srovnat spotřebu kortikoidů před a po referenčním datu u neočkováných
- srovnat jak se skupiny liší

Srovnání skupin

- pro jednotlivé věkové skupiny můžeme spočítat poměr spotřeby kortikoidů po vakcinaci a před vakcinací pro různá časová okna (měsíc, půl roku, rok, dva roky)
- sečteme ve skupině množství předepsaných kortikoidů po intervenci a podělíme ho součtem předepsaných kortikoidů před intervencí

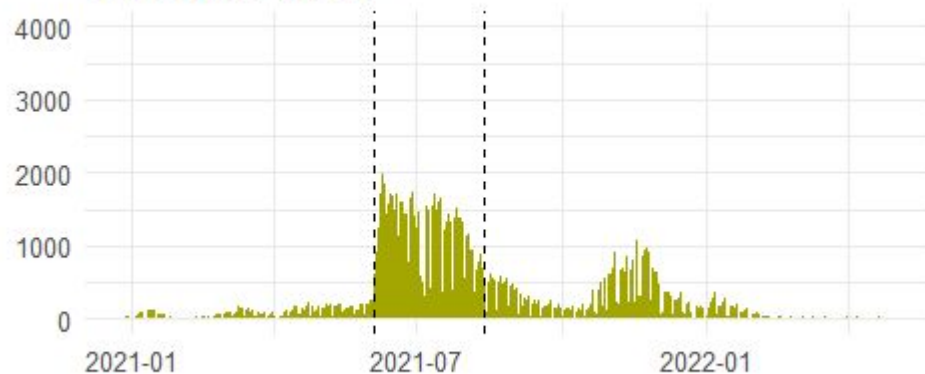
$$poměr = \frac{\sum po}{\sum před}$$



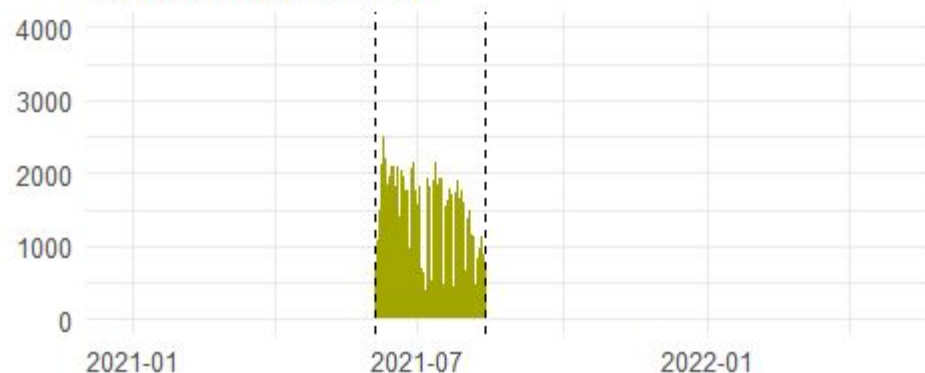
Srovnání skupin

- věkové skupiny jsou vytvořeny podle zpřístupňování vakcín:
0-11, 12-29, 30-49, 50-69, 70+ let
 - soustředit se budeme na věkové skupiny 12-29, 30-49 a 50-69
- datумы pro neočkované jsou vytvořeny jako sample z rozdělení datumů očkovaných
- časový úsek začíná datem zpřístupnění vakcín v dané kategorii a je zhruba 2 měsíce dlouhý
 - tyto časové úseky nazývám vlna očkování - období, kdy se „všichni očkovali“

