**Aké modely používame**

1. Populačný model SIR na odhad reprodukčného čísla (potenciálne použiteľné na krátkodobé predikcie)
2. Klinické stavové modely na predikciu počtu hospitalizácií a smrtí a zistenie skutočného počtu pozorovateľných prípadov

**Klinické stavové modely**

V analýze používame dva modely, ktoré sa líšia mierou podrobnosti (celkové hospitalizácie vs. hospitalizácie bez potreby JIS, UPV, hospitalizácie na JIS, hospitalizácie s UPV) a “tokom udalostí” (od potvrdenia nákazy ku smrti/vyliečeniu vs. od smrti ku potvrdeniu nákazy)

1. Model na zistenie skutočného počtu pozorovateľných nových prípadov (tzv.nemocnicami a smrťami implikované nové prípady)
2. Model na predikciu počtu hospitalizácií (s rôznymi priebehmi) a úmrtí

Oba modely berú do úvahy vekovú štruktúru prípadov (nových/mŕtvych vo vekových kohortách do 65 rokov resp. nad 65 rokov), im špecifické parametry hospitalizácie, rekonvalescencie, rizika zhoršenia stavu vrátane príslušných dôb trvania prechodov medzi jednotlivými stavmi modelov.

Doby trvania prechodov nie sú fixné čísla, ale sú to diskrétne hodnoty z odhadnutých distribúcií (z reálnych dát z ČR) a sú špecifické pre obe vekové kohorty[[1]](#footnote-1). Preto oba modely riešime ako sústavy diferenčných rovníc s posunmi. V modeloch uvažujeme tieto doby prechodov[[2]](#footnote-2):

* Doba do hospitalizácie pacienta (doba do zhrošenia stavu pacienta – pobyt na JIS, UPV)
* Doby do smrti pacienta v nemocnici
* Doby rekonvalescencie (v nemocnici, mimo nemocnice)

V oboch modeloch predpokladáme, že úmrtia nastávajú len v nemocnici[[3]](#footnote-3).

**Dátové issues**

**Aké máme vstupy do modelov**

* Agregátne časové rady pre kumulatívne počty mŕtvych (s aj na Covid), aktuálne počty pacientov v nemocniciach (pre Covid-pozitívnych) vrátane štruktúry (zaťaženosť JIS, UPV)
* Veková štruktúra mŕtvych (časový rad len pre úmrtia na Covid, cca s 2-mesačným oneskorením)
* Občasné informácie (sú uvedené raz za čas vo forme obrázku v nejakej prezentáci UVZSR)
  + podiely asymptomatických prípadov
  + case fatality rate v nemocniciach
* Pre porovnanie: počty nových odchytených prípadov s ich vekovou štruktúrou

**Čo nám chýba (ktoré časové rady)**

* Denné informácie o prítokoch (resp. prepustených) do nemocníc, vrátane ich vekovej štruktúry
* Denné informácie o prítokoch na JIS, UPV
* Informácia o tom, kde pacient umrel (či UPV, JIS, normálna posteľ)
* Aktuálna a nie permanentne menená veková štruktúra mŕtvych
* Informácia o kvalite testovania: dĺžka intervalu medzi nástupom príznakov a otestovaním sa, prítomosť symptómov u odchytených prípadoch, case fatality rate
* Aktuálne údaje na dátových serveroch (nie s oneskorením niekoľkých dní, niekoľkokrát prepisované, bez vysvetlení, duplicitné), optimálne jedno dátové úložisko (okrem mobilitných dát)

**Ako riešime neprítomnosť dát**

* Vysoko kvalitné české dáta: na dennej báze sú na úrovni nemocnice/kraja/republiky (s oneskorením do 2dní, minimálne revízie, jedno dátové úložisko)
* Metodické dokumentácie modelov MZČR (resp. ich úradu verejného zdravotníctva)
  + Model ÚZIS ČR pre predikciu počtu hospitalizovaných pacientov a pacientov vyžadujúcich intenzívnu starostlivosť (Jarkovský, Benešová, Májek, 16.10.2020) s použitím Kaplan-Meierovej metódy analýzy prežitia v závislosti od vekovej štruktúry pacientov a stavových klinických modelov[[4]](#footnote-4).
  + Epidemiologický model ÚZIS ČR pre krátkodobé predikcie (Májek, Ngo, Jarkovský, 8.6.2020, rekalibrácia v októbri 2020)
  + prednášky zdravotníckemu výboru poslaneckej snemovne ČR

