Použití Coxova modelu a logistické regrese pro odhad účinnosti vakcín

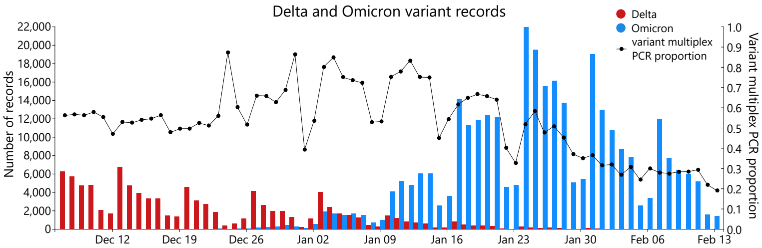
Martin Šmíd, ÚTIA AV ČR, Tamara Barusová, IBA s.r.o.

a kolektiv sdružený okolo BISOP, MUNI a ÚZIS

Workshop MUNI Brno

10. února 2023

Téma 1: Efektivita vakcín/ochrana předchozí infekcí



V roce 2021 se objevila řada vakcín proti COVIDu.

Otázka: Jak efektivní vakcíny jsou a jakou ochranu poskytuje předchozí infekce?

Pokus o odpověď: Šmíd et al., 2022, Journal of Infectious Diseases, 2022.

"Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\substack{\text{míra rizika}\\ \text{události}}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\{\underbrace{\beta}_{\substack{\text{koefi-}\\ \text{cienty}}} \underbrace{X}_{\substack{\text{kova-}\\ \text{riáty}}}\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

"Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\substack{\text{míra rizika}\\\text{události}}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\{\underbrace{\beta}_{\substack{\text{koefi-}\\\text{cienty}}} \underbrace{X}_{\substack{\text{kova-}\\\text{riáty}}}\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Typicky: událost (outcome) – smrt, základní riziko – obvyklý průběh nemoci, X – kovariáty

"Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\substack{\text{míra rizika}\\ \text{události}}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\{\underbrace{\beta}_{\substack{\text{koefi-}\\ \text{cienty}}} \underbrace{X}_{\substack{\text{kova-}\\ \text{riáty}}}\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Typicky: událost (outcome) – smrt, základní riziko – obvyklý průběh nemoci, X – kovariáty
- Implicitní předpoklady:
  1. "je to u všech lidí (až na kovariáty) stejně",
  2. příspěvky kovariát k riziku se násobí (odpovídá předpokladu podmíněné nezávislosti),
  3. příspěvky kovariát k riziku se v čase nemění (proto "proportional hazard"– poměr příspěvků bude v čase stejný)
  4. závislost je skutečně log-lineární (netýká se kategoriálních X)

"Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\text{míra rizika události}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\{\underbrace{\beta}_{\text{koefi-cienty}} \underbrace{X}_{\text{kova-riáty}}\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Typicky: událost (outcome) – smrt, základní riziko – obvyklý průběh nemoci, X – kovariáty
- Implicitní předpoklady:
  1. "je to u všech lidí (až na kovariáty) stejně",
  2. příspěvky kovariát k riziku se násobí (odpovídá předpokladu podmíněné nezávislosti),
  3. příspěvky kovariát k riziku se v čase nemění (proto "proportional hazard"– poměr příspěvků bude v čase stejný)
  4. závislost je skutečně log-lineární (netýká se kategoriálních X)
- Výhoda: Odhad β nezávisí na λ_0. Log-věrohodností funkce:

$$L(\beta, X) = \sum_i \frac{\lambda(T_i|X_i)}{\sum_{T_j \geq T_i} \lambda(T_i|X_j)} = \sum_i \frac{\exp(\beta X_i)}{\sum_{T_j \geq T_i} \exp(\beta X_j)}$$

T_i je čas události, $T_i = \infty$ pokud nenastala.

