

Tudományos Diákköri Dolgozat

Minőségi indexek szerepe a vesecsere
algoritmus javításában

Kerek Napsugár

Budapesti Corvinus Egyetem

gazdaság- és pénzügymatematikai elemzés szak

Témavezető

Dr. Biró Péter, egyetemi docens

Budapest, 2024.04.17

Tartalom

Absztrakt.....	1
1. Bevezetés	2
1.2 A vesecseré algoritmus fejlesztései.....	4
1.3 A szakdolgozat helye a szakirodalomban	6
2. A vesecserék orvosi háttere	7
2.1 ABO kompatibilitás	7
2.2 HLA kompatibilitás	8
2.3 A vesetranszplantáció minősége	9
3. Minőségi indexek.....	10
3.1 A minőségi indexek szerepe	10
3.2 Az LKDPI minőségi index.....	11
4. Az ENCKEP szimulátor működése és bővítése.....	13
4.1 Adatok generálása.....	14
4.2 Szimulátor modul.....	15
4.3 Az optimalizáló modul bővítése	17
4.4 Statisztikai jellemzők gyűjtése.....	20
5. A futtatások.....	21
5.1 Spanyolország optimalizációs kritériumai	21
5.2 A spanyol hierarchikus kritériumok kiegészítése új kritériummal	21
5.3 Súlyozott célfüggvények.....	25
6. Konklúzió.....	28
6.1 A spanyol hierarchikus kritériumok bővítésének tapasztalatai.....	28
6.2 A súlyozott kritériumrendszer tapasztalatai	29
6.3 További kutatási lehetőségek	30
Ábrajegyzék	31
Táblajegyzék	31
Források	32
Függelék.....	34

Absztrakt

A közgazdaságtan legizgalmasabb piacai azok a piacok, amik a pénz által nem vezérelhetők. Ezeken a piacokon nem döntheti el a vásárló, hogy mit vásárol meg az adott áron, ugyanis nem csak mi választunk, hanem minket is választaniuk kell ahhoz, hogy a csere létrejöjjön. Ilyen párosítási piac a munkaerőpiac, a felvételi rendszerek, illetve az általam vizsgált vesecsere piac.

A vesecsereprogramok olyan végstádiumú vesebetegségben szenvedőknek segítenek, akiknek van lehetséges donorja (például a házastársa vagy rokona), de az sajnos immunológiailag inkompatibilis vele, így a transzplantációt nem lehet köztük elvégezni. A betegek a donorjaikkal regisztrálnak az országuk vesecsereprogramjába, ahol az algoritmus optimális kettes vagy ennél nagyobb csereköröket hoz létre, ahol a betegek elcserélhetik inkompatibilis párjukat, hogy a körben mindannyian kompatibilis donorhoz jussanak.

A létrejött vesecserék minőségét különböző tényezők határozzák meg: elsősorban a vércsoport-egyezés, HLA-típus, de a kor, nem és a BMI index is meghatározhatja az új vese élettartamát. Az új vesék élettartama általában 10-15 év, így a betegek többségének második transzplantációra is szüksége van, ekkor azonban kisebb eséllyel találnak megfelelő donort, az első transzplantáció során kialakult antitestek miatt.

Az optimalizáció során legtöbbször a transzplantációk számának maximalizálása a cél, a létrehozható körök nagyságának korlátozásával. A transzplantációk magas száma azonban nem garantálja, hogy a legjobb megoldást kaptuk, hiszen az új vesék várható élettartama, a cserék minősége hatalmas jelentőséggel bír. A szakdolgozatomban a Spanyolországban használt kritériumrendszert bővítettem egy minőségi indexet optimalizáló kritériummal, és a kapott eredményeket elemzem a betegek és az egészségügyi rendszer számára legfontosabb szempontok szerint.

1.Bevezetés

A közgazdaságtan legizgalmasabb piacai azok a piacok, amik a pénz által nem vezérelhetőek. Ezeken a piacokon nem döntheti el a vásárló, hogy mit vásárol meg az adott áron, még akkor sem, ha anyagilag megengedheti magának (Biró, 2015). A párosítási piacok fő sajátossága, hogy nem csak mi választunk, hanem minket is ki kell választani ahhoz, hogy a csere létrejöjjön. Ilyen párosítási piac a munkaerőpiac, a felvételi rendszerek, illetve az általam vizsgált vesezsere piac, de párosítási elméletekre épül ezeken kívül a házassági piac is. A párosítási piacok jelen vannak tehát életünk minden területén.

A végstádiumú vesebetegség egyike a tíz legtöbb halált okozó betegségnek. Egyetlen hosszútávú megoldása a vese transzplantációja, azonban a vesezsere piacokon jogi- és etikai korlátok miatt természetesen nem lehet pénzkifizetéseket használni a kereslet és kínálat egyensúlyának eléréséhez, ez a piac tehát egyike azoknak, amiket nem lehet pénz által vezérelt piacként működtetni. Roth három fő okot lát, ami miatt nem lehet a vesét megvásárolni. Míg vesét ajándékozni egy hozzátartozónak jó, ugyanezt pénzért csinálni morálisan megkérdőjelezhető, hiszen tárgyasítja az emberi testet. Másrészt a vesék pénzért vétele azt jelentené, hogy szegény, esetleg eladósodott emberek a fennmaradásuk egyetlen lehetőségeként tekintenének a veséjük eladására, amivel megszűnne az önkéntesség, hiszen az adósságaik által kényszerítve hoznák meg ezt a döntést. Ugyanakkor a pénz behozatala a vesezsere piacokra azzal járhat, hogy olyan megállapodásokat is köthetnek, amiknek az etikussága megkérdőjelezhető, például az adósokat kényszeríthetik veséjük eladására egy csődeljárás során (Roth, 2007).

Nem véletlen tehát, hogy a vesék adás-vételét Irán kivételével minden országban törvény tiltja, így egy betegnek (az algoritmus létrehozása előtt) mindössze két lehetősége maradt az anyagi helyzetétől függetlenül: talál egy rokont vagy barátot, aki kompatibilis vele és hajlandó felajánlani számára az egyik veséjét vagy vár egy halott donortól kapott transzplantációra. A várólista azonban hosszú, még a fejlett országokban is. Az Egyesült Államokban 100.000-nél is több beteg várakozik a listán(Druzin et al., 2024). A halott donorok száma pedig meg sem közelíti a vesebetegek számát. Az Egyesült Államokban 8-10 év a várakozási idő a halott donorra, ezért minden évben 5000 beteg hal meg még a transzplantáció előtt, míg 4000 beteg állapota annyit romlik, hogy már nem lesznek alkalmasak a műtetre (Haeringer, 2017).

A végstádiumú vesebetegségek kezelhetők dialízissel, de a kezelés alacsony életminőséget okoz és csak alacsony várható élettartamot tud garantálni (Druzsín et al., 2024). A dialízisre járó betegek gyakran fáradtak és gyengének érzik magukat, míg a dialízis kezelés hetente több alkalommal is órákba kerül, így a kezelés időben és helyben is megköti a betegek lehetőségeit az életben. Az egészségügynek ugyanakkor komoly költségeket jelentenek ezek a dialízis kezeléseik.

A vesebetegek életének meghosszabbítását és megmentését az orvostudomány fejlődése tette lehetővé. Az első sikeres élődonoros vese transzplantációt még 1954-ben végezték el. Az elvégzett műtétet azt tette lehetővé, hogy a Herrick testvérek egypetéjű ikrek voltak (Kim et al., 2019). Az új vese élettartama 9 év volt, ami hatalmas orvosi eredménynek számított. Bár ekkor a vesecsere algoritmus még fel sem merült, a sikeres élődonoros vesetranszplantáció egy új lehetőséget adott a halott donorokat gyűjtő várólistákon túl, ami a vesecsere algoritmus működésének is alapja lett.

A vesecsere programok tudományos elemzése és az első amerikai program létrehozása Alvin Roth, Sönmez és Ünver nevéhez fűződik. A párosítási piacok tervezések vizsgálásáért és gyakorlati alkalmazásáért Alvin Roth 2012-ben közgazdasági Nobel-díjat kapott (The Nobel Prize, 2015). A vesecsere programokat (KEPs¹) azért hozták létre, hogy lehetővé tegyék az inkompatibilis donorral rendelkező betegek számára a donorok elcserélését, és ezáltal az élődonoros transzplantációt. A világon több országban is létrehoztak ilyen vesecsere programokat, Európában például nagyon fejlett rendszert építettek már ki az Egyesült Királyságban, Hollandiában és Spanyolországban.

