



**Risiko- und
Post-COVID-19
Modellierung
auf Basis
umfangreicher
GKV-Routinedaten**

DAV/DGVFM
Jahrestagung

2022

Friedrich Loser, Techniker Krankenkasse
Bonn, 27. April 2022
Jahrestagung der DAV/DGVFM

- Formierung Ende 2020/Anfang 2021 mit Fokus Impf-Priorisierung / Risikofaktoren (Roessler et al., Epid Bull 2021 <https://edoc.rki.de/handle/176904/8142.3>)
- Einbindung in das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM)
- Abdeckung von rund 38 Mio. gesetzlich Versicherten
- Auswertungen durch 6 Analysestellen

*Post-COVID-19 Monitoring in Routine Health Insurance Data

1. Organisation dezentraler Datenanalysen in POINTED
2. Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe
3. Post COVID-19 bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Kurzumfrage 1

Waren Sie in den vergangenen fünf Jahren in DAV-Arbeitsgruppen oder anderen DAV-Gremien mit Bezug zu Datenanalysen aktiv?

a) Ja

b) Nein

Datengrundlage

GKV-Routinedaten

- **Stammdaten** (Alter, Geschlecht, Sterbedatum,...)
- Ambulante und stationäre **Diagnosen** (ICD-10-GM)
- **Operationen** und Prozeduren (OPS-Codes)
- **Medikamente** (ATC-Codes)
- Abrechnungspositionen (z.B. EBM-Codes)

Insgesamt ca. **38 Mio. Versicherte (46% der deutschen Bevölkerung)**

- AOK Bayern, AOK PLUS (analysiert durch ZEGV), BARMER, BKK (analysiert durch InGef), DAK-Gesundheit (analysiert durch Vandage GmbH), Techniker Krankenkasse

Herausforderungen

Daten liegen getrennt bei **insg. 6 Analysestellen** vor

- Relativ geringe **statistische Power** bei Einzelauswertungen
- Eingeschränkte **Vergleichbarkeit von Analyseergebnissen** bei fehlender methodischer Abstimmung

Zusammenführung von **Individualdaten nicht praktikabel:**

- Hohe **datenschutzrechtliche Anforderungen**
- Geringe **Flexibilität** (a priori Festlegung zusammengeführter Daten)

Lösung: Methodisch abgestimmte, dezentrale Datenanalyse und Synthese

Vorgehensweise

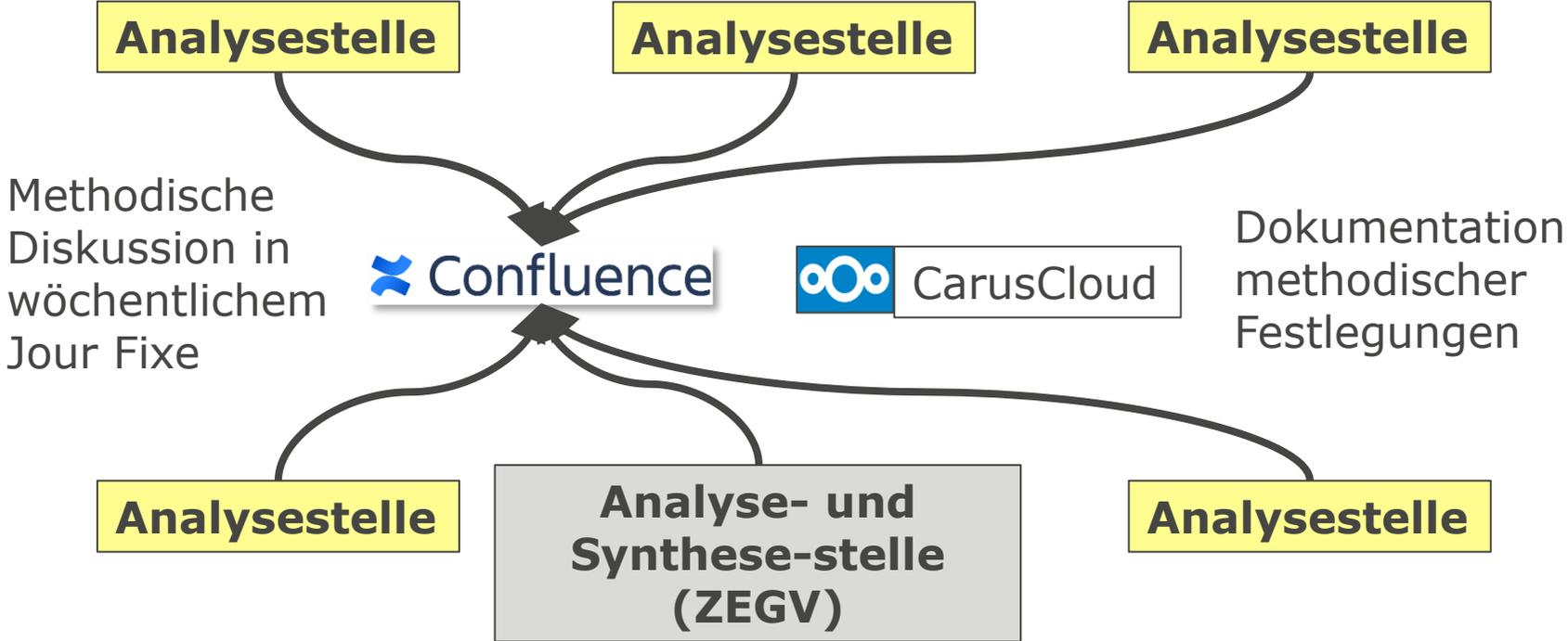
Idealtypische **Schritte**:

- 1) Festlegung der Methodik
- 2) Datenaufbereitung
- 3) Datenanalyse
- 4) Ergebnissynthese

Genutzte **Tools**:

- Confluence: Wiki-Software zur Dokumentation
- CarusCloud: Cloud-Service für Datenaustausch

1) Festlegung der Methodik: Organisation



1) Festlegung der Methodik: Inhalte

Dokumentation

Bereiche Personen Kalender Erstellen ...