"Učebnicový" Coxův model

$$\underbrace{\lambda(t|X)}_{\substack{\text{míra rizika}\\ \text{události}}} = \underbrace{\lambda_0(t)}_{\text{základní riziko}} \exp\{\underbrace{\beta}_{\substack{\text{koefi-}\\ \text{cienty}}} \underbrace{X}_{\substack{\text{kova-}\\ \text{riáty}}}\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

Příklad: přežití pacientů s rakovinou plic v závislosti na ECOG skore, měřícím celkový stav pacianta:

Vstup a výpočet v R

```
> data("lung")
> head(lung)
   time status age sex ph.ecog
1   306      2  74   1       1
2   455      2  68   1       0
3  1010      1  56   1       0
4   210      2  57   1       1
5   883      2  60   1       0
6  1022      1  74   1       1

> cox.fit <- coxph(Surv(time, status) ~ sex + ph.ecog, data = lung)
```

Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp\{\beta X\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t)\exp\{\beta X\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)

Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t)\exp\{\beta X\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)
- Opakované události: lze, pokud je událost u jednoho subjektu (podmíněně) nezávíslá na jeho předchozích událostech (Ozga, Kieser a Rauch, 2018).

Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t) \exp\{\beta X\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)
- Opakované události: lze, pokud je událost u jednoho subjektu (podmíněně) nezávíslá na jeho předchozích událostech (Ozga, Kieser a Rauch, 2018).
- Časově proměnné kovariáty: X_t místo X (Therneau, Crowson a Atkinson, 2017)

Coxův model (pokrač.)

$$\lambda(t|X) = \lambda_0(t)\exp\{\beta X\}, \qquad X, \beta \in \mathbb{R}^n$$

- Cenzorování: Subjekty mohou ze studie "vypadnout" i kvůli jiným důvodům než smrti, fakt "vypadnutí" ovšem musí být (podmíněně) nezávislý na události (Kleinbaum a Klein, 1996)
- Opakované události: lze, pokud je událost u jednoho subjektu (podmíněně) nezávíslá na jeho předchozích událostech (Ozga, Kieser a Rauch, 2018).
- Časově proměnné kovariáty: X_t místo X (Therneau, Crowson a Atkinson, 2017)

Ve všech případech platí, že $L(\beta, X) = \sum_i \frac{\exp(\beta X_{i,T_i})}{\sum_{j \in R_{i,T_i}} \exp(\beta X_{j,T_i})}$, kde $R_{j,t}$ je množina všech subjektů, která jsou v čase t "v riziku", tj. jsou přítomny ve studii (již do ní vstoupily a ještě "nevypadly" kvůli události nebo conzorování)

Efektivita vakcín/ochrana předchozí infekcí

(Šmíd et al., 2022, inspirováno Tartof et al., 2021)

$$\lambda(t|\mathtt{VaccStatus}_t, \mathtt{InfPrior}_t, \mathtt{AgeGr}, \mathtt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t)\,\mathrm{exp}\left\{\underbrace{\mu\,\mathtt{VaccStatus}_t}_{\text{intervence}} + \underbrace{\nu\,\mathtt{InfPrior}_t}_{\text{``intervence''}} + \underbrace{\beta\,\mathtt{AgeGr} + \gamma\,\mathtt{Sex}}_{\text{kontrola}}\right\}$$

λ	je míra rizika nakažení (v článku i hospitalizace atd.)
VaccStatus	časová vzdálenost k vakcinaci, kategorie po 61 dnech
InfPrior	časová vzdálenost k infekci, kategorie po 183 dnech
AgeGr	pětileté věkové kategorie
Sex	pohlaví (žena / muž)

Efektivita vakcín/ochrana předchozí infekcí

(Šmíd et al., 2022, inspirováno Tartof et al., 2021)

$$\lambda(t|\mathtt{VaccStatus}_t, \mathtt{InfPrior}_t, \mathtt{AgeGr}, \mathtt{Sex})$$

$$= \lambda_0(t) \exp\left\{ \underbrace{\mu\, \mathtt{VaccStatus}_t}_{\text{intervence}} + \underbrace{\nu\, \mathtt{InfPrior}_t}_{\text{``intervence''}} + \underbrace{\beta\, \mathtt{AgeGr} + \gamma\, \mathtt{Sex}}_{\text{kontrola}} \right\}$$

