

Vládne jim všem zdravá očkováná zaujatost? Asociace stavu očkování proti COVID-19 a úmrtnosti ze všech příčin na základě analýzy údajů z 2,2 milionu individuálních zdravotních záznamů

 [ijidonline.com/article/S1201-9712\(24\)00046-8/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(24)00046-8/fulltext)

Zvýraznění

- •
Analýza založená na dvou nezávislých souborech dat, celková populace cca. 2,2 milionu.
- •
Úmrtnost ze všech příčin (ACM) očkovaných a neočkovaných proti COVID-19.
- •
ACM je trvale mnohem nižší u čerstvě očkovaných skupin i mimo vlny COVID.
- •
Zdravé zkreslení očkovaných jedinců bylo prokázáno na vizualizacích dat.
- •
Tato zaujatost nadhodnocuje účinnost vakcíny COVID-19 v observačních studiích.

Abstraktní

Cíle

Zkoumali jsme platnost tvrzení o efektu zdravého očkovaného (HVE) ve studiích vakcíny COVID analyzováním souvislostí mezi úmrtností ze všech příčin (ACM) a stavem očkování proti COVID-19.

Metody

Retrospektivně bylo analyzováno cca 2,2 milionu individuálních záznamů dvou českých zdravotních pojišťoven. Každá věková skupina byla stratifikována podle stavu očkování (neočkovaní vs. jedinci méně než 4 týdny vs. více než 4 týdny od dávek 1, 2, 3 a 4 nebo více dávek vakcíny). ACM v těchto skupinách byly vypočteny a porovnány.

Výsledek

Důsledně přes soubory dat a věkové kategorie byla ACM podstatně nižší u očkovaných než neočkovaných skupin bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost vlny úmrtí na COVID-19. Navíc ACM ve skupinách více než 4 týdny od dávek 1, 2 nebo 3 byly konzistentně několikrát vyšší než ve skupinách méně než 4 týdny od příslušné dávky. HVE se zdá být jediným přijatelným vysvětlením pro toto, což je dále potvrzeno vytvořeným matematickým modelem.

Závěry

S ohledem na přítomnost HVE je třeba při odhadování účinnosti vakcíny proti COVID-19 na základě pozorovacích údajů vzít v úvahu základní rozdíl ve slabosti očkované a neočkované populace v obdobích bez COVID-19.

Klíčová slova

- Zdravá očkovaná zaujatost
- Efekt zdravého očkování
- COVID 19
- Úmrtnost ze všech příčin
- Očkování
- Pozorovací studie

Úvod

Očkování proti COVID-19 bylo klíčovým opatřením v boji s pandemií a jeho účinnost proti úmrtí a těžkému průběhu byla prokázána v mnoha studiích. Naprostá většina těchto studií (kromě registračních) však byla observační. Bylo navrženo, že pozorovací studie podléhají vrozeným předsudkům, včetně rozdílů ve strategiích testování mezi očkovanými a neočkovanými skupinami nebo při určování příčiny smrti (s COVID vs kvůli COVID) [

1

,

2

]. V poslední době se objevily domněnky, že by mohl být ve hře takzvaný „efekt zdravého vakcinace“ (HVE), tj. že očkovaná populace mohla být obecně zdravější než ta neočkovaná. Vzhledem k tomu, že observační studie jsou ze své podstaty založeny na předpokladu stejné základní pravděpodobnosti úmrtí na COVID v obou skupinách, HVE mohla zkreslit výsledky takových studií směrem k vyšší účinnosti vakcíny [

3

,

4

]. Bohužel většina veřejně dostupných datových sad obsahuje pouze souhrnné statistiky poskytnuté různými národními úřady, které neumožňují spolehlivou stratifikaci populace a počítající počet osoboroků strávených v různých věkových a proočkovaných skupinách, a tím znemožňují vyhodnocení možného vlivu HVE na výsledky

observačních studií. Nedávno jsme publikovali článek potvrzující existenci HVE v české populaci na základě souhrnných dat největší zdravotní pojišťovny v ČR [

5

]. Tento příspěvek byl však založen na agregovaných datech, která nám bránila v dostatečném prozkoumání problematiky, což nás vedlo k získání podrobnějších liniových dat umožňujících podrobnější analýzu.

V tomto článku se proto snažíme analyzovat souvislost mezi úmrtností ze všech příčin (ACM) a stavem očkování u nejzranitelnějších věkových skupin, abychom lépe porozuměli možným rozdílům mezi očkovanými a neočkovanými kohortami.