- Ergebnisse Risikofaktoranalysen
- Methodisches Vorgehen Modellierung COI
- Methodisches Vorgehen Prävalenz Risikofa
- Post-COVID
 - Ergebnisse
 - Fragestellungen - Post-COVID
 - Limitationen
 - Literatur
- Methodische Grundlagen
 - 0.) Fragestellungen / Prioritäten Long-
 - 1.) Studienpopulation
 - 2.) Endpunkte für Post-Covid/Covid-as
 - 3.) Baselinecharakteristika
 - 4.) Deskriptive Analysen
 - 5.) Matching
 - 6.) Modellierung - Long-COVID
 - Poisson-Regression auf aggregierter
 - 7.) Referenztabelle
 - 8.) Sensitivitätsanalysen
 - 9.) Panel-Datensatz
- Präsentationen
- Preprint
- Quellen aus Abt 2 RKI
- Vorschläge zur Festlegung einer method
- Projektbeschreibungen/Paper
- Referenzdateien

Code-Book

Seiten / ... / Methodische Grundlagen

3.) Baselinecharakteristika

Erstellt von Jacob, Josephine, zuletzt geändert von Tesch, Fal

variable	inhalt
pid	patient identi
cohort	Patientenkoh
match_group	Identifizier für gematchte Gruppe (jeweils 1 Person mit COVID-19 und 5 Kontrollpersonen) → wird erst bei Matching erzeugt
in_cont_enroll_baseline	Versicherte, die im Vorbeobachtungszeitraum vollbeobachtbar waren oder geboren wurden aber nicht gestorben sind oder einen Versicherungswechsel vollzogen haben
in_cont_enroll_fu	Versicherte, die im Nachbeobachtungszeitraum vollbeobachtbar waren (versichert bis Tod oder Ende des Beobachtungszeitraums)
in_cont_enroll_fu_post_covid	Versicherte, die im zweiten Quartal nach Indexdatum noch am Leben waren
in_test	Versicherte mit SARS-Cov2 bzw. Influenza Test https://confluence.zmi.ukdd.de/download/attachments/79993186/ref_codes_ebm_covid.xlsx?api=v2
index_date	Indexdatum
death_date	Todesdatum
birth_date	Geburtsdatum

6.) Modellie

- Angelegt von Rößler, Martin
- Datengrundlage
 - Zeit unter Risiko
 - Modellierung vo
 - Poissonre
 - Mc
 - Sch

Datengrundlage

- Problem: Tod als JF am 16.06.202
- Implementierung
- Spezialfall: Analy
 - Vorschlag
- Umgang mit prä
 - Vorschlag

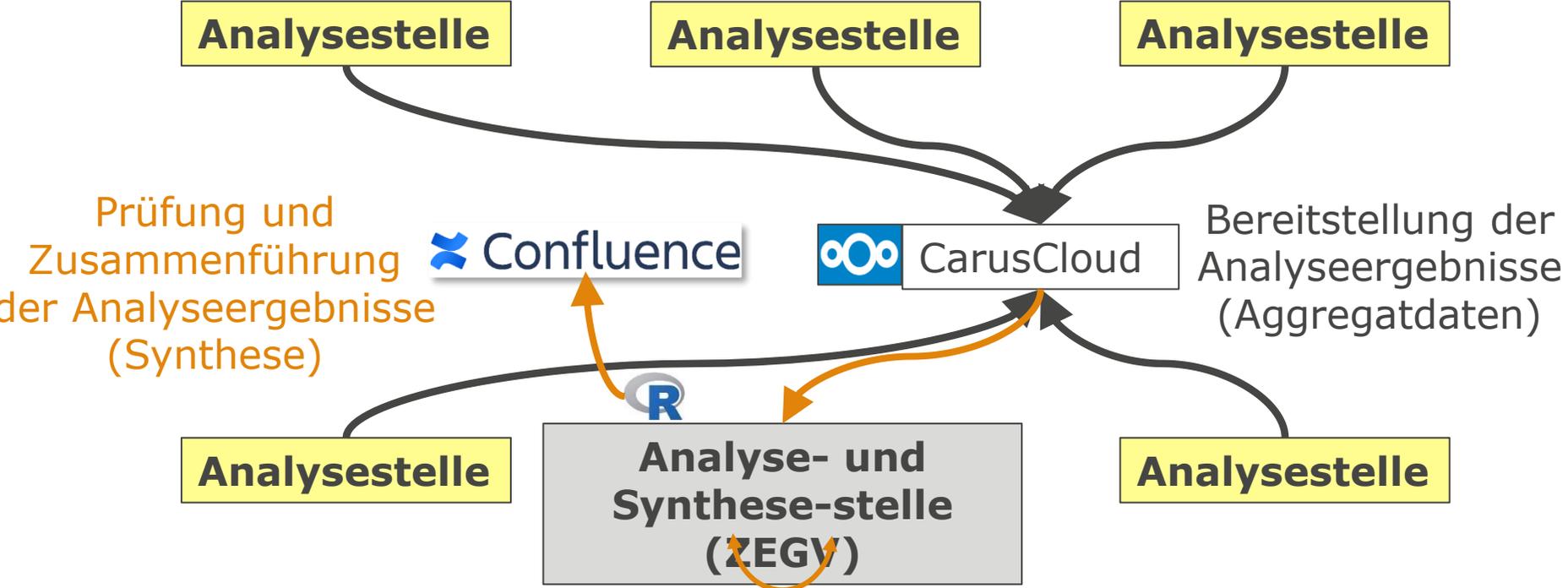
Zeit unter Risiko

- Gematchte COV
- Vordefinierte En
- Da COVID-19-E Nachbeobachtu
 - Personen
 - Einfach
 - Model
- Zeit unter Risiko: Zeit von Indexdatum bis zum Ende des jüngsten Quartals, aus dem Daten zur Verfügung stehen
 - Entspricht der Zeitspanne, in der das Auftreten neuer Erkrankungen theoretisch beobachtet werden kann

Operationalisierungen

	A	B	C
1	code_clean	description	varname
260	R43	Riech-/Schmeckstörungen (Dysgeusien)	out_dysgeusia
261	R430	Riech-/Schmeckstörungen (Dysgeusien)	out_dysgeusia
262	R432	Riech-/Schmeckstörungen (Dysgeusien)	out_dysgeusia
263	R438	Riech-/Schmeckstörungen (Dysgeusien)	out_dysgeusia
264	R48	Dyslexie	out_dyslexia
265	R480	Dyslexie	out_dyslexia
266	R481	Dyslexie	out_dyslexia
267	R482	Dyslexie	out_dyslexia
268	R488	Dyslexie	out_dyslexia
269	N91	Dysmenorrhoe	out_dysmenorrhea
270	N910	Dysmenorrhoe	out_dysmenorrhea
271	N911	Dysmenorrhoe	out_dysmenorrhea
272	N912	Dysmenorrhoe	out_dysmenorrhea
	match_group	Identifizier für gematchte Gruppe (jeweils 1 Person mit COVID-19 und 5 Kontrollpersonen) → wird erst bei Matching erzeugt	integer 1,.....
	in_cont_enroll_baseline	Versicherte, die im Vorbeobachtungszeitraum vollbeobachtbar waren oder geboren wurden aber nicht gestorben sind oder einen Versicherungswechsel vollzogen haben	byteint 1 yes 0 no
	in_cont_enroll_fu	Versicherte, die im Nachbeobachtungszeitraum vollbeobachtbar waren (versichert bis Tod oder Ende des Beobachtungszeitraums)	byteint 1 yes 0 no
	in_cont_enroll_fu_post_covid	Versicherte, die im zweiten Quartal nach Indexdatum noch am Leben waren	byteint 1 yes 0 no
	in_test	Versicherte mit SARS-Cov2 bzw. Influenza Test https://confluence.zmi.ukdd.de/download/attachments/79993186/ref_codes_ebm_covid.xlsx?api=v2	byteint 1 yes 0 no
	index_date	Indexdatum	varchar(8) YYYYMMDD
	death_date	Todesdatum	varchar(8) YYYYMMDD
	birth_date	Geburtsdatum	varchar(8) YYYY