Očkování, 12-29



Neočkování, 12-29



Distribuce očkování

Počet očkování

12000

8000

4000

0

bře 2021

čvc 2021

lis 2021

bře 2022

čvc 2022

lis 2022

bře 2023

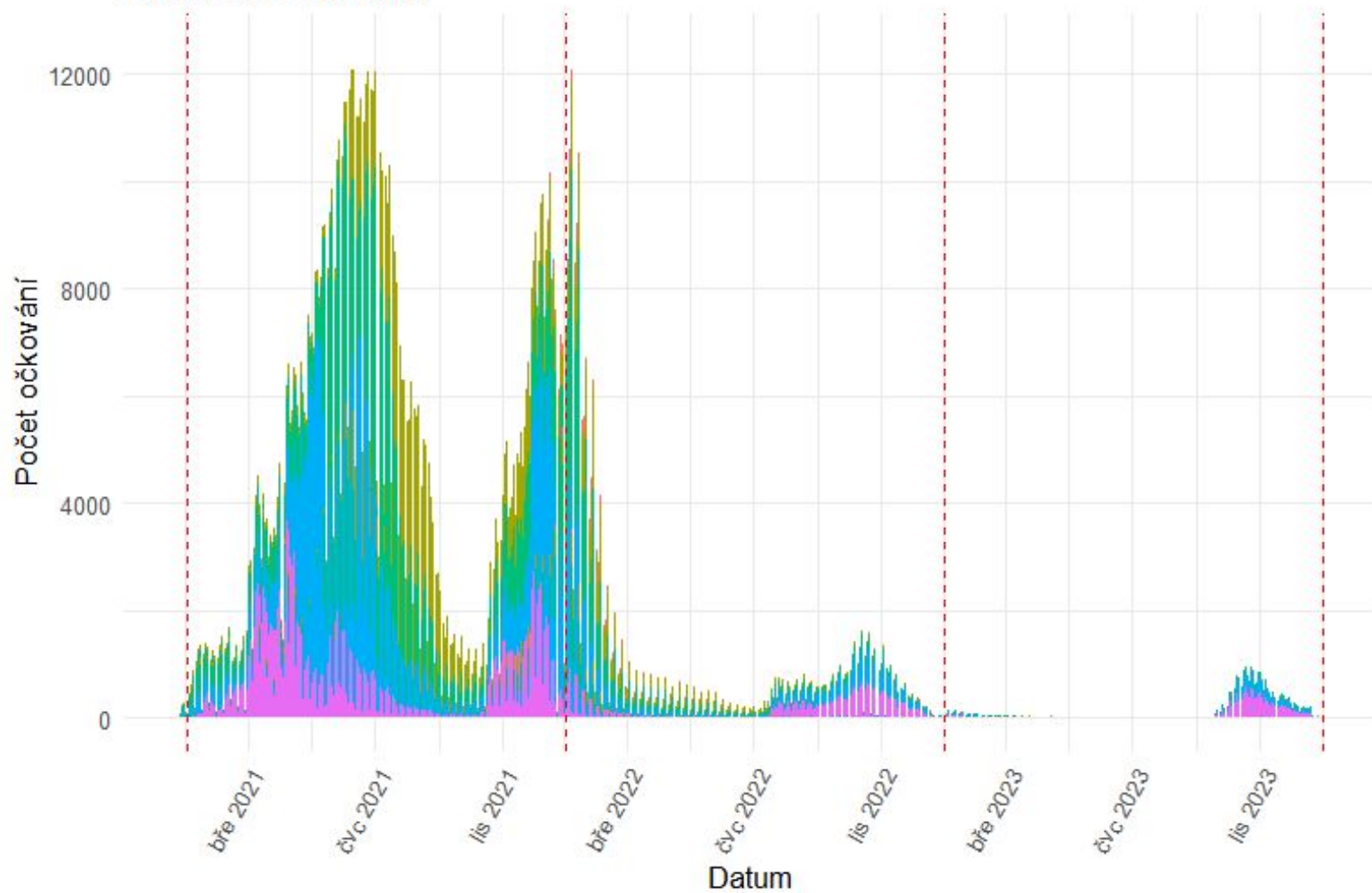
čvc 2023

lis 2023

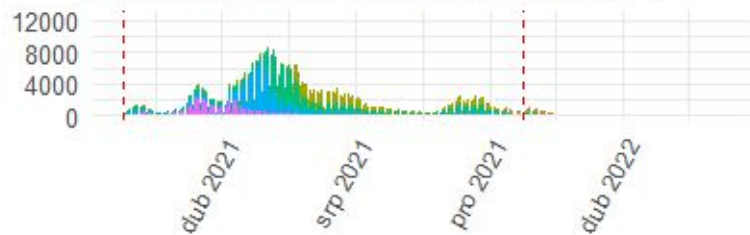
Datum

Věk při očkování

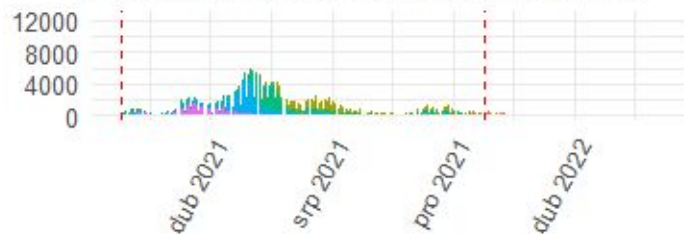
- 0-11
- 12-29
- 30-49
- 50-69
- 70+



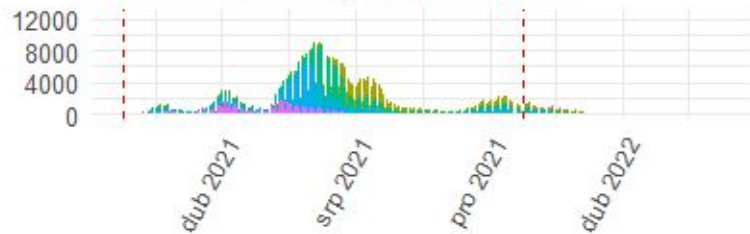
Distribuce prvních očkování, ČPZP



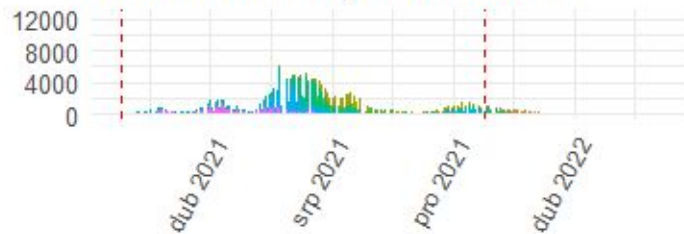
Distribuce prvních očkování, OZP



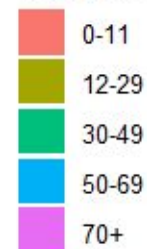
Distribuce druhých očkování



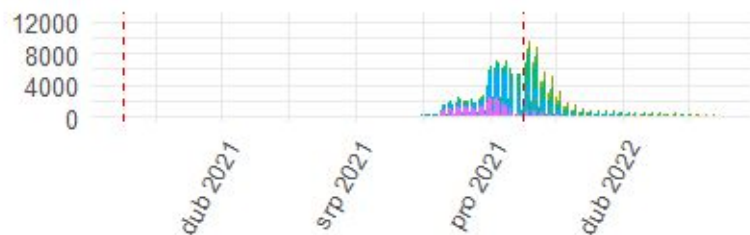
Distribuce druhých očkování



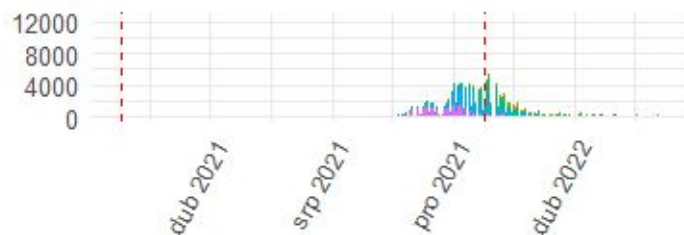
Věk při očkování



Distribuce třetích očkování



Distribuce třetích očkování



Datum

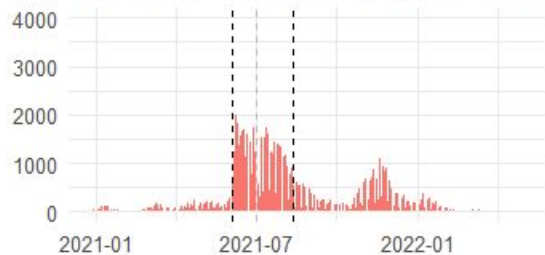
Datum



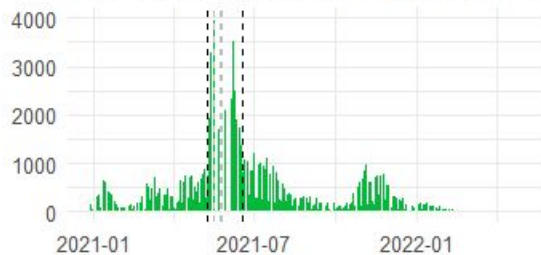
Srovnání skupin

- máme tedy 3 vlny očkování
- následující grafy ukazují v řádcích:
 - distribuce prvních dávek vakcíny
 - distribuce druhých dávek vakcíny
 - distribuce třetích dávek vakcíny

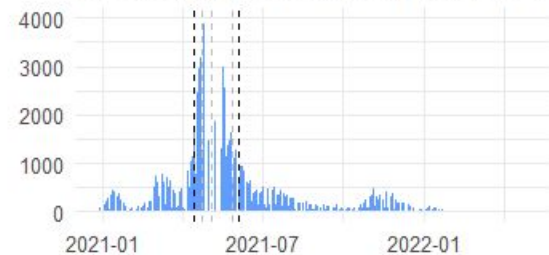
Očkování, věková kategorie: 12-29



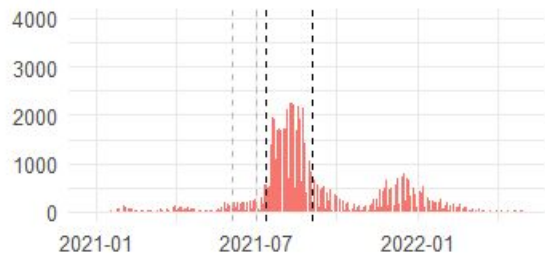
Očkování, věková kategorie: 30-49



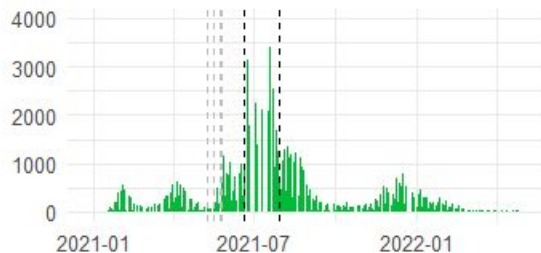
Očkování, věková kategorie: 50-69



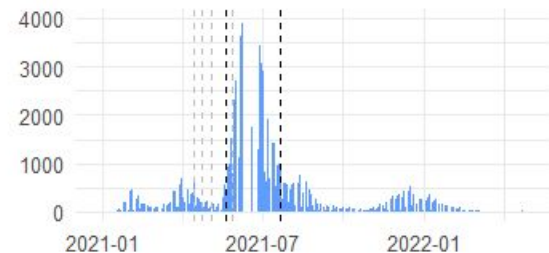
Věková kategorie: 12-29



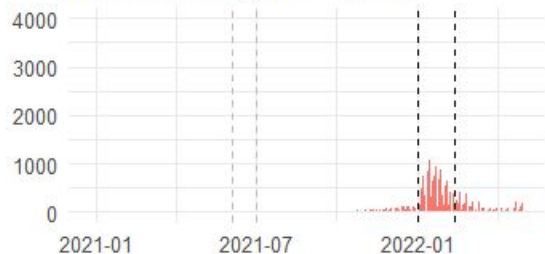
Věková kategorie: 30-49



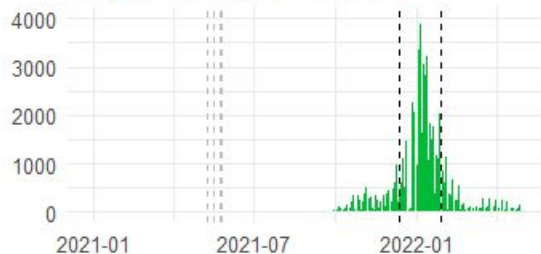
Věková kategorie: 50-69



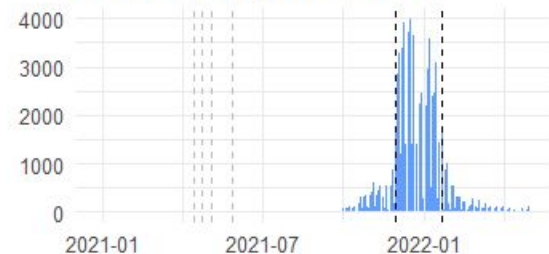
Věková kategorie: 12-29



Věková kategorie: 30-49

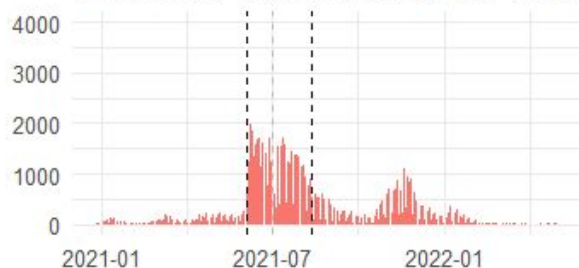


Věková kategorie: 50-69

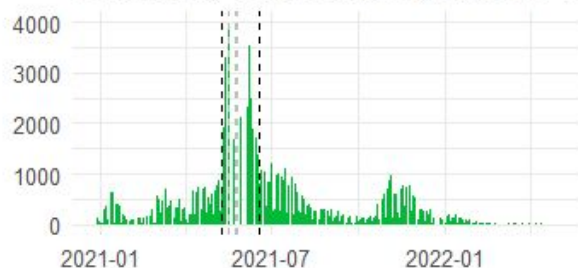


Srovnání rozdělení referenčních datumů

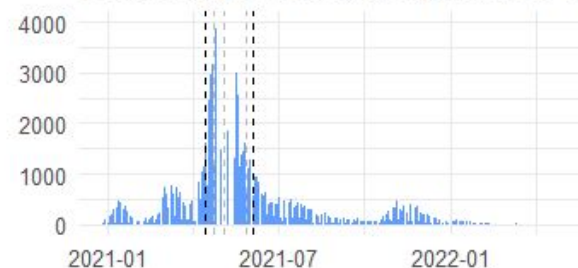
Očkování, věková kategorie: 12-29



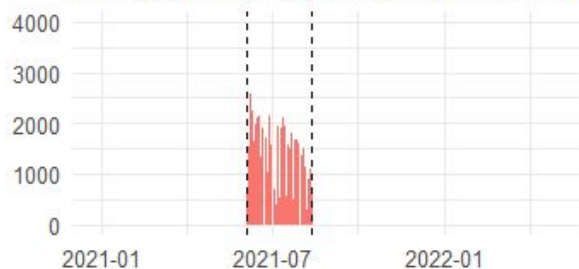
Očkování, věková kategorie: 30-49



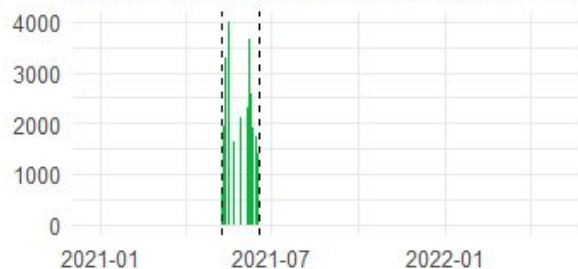
Očkování, věková kategorie: 50-69



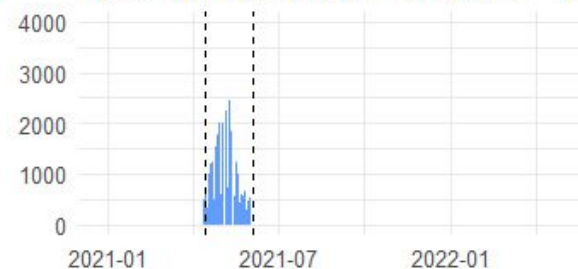
Neočkování, věková kategorie: 12-29



Neočkování, věková kategorie: 12-29



Neočkování, věková kategorie: 12-29





Srovnání skupin - status očkovanosti

- neočkovaní jsou ti, co se nikdy nenechali naočkovat
- v druhé vlně jsou 3 skupiny lidí:
 - neočkovaní, očkovaní jednou, očkovaní dvakrát
- v třetí vlně jsou 3 skupiny lidí:
 - neočkovaní
 - primární dávka - očkovaní jednou nebo dvakrát
 - booster - očkovaní třikrát
- lidé v primární dávce jsou vázaní na druhou / první vlnu
 - jedná se tedy o lidi očkované „dávno“ - lidi očkovaní poprvé nebo podruhé v dobu, kdy se většina očkovala
potřetí byli z analýzy odstraněni