A vesecsere program egyike azoknak a kevés egészségügyi reformoknak, ami hármas nyereséget okoz: jobb ellátást és alacsonyabb költséget biztosít könnyebb hozzáférés mellett (Roth, 2018). Működésének alapját a virtuális kompatibilitás tesztelése adja, ahol elsőként a vércsoport- és HLA-kompatibilitást tesztelik. Ha kiválasztották a cserekörökben lévő tervezett transzplantációkat, akkor a kompatibilitást HLA-laboratóriumokban valós vérmintákon is ellenőrzik, ha a kompatibilitás a valóságban mégsem működik, a program újra optimalizálja a párokat még a transzplantációk megkezdése előtt.

¹ Az angol elnevezés (Kidney Exchange Programs) rövidítése

1.2 A vesecsere algoritmus fejlesztései

A vesecsere programokban bőven van még lehetőség, a Nobel-díjas közgazdász, Roth is úgy gondolja, hogy nagyon fontos feladat hárul minden kutatóra, aki ezzel a különleges piaccal foglalkozik (Roth, 2018). A cikkének megjelenése óta számos továbbfejlesztése született a programnak. Elindultak nemzetközi csereprogramok, ahol a nehezen párosítható beteg-donor pároknak nem csak országosan keresnek lehetőséget, hanem egy nemzetközi együttműködéssel is.

Az orvostudomány fejlődésével lehetővé vált, hogy AB0 inkompatibilis párok között is elvégezhessek a transzplantációt. Immunszuppresszív gyógyszerekkel meg lehet akadályozni a vese kilökődését, amikor inkompatibilis párok között végeznek transzplantációt. Mivel az ehhez szükséges orvosi beavatkozás költséges ahelyett, hogy minden beteg-donor páron elvégeznék a gyógyszeres kezelést, a vesecsere programba vették bele ezt a lehetőséget: a vércsoport-kompatibilitástól eltekintenek és a szükséges immunkezelések számának minimalizálása a cél (Heo et al., 2021). Ilyen programot használnak jelenleg Belgiumban a transzplantációk maximalizálásáért, az egészségügyi kiadások minimalizálása mellett (Druzin et al., 2024).

A körök megszakadásának elég magas kockázata lehet: azon túl, hogy bármelyik beteg állapota romolhat annyit, hogy mégis alkalmatlan lesz a transzplantáció elvégzésére, a donorok kiszállásának is fennáll a lehetősége. Például, ha az egyik donorról kiderül olyan betegség, ami ideiglenesen vagy hosszabb távon alkalmatlanná teszi a transzplantáció elvégzésére, a kör szinte biztosan megszakad. Bizonyos országok (pl. Hollandia) azonban a transzplantációk számának növeléséért, és ezzel a lehető legtöbb ember életének megmentéséért hajlandóak nagyobb transzplantációs körök elvégzésére is. Ez lehetőséget ad azoknak a betegeknek, akiknek nehéz donort találni. Ugyanakkor az összes műtét elvégzésére kevés idő van, így fejlett egészségügyi rendszerre, több orvosra van szükség hozzá, illetve fennáll a valós inkompatibilitás miatt is a kör megszakadásának lehetősége. Utóbbit könnyebben ki tudják szűrni azok az országok, ahol a betegek mintái egy központban vannak tárolva, mert a virtuális kompatibilitás segítségével létrehozott cserék valós egyezőségét könnyebb ellenőrizni. Lassíthatja a folyamatot és csökkentheti az újabb futtatások számát, ha a betegek és donorok mintáit szállítani kell. Az esetleg meghíúsuló párosítások vagy körök legjobb javításával is foglalkoznak kutatások (Mátyási and Biró, 2023).

A vesecsere program fő problémája pont a párosítási piacok fő jellemzője: „a vágyak kettős egybeesése”, azaz nem elég, hogy a te donorod kompatibilis velem, arra is szükség van, hogy az én donorom megfeleljen neked (Jevons, 1885). Ennek a problémának a megoldása lehet a vesék eladásának engedélyezése, de létezik a megoldására egy új párosítási algoritmus is. Az egyoldalú vesecsere (unpaired kidney exchange) alapötlete, hogy egy olyan rendszert kell létrehozni, ahol miután egy j beteg odaadta donorját egy i betegnek (függetlenül attól, hogy i donorja kompatibilis-e j-vel) a rendszer emlékezni fog arra, hogy a j betegnek megvan a joga, hogy vesét kapjon egy másik donortól, míg i donorjának veséjét is odaadhatják egy harmadik betegnek (Akbarpour et al., 2019). Ez az algoritmus felvet problémákat, hiszen a vesecserék nem egy időben történnek, így több jövőbeni transzplantáció is megghiúsulhat, míg sok beteg már „elvesztette” donorját, anélkül, hogy vesét kapott volna cserébe. A program eredményei ugyanakkor lenyűgözőek: párosítást talál a betegek 57%-ának, átlagosan 424 nap várakozási idővel, míg a jelenleg működő algoritmus ugyanerre az adathalmazra a betegek 31%-ának talált donort és az átlagos várakozási idő 675 nap volt (Akbarpour et al., 2019).

Újabban felmerül a kompatibilis párok részvételének jelentősége is (Basu et al., 2020). A vesecsere programok létrejötte alapvetően nem a kompatibilis donorokat akarta segíteni, hiszen ők elvégezhetnék a transzplantációt a program segítségével nélkül is. Pont ezért azok a betegek, akiknek a donorjuk kompatibilis nem is regisztrálnak ezekre a programokra, hanem elvégeztetik a transzplantációt megspórolva az esetleges hosszú várakozási időt és kizárva azt a lehetőséget, hogy a beteg a donorjától rosszabb minőségű donort kap a programban. A program azonban sokat nyerhet ezeknek a pároknak a részvételével: egy 0-s vércsoportú donor például sok kör létrehozásában lehet kulcsfontosságú.

A program létrehozásakor nem volt jelentősége a betegek kapott veséinek minőségének, hiszen ezek a betegek nem rendelkeztek a transzplantációhoz alkalmas donorral, így a semminél természetesen minden kompatibilis vese jobb volt számukra. Ugyanakkor a kompatibilis párok számára nem felel meg bármelyik párosítás: ha a kompatibilitása jobb a saját donorjával, akár meg is hiúsíthat létrejött köreket, mert a program által ajánlott lehetőség helyett a saját donorját választja. Ha tehát azt szeretnénk, hogy a kompatibilis párok is részt vegyenek a programban olyat kell ajánlanunk nekik, ami kompenzálja a várakozási idejüket és garantálja, hogy a kapott vese várható élettartama hosszabb, mint a saját donorjáé lett volna.

1.3 A szakdolgozatom helye a szakirodalomban

Mint láthattuk a programot a kutatók számos ötlettel fejlesztik folyamatosan. A továbbfejlesztések többségének célja, hogy az elvégzett transzplantációk számát növeljék. A magas szám ugyanakkor nem minden. Egy új vese élettartama (főleg fiatal beteg esetén) nem esik egybe a beteg élettartamával. Egy második transzplantáció esélyeit azonban komolyan rontja, hogy a betegnél a transzplantáció során kialakulnak antitestek, amik nehezítik a megfelelő második donor találását a programban. Az elvégzett transzplantációk számának rövidtávú növelése helyett/mellett tehát érdemes lenne az új vese élettartamának, ezáltal a transzplantáció minőségének növelésére fektetni a hangsúlyt. Az új vese élettartamát sok tényező határozhatja meg: a kompatibilitások és HLA-adatok mellett jelentősége van a kornak, a testtömegindexnek, sőt a donor dohányzási szokásainak is.

A szakdolgozatomban az ENCKEP (Európai vesecserereprogram) szimulátor fejlesztésével szeretném megvizsgálni, hogy a vesecserék minőségének célfüggvénybe helyezése hogyan módosítja az elvégzett transzplantációk számát, a cserék minőségét, az új vesék várható élettartamát. Mivel a vesecsere algoritmusnak eddig nem volt része a minőségi indexek kezelése, ezért a kutatásomhoz a szimulátor három részében kell módosításokat elvégezni: az adatok generálásakor, a célfüggvény meghatározáskor és az eredmények kiírásakor.