4) Ergebnissynthese



Methodik der Evidenzsynthese: Meta-Analyse

- 1) Berechnung von
 - **Schätzwerten** $\hat{\theta}_i$ des interessierenden Parameters θ
 - **Standardfehlern** des Parameterschätzers $\hat{\sigma}_i(\hat{\theta}_i)$ durch Analysestellen $i = 1, \dots, 6$

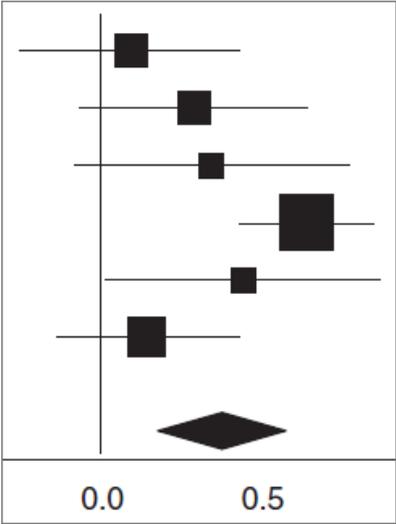
2) Weitergabe der Ergebnisse an Synthesestelle

- 3) Berechnung des gepoolten Schätzwertes für θ über **meta-analytisches (random-effects) Modell:**

$$\hat{\theta}_i \stackrel{i.i.d.}{\sim} N(\theta, \sigma_i^2 + \tau^2)$$

- τ : Heterogenität des Parameters/der Studienpopulationen

Skizze



Methodik der Evidenzsynthese: Poisson-Regression auf Aggregatdaten

Modell für Individuen $i = 1, \dots, n$:

$$E[y_i|x_i] = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_i)$$

- y_i : Outcome (0=nicht inzident, 1=inzident)
- x_i : Regressor (1=COVID, 0=Kontrolle)

$$RR = \frac{E[y_i|x_i = 1]}{E[y_i|x_i = 0]} = \exp(\beta_1)$$

Schätzung über Poisson-Regression (Zou 2004, Am. J. Epidemiol.)

Methodik der Evidenzsynthese: Poisson-Regression auf Aggregatdaten

Log-Likelihood-Funktion:

$$\begin{aligned} \ln L(\beta_0, \beta_1) &= \sum_{i=1}^n \{y_i(\beta_0 + \beta_1 x_i) - \exp(\beta_0 + \beta_1 x_i) - \ln y_i!\} \\ &= \beta_0 \sum_{\{i:x_i=0\}} y_i - n_0 \exp(\beta_0) + (\beta_0 + \beta_1) \sum_{\{i:x_i=1\}} y_i - n_1 \exp(\beta_0 + \beta_1) - \sum_{i=1}^n \ln y_i! \end{aligned}$$

⇒ (Log-)Likelihood kann über **aggregierte Statistiken** gebildet werden:

- $\sum_{\{i:x_i=0\}} y_i$: Inzidenz in Kontrollkohorte
- $\sum_{\{i:x_i=1\}} y_i$: Inzidenz in COVID-Kohorte
- n_0 : Anzahl an Personen in Kontrollkohorte
- n_1 : Anzahl an Personen in COVID-Kohorte

Individualdatenregression* vs. Aggregatdatenregression

```
## Poisson estimation, Dep. Var.: i_out_hnosymptome_post
## Observations: 32,357
## Standard-errors: Clustered (match_group)
##           Estimate Std. Error   t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -4.218800   0.060091 -70.2070 < 2.2e-16 ***
## covid        0.264037   0.131500   2.0079  0.044656 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
## Log-Likelihood:  -689.1   Adj. Pseudo R2: 0.004831
##           BIC: 1,398.9   Squared Cor.: 7.576e-4
```

* Daten einer Analysestelle, Darstellung für eine Post-COVID-19 Erkrankung (i_out_hnosymptome_post, eine von rund 1.000 Variablen im Datensatz)

Identische Schätzwerte für Koeffizienten
Größere Standardfehler auf Aggregatdaten

```
# aggregate data (weighted sum of outcome and time at risk )
d.agg <-
  d.est %>%
  dplyr::mutate(n = 1) %>%
  dplyr::group_by(covid) %>%
  dplyr::summarise_at(vars(i_out_hnosymptome_post,time_at_risk,n), ~sum(. *wei))

d.agg
```

```
## # A tibble: 2 x 4
##   covid i_out_hnosymptome_post time_at_risk     n
##   <int> <dbl> <dbl> <dbl>
## 1     0     55.3   3760.  5428
## 2     1     72     3757.  5428
```

```
## Poisson estimation, Dep. Var.: i_out_hnosymptome_post/time_at_risk
## Observations: 2
## Standard-errors: Standard
##           Estimate Std. Error   t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -4.218800   0.111889 -37.7060 < 2.2e-16 ***
## covid        0.264037   0.148772   1.7748  0.075935 .
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
## Log-Likelihood:  -828.7   Adj. Pseudo R2: 0.111512
##           BIC: 1,658.7   Squared Cor.: 1
```

Learnings

Kernelemente der Zusammenarbeit

- **Regelmäßige Diskussion** methodischer Fragestellungen
- **Dokumentation** über Online-Plattform
- Verwendung **derselben (Statistik-)Software** durch alle Analysestellen
- **Hohe Einsatzbereitschaft** aller Beteiligten

Herausforderungen

- **(Un-)Übersichtlichkeit** der Dokumentation bei dynamischem Projektverlauf
- Sicherstellung der notwendigen **Prozesse** in allen beteiligten Analysestellen
- ...