Srovnání skupin - věková kategorie

- očkování jsou přiřazeni do věkové kategorie na základě věku při očkování
- z neočkovaných jsou vybráni jen ti, kteří v dané vlně nezměnili věkovou kategorii
 - takže skupiny by při jiném samplu datů byly stejné, nehledě na přiřazené datum

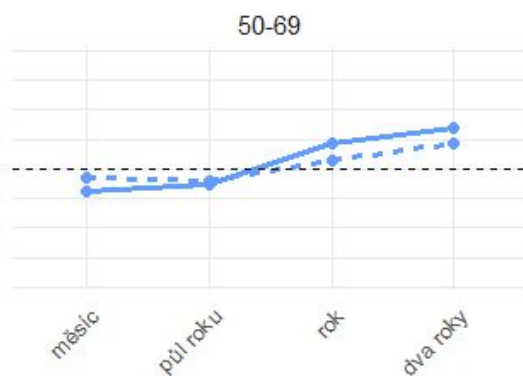
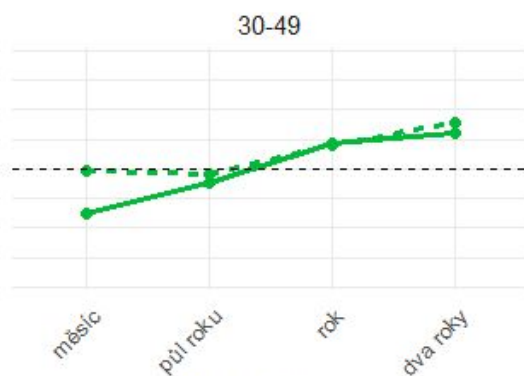
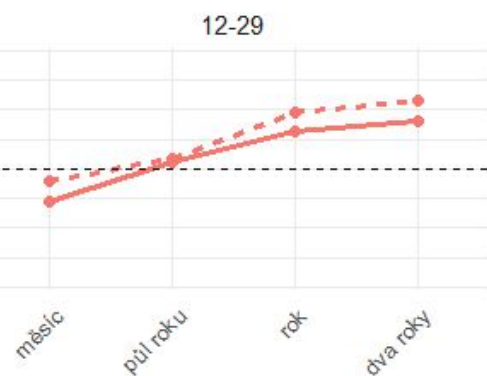


Bodové odhady

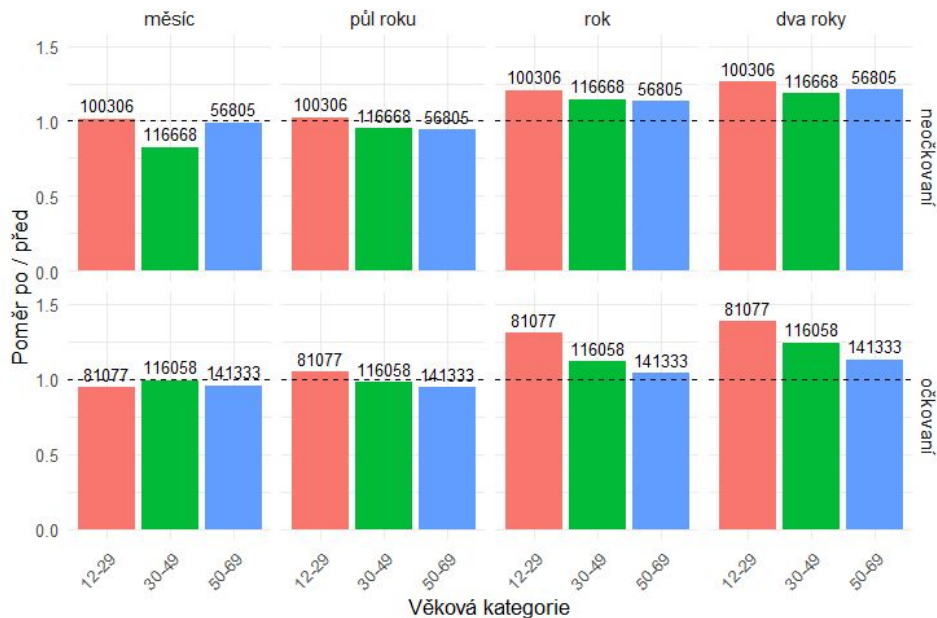
- máme-li stanovené časové intervaly a věkové skupiny, můžeme vytvořit bodové odhady poměrů
- samotné poměry skupin pro nás nejsou tak důležité, jako vztah poměrů očkovaných a neočkovaných
- grafy s logaritmem poměrů používají \log_2