A kutatásom során több hipotézist szeretnék vizsgálni. Előzetes véleményem szerint a minőségi index beépítése a célfüggvénybe növeli a cserék minőségét és a betegek várható élettartamát, ugyanakkor növeli az átlagos várakozási időt és csökkenti az elvégzett transzplantációk számát. Jelentősége lehet annak, hogy a minőségi indexet a célfüggvényben mennyire jelentős szempontként használom. Nagyobb visszaesés tapasztalható majd a transzplantációk számában, ha az index a legfontosabb optimalizálási kritériuma lesz a célfüggvénynek, de nem mutat majd jelentős javulást a transzplantációk minőségében, ha csak a célfüggvény egyik utolsó pontjaként használom. Azzal a céllal, hogy látványos legyen a különböző célfüggvények közötti különbség több modellt fogok használni ugyanarra az adathalmazra és ezek eredményeit fogom összehasonlítani.

2. A vesecserék orvosi háttere

Az emberi test minden testbe jutott vagy juttatott anyagot felismer és védekezik ellene. Ez a káros behatolások ellen (pl. vírusok, baktériumok) természetesen nagyon hasznos, azonban nem tudja megkülönböztetni ezeket a káros anyagokat az életet mentő transzplantációtól, ezért a szervezet védekezőmechanizmusa igyekszik az idegen szervet kivetni magából. (Takács, 1985)

Alapvetően minden élőlény, ahogy az emberi szervezet is egyfajta „kód” alapján építi fel a sejtjeinek fehérjéit. Ezek szerkezete, ahogy például az ujjlenyomat is, egyedi és az adott élőlényre jellemző. A fehérjék antigén tulajdonságúak, ami azt jelenti, hogy egy idegen testbe jutásukkor ellenanyagok (antitestek) termelését indítják meg (Takács, 1985). Ebből két fontos dolog következik: egyrészt a szervátültetések esetében akkor várható siker, ha a donor és a beteg ún. transzplantációs antigénszerkezete azonos vagy legalábbis nagyon hasonló, illetve minden olyan transzplantáció, ahol ez nem egyezik meg tökéletesen a beteg szervezetében antitestek termelését fogja okozni, ami nem feltétlenül okozza a vese azonnali kilökődését, azonban megnehezítheti/ellehetetlenítheti egy következő transzplantáció lehetőségét. Jóval nehezebb ugyanis olyan donort találni, akivel a beteg eredeti antigénszerkezetén túl az újonnan kialakult antitestek is összhangban lehetnek.

A betegek és donorok párosításánál tehát elsősorban a vércsoport (ABO) kompatibilitást, illetve a HLA-kompatibilitást kell szem előtt tartani, hiszen a kilökődés megelőzése az elsődleges. A orvostudomány fejlődése ugyan lehetővé teszi mára a vércsoport inkompatibilis transzplantációk elvégzését is (Heo et al., 2021), illetve olyan műtéteket is elvégeznek, ahol nem áll fenn a HLA-kompatibilitás, azonban a magas költségek és kockázatok elkerüléséért minden programban igyekeznek a leginkább hasonló HLA-antigénszerkezetű párokat megtalálni.

2.1 ABO kompatibilitás

A beteg és donor ABO inkompatibilis (vércsoport inkompatibilis), ha a donor vére tartalmaz olyan antigént (az A vagy B antigént), amellyel a beteg nem rendelkezik (Ashlagi and Roth, 2021). Az 1. táblázat a ABO kompatibilitásokat tartalmazza. A vércsoportok alapján vannak könnyebben és nehezebben párosítható betegek, hiszen a táblázat alapján is látszik, hogy nem minden vércsoportra egyformák a lehetőségek.

Az AB vércsoportú beteg a legkönnyebben párosítható, a 0-s vércsoportú a legnehezebben. Donorként ennek pont az ellentétje igaz: az AB vércsoportú csak az AB vércsoportú beteghez megfelelő, míg a 0-s donor a legjobb, hiszen minden vércsoportú beteggel kompatibilis.

A négy vércsoport eloszlása nem egyenletes a népességben, sőt az országok között is lehet különbségeket találni. Általánosságban elmondható, hogy a legmagasabb valószínűsége az A és 0 vércsoportoknak van, míg a B és AB vércsoportok aránylag ritkábbak.

		Beteg			
		0	A	B	AB
Donor	0	✓	✓	✓	✓
	A	✗	✓	✗	✓
	B	✗	✗	✓	✓
	AB	✗	✗	✗	✓

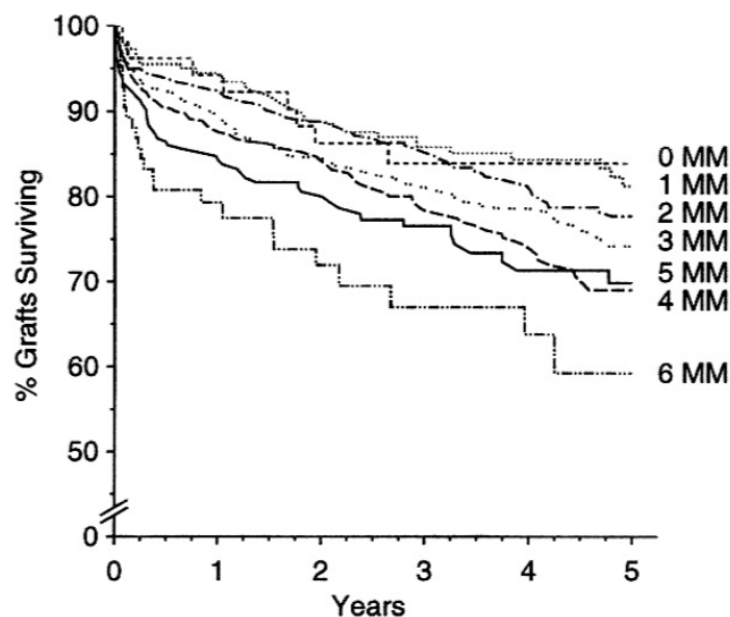
1. táblázat: ABO kompatibilitás

A 0-s vércsoportú donorok részvételének a vesezsere programokban tehát hatalmas jelentősége van. Sok nehezen párosítható beteg számára adna lehetőséget a részvételük, ennek ellenére a programban aránylag ritkábban vesznek részt, hiszen minden vércsoportú beteggel, így a saját (esetleg nem 0-s vércsoportú) beteg-párjával is kompatibilis, a transzplantációt tehát a programon kívül elvégzik és nem is regisztrálnak rá.

2.2 HLA kompatibilitás

A HLA kompatibilitás (antigén kompatibilitás) hasonlít a ABO kompatibilitáshoz annyiban, hogy akkor lesz HLA kompatibilis egy beteg a donorral, ha nem rendelkezik semmilyen antitesttel sem a donor HLA típusaira. Ezen túl azonban figyelni kell arra is, hogy ha az antigénszerkezetük nem felel meg tökéletesen (ami csak ikertestvérek esetén fordulhat elő), akkor a beteg immunrendszere reagál az idegen antigénekre és antitestet termel ellenük, ez azonban a vese kilökődését okozhatja. A beültetett vese kilökődésének megelőzéséhez a betegnek folyamatosan immunszuppresszív gyógyszereket kell szednie, ami csökkenti az immunrendszer védekezőképességét, így a betegek sokkal könnyebben kapnak el betegségeket. Az immunrendszer gyengítésének mértéke függ a kompatibilitástól, így a vese kilökődésének kockázatán túl az általános egészségügyi állapot miatt is jelentősége van a HLA kompatibilitásnak.

A számos antigén közül az A, B és DR antigént tartják a legfontosabbnak. Az 1. ábrán látható, hogy a HLA egyezések, illetve azok hiánya milyen hatással van a transzplantált vese túlélési valószínűségére. Minden antigén (A, B és DR) esetén az eltérések (mismatch-ek) száma 0,1 vagy 2 kettő lehet. Ha a beteg minden HLA antigén eleme megegyezik a donoréval, akkor az eltérések száma 0, ha a donornak van olyan antigéneleme, ami a betegnek nincs akkor ezek számától függően az eltérések száma 1 vagy 2. Az A, B és DR antigének esetén összeszámolhatjuk ezeket az eltéréseket, a legjobb esetben ezek száma 0, ekkor az antigénszerkezet a három megfigyelt antigén esetében megegyezik, míg a legrosszabb esetben egyetlen közös elem sincs, ennek az eltérések száma 6. A legjobb és a legrosszabb eset között látványos a különbség az 1. ábra alapján, sőt a köztes esetekben is. 6 eltérés esetén 5 év után a vese túlélési valószínűsége 60% körül van, míg 0 eltérés mellett ez több, mint 25%-kal több: 85% feletti érték. A HLA-egyezések tehát hatalmas jelentőséggel bírnak a vesék kilökődési valószínűségében.