1. Organisation dezentraler Datenanalysen in POINTED
2. Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe
3. Post COVID-19 bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Kurzumfrage 2

Wie hoch schätzen Sie den Anteil schwerwiegender „Corona“-Verläufe (ITS / mech. Beatmung / Tod) bei jungen Erwachsenen (ca 25 J.) in 2020 ungefähr ein?

a) 0,1%

b) 0,5%

c) 2%

d) 8%

e) 30%

Forschungsvorhaben

Forschungsfragen:

1. Evidenzsynthese für Risikofaktoren schwerer COVID-19 Verläufe zur Optimierung der Impfstrategie
 - Frühzeitige und einfach an Ärzte zu kommunizierte Risikogruppen (Publikation über EpiBul)
2. Identifikation von Risikofaktoren und Risikopersonen im Zusammenhang mit Boosterimpfungen
 - Individuelle Risikobewertung mittel Routinedaten zur Priorisierung von Auffrischungsimpfungen (POINTED-Score)

Studiendesign (1):

- Retrospektive Kohortenstudie für prävalente COVID-19 Patienten (ICD: U07.1) : 623,363 Personen
- Indexzeitpunkt: ambulant, stationärer Fall mit schwerstem Outcome sonst erstes Auftreten
- Beobachtungszeitpunkt Q1 – Q4 2020 + Vorbeobachtung 4 Quartale vor Index
- Outcome: schwerer Verlauf (ICU, Beatmung, Tod): 3,297 Personen
- 35 vordefinierte Risikofaktoren wurden untersucht (def. über Alter; Geschlecht; Erkrankung (ICD), Arzneimittel validiert)

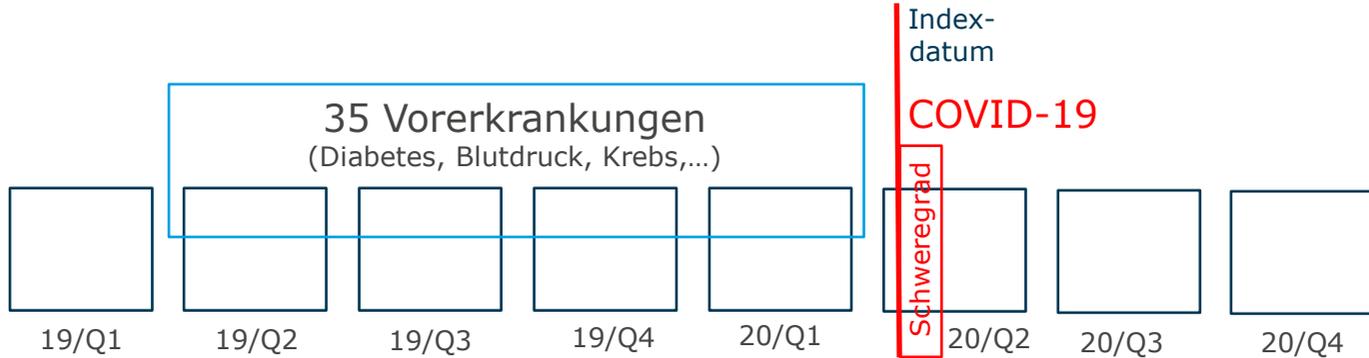
Evidenzsynthese:

1. Absolutes Risiko bei Vorerkrankung (IR) -> Metaanalytisches Poolen
2. Poisson-Regressionen auf 90% Stichprobe (IRR) -> Metaanalytisches Poolen

Studiendesign (1): Risikofaktoren / Impf-Priorisierung

Skizze für „Corona“-Fall im 2. Quartal 2020

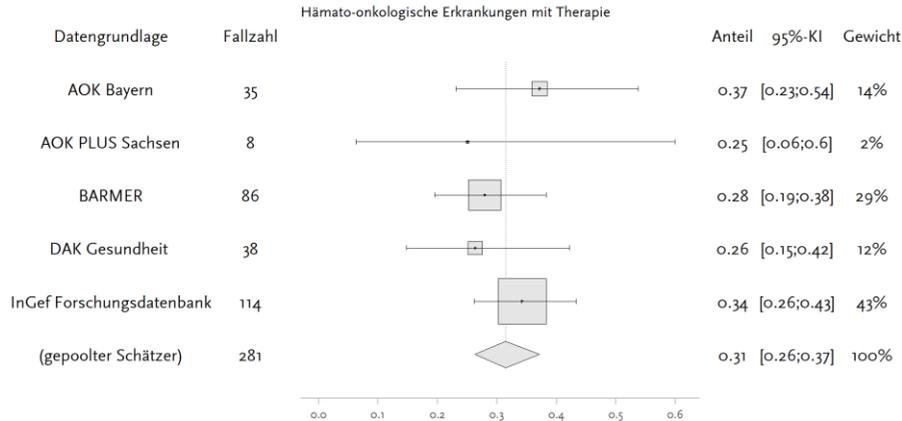
„Fall“:



Indexdatum: Bei ambulanten Diagnosen aus Abrechnung PCR-Test (EBM) ableiten
Vorerkrankungen: M2Q, APO-DDD, OPS, Hierarchien + weitere Abhängigkeiten

Ergebnisse am Beispiel bes. Krebserkrankungen

- Wie hoch ist das Risiko einen schweren Verlauf nach COVID-19 Infektion* zu erleben, gegeben, dass eine aktuell therapierte hämato-onkologische Vorerkrankung vorliegt?



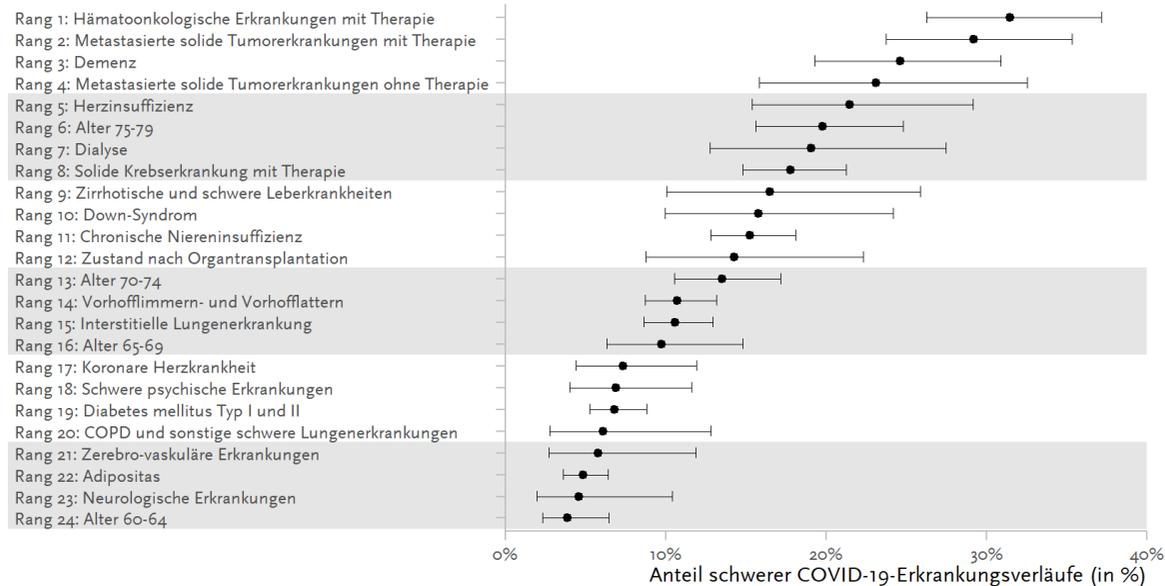
* COVID-19 Infektion im 1. Halbjahr 2020, Altersbereich 18-79 Jahre, 5 Analysestellen, siehe Rößler et al., Epid Bull 2021