**Ako počítame skutočný pozorovateľný počet nových prípadov**

Na určenie skutočne pozorovateľného počtu nových prípadov použijeme „časovo reverzný prístup“, čiže z úmrtí (vrátane reportovanej vekovej štruktúre mŕtvych) a hospitalizácií spätne dopočítame, akému počtu potvrdených nových prípadov na dennej báze toto zodpovedá. Časové rady, ktoré nám chýbajú (napr.denné prítoky a odtoky z nemocníc so zohľadnením vekovej štruktúry pacientov) určíme pomocou parametrov odhadnutých z českých dát.

V skutočnosti je počet nových prípadov na dennej báze násobne vyšší, než počet pozorovateľných prípadov, a to aj pri dobrej kvalite testovania[[5]](#footnote-5). Prípady, ktoré pri dobrom testovaní nezachytíme, mávajú spravidla asymptomatický alebo veľmi ľahký priebeh a nie sú podstatné z hľadiska zaťaženia nemocničnýc kapacít, nenapĺňajú štatistiky mŕtvych. Ich (negatívny) význam však narastá v epidemiologickej časti problému, nakoľko bez akéhokoľvek tušenia sú potenciálnymi šíriteľmi nákazy.

**Postup** (pre zjednodušenie len pre jednu vekovú kohortu):

1. Zo vstupného kumulatívneho časového radu mŕtvych určíme počet mŕtvych v daný deň.
   1. Ten je zároveň daný ako vážený priemer súčinov mier úmrtia za niekoľko dní dozadu a hospitalizácií v príslušných dňoch. Na základe toho upravíme v daných časoch aktuálne miery úmrtí a prepustení z nemocníc
   2. Následne určíme počty prepustených z nemocníc
2. Zo vstupného časového radu hospitalizácií a implikovaných odtokov z nemocníc (úmrtia a prepustenia z predošlého bodu) získame implikovaný časový rad počtov novoprijatých pacientov do nemocníc
   1. Ten je zároveň daný ako vážený priemer súčinov mier hospitalizácie za niekoľko dní dozadu a skutočných aktívnych prípadov[[6]](#footnote-6) (mimo nemocníc) v príslušných dňoch. Vďaka tomu získame implikovaný časový rad skutočných aktívnych prípadov
   2. Z implikovaného časového radu skutočných aktívnych prípadov, pravdepodobností uzdravenia sa mimo nemocníc a dôb liečby určíme denný počet vyliečených mimo nemocníc.
3. Z implikovaných časových radov skutočných aktívnych prípadov mimo nemocníc, denných prítokov do nemocníc a vyliečených mimo nemocníc zurčíme skutočný denný počet nových prípadov. Ten následne porovnáme s oficiálnou štatistikou, pričom berieme do úvahy vzniknutý časový posun v dátach.

Vďaka tomuto porovnaniu vieme určiť, aké neefektívne je naše PCR testovanie, koľko prípadov ním nie sme schopní zachytiť (v oboch vekových kohortách, podľa prítomnosti symptómov a pod)

Schéma postupu je nižšie

Diagram

Description automatically generated

**Ako počítame očakávanú zaťaženosť nemocníc a počty úmrtí**

Na určenie zaťaženosti nemocníc (vrátane JIS a UPV) a počet úmrtí na základe denných počtov nových prípadov[[7]](#footnote-7) postupujeme v súlade s plynutím času. Do úvahy berieme časové oneskorenia medzi jednotlivymi stavmi (resp.ich distribúcie), vekovú štruktúru nových prípadov a parametre modelu kalibrujeme podľa českých dát.

Tento prístup nám umožňuje určiť hypotetickú zaťaženosť nemocníc a počet mŕtvych použitím oficiálnych dát o počte nových prípadov a poukázať na nesúlad medzi pozorovaou a hypotetickou zaťaženosťou nemocníc.