1. ábra: A transzplantált vese túlélési valószínűsége a HLA-DR, HLA-A és HLA-B egyezései alapján (Forrás: (Opelz, 1997))

2.3 A vesetranszplantáció minősége

A transzplantációk minőségét a vércsoport és HLA kompatibilitáson túl is sok tényező határozza meg. Az elvégzett transzplantációk adatainak elemzésével a kilökődés kockázatát vizsgálja. A legtöbb elemzés hasonló eredményre jutott: a donor életkora, testsúlya, dohányzási szokásai, egészségügyi adatai mind-mind fontos szempontok egy transzplantáció sikerességénél.

A HLA-típusok egyezése minden donortípusnál fontos, ahogy a vércsoport kompatibilitás is kisebb kockázatot okoz, mint az immunizációs beavatkozások. A donorok és betegek nemei is jelentőséggel bírnak: a férfi donor-férfi beteg esetében a legalacsonyabb a kilökődés kockázata, főleg a női donor-férfi beteg felálláshoz képest mutat jobb eredményeket: férfiként egy férfi donorral 5-13%-kal alacsonyabb a kockázata, mint egy női donorral. A donor és a beteg testsúlyát is figyelembe kell venni a vese várható minőségénél. A betegek elhízása 8-18%-kal, míg a donor elhízása 5-11%-kal magasabb kockázatot okoz. Kiemelten magas a kockázat akkor, ha a donor-beteg súlyarány kisebb, mint 0.75, ebben az esetben 9-12% százalékkal magasabb a kilökődés kockázata, mint egy olyan esetben, amikor közel azonos a beteg és a donor testsúlya. (Rees et al., 2017)

3. Minőségi indexek

3.1 A minőségi indexek szerepe

A minőségi indexeknek a vesecsere programokban a transzplantációk minőségének értékelése során van jelentősége. Amikor egy betegnek aközött kell választania, hogy megkap egy vele kompatibilis vesét vagy a várólistán várakozik tovább, ritkán kell a vese várható minősége alapján döntenie. Valószínűleg sokkal fontosabb számára az a várakozási idő, ami a transzplantáció megvalósulásig tart. Vannak azonban helyzetek, amikor a vesék minősége fontos része lehet egy beteg döntésének.

Ha azokat a transzplantációkat, amikben a donor és a beteg kompatibilis a vesecsere programon kívül elvégezzük, akkor sok beteg a programban nem jut 0-s vércsoportú donorhoz (akik mindenkivel kompatibilisek). Ezekben az esetekben motiválhatják a kompatibilis párokat, hogy vegyenek részt (legalább egy kisebb ideig) a programban, lehetőséget biztosítva a nehezen párosítható betegek számára. A motivációjuk kulcsa pedig lehet egy jobb minőségű vese. Ha a programban felajánlott donor rosszabb minőségű (a donor idősebb vagy a vese alacsonyabb kompatibilitást mutat), mint a saját donorja esetében, akkor a transzplantáció valószínűleg meg sem valósul.

A minőségi index tehát alkalmas két transzplantáció lehetőségének összehasonlítására. Alkalmas lehet tehát nem csak egy-egy beteg döntését meghatározni, de a kapott párok (statisztikai) kiértékelésén túl része lehet az optimális transzplantációs párok létrehozásában. Dönthet például a program úgy, hogy két hasonló optimum esetén a jobb minőséget garantálót választja. Sőt, lehet a minőség maximalizálása a program fő célja is.

3.2 Az LKDPI minőségi index

A második részben ismertetett elemzésekből látható, hogy a vesecserék minőségét számos ismert tényező határozhatja meg, az ABO és HLA kompatibilitáson kívül a testalkatok (azon belül is leginkább a donor-beteg súlyarány), a donorok általános egészségügyi adatai (eGFR, BMI, SBP), kora és dohányzási előéletén túl a beteg és donor nemei is számítanak.

Az LKDPI (Living Kidney Donor Profile Index) egy olyan kockázati mutató, ami betegek és donorok valós adatait használja arra, hogy a kilökődés valószínűségét megbecsülje (Shantier et al., 2020). Az LKDPI index egyike a számos vesetranszplantációk minőségének összehasonlításához alkalmas indexnek.

Az ok, amiért a választásom a kutatásom során erre az indexre esett, hogy az LKDPI index a legösszetettebb index, hiszen a megismert tényezők közül az összeset tartalmazza, ugyanakkor számítása nagyon könnyű, ha rendelkezésünkre állnak a szükséges adatok.

$$LKDPI = -11.30 + 1.85 * [(age - 50) \text{ if } age > 50] - 0.381 * eGFR + 1.17 * BMI (+ 22.34 \text{ if African-American}) (+ 14.33 \text{ if history of cigarette use}) + 0.44 * SBP (- 21.68 \text{ if donor and recipient both male}) (+ 27.30 \text{ if ABO incompatible}) (- 10.61 \text{ if unrelated}) + 8.57 * (\# \text{ HLA-B mismatches}) + 8.26 * (\# \text{ HLA-DR mismatches}) - 50.87 * [\min(D/RWR, 0.9)]$$

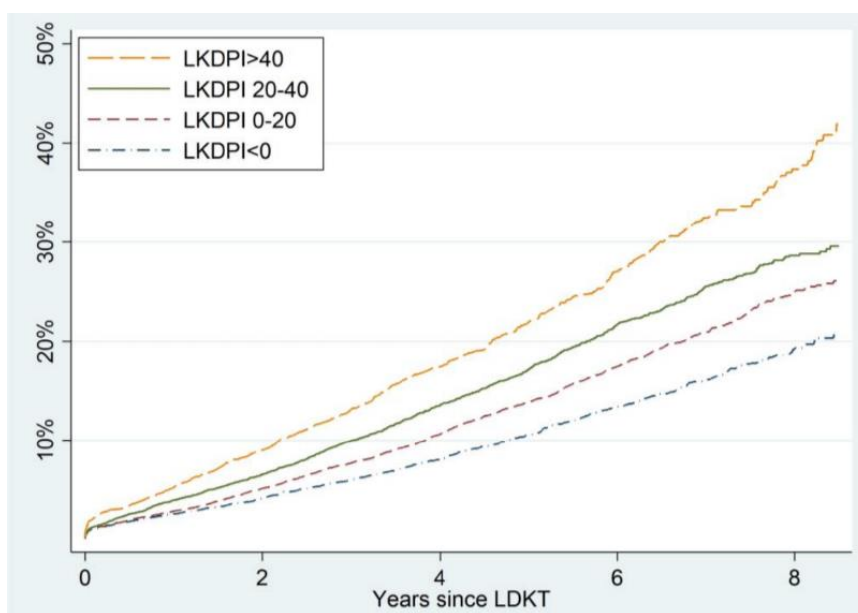
2. ábra: Az LKDPI index számítása (Forrás: (Massie et al., 2020))

Bár az LKDPI az Egyesült Államok adathalmazából származik az elemzés eredményeit más országok népességére is validálták, például a kanadai népességre (Shantier et al., 2020) és az európai népességre is (Staack et al., 2017), így bármelyik vesecsereprogramban használható.

Az LKDPI a halottdonoros transzplantációk adataiból indult ki és ezeket bővítette élődonoros transzplantációk esetére is. A várólistáról kapott halott donorok adatai alapján készült el az index beosztása is: a 0 érték a kapható legjobb halott donor, míg a 100 a legrosszabb. Az 50-es LKDPI érték a halott donorok listájának mediánját jelöli. Az élődonoros transzplantációkkal bővítés ezt a 0 és 100 közötti intervallumot átalakította: lehetőség van 0-nál kisebb, de 100-nál nagyobb LKDPI értékre is (Massie et al., 2020). Az eredményeink értékelésekor azonban felhasználhatjuk a halottdonoros transzplantációk eredményeit. Ha az elvégzett transzplantációnk értéke negatív szám, akkor a beteg biztosan jobb vesét kapott, mint a várólistán kapható összes halottdonoros vese. Hasonlóan értékelhetjük az 50-es és 100 feletti LKDPI indexeket is: előbbi esetében a halottdonoros listáról kapható vesék felénél jobb a kapott vese, míg 100-as érték mellett bármelyik a listáról kapott donor jobb lett volna a kapottnál.