- Dargestellt wird die Wahrscheinlichkeit einer schweren Verlaufsform (inklusive Fallzahl und Sicherheitsintervall) bei jeder Institution
- Wahrscheinlichkeit variiert zwischen 25% und 37%
- Sicherheitsintervalle liegen zwischen 6% und 54%, d.h. starke Unsicherheit über das Ergebnis
- Nach dem Pooling ist das Ergebnis 31% [26%, 37%] Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf

Pooling verfffacht die Sicherheit der Ergebnisse, selbst bei kleinen Fallzahlen

Ergebnis der Analyse

- In welcher Reihenfolge müsste geimpft werden, um schwere Verläufe zu verhindern:
- Ergebnis: Die 24 wichtigsten Kriterien mit Wahrscheinlichkeit für eine schwere Verlaufsform



Beobachtungszeitraum:
COVID-19 Infektion im
1. Halbjahr 2020

Altersbereich:
18 bis 79 Jahre

Anzahl Analysestellen: 5

siehe Rößler et al., Epid
Bull 2021

- Fazit: Einige Erkrankungen wichtiger als das Alter (unter 80 Jahren)

Von Risk Ratios zum POINTED-Score

- Normalisiertes Scoring von Alter/Geschlecht und Vorerkrankungen für das Risiko einer schweren COVID-19 Verlaufsform (über eine 90% Lernstichprobe*)

Altersgruppe	Absolute Anzahl an Patienten		Anteil mit schwerer Verlaufsform
	mit leichter Verlaufsform	mit schwerer Verlaufsform	
18-39 Jahre	20.969	51	0,2%
40-49 Jahre	9.932	78	0,8%
50-54 Jahre	6.170	105	1,7%
55-59 Jahre	6.383	148	2,3%
60-64 Jahre	4.430	208	4,5%
65-69 Jahre	2.298	228	9,0%
70-74 Jahre	1.823	321	15,0%
75-79 Jahre	1.800	439	19,6%
80 Jahre und älter	5.234	1.719	24,7%
POINTED risk score			
0-9 Punkte	28.484	75	0,3%
10-14 Punkte	14.481	177	1,2%
15-19 Punkte	6.153	298	4,6%
20-24 Punkte	6.459	1.149	15,1%
25-29 Punkte	3.066	1.292	29,6%
30 + Punkte	396	306	43,6%

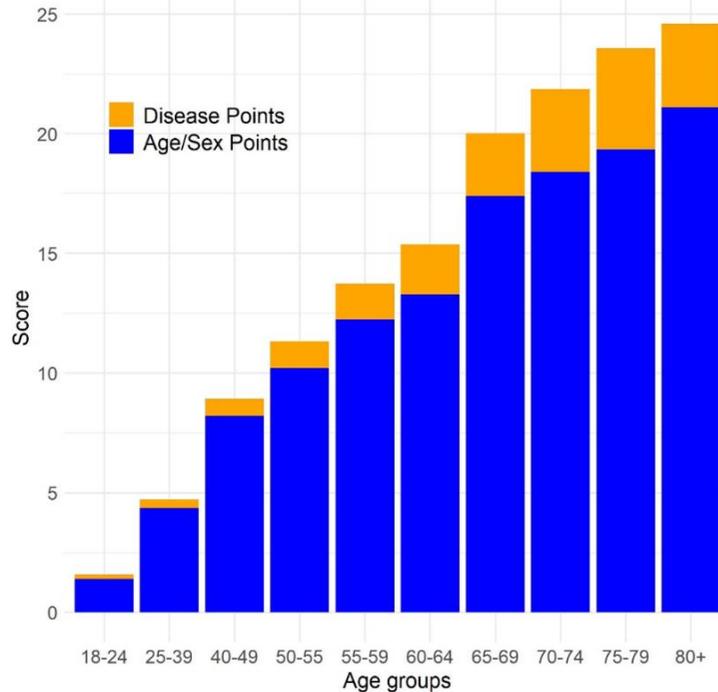
Auszüge aus der Ergebnistabelle:

Factor	POINTED Risk Score	Risk Ratio (95% CI)
Age 18-24	0	1.000 (Ref.)
Age 25-39	3	2.021 (1.587 - 2.573)
Age 40-49	7	4.979 (3.874 - 6.400)
Age 50-54	9	7.842 (6.018 - 10.219)
...		
Age 75-79	18	64.531 (51.804 - 80.384)
Age 80+	20	120.067 (96.608 - 149.222)
Sex Male	3	1.760 (1.667 - 1.857)
...		
Diabetes Typ I and II 18-64	3	1.905 (1.597 - 2.271)
Diabetes Typ I and II 65-79	2	1.289 (1.232 - 1.350)
Diabetes Typ I and II 80+	1	1.115 (1.081 - 1.151)
Dialysis 18-64	3	2.000 (1.286 - 3.109)
Dialysis 65+	0	0.892 (0.745 - 1.068)
Down-Syndrome	6	3.884 (2.927 - 5.154)
Hematologic oncologic conditions without therapy	2	1.313 (1.202 - 1.434)
Hematologic oncologic conditions with therapy 18-64	5	2.997 (2.163 - 4.153)
Hematologic oncologic conditions with therapy 65+	2	1.496 (1.302 - 1.719)
Hepatitis	1	1.060 (0.898 - 1.251)
Heart failure	1	1.210 (1.127 - 1.299)
HIV	2	1.435 (1.028 - 2.003)
Immunocompromising conditions	1	1.189 (1.108 - 1.276)
Immunosuppressive therapy 18-64	4	2.285 (2.026 - 2.576)
Immunosuppressive therapy 65+	2	1.294 (1.227 - 1.366)
...		