Příklad: Pro ženu (49), infikovaná půl roku před začátkem studie a vakcinovaná tři týdny před začátkem:

$$\mathtt{InfPrior}_0 = (0, \dots, 1, \dots, 0),$$

kde pozice jednotky odpovídá kategorii `InfPrior_183-365`,

$$\mathtt{VaccStatus}_0 = (0, \dots, 1, \dots, 0),$$

kde pozice jednotky odpovídá kategorii `VaccStatus_001-061`,

$$\mathtt{AgeGr} = (0, \dots, 1, \dots, 0),$$

kde jednotka odpovídá kategorii `AgeGr45-49` a $\mathtt{Sex} = (0, 1)$,

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t|\texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t|\texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Otázka. Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu `V` vakcinační imunity?

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t|\texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Otázka. Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu `V` vakcinační imunity?

Odpověď:

$$HR_V = \frac{\lambda(t|V, \texttt{InfPrior}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})}{\lambda(t|\texttt{\_novacc}, \texttt{InfPrior}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})} = \exp\{\mu_V\},$$

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t | \texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Podobná otázka. Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu `P` postinfekční imunity?

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t|\texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Podobná otázka. Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

Odpověď:

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \texttt{VaccStatus}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})}{\lambda(t|\_\texttt{noinf}, \texttt{VaccStaut}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme: $\mu_{\text{neočkován}} = 0$, $\nu_{\text{neinfikována}} = 0 \ldots$)

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t|\texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Podobná otázka. Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

Odpověď:

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \texttt{VaccStatus}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})}{\lambda(t|\texttt{\_noinf}, \texttt{VaccStaut}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme: $\mu_{\text{neočkován}} = 0$, $\nu_{\text{neinfikována}} = 0 \;\Rightarrow \exp\{\mu_{\text{neočkován}}\} = 1, \exp\{\nu_{\text{neinfikována}}\} = 1$)

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t|\texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Podobná otázka. Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

Odpověď:

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \texttt{VaccStatus}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})}{\lambda(t|\texttt{\_noinf}, \texttt{VaccStaut}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme: $\mu_{\text{neočkován}} = 0$, $\nu_{\text{neinfikována}} = 0 \;\Rightarrow \exp\{\mu_{\text{neočkován}}\} = 1, \exp\{\nu_{\text{neinfikována}}\} = 1$)

Následně:

$$\text{Efektivita/Ochrana stavem } S = 1 - HR_S$$

Výpočet efektivity/ochrany

Připomínáme model:

$$\lambda(t|\texttt{VaccStatus}_t, \texttt{InfPrior}_t, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})$$
$$= \lambda_0(t) \exp\{\mu\, \texttt{VaccStatus}_t + \nu\, \texttt{InfPrior}_t + \beta\, \texttt{AgeGr} + \gamma\, \texttt{Sex}\}$$

Podobná otázka. Kolikrát menší je pravděpodobnost nákazy za přítomnosti stavu P postinfekční imunity?

Odpověď:

$$HR_P = \frac{\lambda(t|P, \texttt{VaccStatus}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})}{\lambda(t|\_\texttt{noinf}, \texttt{VaccStaut}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex})} = \exp\{\nu_P\},$$

(protože stejně jako v kategoriální regresi normujeme: $\mu_{\text{neočkován}} = 0$, $\nu_{\text{neinfikována}} = 0 \;\Rightarrow \exp\{\mu_{\text{neočkován}}\} = 1, \exp\{\nu_{\text{neinfikována}}\} = 1$)

Následně:

$$\text{Efektivita/Ochrana stavem } S = 1 - HR_S$$

Důležitá poznámka: Vychází stejně pro všechny jen díky proporcionalitě hazardu!