Az LKDPI lehetővé teszi nem csak az élődonoros transzplantációk minőségének összehasonlítását, de a halott donortól és az élő donortól származó vesék minőségét is, sőt a halott donoros adatok összességéhez képest is kaphatunk képet a kapott vese minőségéről.

A 3. ábrán látható, hogy az LKDPI indexek értéke szorosan összefügg a vese kilökődésének kockázatával, így a kapott vese várható élettartamával. Negatív LKDPI értékek mellett a vese kilökődésének valószínűsége 8 év után mindössze fele (20%) a 40-nél nagyobb LKDPI értékű transzplantációk kilökődésének valószínűségének.

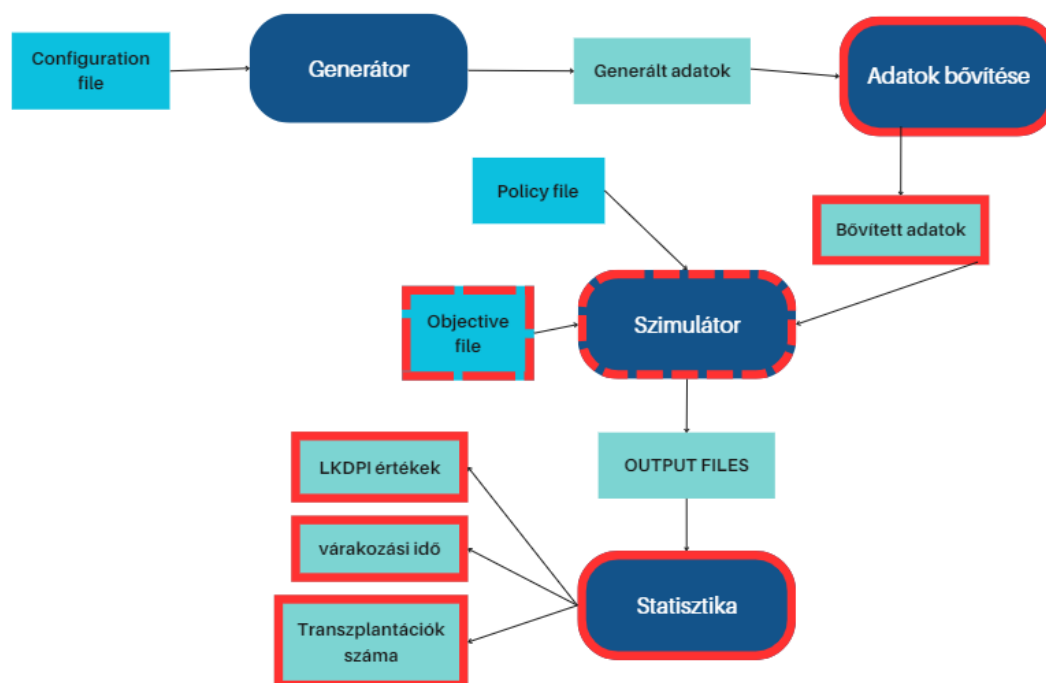


3. ábra A vese kilökődésének élődonoros transzplantációk esetén az LKDPI értékekkel (Forrás: (Massie et al., 2020))

Természetesen nagyon nehéz meghatározni egy olyan LKDPI értéket, ami elválasztja a „jó” és „rossz” veséket. Nagyban nehezíti ennek az értéknek a meghatározását, hogy míg egy könnyen párosítható (esetleg kompatibilis donorral rendelkező) beteg esetén akár a 20 körüli LKDPI index is magasnak, rossznak tűnhet, egy nehezen párosítható beteg valószínűleg a 40 feletti értékekkel is elégedett lenne. Ennek a meghatározása tehát nagyban függhet az adott ország statisztikai tulajdonságaitól, illetve a döntéshozók véleményétől is. Az elemzésem során a 70 feletti LKDPI indexeket szeretném csökkenteni (ezeket egységesen rossznak tartva), míg az 50 és 70 közötti indexeket elfogadhatónak, az ennél kisebbeket pedig jónak tartom.

4. Az ENCKEP szimulátor működése és bővítése

Az ENCKEP szimulátor számos funkcióval rendelkezik, amelyeknek csak egy részét fogom használni és bővíteni a futtatásaimhoz. A szimulátor alkalmas nagyméretű adathalmazok generálására, de valós adatokból is tud dolgozni. Én az eredmények összehasonlíthatósága miatt csak hasonló statisztikai jellemzőkkel rendelkező generált adathalmazokkal dolgozok, amiket a szimulátorba beépített Generátor modullal generálok. Az LKDPI index kiszámításához több olyan, elsősorban orvosi adatra van szükség, amit az ENCKEP szimulátor (mivel erre a korábbiakban nem volt szükség) nem tud generálni. Ezeket a szükséges adatokat az Adatok bővítése modullal fogom létrehozni és az adathalmazzal összefűzni. A bővített adathalmaz már alkalmas lesz arra, hogy az LKDPI indexet felhasználó optimalizációs kritériumok is futtathatók legyenek. A létrejött transzplantációk általános statisztikai tulajdonságain túl a következtetések levonásához és a különböző kritériumok összehasonlításához a transzplantációk számát, a betegek várakozási idejét és a transzplantációk LKDPI értékeit is kiszámítom és elmentem. Az általam végzett szimulációk folyamatát a 4. ábra foglalja össze. A pirossal jelölt részekben végeztem módosításokat, a számomra szükséges modulok egy része nem létezett, így azokat létre kellett hoznom, míg voltak részek, ahol módosításokat végeztem (szaggatott vonal).



4. ábra Az adatok generálása és futtatása (Forrás: A szerző)

4.1 Adatok generálása

Az adatok generálásához az ENCKEP szimulátor a Generator modult használja, ennek egyetlen bemeneti fájlja a *configuration* fájl. A szimulátor ezen része hozza létre a programba belépő beteg-donor párokat és tárolja különböző tulajdonságukat. Lehetőség van kompatibilis és inkompatibilis párok generálására is, illetve, ha erre az adott országban van lehetőség, akkor önkéntes donorok létrehozására is². Az önkéntes donorok (másnéven irányítatlan donorok) olyan donorok, akikhez nem tartozik beteg, a veséjüket viszonzás nélkül ajánlják fel a betegek számára. A Generátor modul bemeneti fájljára a 5. ábrán látható egy példa. Ez a fájl tartalmazza az adott országra vagy területre jellemző statisztikai adatokat, így például a vércsoportok és korok eloszlását, az átlagos érkezési és programban maradási időket. A kutatásom során az országok valós adataira épülő *configuration* fájlt használok, Druzsín Kristóf kutatásához hasonlóan (Druzsín et al., 2024).

```
dist_blood_type = { "O":0.46, "A":0.42, "B":0.09, "AB":0.03 }
dist_num_donors = { 1:0.9, 2:0.1, 3:0.0 }
dist_pra        = { "[0, 9]":0.64, "[10, 79]":0.27, "[80, 99]":0.09 }
dist_age        = { "patient" : { "(18, 73)":1.0 },
                  "donor"     : { "(18, 73)":1.0 },
                  "altruistic" : { "(18, 73)":1.0 } }
arrival_time     = { "inc": { "avg":12.51 },
                  "com": { "avg":60.0 },
                  "alt": { "avg":80.0 } }
duration_stay    = { "inc": { "avg":365.0, "min":60, "max":2190 },
                  "com": { "avg":365.0, "min":60, "max":2190 },
                  "alt": { "avg":180.0, "min":60, "max":240 } }
prob_fail        = { "inc": { "max":0.5 },
                  "com": { "max":0.3 },
                  "alt": { "max":0.1 } }
```

5. ábra Példa *configuration* fájlra (Forrás: (Klimentova et al., 2021))

```
0,0,AB,30,0,A,83,0.4642628079717138,51,8,379,incompatible,ABO-HLA,0.0,ES,-1,-1,-1
1,1,A,44,1,0,4,0.07597179475388771,29,15,556,incompatible,ABO,0.0,ES,-1,-1,-1
2,2,B,28,2,0,29,0.15679925250401427,48,25,771,incompatible,ABO-HLA,0.0,ES,-1,-1,-1
3,3,B,56,3,A,5,0.07843167919467303,33,86,1522,incompatible,ABO,0.0,ES,-1,-1,-1
4,4,A,26,4,0,5,0.07843167919467303,26,103,305,incompatible,ABO,0.0,ES,-1,-1,-1
```

6. ábra: Példa a Generator által generált adatokra (Forrás: A szerző)

A Generátor modul lefuttatása után egy listát kapunk eredményül, amiben a programba érkező donor-beteg párok vannak. A későbbiekben a Szimulátor ezt az adathalmazt használja kompatibilitási gráfként, ami a gráf éleit és a program működéséhez szükséges súlyokat (pl. kor), a beteg, a donor és a beteg-donor pár azonosítóját és egyéb a futtatáshoz és elemzéshez fontos adatokat (pl. érkezési idő) tartalmazza.