První vlna, ČPZP

Logaritmus poměru po / před



Časové okno



— neočkovaní

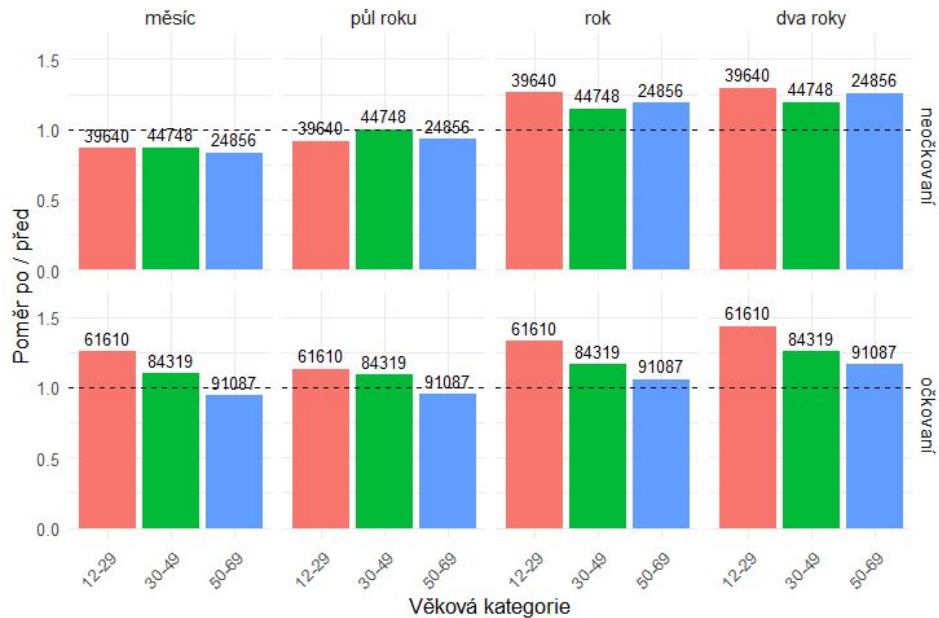
- - očkovaní

Věk. kategorie

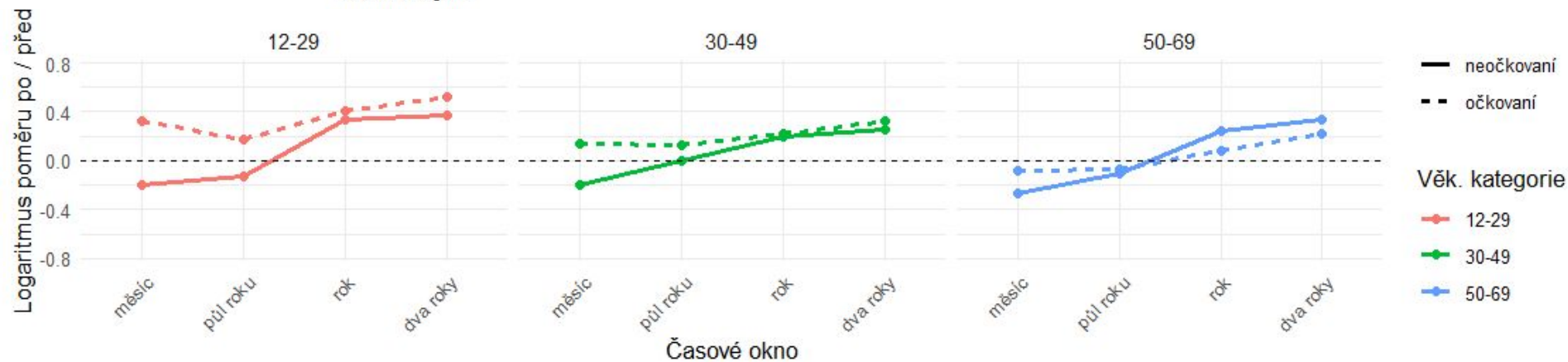
— 12-29

— 30-49

— 50-69



První vlna, OZP



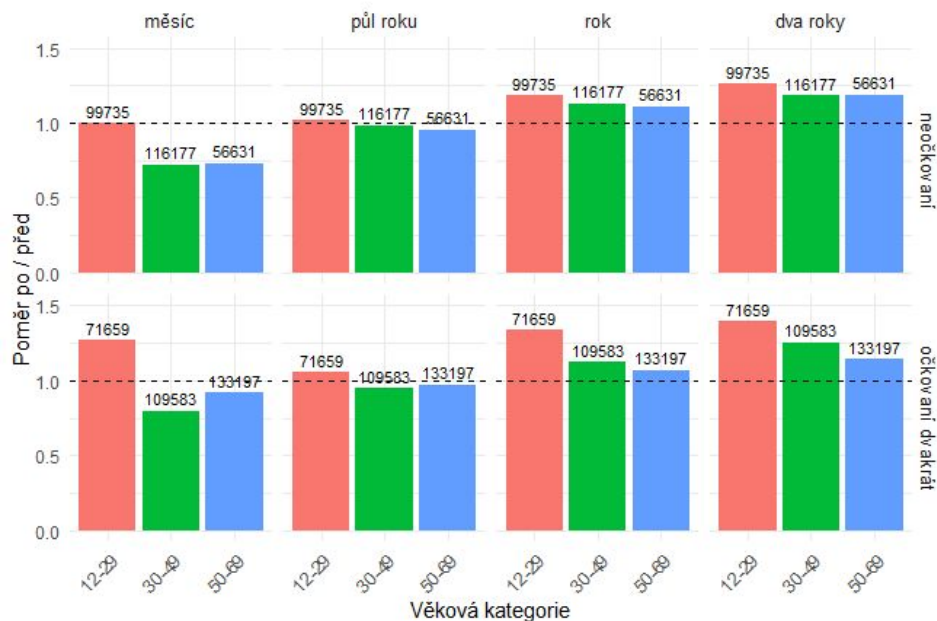
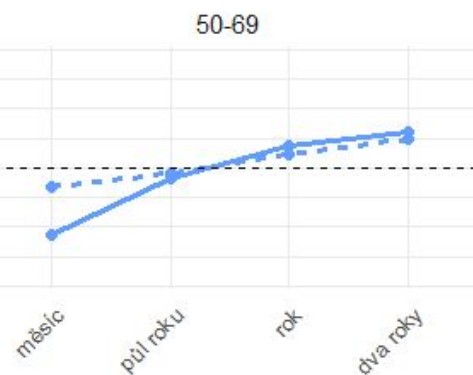
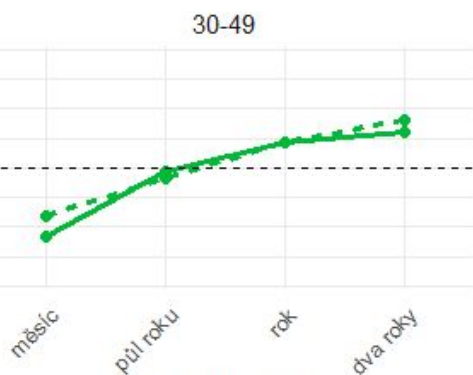
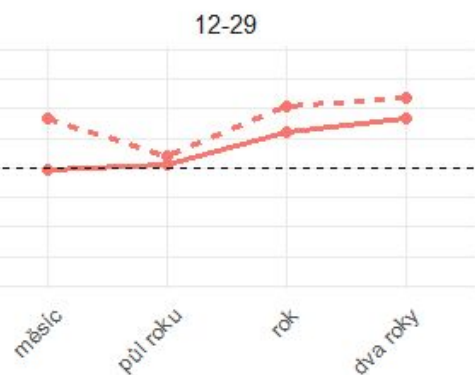
Druhá vlna, ČPZP