Metody

Získávání dat

Na žádost o svobodný přístup k informacím jsme získali data ze dvou zdravotních pojišťoven (v ČR je zdravotní pojištění povinné a službu poskytuje více zdravotních pojišťoven). Každý řádek v datové sadě odpovídal jedinečné osobě a zahrnoval její pohlaví, věk, data a typy všech vakcín proti COVID a (pokud je to relevantní) datum úmrtí. Při snaze zjistit, zda existuje rozdíl mezi základní křehkostí skupin, je ACM nejvypovídajícím parametrem, protože není zatížen případnou chybnou klasifikací příčiny smrti. Z tohoto důvodu bude v této studii uvažován pouze ACM.

Každá spolupracující pojišťovna se rozhodla údaje mírně rozostřit, aby vyloučila možnost identifikace jakékoli osoby. První datový soubor poskytnutý Českou podnikatelskou pojišťovnou (CPZP) obsahuje 1 362 924 osob, tj. cca. 13 % české populace. V žádném případě nejde o plně reprezentativní vzorek české populace, protože klienti CPZP bývají mladší než průměr. Velikost kohorty však umožňuje zajímavé analýzy. Časové údaje byly rozmazány na týden a rok. Další dataset poskytnutý Profesní pojišťovnou (OZP) obsahuje 827 475 osob, což představuje dalších 8 % české populace, časové údaje byly rozmazány na měsíc a rok událostí. Dataset OZP bude sloužit pro validaci výsledků získaných z většího datového souboru CPZP. Celkově máme k dispozici kompletní data o úmrtnosti a proočkovánosti více než 2 milionů jedinců za celé období let 2021 a 2022. Oba datové sady jsou dostupné na <https://github.com/PalackyUniversity/hve> .

Metody statistické analýzy

Byly použity jednoduché metody deskriptivní statistiky a vizualizace dat. Jelikož byly analyzovány celkové počty v úplných souborech dat, nebyly použitelné žádné ukazatele nejistoty. Vzhledem k tomu, že většina úmrtí (86 % u CPZP a 85 % u OZP) v našich datasetech se vyskytla ve věkové kategorii > 60 let a tato věková skupina také s největší pravděpodobností zemře na COVID (přes 93 % na COVID- související úmrtí byla v této věkové kategorii) [

6

] jsme se dále zaměřili pouze na tuto kohortu a dále jsme ji zařadili do věkových kategorií [60, 70), [70, 80) a 80+.

Rozhodli jsme se nerozlišovat mezi typy vakcín, protože většina (přibližně 80 %) všech aplikovaných dávek byla Comirnaty a další stratifikace by poskytla příliš malý počet dalších vakcín pro spolehlivou analýzu. Všichni příjemci vakcíny Janssen (43 603, 3,2 % v CPZP a 21 712, 2,6 % v OZP) však byli vyloučeni, protože její očkovací schéma se lišilo od ostatních. Pro každý soubor dat byla kohorta stratifikována do kategorií očkování „Nevakcinováno“ a „méně než 4 týdny/více než 4 týdny“ po dávkách 1, 2 a 3. Rozlišení stavu vakcíny v době kratší/více než 4 týdny dávka byla založena na doporučení aplikovat druhou dávku 4 týdny po první dávce a další zpoždění potřebné k dosažení plné imunity. ACM na 100 000 osoboroků byla vypočtena pro všechny kategorie (a) pro celé období studie, (b) pro období s vysokou intenzitou COVID a (c) pro období s nízkou intenzitou COVID.

Výsledek

ACM podle stavu očkování

Obrázek 1 ukazuje ACM vypočtenou pro celé období studie, tj. leden 2021–prosinec 2022, pro oba soubory dat. Ukazuje pozoruhodný vzorec s „trojúhelníkem vyšší úmrtnosti“ tvořeným neočkovanými jedinci a jedinci více než 4 týdny po každé dávce. Tento trojúhelník je doplněn o výrazně nižší ACM u těch, kteří jsou méně než 4 týdny po jakékoli dávce vakcíny. Všimněte si, že vzorec je velmi podobný ve všech třech věkových skupinách a obou souborech dat. Všimněte si také, že kombinovaný rozsah datových souborů (více než 20 % české populace ze dvou nezávislých zdrojů) zaručuje, že vzor není statistickým artefaktem.



Obrázek 1 ACM stratifikovaná podle stavu očkování (barevně odlišeno) a věku pro datové soubory CPZP (vlevo) i OZP (vpravo) za celé období studie leden 2021 až prosinec 2022. Kromě úmrtnosti ze všech příčin na 100 000 osob- let, celkový počet zemřelých v každé kategorii znázorňuje obrázek nad každým sloupcem.