Schéma postupu je nižšie

Graphical user interface, diagram, website

Description automatically generated

**Príloha**

**Pravdepodobnostné rozdelenia pre doby hospitalizácie, úmrtia a liečby v nemocnici**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | |  | |
| Pareto rozdelenie,  Pravdepodobnosť úmrtia 2.9%, mean time 10.62 dňa | | Zovšeobecnené Gamma rozdelenie () s Pareto chvostom ()  Pravdepodobnosť úmrtia 21.7%, mean time 10.16 dňa | |
|  | |  | |
| Logaritmické rozdelenie, p = 0.9425  Pravdepodobnosť hospitalizácie 2.31%, mean time 3.93 dňa | | Logaritmické rozdelenie, p = 0.8825  Pravdepodobnosť hospitalizácie 31.86%, mean time 2.44dňa | |
|  |  | |
| Gamma rozdelenie, shape =2.45, scale = 3.25  Pravdepodobnosť vyliečenia 97.1%, mean time 7.96 dňa, std 0.55 | Gamma rozdelenie, shape =3.61, scale = 3.25  Pravdepodobnosť vyliečenia 78.3%, mean time 11.73 dňa, std 0.55 | |

**Kalibrácia klinických stavových modelov**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | <65 rokov | 65+ rokov |
| podiel kohorty medzi novými prípadmi (reportované, mean) | 13.85% | 86.15% |
| podiel kohorty medzi zomrelými (priemer) | 15.93% | 84.07% |
| doba liečby mimo nemocnice | Γ(6.5,0.62) | Γ(8.5,0.62) |
| doba liečby v nemocnici | Γ(7.96,0.55) | Γ(11.73,0.55) |
| doba úmrtia v nemocnici | Par(1,0.784) | GΓ (14.5,0.85,5)+Par(1,1.15) |
| doba do hospitalizácie | Log(0.9425) | L(0.8825) |
| pravdepodobnosť hospitalizácie | 2.32% | 31.86% |
| pravdepodobnosť úmrtia | 2.90% | 21.70% |
| pravdepodobnosť prechodu na JIS (stredne ťažký stav) | 7.61% | |
| pravdepodobnosť prechodu na UPV (veľmi ťažký stav) | 9.86% | |
| doba liečby v miernom stave (priemer) | 6.9 | |
| doba liečby v stredne ťažkom stave (priemer) | 12.3 | |
| doba liečby v ťažkom stave (priemer) | 15.8 | |
| pravdepodobnosť úmrtia v miernom stave (priemer) | 2.70% | |
| pravdepodobnosť úmrtia v stredne ťažkom stave (priemer) | 4.50% | |
| pravdepodobnosť úmrtia v ťažkom stave (priemer) | 26.20% | |

**Klinické stavové modely**

Klinický stavový model v redukovanej forme (bez modelovania JIS a UPV) má pre každú z vekových kohort (do 65 rokov „y“, 65 a viac rokov „o“) tri tranzientné stavy (nový prípad „X“, aktívny nehospitalizovaný prípad „I“, hospitalizovaný „H“) a dva absorpčné stavy (mŕtvy „D“, vyliečený „R“). V rozšírenej podobe je doplnený pre každú kohortu o ďalšie dva tranzientné stavy (hospitalizovaný na JIS, „C“ a napojený na UPV, „V“, pričom stav „H“ sa mení na stav „N“, hospitalizovaný na normálnej posteli).

V prípade, že chceme určiť zaťaženosť nemocníc a kumulatívny počet úmrtí, sú vstupom do modelu (okrem parametrov) časové rady s novými prípadmi a .

Naopak, pokiaľ je naším cieľom zistiť skutočný prítok nových prípadov, ktorý by zodpovedal pozorovanému stavu v nemocniciach a vývoju úmrtí, berieme za vstupy časové rady pre aktuálny stav v nemocniciach a , ako aj kumulatívne počty úmrtí, a . Pri rozšírenej forme modelu o UPV a JIS nám slúžia ako vstupy aj príslušné časové rady, a , resp. a .

Redukovaný model je definovaný nasledovnými diferenčnými rovnicami:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Platia v ňom tieto identity:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |

V rozšírenej podobe je definovaný pomocou nasledujúcej sústavy diferenčných rovníc

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Identity sú analogické s redukovaným modelom.