- lidí, kteří se očkovali jednou, ale ne dvakrát bylo málo



Druhá vlna, ČPZP

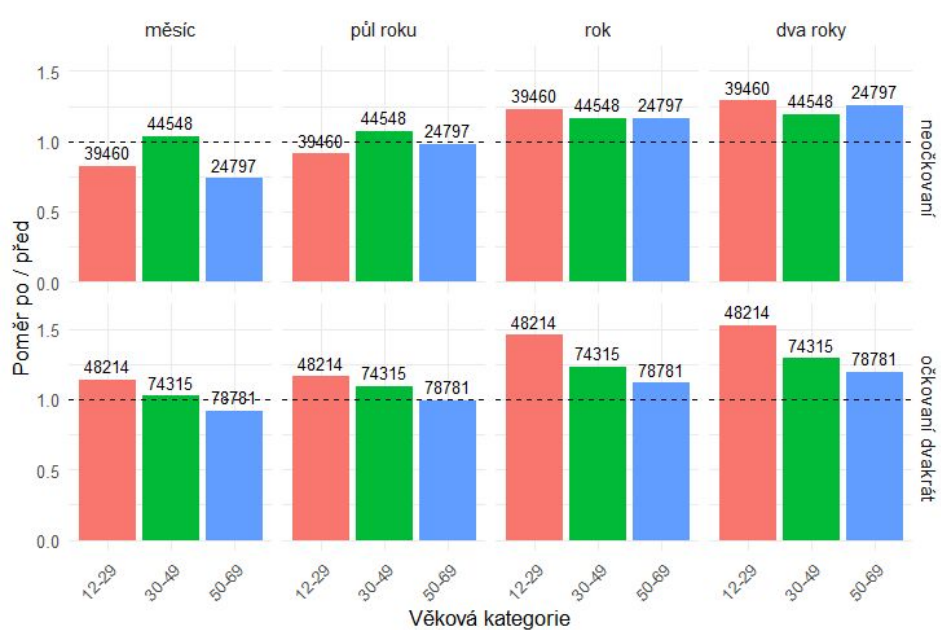
Logaritmus poměru po / před



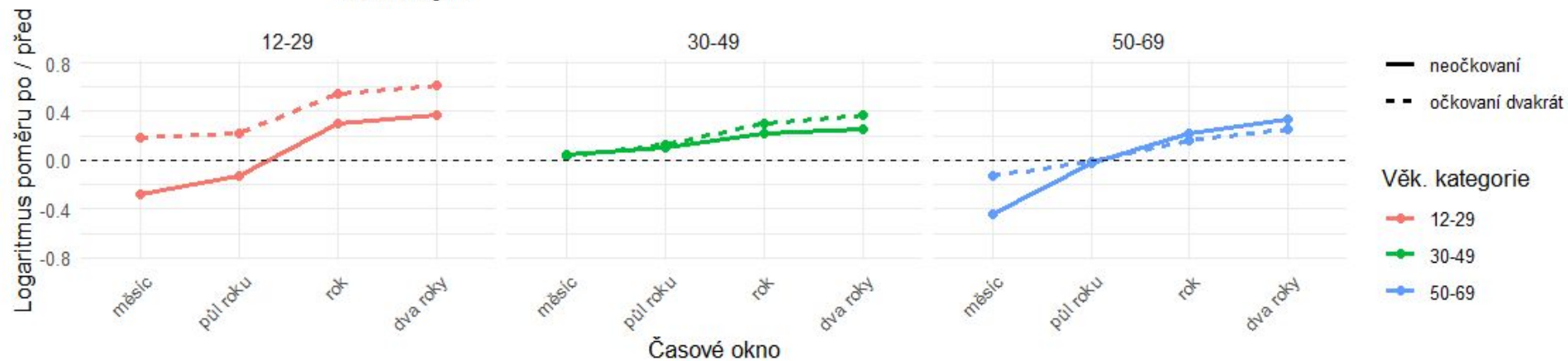
— neočkovaní
- - očkovaní dvakrát

Věk. kategorie

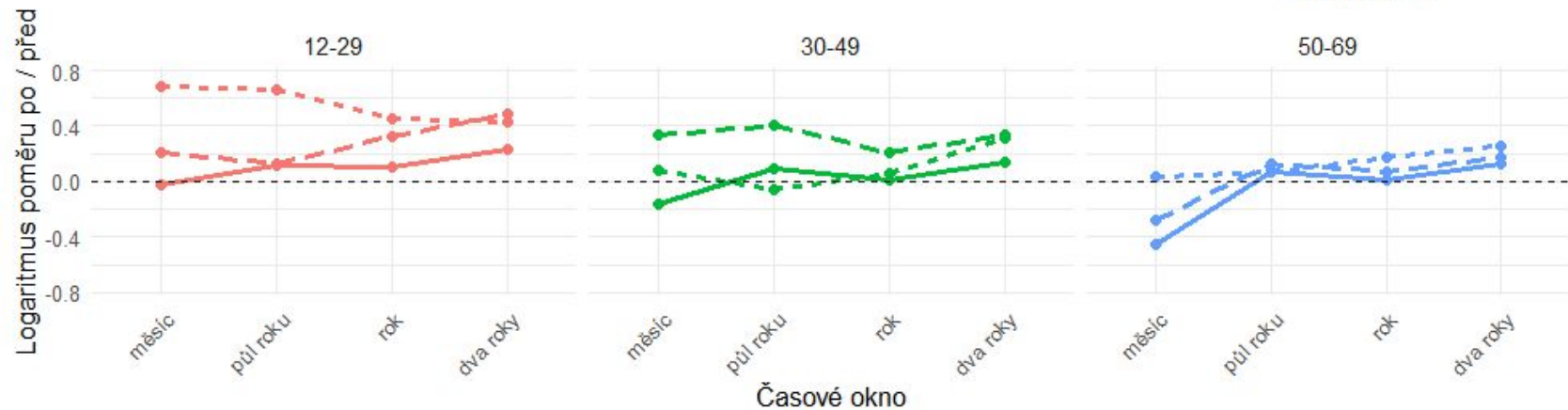
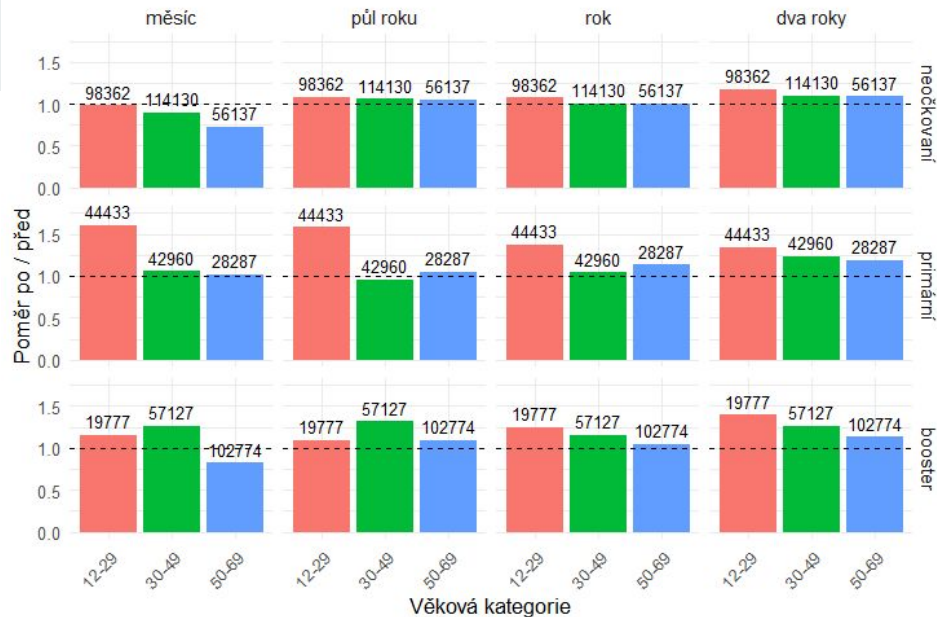
- 12-29
- 30-49
- 50-69

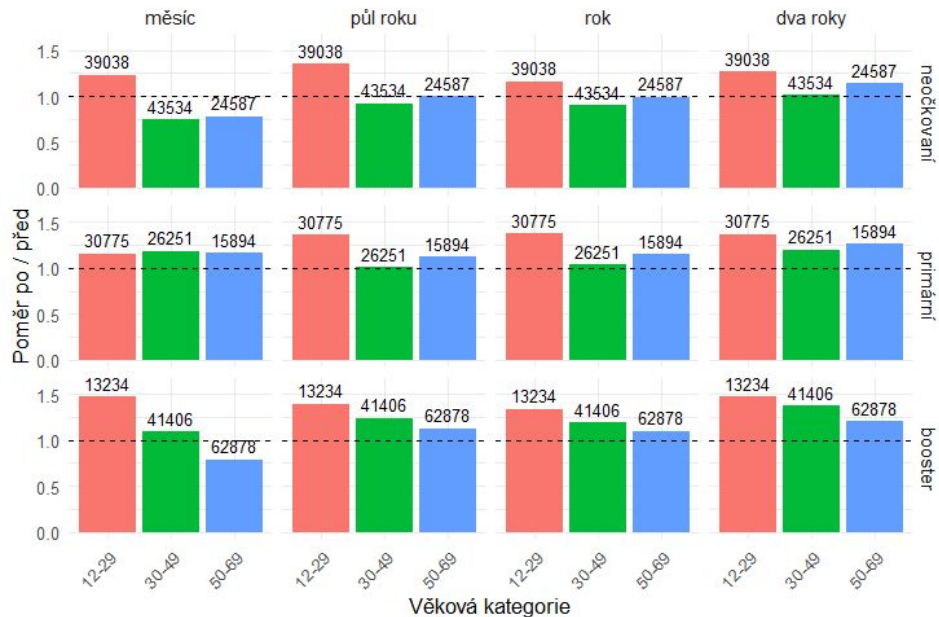


Druhá vlna, OZP

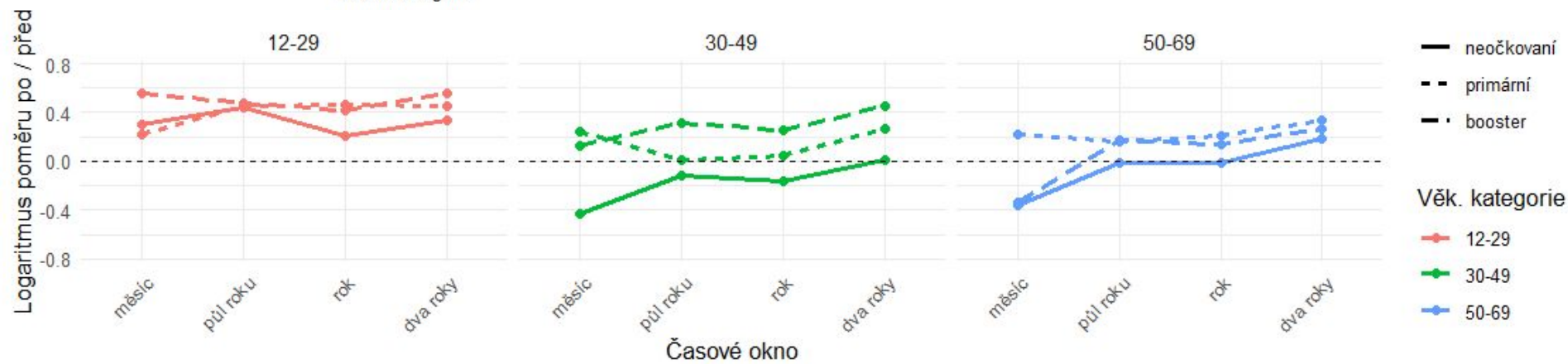


Třetí vlna, ČPZP





Třetí vlna, OZP





Bližší (bayesovský) pohled na třetí vlnu očkování

- poměry skupin v prvních dvou vlnách si byly převážně velmi podobné (krom druhé vlny, 12-29, OZP)
- třetí vlna byla trochu divočejší
 - ve třetí vlně srovnáváme lidi očkované „dávno“ - primární dávka, „nedávno“ - booster a „vůbec“ - neočkovaní
- zatím jsme viděli jen bodové odhady
- pomocí váženého bootstrapu můžeme z dat aproximovat posteriorní rozdělení pravděpodobností poměrů jednotlivých věkových skupin
 - se kterým pak můžeme pracovat dál

Bayesova věta

- H ... hypotéza
- D ... data

likelihood

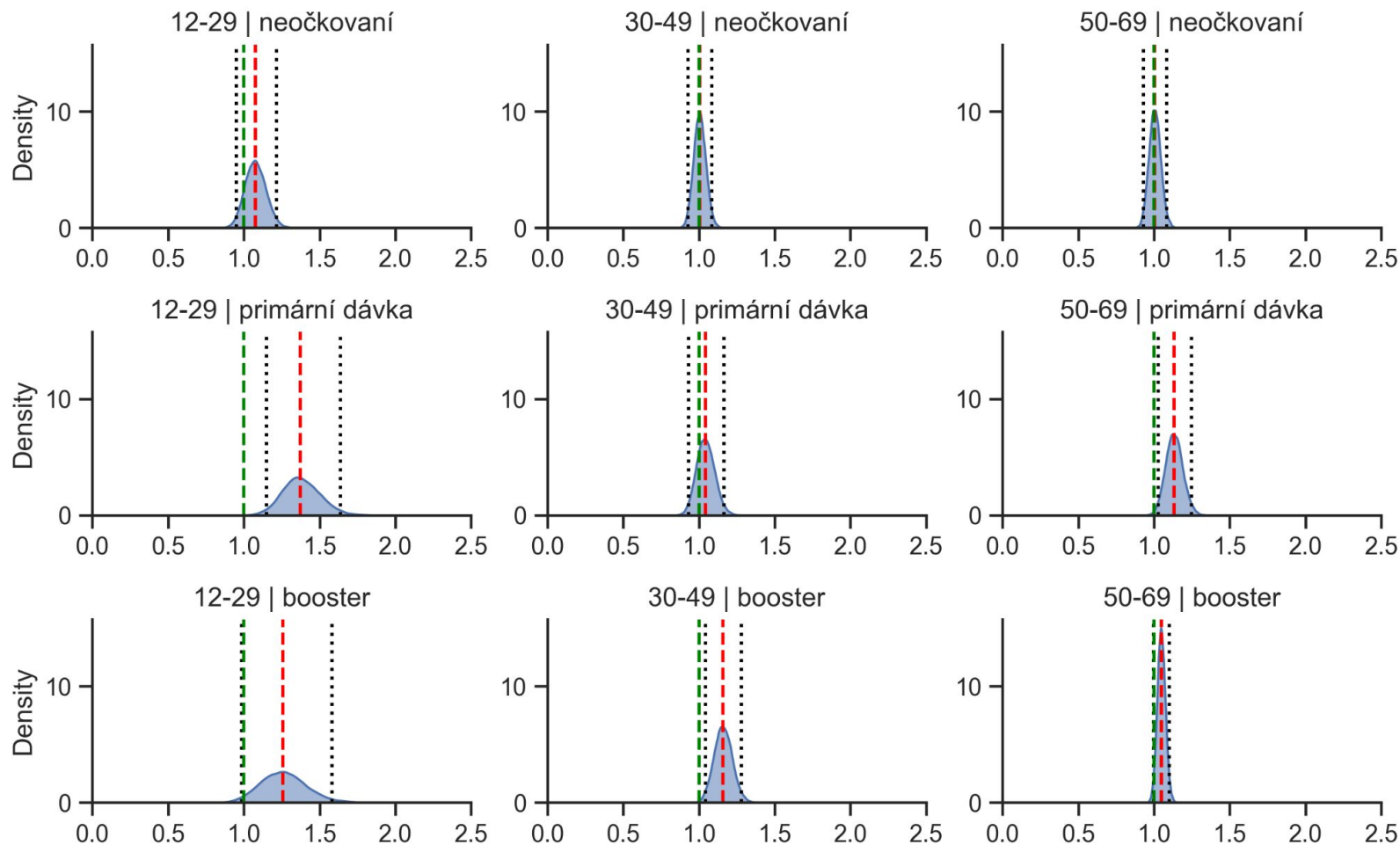
prior (co si myslím předtím daty)