- [Zobrazit velký obrázek](#)
- [Prohlížeč obrázků](#)
- [Stáhněte si obrázek ve vysokém rozlišení](#)
- [Stáhnout \(PPT\)](#)

Na první pohled by toto číslo mohlo naznačovat, že očkování funguje pozoruhodně dobře jako prevence smrti. Obrázek 1 však ukazuje úmrtnost *ze všech příčin*, nikoli úmrtnost *související s COVID*. Vzhledem k tomu, že pouze cca. 14 % všech úmrtí ve sledovaném období souviselo s COVID (37 000 z 269 000 úmrtí) [

7

,

8

], nebylo možné, aby vakcína měla takový účinek na úmrtnost *ze všech příčin*. Zjištění se stávají ještě paradoxnějšími, když jsou období vysoké a nízké intenzity COVID analyzována odděleně (obrázek 2).



Obrázek 2 ACM v kohortě CPZP podle stavu očkování a věku. Zelené panely: Období velmi nízké intenzity COVID červen 2021-září 2021. Červené panely: Období vysoké intenzity COVID říjen 2021-květen 2022. Číslo nad každým sloupcem ukazuje celkový počet úmrtí v příslušné kategorii. Stav očkování je barevně označen.

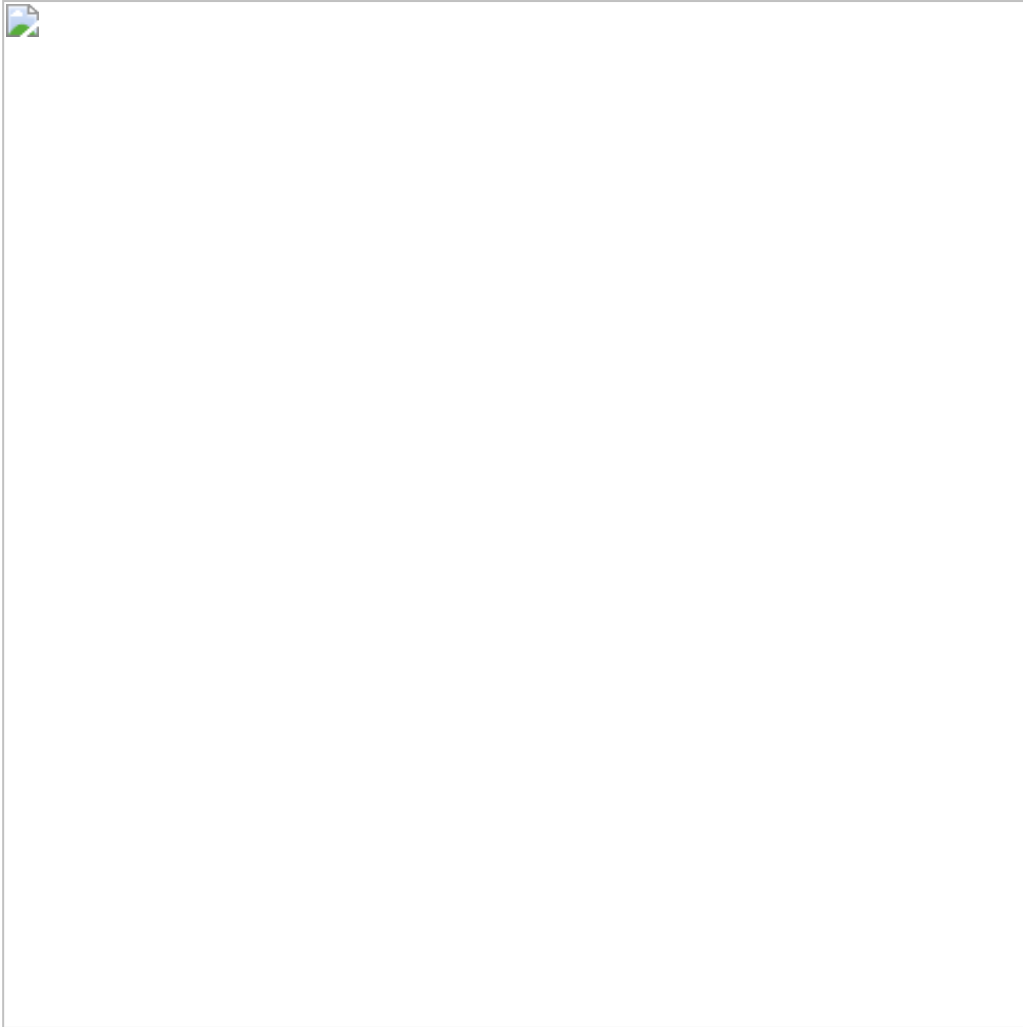
- [Zobrazit velký obrázek](#)
- [Prohlížeč obrázků](#)
- [Stáhněte si obrázek ve vysokém rozlišení](#)
- [Stáhnout \(PPT\)](#)