Výpočet křivek vyvanutí – Delta, 60denní intervaly

```
# nacitanie dat
> data <- read_labelled_csv("FebDelta60.csv")
> head(data)
  ID T1 T2 Infected DeadByCovid DeadByOther       InfPrior    VaccStatus Age Sex
1 10 15 65        0           0           0 inf_NA_061-121 _unvaccinated  17   M
2 20 15 65        0           0           0 inf_NA_061-121 _unvaccinated  36   F
3 40  0 53        0           0           0    _uninfected _unvaccinated  53   M
4 50  0 20        0           0           0    inf_NA_305+  full_123-183  47   M
5 50 20 65        0           0           0    inf_NA_305+ boost_001-061  47   M
6 60  0 34        0           0           0    inf_NA_305+ _unvaccinated  14   F

# coxov model - pouzitie funkcie coxph() z knihovny survival
> library(survival)
> m1_cox <- coxph(Surv(T1, T2, Infected) ~ InfPrior + VaccStatus + AgeGr + Sex,
+                 data = data)

> summary(m1_cox)
Call:
coxph(formula = Surv(T1, T2, Infected) ~ InfPrior + VaccStatus +
    AgeGr + Sex, data = data)

  n= 1902962, number of events= 7738

                              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
InfPriorinf_NA_061-121    -2.82340   0.05940  0.35403 -7.975 1.52e-15 ***
InfPriorinf_NA_183-243    -2.16373   0.11490  0.40852 -5.297 1.18e-07 ***
...

Concordance= 0.729  (se = 0.002 )
Likelihood ratio test= 5485  on 28 df,   p=<2e-16
Wald test            = 3731  on 28 df,   p=<2e-16
Score (logrank) test = 4807  on 28 df,   p=<2e-16
```

Výpočet křivek vyvanutí

Characteristic	N	Event N	VE (95% CI)[1]	p-value
Prior infection				
_uninfected	1,468,852	7515	—	
inf_NA_061-121	76,847	8	0.94 (0.97 to 0.88)	**<0.001**
inf_NA_183-243	11,290	6	0.89 (0.95 to 0.74)	**<0.001**
inf_NA_244-304	81,013	30	0.93 (0.95 to 0.9)	**<0.001**
inf_NA_305+	264,960	179	0.83 (0.86 to 0.81)	**<0.001**
Vaccination status				
_unvaccinated	426,013	4807	—	
boost_001-061	385,788	218	0.9 (0.91 to 0.89)	**<0.001**
boost_062-122	118,356	16	0.89 (0.93 to 0.82)	**<0.001**
full_001-061	86,926	144	0.79 (0.82 to 0.75)	**<0.001**
full_062-122	166,698	364	0.7 (0.73 to 0.66)	**<0.001**
full_123-183	440,945	1717	0.59 (0.61 to 0.56)	**<0.001**
full_184+	221,740	381	0.49 (0.54 to 0.43)	**<0.001**
partial_001-061	51,192	71	0.77 (0.81 to 0.7)	**<0.001**
partial_062+	5,304	20	0.48 (0.66 to 0.19)	**0.004**