$$P(H|D) = \frac{P(D|H) \cdot P(H)}{P(D)}$$

posterior (co si myslím po datech)

normovací faktor

ČPZP: Posterioční rozdělení — rok



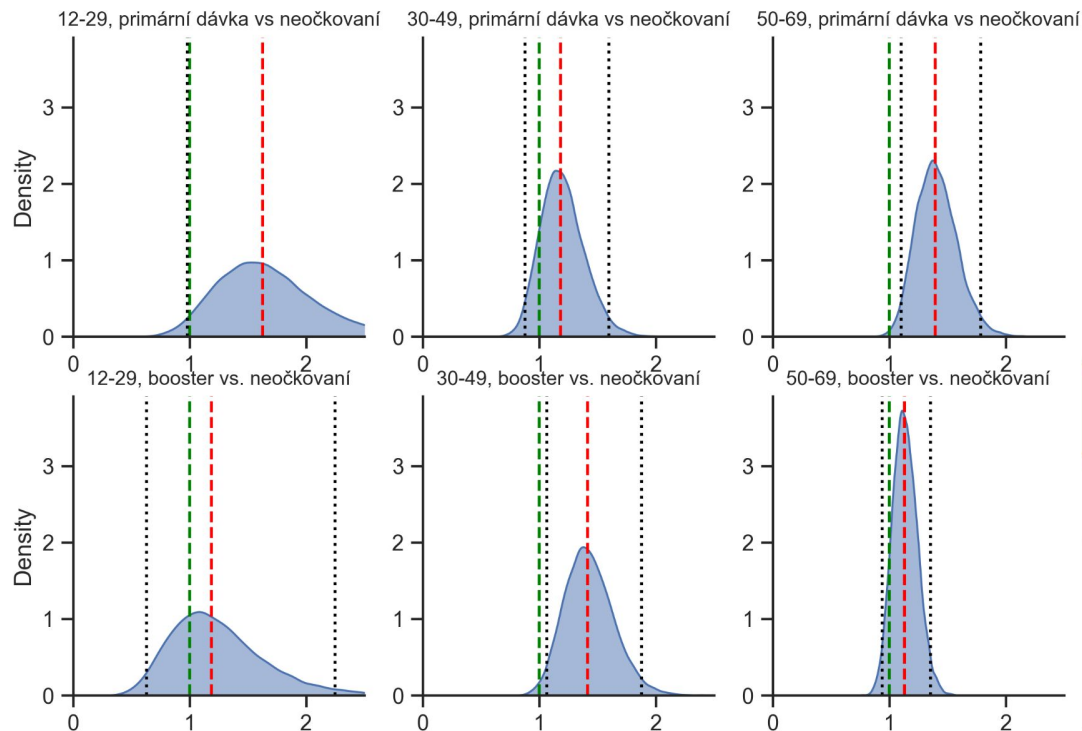


Ratios of Ratios (RoR)

- samotné poměry skupin nás nezajímají tak moc jako vztah poměrů očkovaných a neočkovaných
- můžeme vytvořit poměr poměrů (RoR) - srovná poměry dvou skupin a řekne nám, který je větší
- $RoR > 1$ znamená, že očkovaní měli větší poměr předpisů kortikoidů než neočkovaní
 - to znamená že měli větší nárůst spotřeby kortikoidů než neočkovaní
- místo klasických p-hodnot se můžeme zeptat přímo na otázku jako $P(RoR > 1)$, neboli:
„Jaká je pravděpodobnost, že RoR pro danou věkovou skupinu v daném čase je větší než 1?“

$$RoR = \frac{Poměr_{očkovaní}}{Poměr_{neočkovaní}}$$

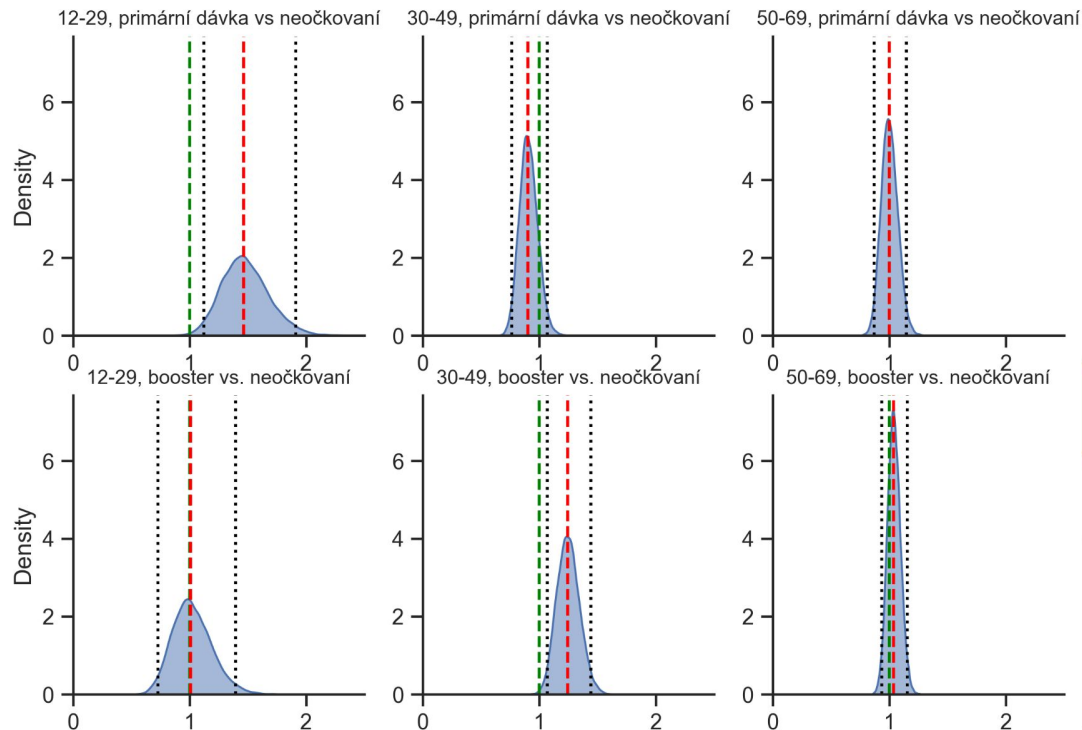
ČPZP: RoR — měsíc



Generated by <https://RoRcalculator.com>

Věk. kategorie	Dávka	Medián	95% Interval	P(RoR>1)
12-29	primární	1.63	0.98 2.71	0.97
12-29	booster	1.19	0.63 2.25	0.7
30-49	primární	1.18	0.88 1.6	0.86
30-49	booster	1.41	1.06 1.88	0.99
50-69	primární	1.4	1.1 1.78	1.0
50-69	booster	1.13	0.94 1.35	0.9

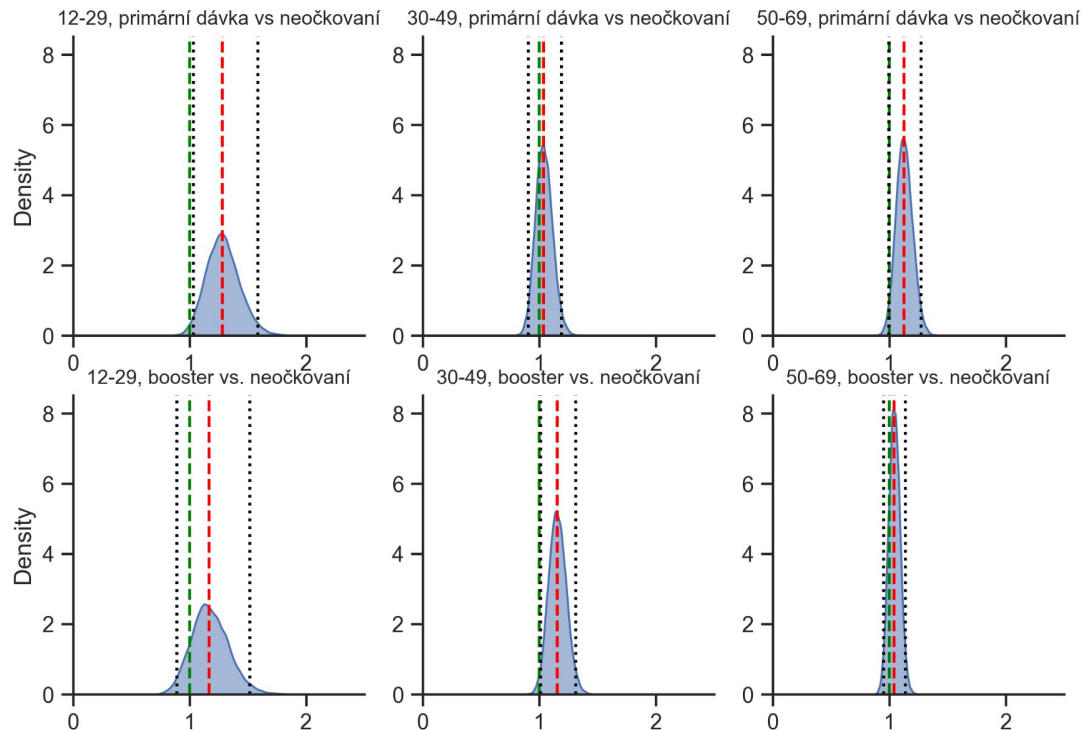
ČPZP: RoR — půl roku



Generated by <https://shinydashboard.com>

Věk. kategorie	Dávka	Medián	95% Interval	P(RoR>1)
12-29	primární	1.63	1.12 1.91	1.0
12-29	booster	1.19	0.73 1.39	0.52
30-49	primární	1.18	0.76 1.07	0.12
30-49	booster	1.41	1.07 1.44	1.0
50-69	primární	1.4	0.87 1.15	0.5
50-69	booster	1.13	0.93 1.15	0.76