Od června 2021 do září 2021 nebyla v ČR zaznamenána prakticky žádná úmrtí související s COVID (pouze cca 0,3 % úmrtí souviselo s COVID). Téměř všechna úmrtí zobrazená v zelených panelech na [obrázku 2](#) tedy nesouvisela s COVID, ačkoli v tomto období můžeme pozorovat obrovské rozdíly v ACM mezi skupinami. Všimněte si velikosti těchto rozdílů v období s nízkým obsahem COVID: ACM jedinců ve věku 80+ let, kteří jsou „méně než 4 týdny od dávky 2“ (světle zelené pruhy), je více než třikrát nižší než u neočkovaných. V případě věkové kategorie 70–80 let je rozdíl více než pětinasobný. Při porovnání dvou největších skupin v tomto období, tj. neočkovaných (tmavě modrá) a skupin s ukončeným základním kurzem (žluté sloupce), měla neočkovaná populace více než dvojnásobnou pravděpodobnost úmrtí než populace s dokončeným základním kurzem. Tato zjevná „účinnost vakcíny“ v období, kdy nebyl přítomen žádný COVID, je pravděpodobně artefaktem HVE.

Nyní se zaměříme na červené panely pokrývající období „high-COVID“ od října 2021 do května 2022. V tomto období Česká republika zaznamenala téměř 10 000 úmrtí souvisejících s COVID, což v průměru znamená 40 úmrtí s/ od COVID-19 za den. Účinnost vakcíny v prevenci úmrtí souvisejících s COVID by měla vést ke zvýšení poměru neočkovaných a očkovaných ACM. Stal se však pravý opak. Ve všech věkových skupinách se ACM v kohortě s dokončeným základním kurzem (žluté sloupce) více než zdvojnásobila ve srovnání s obdobím nízkého COVID, zatímco ACM neočkované kohorty vzrostla pouze o třetinu. Kontrola zdravého rozumu se stejnou analýzou provedená pro jiný soubor dat (pojišťovna OZP) přinesla konzistentní výsledky (viz příloha S6). Toto paradoxní pozorování může být způsobeno tím, že v období vysokého COVIDu probíhalo očkování třetí dávkou, což opět vedlo k podvýběru zdravější skupiny pro přeočkování, zatímco nemohoucí jedinci se soustředili do skupiny „ základní kurz po dobu delší než 2 měsíce.“

Vývoj ACM v čase

Z vývoje ACM v čase zachyceného na [obrázku 3](#) lze mnohé odvodit . Opakujeme analýzu dat CPZP, ale tentokrát je ACM vyhodnocena samostatně za každé čtvrtletí roku 2021 a 2022. Zde je uvedena pouze nejstarší kohorta, podrobnou prezentaci mladších kohort ukazuje přílohový obrázek S5.



Obrázek 3 Spodní panel: Čtvrtletní vývoj ACM ve věkové kohortě 80+ pro soubor dat CPZP. Horní panel: Kontext epidemie COVID v České republice. Modré sloupce představují týdenní počty pozitivních testů PCR (pravá stupnice). Červená čára ukazuje týdenní počty úmrtí z jakékoli příčiny a zelená čára týdenní počty úmrtí souvisejících s COVID (obě škála vlevo). Další podrobnosti viz doplňkové obrázky S5 a S6.

- [Zobrazit velký obrázek](#)
- [Prohlížeč obrázků](#)
- [Stáhněte si obrázek ve vysokém rozlišení](#)
- [Stáhnout \(PPT\)](#)

ACM těch, kteří dokončili základní očkovací dávku (oranžová čára), začíná ve velmi nízkých počtech, ale jakmile začne distribuce posilovacích dávek, jejich ACM se zvýší a rychle dosáhne ACM neočkované populace, zatímco ACM těch, kteří booster dávka je minimální. Vzhledem k podílu úmrtí souvisejících s COVID ve čtvrtletích 4/21 (17 %) a 1/22 (12 %) nelze tento účinek přičíst pouze ochrannému účinku vakcín, protože jeho rozsah je mnohem větší. Spíše dále podporuje myšlenku, že skupina „primárního kurzu“ se rozdělila na skupinu, která se rozhodla pro posilovací dávku (skupinu s méně křehkými jedinci) a skupinu s větším zastoupením křehkých jedinců, kteří se nerozhodli pro další dávku. Podrobnější analýza podle měsíců se všemi skupinami je uvedena v Dodatku – ukazuje tyto účinky ještě jasněji, ale je obtížnější ji přečíst.