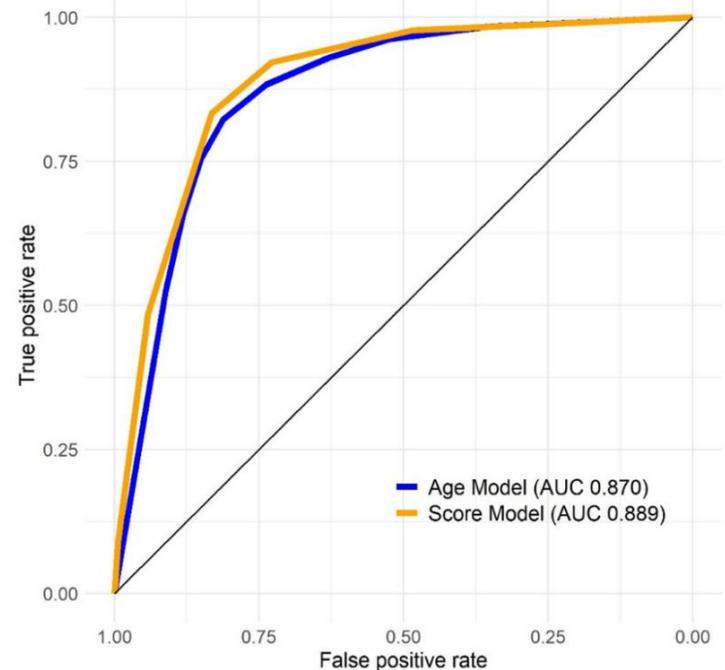
* Erwachsene mit COVID-19 Infektion in 2020

- Evaluierung des Scores für eine 10%-Kontrollstichprobe* (Fläche unter der ROC-Kurve)

A Score for a serious COVID incident (90 % Sample)



B Validation of the Score for a serious COVID incident (10 % Sample)



Limitationen

Keine kontrolliert randomisierte Studie

- Upcoding durch sensiblere Beobachtung von COVID-Patienten durch Ärzte (Medienpräsenz des Themas etc.)
- COVID-19 Infektion nicht sicher erfassbar (Dunkelziffer, keine Information von Testzentren, insbes. Fälle mit leichter Verlaufsform ggf. unvollständig erfasst)
- Zustand der Patienten nur mit relativer Genauigkeit bestimmbar

Kein Datenlinkage

- Höhere Unsicherheit durch Bezug zu metaanalytische Verfahren
- Unsicherheit durch ungleiche Datenverfügbarkeit (z.B. stationäre Pflege)
- Im Vergleich zu andern Ländern geringere Datenverfügbarkeit aufgrund von Datenschutzhürden (z.B. Impfdaten)
- Lange Lieferfristen der ambulanten Daten verhindern zeitnahe Aussagen

Fazit zu Risikofaktoren

- Das Alter bestätigt sich als über Vorerkrankungen hinaus als wichtigster Risikofaktor
- Die gefundenen Risiko-Ränge der betrachteten Vorerkrankungen entsprechen der Studienlage
- Durch die Möglichkeit, kumulative Risiken zu betrachten, können aber auch jüngere kränkere Menschen rechtzeitig und entsprechend ihrem individuellen Risiko prioritär geimpft werden
- Auch innerhalb der Altersgruppen und im Grenzbereich zwischen Altersgruppen kann die Impfreiherfolge durch das Verfahren optimiert werden
- Das Vorgehen ist verallgemeinerbar und kann auch auf andere Situationen angewendet werden, die morbiditätsbasierte Risikorangfolgen brauchen, die möglichst passgenau für den Einzelnen sind und in einer großen Population anwenderfreundlich einsetzbar sind

1. Organisation dezentraler Datenanalysen in POINTED
2. Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe
3. Post COVID-19 bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Kurzumfrage 3

Haben Sie sich in den vergangenen fünf Jahren beruflich mit Kontrollgruppen befasst?

a) Ja

b) Nein

Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19

Martin **Roessler**^a, Falko **Tesch**^a, Manuel **Batram**^b, Josephine **Jacob**^c, Friedrich **Losler**^d, Oliver **Weidinger**^e, Danny **Wende**^f, Annika **Vivirito**^c, Nicole **Toepfner**^g, Martin **Seifert**^a, Oliver **Nagel**^c, Christina **König**^d, Roland **Jucknewitz**^e, Jakob Peter **Armann**^g, Reinhard **Berner**^g, Marina Treskova-**Schwarzbach**^h, Dagmar **Hertle**^f, Stefan **Scholz**^h, Stefan **Sterne**^e, Pedro **Ballesteros**^f, Stefan **Baßler**ⁱ, Barbara **Bertele**^d, Uwe **Repschläger**^f, Nico **Richter**^j, Cordula **Riederer**^j, Franziska **Sobik**^j, Anja **Schramm**^e, Claudia **Schulte**^f, Lothar **Wieler**^h, Jochen **Walker**^c, Christa **Scheidt-Nave**^h, Jochen **Schmitt**^a

^aZentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und Medizinische Fakultät der TU Dresden

^bVandage GmbH und Fakultät für Wirtschaftswissenschaften, Universität Bielefeld

^cInGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

^dTechniker Krankenkasse, Hamburg

^eAOK Bayern - Die Gesundheitskasse, Regensburg

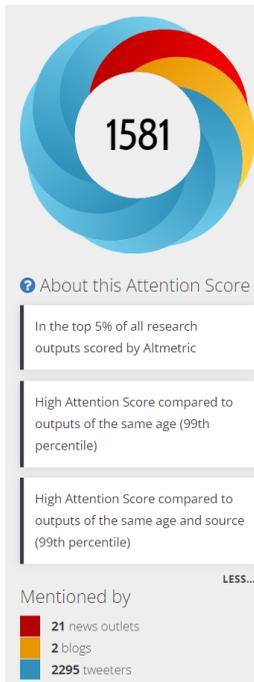
^fBARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (bifg), Berlin

^gKlinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden

^hRobert Koch-Institut, Berlin

ⁱAOK PLUS, Dresden

^jDAK-Gesundheit, Hamburg



■ Konsortium POINTED

- Initiativ formatiert zum Thema Impf-Priorisierung* („Studiendesign 1“)
- Teil eines Versorgungsforschungsprojekts im Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON)
- AOK Bayern, AOK PLUS, Barmer, BKK, DAK, TK (ca. 38 Mio. Versicherte)

■ Fragestellungen

- Weisen Personen mit gesicherter SARS-Cov-2-Infektion **längerfristig** eine höhere Anzahl **neu dokumentierter** ärztlicher Diagnosen auf als Personen ohne SARS-Cov-2-Infektion?
- Inwieweit unterscheiden sich **Kinder/Jugendliche** und **Erwachsene** hinsichtlich längerfristiger gesundheitlicher Folgen von SARS-Cov-2-Infektionen?