Prvok oneskorenia (posunu) sa do oboch modelov dostáva pomocou prítokových resp.odtokových veličín, ktoré majú tvar škálovaného skalárneho súčinu vážených inverzov periód a príslušného vektora na úseku daného počtu periód dozadu[[8]](#footnote-8). Váhy sú dané pravdepodobnostným rozdelením doby prechodu medzi dvoma stavmi, pre ktorý modelujeme prechod[[9]](#footnote-9). V redukovanom modeli majú pre obe kohorty túto podobu:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Podobne možno odvodiť prechodové veličiny v rozšírenom modeli. Analogicky postupujeme pri určení prítokových resp.odtokových veličín nastáva v prípade použitia Monte-Carlo simulácií (v spojitom priestore).

1. Pravdepodobnostné rozdelenia dôb prechodov následne určujú váhy, s ktorými berieme pri výpočtoch do úvahy vstupné časové rady. Napríklad počet nových mŕtvych je určený ako vážený priemer súčinu pravdepodobnosti úmrtia a počtu ľudí v nemocnici na časovom horizonte niekoľkých dní dozadu, pričom váhy týchto dní vychádzajú z pravdepodobnostného rozdelenia. Vďaka tomu sa nám zmena v prítoku nakazených osôb do nemocníc neprejaví na úmriach ihneď, ani vo fixný inak volený deň (napr.ako stredná hodnota doby smrti), ale je rozložená na dlhšom horizonte. [↑](#footnote-ref-1)
2. Doby do hospitalizácie, zhoršenia stavu a smrti majú z dát odhadnuté exponenciálne rozdelenia. Doby rekonvalescencie (doma, v nemocnici) majú Gamma rozdelenia [↑](#footnote-ref-2)
3. Z dát za úmrtia na Covid do 17.1 vyplýva, že počas celej doby trvania pandémie umrelo v nemocniciach 2761 pacientov a mimo nich (doma, v DSS, v sanitke) 208 pacientov. [↑](#footnote-ref-3)
4. Z časových radov, ktoré su v danej štúdii zverejnené, vypočítavame vekovo-podmienené pravdepodobnostné rozdelenia dôb do hospitalizácie, intenzívnej strostlivosti, vyliečenia v nemocnici a úmrtia v nemocnici, ako aj miery hospitalizácií, úmrtí, príjmu do nemocnice a rekonvalescencie. [↑](#footnote-ref-4)
5. V ČR odhadujú cca 2,5 až 3 násobne vyšší počet prípadov, než sú schopní zachytiť. V prípade SR pri nižších štandardoch testovania to odhadujeme na 5-násobok. Zásadnou pre tvorbu predikcie je dynamika tohto násobku. [↑](#footnote-ref-5)
6. Skutočné aktívne prípady nesúvisia s časovým radom reportovaným úradmi, nakoľko v ich prípade ide o administratívne očisťovanie spravidla po strávení desiatich dní (predtým 14, resp ad-hoc) v databáze. Navyše ako prítok je v ich prípade používaný denný počet nových potvrdených prípadov. Skutočné aktívne prípady slúžia ako pool na vstup do nemocnice, nehovorí to nič o ich aktuálnej infekčnosti, vzhľadom na to, že medzi dobou pozitívneho PCR testu a prijatím do nemocnice resp.vyliečením doma mohlo ubehnúť už pár dní. [↑](#footnote-ref-6)
7. oficiálne reportovaných, alebo implikovaných, resp.akýkoľvek hypotetický časový rad [↑](#footnote-ref-7)
8. Pre zjednodušenie, ak by prechod medzi dvoma stavmi (napr z I do H, čiže aktívny prípad má byť hospitalizovaný) nastával vždy v práve jeden určitý deň (napr piaty deň), tak by hodnota bola , čiže váha za deň v minulosti (päť dní dozadu oproti času t) by bola 1, ostatné dni by boli z nulovou váhou. Avšak z reálnych dát máme pravdepodobnostné rozdelenie pre dobu hospitalizácie, čiže s jemu príslušnými preškáľovanými váhami rátame aj efekty iných dní z minulosti oproti času t. [↑](#footnote-ref-8)
9. Používame preškálované diskétné aproxicimácie príslušných distribučných funkcií zo spojitého priestoru (geometrické rozdelenie, resp. poissonovo rozdelenie). [↑](#footnote-ref-9)