Jednoduchý model HVE

Abychom porozuměli mechanismu za pozoruhodnou strukturou pozorovanou na [obrázcích 1 a 2](#) a v příloze obrázku S5, připravili jsme jednoduchý model toho, jak by se HVE prezentovala v populačních datech.

Pojďme modelovat kohortu 170 000 jedinců, z nichž 17 000 zemře během 104 týdnů (2 let) sledování. To zhruba odpovídá skupině klientů CPZP, kteří jsou starší 80 let (tj. kohorta znázorněná na [obrázku 3](#)). Pro zjednodušení jsou úmrtí rovnoměrně rozložena během 104 týdnů a v modelu se nebere v úvahu věk. Úmrtí jsou nejprve modelována – pro každého jednotlivce se hodí ohnutá mince s pravděpodobností 1/10, aby se ukázalo, zda tento jedinec zemře během těchto 104 týdnů (tj. každá smrt má Bernoulliho rozdělení s $P = 1/10$). Z jednotného rozdělení se pak náhodně vybere týden smrti. V prvním běhu modelu (jako kontrola zdravého rozumu) jsou tři dávky vakcín rozděleny mezi modelovanou populaci následovně: První dávka je podána 82 % populace. Týden podávání dávky 1 je odvozen z normální distribuce s průměrem 20 týdnů a standardní odchylkou (SD) 3 týdny. Druhá dávka je podána 96 % těch, kteří dostali dávku 1. Prodleva mezi dávkou 1 a dávkou 2 je vybrána z normální distribuce s průměrem = 20 a SD = 3 týdny. Třetí dávka je podána 82 % těch, kteří dostali dávku 2. Prodleva mezi dávkou 2 a dávkou 3 je opět vybrána z normální distribuce s průměrem = 20 a SD = 3 týdny. Prevalence dávek (82 %, 96 %, resp. 82 %) zhruba odpovídá pozorování z kohorty CPZP. V případě, že model přiřadí jedinci dávku později než v době jeho smrti, dávka se nepodává. Distribuce tří dávek v čase byla navržena tak, aby byla co nejjednodušší, bez úmyslu odpovídat skutečným datům. Výsledky tohoto běhu modelu potvrzují, že vakcíny jsou zcela nezávislé na smrti, tj. ACM ve všech kategoriích očkování je stejná, jak je znázorněno na levém panelu na [obrázku 4](#) , což slouží jako kontrola zdravého rozumu, že model je správný.



Obrázek 4 Výsledky matematického modelu efektu zdravého očkovaného (HVE).

Sloupce ukazují průměr 500 běhů modelu, segmenty černé čáry ukazují směrodatné odchylky. Levý panel: Očkování a mortalita ze všech příčin jsou nezávislé (není přítomna HVE). Úmrtnost ze všech příčin ve všech kategoriích je přibližně stejná. Pruhy nejsou totožné kvůli stochastické povaze modelu. Panel 2 modeluje 25% HVE, tj. pokud má být dávka vakcíny podána jedinci, který zemře do 26 týdnů, je dávka podána pouze se sníženou pravděpodobností 0,75. Zbývající dva panely vykazují 50 % a 75 % HVE. Výsledný vzor kvalitativně odpovídá pozorovanému paradoxnímu vzoru na [obrázcích 1 a 2](#) .

- [Zobrazit velký obrázek](#)
- [Prohlížeč obrázků](#)
- [Stáhněte si obrázek ve vysokém rozlišení](#)
- [Stáhnout \(PPT\)](#)

Nyní přidejte HVE do modelu za předpokladu, že jedinci se špatným zdravím (kteří brzy zemřou) mají nižší pravděpodobnost, že se chopí intervence – buď proto, že nejsou schopni/ochotní dostat se na místo očkování, nebo kvůli váhání s očkováním. . Aby se to zohlednilo, byl model změněn za použití následující podmínky: *Pokud má být dávka vakcíny podána jedinci, který zemře do 26 týdnů, bude dávka podána pouze se sníženou pravděpodobností $(1-p)$* , kde p označuje velikost HVE . Tento jednoduchý mechanismus je implementován pro všechny tři dávky a pro tři hodnoty p : 0,25, 0,5 a 0,75 (viz panely 2-4 na [obrázku 4](#)). Zajímavý dvojitý trojúhelníkový vzor, podobný tomu pozorovanému na [obrázcích 1 a 2](#) , je snadno viditelný. Všimněte si, že je velmi snadné

implementovat HVE do tohoto modelu, protože úmrtí jsou modelována jako první (takže v době očkování již „víme“, kdo zemře do 26 týdnů).