* Post-COVID-19 Monitoring in Routine Health Insurance Data (POINTED); Rößler et al. Epid Bull 2021; 19:3-12

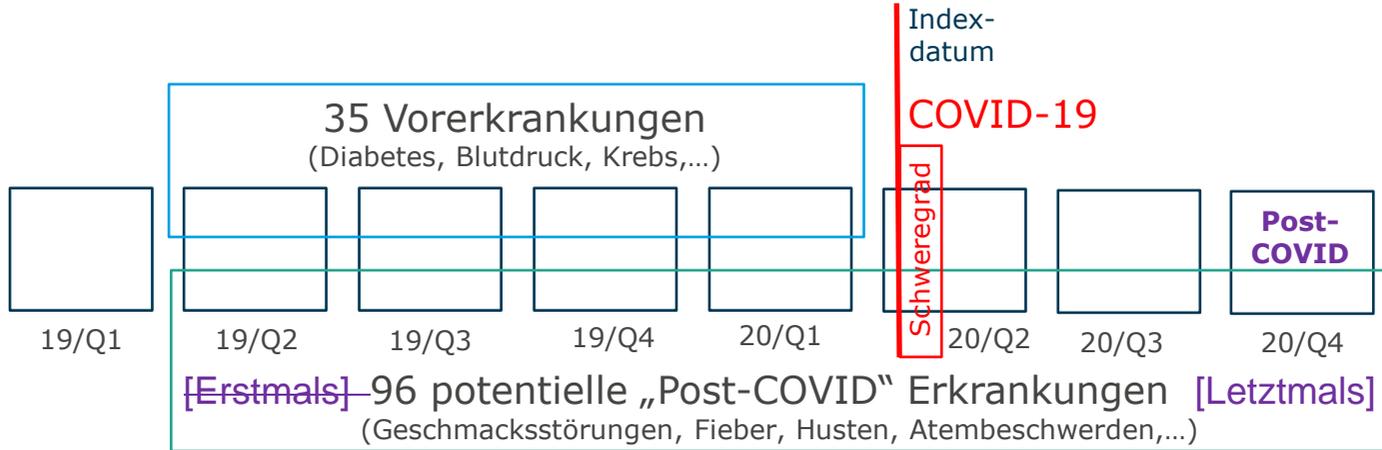
- **Gesundheitliche Endpunkte** (Literatur/klinische Expertise)
 - 96 Symptomen und Erkrankungen (ICD-10-GM), Zusammenfassungen:
 - 30 Post-COVID-assoziierte Diagnosegruppen
 - 13 Organ-/Symptombezogene Diagnosekomplexe
 - 3 aggregierte Diagnose-Kategorien

- **Statistische Analyse**
 - Analyse Individualdaten durch Krankenkassen, Koordination der Auswertung und gepoolte Analyse aggregierter Daten durch ZEGV mittels Poisson Regression
 - Getrennte Analysen für Erwachsene, Kinder u. Jugendliche (0-17 J.)
 - Neuerkrankungsraten (Inzidenzraten, IR) bezogen auf 1000 Personen-Jahre in COVID-19-Kohorten und Kontroll-Kohorten
 - **Incidence-Rate-Ratio (IRR)**: Beschreibt Verhältnis der Inzidenzraten von Personen in COVID-19-Kohorte relativ zu Personen in Kontrollkohorte

Studiendesign (2): Post COVID-19 Analyse

Skizze für „Corona“-Fall im 2. Quartal 2020

„Fall“:



Kontrollgruppe: Zuordnung von je fünf Nicht-Erkrankten (Exaktes Matching nach Alter und Geschlecht, Vorerkrankungen via Propensity Score)

Durchführung im 3.Quartal 2021 (Ambulante Daten 2021 noch nicht verfügbar)

Table 3: 10 post COVID-19 outcomes in adults with highest IRRs and incidence of at least 1/100 person-years in the COVID-19 cohort

Rank	Name	IRR	95%-CI	IR COVID-19	IR Control
1	Dysgeusia	6.69**	[5.88-7.60]	12.42	1.86
2	Fever	3.33**	[3.01-3.68]	11.53	3.46
3	Dyspnea	2.88**	[2.74-3.02]	43.91	15.27
4	Cough	2.80**	[2.64-2.97]	29.95	10.71
5	Respiratory insufficiency	2.47**	[2.28-2.69]	13.76	5.56
6	Throat/chest pain	2.20**	[2.09-2.31]	34.57	15.74
7	Hair loss	2.02**	[1.88-2.18]	13.96	6.90
8	Malaise/fatigue/exhaustion	1.97**	[1.89-2.06]	42.91	21.74
9	Dysphagia	1.95**	[1.78-2.12]	10.55	5.42
10	Headache	1.74**	[1.67-1.82]	40.48	23.24

Note: Significance levels: *=5%, **=1%

Source: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.21.21265133v1>

Table 2: 10 post COVID-19 outcomes in children/adolescents with highest IRRs and incidence of at least 1/100 person-years in the COVID-19 cohort

Rank	Name	IRR	95%-CI	IR COVID-19	IR Control
1	Malaise/fatigue/exhaustion	2.28**	[1.71-3.06]	12.58	5.51
2	Cough	1.74**	[1.48-2.04]	36.56	21.06
3	Throat/chest pain	1.72**	[1.39-2.12]	20.01	11.66
4	Adjustment disorder	1.71**	[1.42-2.06]	26.37	15.40
5	Somatization disorder	1.62**	[1.30-2.02]	17.90	11.06
6	Headache	1.58**	[1.35-1.84]	36.67	23.24
7	Fever	1.56**	[1.30-1.87]	27.84	17.84
8	Anxiety disorder	1.54**	[1.23-1.92]	16.70	10.87
9	Abdominal pain	1.45**	[1.27-1.64]	53.94	37.31
10	Depression	1.45**	[1.12-1.87]	12.05	8.32

Note: Significance levels: *=5%, **=1%

Source: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.21.21265133v1>

- Signifikant höhere Inzidenzraten bei infizierten im Vergleich zu nicht infizierten Personen für die meisten betrachteten Diagnosegruppen
- Relative Unterschiede bei Kindern und Jugendlichen **ebenso deutlich** wie bei Erwachsenen; absolute Häufigkeiten liegen bei Kindern und Jugendlichen niedriger als bei Erwachsenen
- Beobachtungsstudie (keine kontrolliert randomisierte Studie)
- Beschränkung auf COVID-19 Infektionen im 1. Halbjahr 2020 („Wildtyp“)
- Mögliche Untererfassung (nur dokumentierte Infektionen)
- Mögliche Verzerrung: Selektionsbias, Detection Bias, Vergütungsanreize
- Aber Beobachtungen konsistent zur Literatur, erste größere Sekundärdatenanalyse bei Kindern und Jugendlichen

1. Organisation dezentraler Datenanalysen in POINTED
2. Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe
3. Post COVID-19 bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit! Fragen?