[1] Vaccine Effectiveness, CI = Confidence Interval

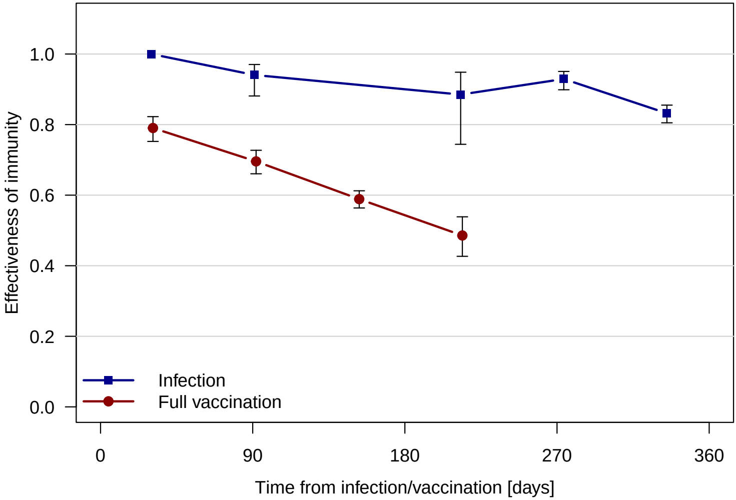
Samostatná práce

Skupina 1: Delta, 30denní intervaly, vstup FebDelta30.CSV

Skupina 2: Omikron, 30denní intervaly, vstup FebOmikron30.CSV

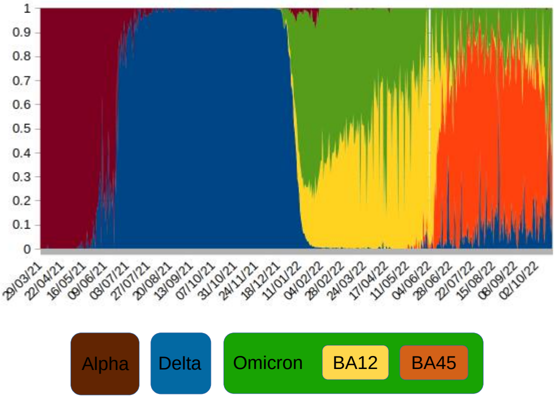
Skupina 3: Omikron, 60denní intervaly, vstup FebOmikron60.CSV

Výpočet křivek vyvanutí - Delta, 60denní intervaly



Téma 2: Srovnání závažnosti variant COVID

Od začátku pandemie se "vystřídalo" několik variant viru:



Otázka: Která je jak nebezpečná?

Částečná odpověď: Šmíd et al., 2022.

Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\mathrm{PP}[\text{událost}|V, X] := \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|V, X]}{1 - \mathbb{P}[\text{událost}|V, X]} = \exp\{\alpha + \beta V + \gamma X\},$$

kde $V \in \{0, 1\}$, X jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\mathrm{PP}[\text{událost}|V,X] := \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|V,X]}{1-\mathbb{P}[\text{událost}|V,X]} = \exp\left\{\alpha+\beta V+\gamma X\right\},$$

kde $V \in \{0,1\}$, X jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

$$\text{Relativní závažnost}_V = \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|1,X]}{\mathbb{P}[\text{událost}|0,X]}$$

$$\doteq OR(X) := \frac{\mathrm{PP}[\text{událost}|1,X]}{\mathrm{PP}[\text{událost}|0,X]} = \frac{\exp\left\{\alpha+\beta+\gamma X\right\}}{\exp\left\{\alpha+\gamma X\right\}} = \exp\{\beta\}.$$

Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\mathrm{PP}[\textsf{událost}|V,X] := \frac{\mathbb{P}[\textsf{událost}|V,X]}{1-\mathbb{P}[\textsf{událost}|V,X]} = \exp\left\{\alpha+\beta V+\gamma X\right\},$$

kde $V \in \{0,1\}$, X jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

$$\text{Relativní závažnost}_V = \frac{\mathbb{P}[\textsf{událost}|1,X]}{\mathbb{P}[\textsf{událost}|0,X]}$$

$$\doteq OR(X) := \frac{\mathrm{PP}[\textsf{událost}|1,X]}{\mathrm{PP}[\textsf{událost}|0,X]} = \frac{\exp\left\{\alpha+\beta+\gamma X\right\}}{\exp\left\{\alpha+\gamma X\right\}} = \exp\{\beta\}.$$

($\doteq$ lze použít jen pro malá $\mathbb{P}$, OR označuje *odds ratio*).

Srovnání závažnosti pomocí logistické regrese

$$\mathrm{PP}[\text{událost}|V,X] := \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|V,X]}{1-\mathbb{P}[\text{událost}|V,X]} = \exp\left\{\alpha+\beta V+\gamma X\right\},$$

kde $V \in \{0,1\}$, X jsou (kontrolní) kovariáty a PP označuje *poměr pravděpodobnosti* (angl. odds).

$$\text{Relativní závažnost}_V = \frac{\mathbb{P}[\text{událost}|1,X]}{\mathbb{P}[\text{událost}|0,X]}$$

$$\doteq OR(X) := \frac{\mathrm{PP}[\text{událost}|1,X]}{\mathrm{PP}[\text{událost}|0,X]} = \frac{\exp\left\{\alpha+\beta+\gamma X\right\}}{\exp\left\{\alpha+\gamma X\right\}} = \exp\{\beta\}.$$

($\doteq$ lze použít jen pro malá $\mathbb{P}$, OR označuje *odds ratio*).