Zdůrazňujeme, že model má pouze dva důležité parametry – trvání HVE (26 týdnů) a velikost HVE (p). Velikost kohorty a prevalence tří dávek zhruba odpovídaly studijní skupině. Za zmínku také stojí, že pozorované velké účinky jsou způsobeny zrušením podávání pouze 0,6-1,9 % dávek v důsledku HVE (v závislosti na velikosti HVE a populaci způsobilé pro příslušnou dávku).

Diskuse

Výsledky prezentované analýzy odhalily několik zvláštních vzorců vztahu mezi ACM a stavem očkování. Prezentované údaje objasňují, že stav očkování má hlubokou souvislost s ACM, která dalece přesahuje možný ochranný účinek proti úmrtím souvisejícím s COVID, zejména v obdobích s nízkou úrovní COVID. Pomocí jednoduchého modelu tvrdíme, že tento vzor lze do značné míry připsat HVE.

Pro vysvětlení tohoto efektu lze navrhnout několik vysvětlení. Jedno z možných vysvětlení by mohlo naznačovat, že dlouhodobé následky COVID-19 vedly k nadměrné úmrtnosti mezi neočkovanými jedinci, protože u nich byla pravděpodobněji anamnéza infekce COVID-19 než u očkové skupiny. Pokud by však hrály roli dlouhodobé následky, (a) by to muselo být masivní, aby se vysvětlila velikost pozorovaného rozdílu, a (b) měli bychom stále zaznamenat určitou nadměrnou úmrtnost v období nízkého COVID. To však neplatí, protože celková kombinovaná úmrtnost očkové a neočkované populace v období nízkého COVID v celé České republice zůstala víceméně v souladu s předchozími roky, jak potvrzují údaje EUROSTATu [

9

]. Tato „dlouhodobá“ hypotéza COVID může být samozřejmě zodpovědná za část pozorovaného účinku, ale je nepravděpodobné, že by vedla k rozdílu v ACM pozorované velikosti.

Pomineme-li prozatím období nízkého a vysokého COVID, můžeme vidět další důkaz HVE: nejnížší ACM lze vždy pozorovat u skupin očkových novou dávkou po dobu kratší než 4 týdny („čerstvě očkováni“), což znamená, že zdravější část populace si vzala další dávku vakcíny, zatímco ti s horším zdravotním stavem se soustředili ve skupině, která zůstala ve stavu neočkované/předchozí dávky.

Období, kdy po sobě jdoucí očkovací kampaně pro primární i přeočkování začaly, se shodovaly s obdobími s vysokým výskytem COVID a dalo by se tvrdit, že je obtížné přesně rozlišit mezi HVE a skutečnou ochranou udělenou vakcínou. Toto je oprávněná námitka; na druhou stranu, stejný vzorec lze vidět také v dávce 4 (doplňkový obrázek S5), která byla vydána ve velmi nízkém období COVID – lze opět pozorovat vzorec „čerstvě očkových“ s nejnížším ACM. „Čerstvě očkové“ skupiny mají také nejnížší úmrtnost v obdobích nízkého COVID, i když očkování nemohlo mít žádný okamžitý skutečný ochranný účinek. Také s ohledem na podíl úmrtí souvisejících s COVID na ACM nemohou vysvětlit pozorovanou velikost účinku ani v obdobích s vysokým

výskytem COVID. To vše podporuje vysvětlení, že křehcí jedinci (konzistentně ve všech dávkách, obdobích, věkových skupinách a souborech dat) měli menší pravděpodobnost, že užijí další dávku vakcíny.

Dalo by se namítnout, že HVE byla vysoce nepravděpodobná na začátku očkování, kdy byly upřednostňovány nejzranitelnější skupiny (např. klienti domovů pro seniory) a prakticky všichni tito jedinci byli očkovaní, takže v těchto skupinách nebyla HVE možná. To je velká pravda; na druhou stranu je podíl těchto jedinců v celé populaci velmi nízký a přestože tyto skupiny byly vystaveny neúměrně vysokému riziku úmrtnosti (nejen) na COVID, jejich počet nestačil na to, aby zcela zvrátil celopopulační trendy. Mohly však ovlivnit výsledky; mohlo by to být například jedno z vysvětlení toho, že poměr neočkovaných : očkovaných ACM je vyšší v období s nízkým výskytem COVID než na vrcholu druhé vlny COVID-19 (leden–březen 2021), kdy očkování začalo, a naprostá většina očkovaných jedinců bylo nemocných [

5

].