Anhang: Studienverbreitung auf Twitter durch @Karl_Lauterbach

Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19

Martin Roessler, Falko Tesch, Manuel Batram, Josephine Jacob, Friedrich Loser, Oliver Weidinger, Danny Wende, Anika Vivrica, Nicole Together, Martin Seifert, Oliver Nagy, Christina König, Roland Jachertz, Jakob Peter Armann, Robert Berne, Maria Trede, Schwarzbach, Dagmar Herntle, Stefan Scholz, Stefan Stern, Pedro Balasteros, Stefan Baller, Barbara Berente, Uwe Hopfstätiger, Nico Richter, Cordula Riedner, Franziska Sobik, Anja Schramm, Claudia Schulte, Ludhar* Weller, Jochen Walker, Christa Scheidt-Nave, Jochen Schmitt
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.21.21265133>

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.

Abstract Full Text Info/History Metrics Preview PDF

Abstract

Background Long-term health sequelae of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) are a major public health concern. However, evidence on post-acute COVID-19 syndrome (post COVID-19) is still limited, particularly for children and adolescents. Utilizing comprehensive healthcare data from more than 45 percent of the German population from January 2019 through December 2020, we investigated post COVID-19 in children/adolescents and adults.

Methods From a total of 38 million individuals, we identified all patients with laboratory confirmed diagnosis of COVID-19 through June 30, 2020. A control cohort was assigned using 1:5 exact matching on age, sex, and propensity score matching on prevalent medical conditions. COVID-19 and control cohorts were followed for incident morbidity outcomes documented at least three months after the date of COVID-19 diagnosis, which was used as the index date for both groups. Overall, 96 pre-defined outcomes were aggregated into 13 diagnosis/symptom complexes and three domains (physical health, mental health; physical/mental overlap domain). We used Poisson regression to estimate incidence rate ratios (IRRs) with 95%-confidence intervals (95%CI).

Results The study population included 157,134 individuals (11,950 children/adolescents and 145,184 adults) with confirmed COVID-19. COVID-19 and control cohort were well-balanced regarding covariates. For all health outcomes combined, incidence rates (IRs) in the COVID-19 cohort were significantly higher than those in the control cohort in both children/adolescents (IRR=1.30, 95%CI=[1.25-1.35], IR COVID-19=436.91, IR Control=335.98) and adults (IRR=1.33, 95%CI=[1.31-1.34], IR COVID-19=615.82, IR Control=464.15). The relative magnitude of increased documented morbidity was similar for the physical, mental, and physical/mental overlap domain. In the COVID-19 cohort, incidence rates were significantly higher in all 13 diagnosis/symptom complexes in adults and in ten diagnosis/symptom complexes in children/adolescents. IRR estimates were similar for the groups 0-11 and 12-17. Incidence rates in children/adolescents were consistently lower than those in adults. Among the specific outcomes with the highest IRR and an incidence rate of at least 1/100 person-years in the COVID-19 cohort in children and adolescents were malaise/fatigue/exhaustion (IRR=2.28, 95%CI=[1.71-3.06], IR COVID-19=12.58, IR Control=5.51), cough (IRR=1.74, 95%CI=[1.48-2.04], IR COVID-19=19.56, IR Control=21.06), and throat/chest pain (IRR=1.72, 95%CI=[1.39-2.12], IR COVID-19=20.01, IR Control=11.66). In adults, these included dyspnea (IRR=6.69, 95%CI=[5.88-7.60], IR COVID-19=12.42, IR Control=1.86), fever (IRR=3.33, 95%CI=[3.01-3.68], IR COVID-19=11.53, IR Control=3.46), and dyspnea (IRR=2.88, 95%CI=[2.74-3.02], IR COVID-19=43.91, IR Control=15.27).

Conclusions This large, matched cohort study indicates substantial new-onset post COVID-19 morbidity in pediatric and adult populations based on routine health care documentation. Further investigation is required to assess the persistence and long-term health impact of post COVID-19 conditions, especially in children and adolescents.



Karl Lauterbach @Karl_Lauterbach · 22. Okt.

Die Studie erscheint in der nächsten Woche als preprint. Poste ich. Hier die Zusammenfassung.



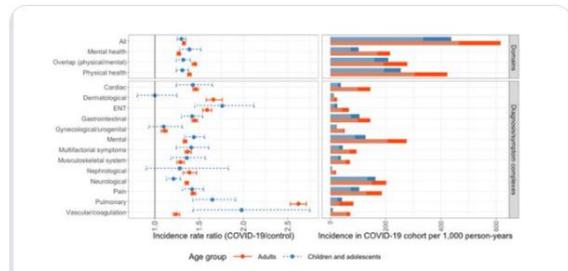
48 151 1.104

Diesen Thread anzeigen



Karl Lauterbach @Karl_Lauterbach · 22. Okt.

Diese grosse Studie der Uni Dresden in Kooperation mit RKI und Krankenkassen zeigt, dass Kinder so viel #LongCovid in Deutschland erlitten wie Erwachsene. Der Satz: Kinder werden bei Covid nicht ernsthaft krank, entspricht nicht den Studien preprint_post_covid_2021-10-20.pdf



Karl Lauterbach @Karl_Lauterbach · 24. Okt.

Das ist die Studie der Uni Dresden, Mitwirkung RKI, die zeigt, dass auch vergleichbar viele Kinder an #LongCovid erkranken. Die Daten sprechen für die Impfung von Kindern und gegen eine Durchseuchung



238 539 2.160



Karl Lauterbach @Karl_Lauterbach · 3. Nov.

Es ist sehr zu begrüßen, dass in den US BionTech Zulassung für Kinder 5-11 Lj bekam. Die Vorteile der Impfung vor der Durchseuchung sind klar. Insbesondere das #LongCovid Risiko. Hoffentlich reagieren EMA und Stiko schnell.



spiegel.de
Corona: Bisher größte Studie belegt Post-Covid-Syndrom bei Kindern ...
Bisher war unklar, ob, und wenn ja, wie stark Kinder von Post Covid betroffen sind. Eine groß angelegte Studie zeigt: Auch sie können nac...

747 348 2.578