Opět: Vychází pro všechny stejně pouze díky struktuře modelu!

Srovnání závažnosti variant COVID

(Šmíd et al., 2022)

Model:

$$\mathrm{PP}[\text{těžký průběh}|\texttt{Variant}, \texttt{VaccStatus}, \texttt{InfPrior}, \texttt{AgeGr}, \texttt{Sex}]$$
$$= \exp\{\alpha + \beta\,\texttt{Variant} + \gamma\,\texttt{VaccStatus} + \delta\,\texttt{InfPrior}$$
$$+ \sigma\,\texttt{AgeGr} + \omega\texttt{Sex}\},$$

Srovnání:

$$\text{Relativní závažnost}_{\texttt{Variant}} = \exp\{\beta\}.$$

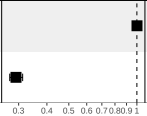
Srovnání závažnosti variant Omicron a Delta v R

```
# logistick  regresny model - pouzitie funkcie glm() z knihovny stats
> m1_logreg <- glm(Covidproxy ~ VariantComp + InfPrior + VaccStatus + AgeGr +
     Sex, family = binomial(link = "logit"), data = data)
> summary(m1_logreg)

Call:
glm(formula = Covidproxy ~ VariantComp + InfPrior + VaccStatus +
    AgeGr + Sex, family = binomial(link = "logit"), data = data)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.5205  -0.0777  -0.0442  -0.0263   4.3205

Coefficients:
                          Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)               -4.99622    0.10473 -47.704  < 2e-16 ***
VariantCompomicron        -1.22896    0.03360 -36.572  < 2e-16 ***
InfPriorinf_NA_061-121    -0.53354    0.21498  -2.482 0.013072 *
...
SexM                       0.50966    0.03116  16.357  < 2e-16 ***
---
Signif. codes:  0    ***    0.001    **    0.01    *    0.05    .    0.1
      1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 58680  on 500546  degrees of freedom
Residual deviance: 35268  on 500515  degrees of freedom
  (36 observations deleted due to missingness)
AIC: 35332

Number of Fisher Scoring iterations: 10
```

Srovnání závažnosti variant Omicron a Delta - výsledek

Závažnost Omicron vs Delta.

Variable		N	Odds ratio		p
Variant	delta	77166		Reference	
	omicron	423381		0.29 (0.27, 0.31)	<0.001



Samostatná práce

Skupina 1: Alpha vs. delta, vstup Feb_alpha_delta.CSV

Skupina 2: BA12 vs. BA45, vstup Feb_ba12_ba45.CSV

Skupina 3: Delta vs. BA45, vstup Feb_delta_ba45.CSV

Diskuse, kontroverze

- Volba statistické metody
- Podhlášenost
- Rozdělení subjektů v intervalech

Bibliografie

- Kleinbaum, David G a Mitchel Klein (1996). *Survival analysis a self-learning text*. Springer.
- Ozga, Ann-Kathrin, Meinhard Kieser a Geraldine Rauch (2018). "A systematic comparison of recurrent event models for application to composite endpoints". In: *BMC medical research methodology* 18.1, s. 1–12.
- Šmíd, Martin et al. (2022). "Protection by vaccines and previous infection against the omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2". In: *The Journal of infectious diseases* 226.8, s. 1385–1390.
- Tartof, Sara Y et al. (2021). "Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study". In: *The Lancet* 398.10309, s. 1407–1416.
- Therneau, Terry, Cindy Crowson a Elizabeth Atkinson (2017). "Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model". In: *Survival Vignettes* 2.3, s. 1–25.