O HVE se ve vědecké literatuře týkající se vakcín proti COVID-19 zatím příliš nemluvalo. Pokud víme, kromě jediné studie zaměřené na tento problém hlášené z Maďarska [

3

], tento problém byl nedávno nastolen pouze v dopisech redaktorům v *New England Journal of Medicine* [

4

] a v našem výše uvedeném dopise [

5

]. Nicméně, pokud je nám známo, předložená studie poskytuje zatím nejlepší a nejrobustnější ilustraci HVE v očkování proti COVID-19. Důsledky jsou obrovské – na základě našich výsledků navrhuje, aby hodnocení výchozí křehkosti mezi očkovanou a neočkovanou populací (v našem případě rozdíly pozorované v obdobích s nízkým výskytem COVID) bylo zohledněno při hodnocení účinnosti vakcíny při pozorování studie.

Omezení a silné stránky

Naše datové sady neobsahují informace o příčině úmrtí, takže nevíme, kolik úmrtí v našich datových sadách souviselo s COVID. Na druhou stranu tato informace není nezbytná pro ilustraci účinků stavu očkování na ACM. Je také nutné poznamenat, že závislost ACM na stavu očkování zjištěná v naší studii neznamená, že by úmrtí související s COVID probíhala stejným způsobem. Navíc velikost HVE pravděpodobně úzce souvisí s procentem neočkovaných jedinců v kohortě. Z těchto důvodů by naše výsledky neměly být používány pro přímý přepočítání účinnosti vakcíny proti úmrtím souvisejícím s COVID, zejména ne u jiných populací.

Na druhou stranu se používání ACM vyhýbá známým předsudkům zjištěným v pozorovacích studiích zabývajících se očkováním proti COVID-19, jako je chybná klasifikace příčiny smrti (kvůli COVID/z COVID) nebo nerovnoměrné testování očkovaných/neočkovaných populací.

Nemáme důvod se domnívat, že tyto dva datové soubory obsahují významné chyby. Údaje byly oficiálně zveřejněny na základě žádosti FOIA. Obě datové sady jsou velmi rozsáhlé a obsahují jednotlivé záznamy – případné chyby by bylo snadné najít. Oba datové soubory jsou nezávislé (obě společnosti jsou konkurenty), přesto jsou vzory téměř totožné. Data obsahují více než pětinu celé české populace, což vylučuje možnost, že by pozorované efekty byly statistickými artefakty. Z těchto důvodů jsou data a závěry z nich vyvozené vysoce robustní.

Závěr

Na dvou nezávislých souborech dat jsme prokázali paradoxní vzorec silné souvislosti mezi stavem očkování proti COVID a ACM, a to i v obdobích, kdy v populaci nebyla přítomna téměř žádná úmrtí související s COVID. Očkovaní jedinci (zejména ti krátce po očkování) vykazují mnohem nižší ACM než neočkovaní, a to i v obdobích s nízkou úrovní COVID. Tento vzorec nelze vysvětlit skutečnou účinností vakcín v prevenci úmrtí souvisejících s COVID. Prokázali jsme, že pozorovanou asociaci lze vysvětlit pomocí HVE (předpojatost, kdy jedinci s horším zdravotním stavem mají nižší pravděpodobnost, že vakcínu/její další dávku užijí) a představujeme velmi jednoduchý model HVE, který dobře kopíruje vzorec pozorováno v reálných datech.

Výše uvedené asociace byly demonstrovány na dvou velkých nezávislých datasetech získaných od českých zdravotních pojišťoven, které pokrývají více než pětinu populace. Datové sady se skládaly z *individuálních* záznamů pro všechny klienty s informacemi o týdnu narození a případně týdnech všech očkovacích akcí proti COVID a úmrtí z jakékoli příčiny. Je velmi nepravděpodobné, že by data obsahovala chyby nebo artefakty.

Tato studie ukazuje, že pozorované údaje o účinnosti vakcíny COVID-19 musí být interpretovány s velkou opatrností, protože základní křehkost kohort s různými stavy očkování se může v důsledku HVE podstatně lišit. Neschopnost zohlednit HVE v pozorovacích studiích v podstatě znehodnocuje jakékoli odhady účinnosti vakcíny v takových studiích.

Prohlášení o konkurenčním zájmu

Autoři deklarují následující finanční zájmy/osobní vztahy, které lze považovat za potenciální konkurenční zájmy: TF a JJ jsou členy sdružení SMIS (Sdružení mikrobiologů, imunologů a biostatistiků) v ČR. Nikdy však neobdrželi žádné finanční nebo jiné pobídky, které by mohly zkreslit tento výzkum, a nemají žádné finanční zájmy, které by mohly zveřejnit.

Financování

Tento výzkum nezískal žádný konkrétní grant od financujících agentur ve veřejném, komerčním nebo neziskovém sektoru.