² A szimulátorban compatible, incompatible illetve altruistic néven szerepelnek (röviden: com, inc, alt)

Az LKDPI index kiszámításhoz szükséges adatokból a donor és beteg vércsoportja és a kora a szimulátor által automatikusan generált adat, hiányzik azonban a donor általános egészségügyi adatai (eGFR, BMI, SBP, dohányzási szokások), a beteg és a donor HLA-adatai, a donor-beteg súlyarány. A szükséges paramétereket alapvetően két csoportba sorolhatjuk. A legtöbb tulajdonság a donor minőségét meghatározó tényezők, amik a beteg-donor párosítástól függetlenek, míg a HLA-kompatibilitás, ABO-kompatibilitás és a testsúlyarány az algoritmus végén kialakult donor és beteg párok egyezőségét mutatja. Előbbinek a kiszámítása tehát nagyon egyszerű, a donor gyakorlatilag az index nagy részét már a párosítás előtt meghatározza. Az egyszerűbb programozás érdekében ezért azokat a mutatókat (beszorozva az indexben foglalt súlyokkal), amit a donor minősége (kora és egészségügyi adatai) határoz meg egyetlen számként már az algoritmus elindítása előtt kiszámolom és a donorhoz rendelve eltárolom. A későbbiekben a donor LKDPI indexeként hivatkozok az index ezen részére, ami pontosan a 7.ábrán látható összetevőket tartalmazza.

$$\text{donor LKDPI} = -11.30 + 1.85 * [(age - 50) \text{ if } age > 50] - 0.381 * eGFR + 1.17 * BMI + 0.44 * SBP (+14.33 \text{ if history of cigarette use})$$

7. ábra: A donor LKDPI részei (Forrás: A szerző)

A donor LKDPI értékén túl a betegek és a donorok számára is az alap adathalmaz mellé generáltam testsúlyokat (a testsúlyarány kiszámításához), nemet és HLA-értékeket. A generáláshoz a Padovában működő transzplantációs központ 9 éves adathalmazának statisztikai jellemzőit használtam, illetve a HLA-adatokhoz az Eurotransplant 10000 halott donort tartalmazó adatbázisát.

Az adathalmaz bővítése után a donor-beteg párok már minden olyan adattal rendelkeznek, amik szükségesek az LKDPI index szerinti optimalizációhoz.

```
0,0,A,32,0,0,3,0.07357109787811811,22,7,1735,incompatible,ABO,0.0,ES,-1,-1,-1,2,1,89.0,65.406,32.725,B62,B62,DR1,DR13,B8,B14,DR1,DR13
1,1,A,43,1,0,6,0.08095148211929565,47,43,612,incompatible,ABO-HLA,0.0,ES,-1,-1,-1,1,2,80.0,79.338,45.972,B8,B58,DR16,DR17,B13,B67,DR1,DR13
2,2,A,54,2,B,25,0.1410307237241869,19,69,1587,incompatible,ABO,0.0,ES,-1,-1,-1,1,2,57.0,70.221,37.744,B18,B44,DR4,DR16,B60,B62,DR13,DR15
3,3,A,38,2,B,25,0.1410307237241869,19,69,625,incompatible,ABO-HLA,0.0,ES,-1,-1,-1,1,1,81.0,81.369,60.812,B7,B38,DR14,DR17,B38,B44,DR11,DR13
```

8. ábra: Példa bővített generált adatokra (Forrás: A szerző)

4.2 Szimulátor modul

A Simulator modul bemeneti fájljának három része van: a kompatibilitási gráf, ami a programba érkező donor-betegek adatait és azonosítóit tartalmazza, az adott országra jellemző optimalizációs elveket (*policy* fájl) és a konkrét optimalizációs kritériumokat tartalmazó *objective* fájl. Az optimalizációs kritériumoknál a json fájlban megadhatunk lexikografikus vagy súlyozott irányelveket is, illetve ezek tetszőleges kombinációját.

Egy négyes vagy még nagyobb kör nagyon veszélyes lehet több szempontból is, ha egy ország nagy, akkor megnehezíti a többszöri valós kompatibilitási tesztet, illetve egy négyes kör a gyakorlatban nyolc műtétet jelent közel egy időben, ehhez pedig fejlett egészségügy szükséges, igaz, sok nehezen párosítható betegnek adhat lehetőséget a transzplantációra. Az, hogy mekkora köröket engedélyeznek egy-egy országban tehát nagyban függ attól, hogy milyen fejlett az egészségügy abban az országban, mekkora az ország, illetve mennyi a várakozó betegek száma. De függhet az ország döntéshozóitól is. Ezért, amikor egy adott országra futtatunk szimulációkat figyelembe kell vennünk az ott megvalósult elveket is. Ezeket foglalja össze a policy fájl, amire példát a 9. ábra mutat.

```
"ES": {  
    "max_cycle_length": 3,  
    "max_chain_length": 4,  
    "internal_recourse": "true",  
    "continue_chain": "True",  
    "optimization_runs": 1,  
    "fix_cycles": "true"  
}
```

9. ábra: Példa policy fájlra (Forrás: (Klimentova et al., 2021))

Az ENCKEP szimulátor számos Európában elterjedt optimalizációs kritériumot tud kezelni, így például az Egyesült Királyságban használt hármaskörökbe beágyazott kettes körök számának maximalizálását, de számos alapvető és ritkábban használt elvet is tud használni. Előbbire példa a legtöbbször használt „transzplantációk számának maximalizálása”, utóbbira pedig az „ABO inkompatibilis párok számának minimalizálása”, amit azok az országok hasznosíthatnak, ahol engedélyezték az inkompatibilis párok immunizációs kezelését, de ezek számát szeretnék minimalizálni a programban.

A kiválasztott kritériumokat hierarchikus sorrendben, súlyozottan vagy ezek tetszőleges kombinációjaként is megadhatjuk. A lexikografikus sorrendben az első szempont a legfontosabb, ha ez nem hoz egyértelmű optimális megoldást, akkor a második szempont alapján választ az első szempontra legjobb lehetőségek közül. Ha tehát egy szempont még nem hozott egyértelmű megoldást a hierarchiában öt követő szempontot vesszük figyelembe, ellenkező esetben az adott szempontnál megtaláltuk az optimumot. A súlyozott módszerben azonban minden megadott szempont azonos szinten szerepel a hierarchiában, de az optimalizáció során valamilyen súlyozással vesszük őket. A választott kritériumokat és ezek sorrendjét és súlyát az *objective* fájl tartalmazza.