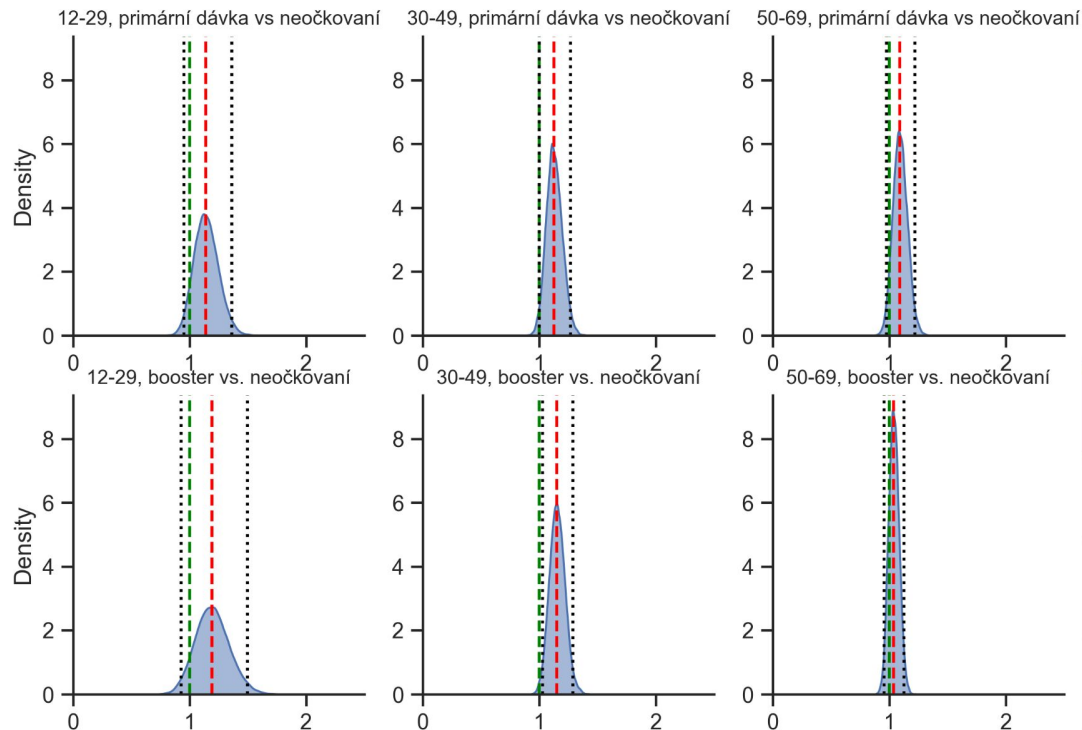
ČPZP: RoR — rok



Generated by <https://tbl-mountain.com>

Věk. Kategorie	Dávka	Medián	95% Interval	P(RoR>1)
12-29	primární	1.28	1.03 1.59	0.99
12-29	booster	1.17	0.89 1.52	0.87
30-49	primární	1.04	0.91 1.19	0.7
30-49	booster	1.15	1.01 1.31	0.98
50-69	primární	1.13	1.0 1.27	0.97
50-69	booster	1.04	0.95 1.14	0.82

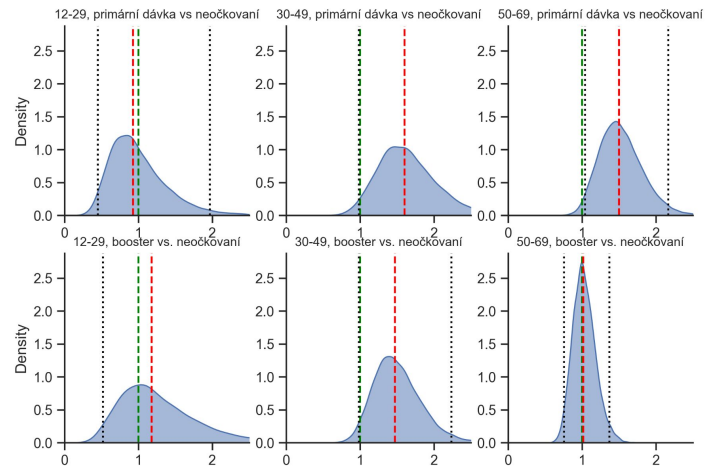
ČPZP: RoR — dva roky



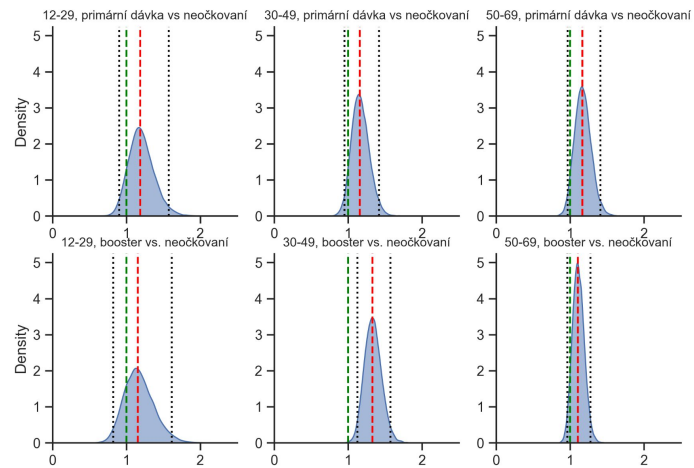
Generated by <https://tbl-mountain.com>

Věk. Kategorie	Dávka	Medián	95% Interval	P(RoR>1)
12-29	primární	1.14	0.95 1.36	0.92
12-29	booster	1.19	0.93 1.5	0.92
30-49	primární	1.12	1.0 1.27	0.97
30-49	booster	1.15	1.03 1.29	0.99
50-69	primární	1.09	0.98 1.22	0.94
50-69	booster	1.04	0.96 1.13	0.81

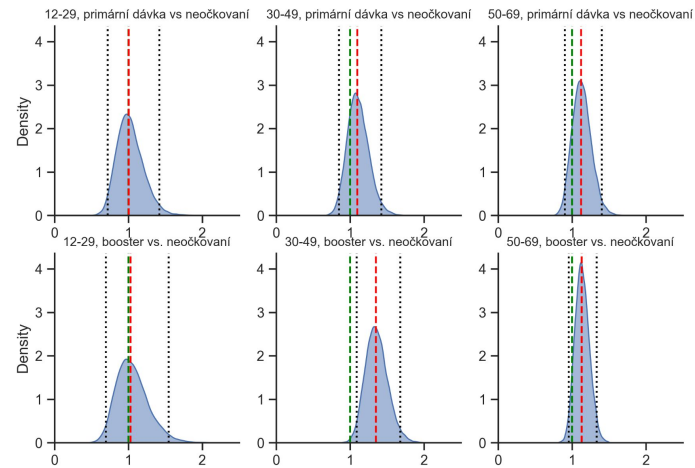
OZP: RoR — měsíc



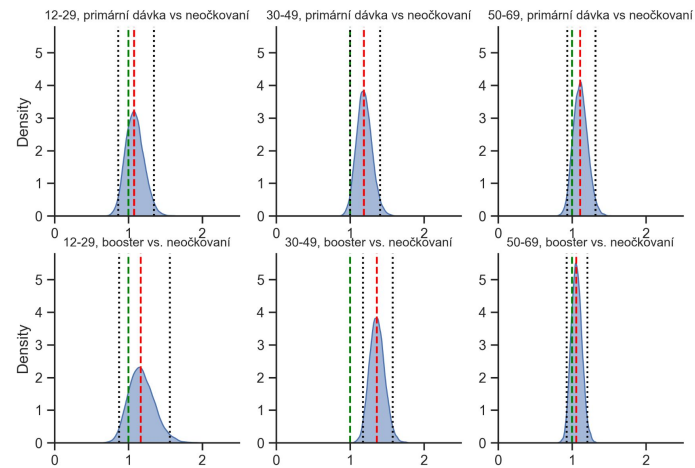
OZP: RoR — rok



OZP: RoR — půl roku



OZP: RoR — půl roku





Co to znamená?