Sdílení dat

Obě datové sady i model jsou dostupné na <https://github.com/PalackyUniversity/hve> .

Autorské příspěvky

ToF: Konceptualizace, zkoumání, analýza dat, vizualizace, interpretace dat, metodologie, psaní – originální návrh, psaní – kontrola a editace; AB: Získávání dat, zdroje, správa projektu, psaní – kontrola a editace; TaF: Vyšetřování, analýza dat, software, validace, vizualizace, zápis – kontrola a editace; JJ: Vyhledávání v literatuře, interpretace dat, psaní – původní návrh, psaní – recenze a úpravy.

Slepé střevo. Doplnkové materiály

Reference

Informace o článku

Historie publikace

Zveřejněno online: 22. února 2024

Přijato: 19. února 2024

Přijato v revidované podobě: 24. ledna 2024

Přijato: 12. prosince 2023

Identifikace

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.02.019>

autorská práva

© 2024 Autoři. Vydal Elsevier Ltd jménem Mezinárodní společnosti pro infekční nemoci.

Uživatelská licence

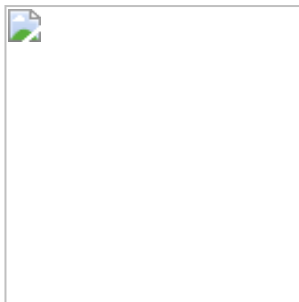
[Creative Commons Attribution \(CC BY 4.0\)](#) |

[Jak můžete znovu použít](#) In1

ScienceDirect

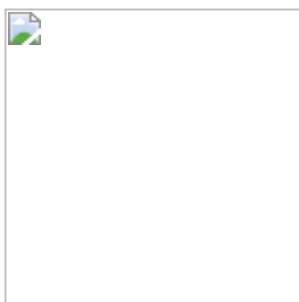
[Přístup k tomuto článku na ScienceDirect](#)

Figurky



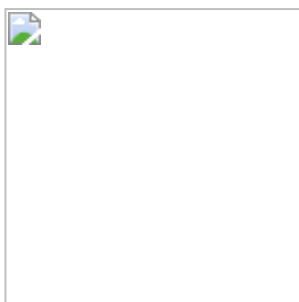
•

Obrázek 1 ACM stratifikovaná podle stavu očkování (barevně odlišeno) a věku pro datové soubory CPZP (vlevo) i OZP (vpravo) za celé období studie leden 2021 až prosinec 2022. Kromě úmrtnosti ze všech příčin na 100 000 osob- let, celkový počet zemřelých v každé kategorii znázorňuje obrázek nad každým sloupcem.



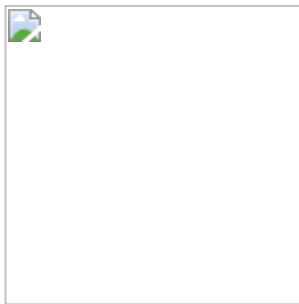
•

Obrázek 2 ACM v kohortě CPZP podle stavu očkování a věku. Zelené panely: Období velmi nízké intenzity COVID červen 2021-září 2021. Červené panely: Období vysoké intenzity COVID říjen 2021-květen 2022. Číslo nad každým sloupcem ukazuje celkový počet úmrtí v příslušné kategorii. Stav očkování je barevně označen.



•

Obrázek 3 Spodní panel: Čtvrtletní vývoj ACM ve věkové kohortě 80+ pro soubor dat CPZP. Horní panel: Kontext epidemie COVID v České republice. Modré sloupce představují týdenní počty pozitivních testů PCR (pravá stupnice). Červená čára ukazuje týdenní počty úmrtí z jakékoli příčiny a zelená čára týdenní počty úmrtí souvisejících s COVID (obě škála vlevo). Další podrobnosti viz doplňkové obrázky S5 a S6.



•
Obrázek 4 Výsledky matematického modelu efektu zdravého očkovaného (HVE). Sloupce ukazují průměr 500 běhů modelu, segmenty černé čáry ukazují směrodatné odchylky. Levý panel: Očkování a mortalita ze všech příčin jsou nezávislé (není přítomna HVE). Úmrtnost ze všech příčin ve všech kategoriích je přibližně stejná. Pruhy nejsou totožné kvůli stochastické povaze modelu. Panel 2 modeluje 25% HVE, tj. pokud má být dávka vakcíny podána jedinci, který zemře do 26 týdnů, je dávka podána pouze se sníženou pravděpodobností 0,75. Zbývající dva panely vykazují 50 % a 75 % HVE. Výsledný vzor kvalitativně odpovídá pozorovanému paradoxnímu vzoru na [obrázcích 1 a 2](#) .

Související články