Az 10. ábrán látható példa *objective* fájl egy olyan optimalizációs kritériumrendszer írást, ahol (lexikografikus) sorrendben az optimalizációs kritériumok: transzplantációk számának maximalizálása; nehezen párosítható betegek prioritizálása; hosszabb ideje várakozó betegek prioritizálása. A súlyozott szempontok között pedig például az egyik minimalizálja a beteg és donor közti korkülönbséget. Mint a példán láthatjuk a legtöbb esetben sok szempontot vesznek figyelembe egy-egy optimalizáció során. Arra, hogy egy negyedik vagy ötödik kritériumnak mikor és mekkora jelentősége van Druzsín Kristóf cikke (Druzsín et al., 2024) ad kielégítő választ. Azt azonban már most biztos, hogy a megfelelő kritériumok kiválasztása és ezek sorrendjének kialakítása hatalmas jelentőséggel bír a program sikerességében.

```
"general": {
  "lexicographic_order": [
    "max_num_transplants",
    "max_num_cycles",
    "max_num_back_arcs",
    "prior_highly_sensitised_recipients"],
  "cycle_level_weighted": [],
  "arc_level_weighted": ["min_donor_donor_age_difference", "prior_low_matching_prob_recipients",
    "prior_recipient_waiting_time_in_kep", "prior_blood_group"],
  "criterion_parameters": {
    "max_num_transplants": {"score":1},
    "max_num_cycles": {"count_chains":"true", "score":1},
    "max_num_back_arcs": {"score":1},
    "prior_highly_sensitised_recipients": {"function":"reciprocal", "score":5},
    "min_donor_donor_age_difference": {"function":"threshold", "score":15, "threshold":10},
    "prior_low_matching_prob_recipients": {"function":"linear", "score":30},
    "prior_recipient_waiting_time_in_kep": {"function":"threshold", "score":30, "threshold":12},
    "prior_blood_group": {"function":"basic", "score":1, "identical":30}}
```

10. ábra: Példa *objective* fájlra (a jelenleg működő spanyol elvekkkel) (Forrás: (Druzsín et al., 2021))

4.3 Az optimalizáló modul bővítése

Az *objective* fájlban használt kritériumokat a Szimulátor egyik Python fájljában lehet létrehozni, bővíteni, változtatni. Az LKDPI indexet minimalizáló (tehát a minőséget maximalizáló) kritérium létrehozására számos lehetséges opció közül lehet választani. Az optimalizáló modul a kompatibilitási gráf éleinek súlyait, illetve a létrehozható körökhöz rendelt értékeket használja.

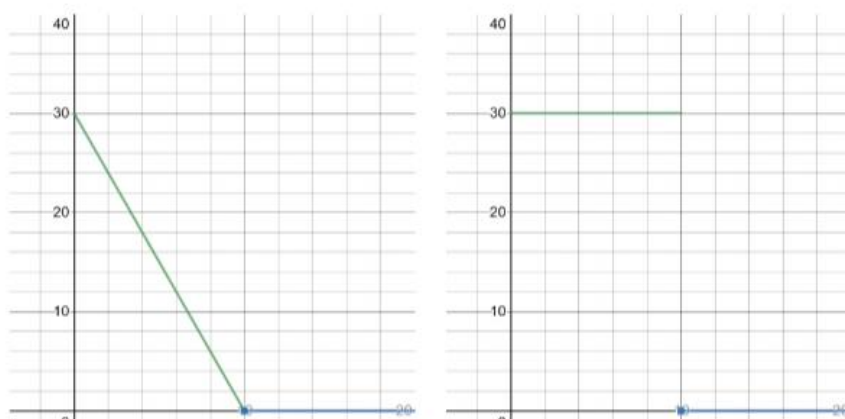
Egy lehetséges transzplantáció donor-beteg párja által meghatározott élek súlyait az LKDPI indexek határozzák meg. Az optimalizálás során a súlyokat maximalizáljuk, az LKDPI index azonban minél kisebb az értéke, annál jobb minőséget határoz meg, így az élek súlyai nem a kiszámolt LKDPI index, hanem az LKDPI indexből egy függvénnyel kiszámolt értékek lesznek. Az algoritmus tehát végignézi az összes lehetséges beteg-donor párosítást, kiszámolja ezekre a párokra az LKDPI indexüket, majd ehhez a beállított függvénytípus és a megadott paraméterek alapján egy számot rendel, ami az él súlya lesz. Az élek súlyait (értékeit) két beállítás mellett számíthatjuk ki a 11. ábrán látható függvényekkel.

A „threshold” beállítás az egyszerűbb: egy beállított LKDPI érték felett az élhez 0-t, ez alatt pedig a megadott (score) értéket. Ennek magyarázata, hogy a határérték felett minden LKDPI értéket egyformán rossznak, míg alatta egyformán jónak tart. Ennek bővített verziója a „linear” beállítás (és a futtatásaim során csak ezt használtam), ami a meghatározott határérték felett a függvény minden LKDPI értékhez 0-t rendel, ez alatt pedig egy lineáris függvény alapján, minél kisebb annál nagyobb értéket kap a bekért paraméterek alapján. A két függvény ábrázolva a 12.ábrán látható.

$$\text{érték}^{(i)} = \begin{cases} \text{score} * (\text{threshold} - \text{LKDPI}^{(i)}) & \text{ha } \text{LKDPI}^{(i)} < \text{threshold} \\ 0 & \text{egyébként} \end{cases}$$

$$\text{érték}^{(i)} = \begin{cases} \text{score} & \text{ha } \text{LKDPI}^{(i)} < \text{threshold} \\ 0 & \text{egyébként} \end{cases}$$

11. ábra: Az élek súlyainak kiszámítása „linear” (felül) és „threshold” (alul) beállítások mellett (Forrás: A szerző)

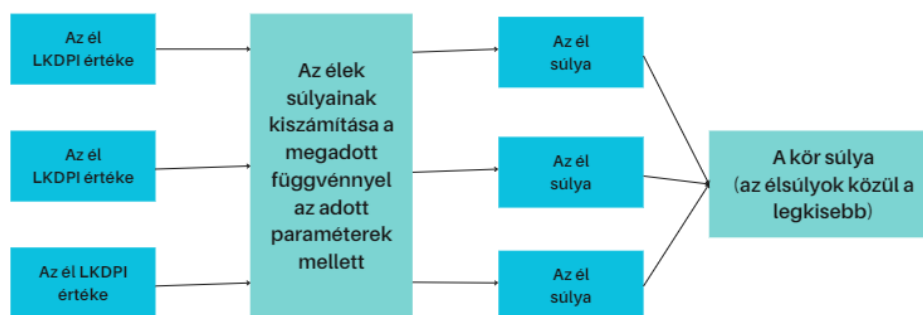


12. ábra: A „linear” és a „threshold” függvények ábrázolva

A szimulátor egy-egy futtatás során meghatározza a létrehozható köröket, majd a megadott kritériumrendszer alapján választ ezek közül. Az, hogy az adott kritérium milyen módszerrel számol értékeket a kör súlyaként a körben szereplő élek súlyaiból teljes mértékben az adott kritérium létrehozójának döntése. Általánosan elmondható, hogy a legtöbb élsúlyokkal dolgozó kritérium esetében a kör súlya megegyezik a körben található élek súlyainak összegével. Ha például a donorok és betegek közötti életkorok különbségét szeretnénk használni az optimalizáció során, akkor az erre létrehozott kritérium ezeknek a korkülönbségeknek az összegét (tehát az egész adathalmazra a korkülönbségek átlagát) fogja optimalizálni.

Az általam létrehozott minőségi kritérium is ez alapján működött az első futtatásokkor és bár az összes LKDPI átlagát (nem túl látványosan, de) javította, azt a minőségi javulást, amit egy ilyen kritériumtól várnék egyáltalán nem érte el. Ennek oka, hogy jellemzően a 30 körüli LKDPI értékeket javította 25 körüli értékekre, viszont a magasabb értékű (pl. 70 feletti) LKDPI értékű transzplantációkat ugyanúgy belevette az optimális megoldásba. Ez a megoldás tehát nem igazán volt alkalmas arra a fajta optimalizációra, amit én szeretnék elérni, ugyanis bár minden minőségi javulás jó a kutatásom során inkább a nagyon rossz transzplantációk minimalizálását szeretném elérni, nem pedig az elfogadható cseréket szeretném kicsit javítani. Előbbiek ugyanis komoly problémákat okoznak a betegeknek és az egészségügynek is: ha a kapott vese kilöködése már a transzplantáció után néhány évvel bekövetkezik, akkor a betegnek újra dialízis kezelésre kell járni és egy újabb transzplantációban reménykednie, míg egy második transzplantációra az első során kialakult antitestek miatt jóval kisebb esélye van.

Ahhoz, hogy az algoritmus a magasabb LKDPI értékű transzplantáció helyett alacsonyabbakat válasszon a kör súlyának meghatározásakor rontanom kellett azoknak a köröknek az értékeit, amikben magas értékű élek szerepelnek. Erre a legegyszerűbb (és leghatékonyabb) módszer, ha a körök súlyát a benne található legnagyobb LKDPI értékkel definiálom. Ebben az esetben, ha például egy hármas körben 20,20 és 50 értékű élek vannak, míg egy másikban 30,30, 30, akkor az algoritmus az utóbbi körhöz 30, míg előbbihez 50-es értéket rendel és a későbbiekben ezek alapján optimalizál.