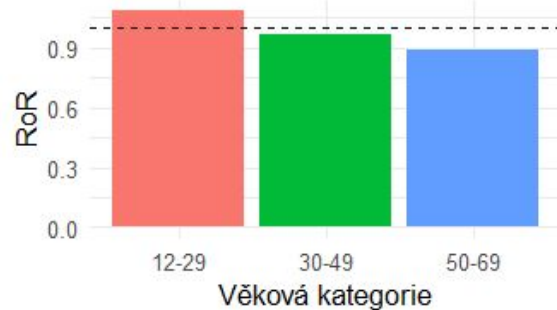
- pro připomenutí, řešíme teď období třetí vlny očkování
- ve všech věkových skupinách a časových oknech bylo $RoR \geq 1$ (krom jednoho)
 - tzn. ve všech věkových skupinách a časových oknech buď mezi očkovánými a neočkovánými prakticky nebyl rozdíl
 - nebo nárůst předpisů byl u očkováných větší než u neočkováných
- 95% intervaly věrohodnosti
 - se dají interpretovat jako „Jsem si na 95 % jistý, že RoR je mezi...” (nejsou to konfidenční intervaly)
 - většina (ale ne všechny) intervaly v sobě zahrnují hodnotu 1, tzn. že nemůžu říct, že si jsem na 95% jistý, že $RoR > 1$ (můžu si ale být jistý třeba na 80 %)



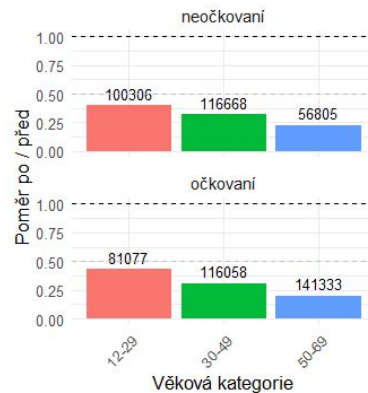
Prvopředpisy

- nakonec ještě můžeme srovnat první předepsání kortikoidů vůbec (resp. v období 1. 1. 2015 až 31. 12. 2023)

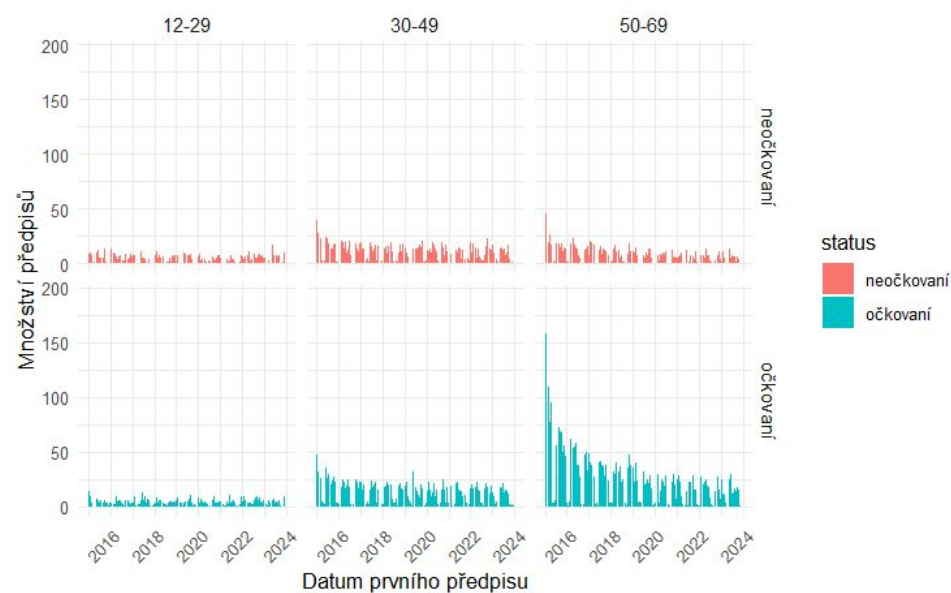
ČPZP: RoR prvopředpisů



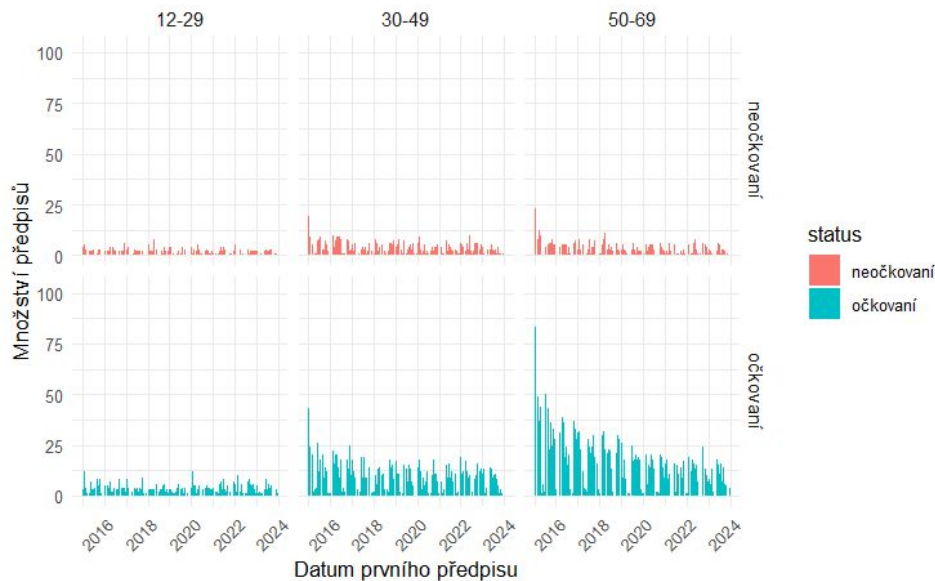
ČPZP: Poměry prvopředpisů



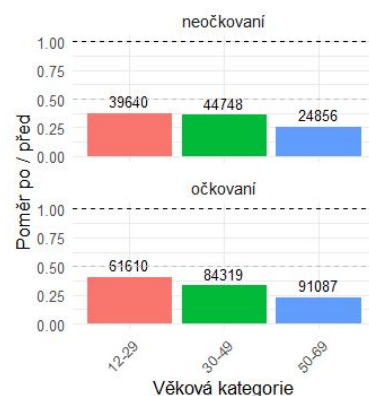
ČPZP: datumy prvopředpisů



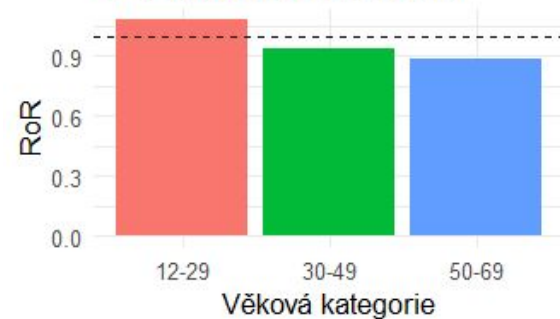
OZP: datumy prvopředpisů



OZP: Poměry prvopředpisů



OZP: RoR prvopředpisů





Prvopředpisy

- samozřejmě se dá očekávat, že většina lidí, kteří kdy měli kortikoidy předepsané, je poprvé dostali dlouho předtím, než nějaký covid vůbec byl
- zdá se ale, že alespoň u mladých očkovaných lidí množství prvních předpisů stouplo oproti neočkovaným mladým lidem
 - zde máme jen bodový odhad
 - u starších naopak kleslo



Závěr (3. vlna)

- V datech je společný trend spojující očkovanost s větším nárůstem předepsaných kortikoidů, efekt je přítomný u obou pojišťoven, nezávisle na věkové skupině a délce sledovaného časového okna
- Efekt je relativně malý a často na hranici statistické signifikantnosti ($\alpha = 0.05$)
 - P(RoR>1) seřazené vzestupně: 0.12, 0.5, 0.52, 0.7, 0.7, 0.76, 0.81, 0.82, 0.86, 0.87, 0.9, 0.92, 0.92, 0.94, 0.97, 0.97, 0.97, 0.98, 0.99, 0.99, 0.99, 1, 1, 1 (dohromady 24 jenom z ČPZP)
 - jenom 2 P(RoR>1) nejsou > 0.5
 - 10 P(RoR>1) jsou > 0.95
 - všechny P(RoR>1) z nejdelšího časového okna (2 roky) jsou ≥ 0.81



Závěr

- V datech je společný trend spojující očkovanosť s větším nárůstem předepsaných kortikoidů
- Z těchto dat nelze učinit kauzální závěr
 - Rozhodně nemůžeme říct, že rozdíly ve skupinách jsou **způsobené** vakcínou



Závěr

- V datech je společný trend spojující očkovanosť s větším nárůstem předepsaných kortikoidů
- Z těchto dat nelze učinit kauzální závěr
- Při možné snaze vysvětlit data je potřeba brát v potaz velké množství proměnných, které se nedají měřit, např.:
 - můžeme předpokládat, že lidé, kteří se obecně nechtějí očkovat mají obecně větší odpor i k ostatním lékům
 - covidová situace byla ale velmi politicky nabitá a spousta lidí, kteří nemají odpor k vakcínám obecně, měli odpor ke covidové vakcíně (což jde proti předchozí úvaze)
 - to, že někdo má předepsané léky, ještě neznamená že je bere



Děkuji za pozornost

- QR kód na interaktivní graf
- dále mám komentáře k
 - váženému bootstrapu
 - a věrohodnostním intervalům





Vážený bootstrap

- klasický bootstrap: náhodný výběr s vrácením o rozsahu n
- vážený bootstrap: každému pozorování náhodně přiřadíme váhy
 - rozdělení vah na základě prioru - zde Dirichletovo rozdělení se všemy parametry = 1 (takže vlastně rovnoměrné rozdělení) -> neinformativní prior



Věrohodnostní intervaly

- intervaly jsou vlastně 0.025 kvantil a 0.975 kvantil posterioru RoR
- nemají přímou spojitost s $P(\text{RoR} > 1)$, protože to je jakoby jednostranná hypotéza
 - intervaly by se daly předělat na 0.05 kvantil a maximum