13. ábra: A körök súlyainak meghatározásának folyamata az élek LKDPI indexeiből (Forrás: A szerző)

Az általam létrehozott új optimalizációs kritérium kódja a Függelékben látható.

4.4 Statisztikai jellemzők gyűjtése

A futtatások összehasonlításához a három legfontosabb adatot és azok jellemzőit kell összegyűjtenünk. Az LKDPI indexek javulása valószínűleg a transzplantációk számának csökkenésével és/vagy a várakozási idők növekedésével jár együtt. A futtatások során ezért kigyűjtöttem egy adatbázisba az összes elvégzett transzplantáció LKDPI értékeit, illetve a donorok egyéni várakozási idejét. A száz adathalmazra az elvégzett transzplantációk számát, a donorok várakozási idejének és a minőségi indexek átlagait mentettem el, így az adathalmazok eredményeit globális szinten is össze tudjuk hasonlítani.

5.A futtatások

5.1 Spanyolország optimalizációs kritériumai

A spanyol vesecsere programban használt optimalizációs irányelveit az alábbi kritériumok határozzák meg (Druzsín, 2022):

Lexikografikus:

- Transzplantációk számának maximalizálása
- Körök számának maximalizálása
- Vissza-élek számának maximalizálása
- Immunológiai profil alapján nehezen párosítható betegek priorizálása

Súlyozott:

- Donor-beteg különbségek minimalizálása
- cPRA alapján nehezen párosítható betegek priorizálása
- Betegek priorizálása a programban töltött várakozási ideje alapján
- Azonos vércsoportú transzplantációk priorizálása

A Spanyolországban használt optimalizációs kritériumok jelentőségéről összefoglalóan érdemes tudnunk, hogy az esetek többségében a lexikografikus rész negyedik kritériuma nem került eléérésre. Mivel a spanyol adathalmaz más országokhoz képest kisebb méretűnek számít (így például az Egyesült Királyság adathalmazához képest is), így kevesebb lehetséges megoldást tartalmaz, ez az oka az optimalizálási folyamat során az optimum „gyorsabb” megtalálásának. Bár a súlyozott optimalizációs kritériumok egyenrangúak, azokban a ritka esetekben, amikor az optimalizáció elért a súlyozott kritériumokhoz az azonos vércsoportú transzplantációk priorizálása volt a legfontosabb szempont (Druzsín, 2022).

5.2 A spanyol hierarchikus kritériumok kiegészítése új kritériummal

A 100 darab hasonló, valós spanyol adatok alapján generált adathalmazokra lefuttatott különböző *objective* fájlok eredményeinek összehasonlításával keresem a választ arra, hogy milyen hatással lehet az LKDPI indexet minimalizáló (így a minőséget maximalizáló) új kritérium az elvégzett transzplantációk számára, ezek minőségére és a betegek programban töltött várakozási idejére.

Az összehasonlíthatóság kedvéért a generált adathalmazomra lefuttattam a Spanyolországban jelenleg is működő négy lexikografikus és négy súlyozott kritériumból álló optimalizációs kritérium rendszert. Ezután a kritériumokat annyiban módosítottam, hogy a működő kritérium-rendszert a minőségi indexemmel a második, harmadik, negyedik majd ötödik pontként bővítettem.

Az egyes adathalmazok lefuttatása során az adott adathalmazban elvégzett transzplantációk számát, ezek átlagos minőségét és átlagos várakozási idejét vizsgáltam először. A 100 adathalmaz összesített eredményeit a 2.táblázat tartalmazza. Az átlagos LKDPI index értékei igazolják várakozásaimat: az index figyelembevétele a hierarchiában elfoglalt helyzetétől függetlenül minden esetben javított az átlagos LKDPI értékeken. Abban az esetben volt legkisebb ez az érték, amikor az index a második helyen szerepelt (a transzplantációk számának maximalizálása után).

A transzplantációk számában az eredetihez képest növekedést ért el az LKDPI index figyelembevétele a második szempontként. Ez némileg ellentmondásos, hiszen alapvetően azt várnánk, hogy a minőségi korlát miatt a transzplantációk száma esetleg csökkenni fog. Figyelembe kell venni ugyanakkor, hogy melyik kritérium szerepelt korábban a második helyen. Az összes transzplantáció számának növekedése ugyanis nem az LKDPI index „érteme”, hanem a körök számának maximalizálására vonatkozó kritérium fontosságának visszaszorulása miatt következett be. Ez látszik a táblázat harmadik sorában is, ahol a körök számának maximalizálása visszakérül a második helyre, így a transzplantációk számának csökkenését is okozza.

A minőség és a transzplantációk számának vizsgálata mellett tehát egyértelműen levonható az a következtetés, hogy a LKDPI-t minimalizáló kritérium bevétele a második pontként lenne a leghasznosabb. Ezt megerősíti az átlagos várakozási idő figyelembevétele is, hiszen mindössze 7 nap különbség van az eredeti és a választott kritériumrendszerünk között, míg a többi lehetőség vagy magasabb várakozási idővel vagy kevésbé jelentős minőségi változással rendelkezik.

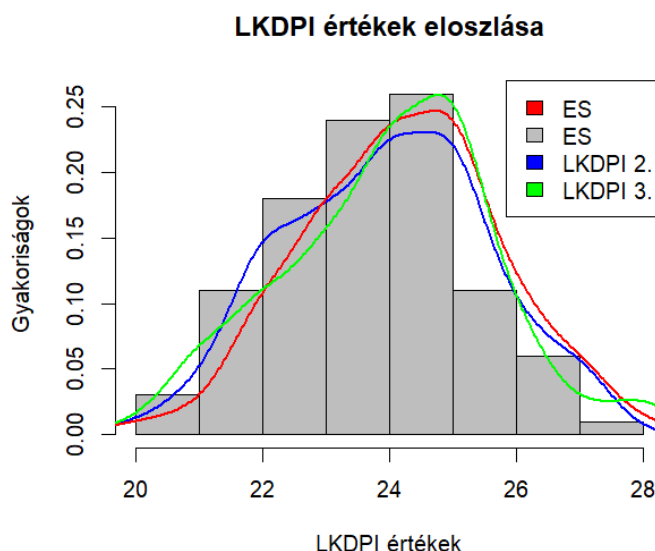
	Összes transzplantáció	Átlagos transzplantáció	Átlagos LKDPI index	Átlagos várakozási idő
Eredeti	14950	149,5	24,6575	141,54
LKDPI 2.	14978	149,78	24,4839	148,33
LKDPI 3.	14949	149,49	24,5597	149,32
LKDPI 4.	14969	149,69	24,6172	146,24
LKDPI 5.	14929	149,29	24,6265	139,78

2. táblázat: A 100 adathalmazra készített futtatás eredményei a különböző objective fájlok mellett (Forrás: A szerző)

Az adatok átlagaira azonban (főleg, hogy mindössze néhány tizednyi különbség van közöttük) nem mindig szabad hagyatkozni a döntésben. Azonos átlaga lehet ugyanis két teljesen különböző adathalmaznak is. Ha például a futtatások során minden adathalmazra 24-es LKDPI indexet számoltunk, biztosan különbözik attól az esettől, amikor ennek egyik felében 0 értékű, másik felében pedig 48-as értékű transzplantációkat végeztünk el. Mindkét esetben 24-es átlagot kapunk, de a transzplantációk szempontjából egyértelműen különbözik a két eset.

A 15.ábrán a 100 adathalmaz átlagos LKDPI indexeinek eloszlását láthatjuk. A spanyol, illetve az LKDPI indexszel bővített (ES2) kritériumrendszert összehasonlítva látható, hogy a 23 alatti (nagyon jó) átlagminőségű transzplantációk a módosított esetben többször fordultak elő, az ennél magasabb értékkel rendelkező esetek pedig kevesebbyszer vagy (főleg a 26 feletti értékek) közel azonos mennyiségben fordulnak elő, mint az eredeti kritériumok mellett.

Összefoglalva elmondható tehát, hogy a minőségi kritérium figyelembevétele minden adathalmaz esetén pozitív hatással volt az LKDPI minőségi index eloszlására.

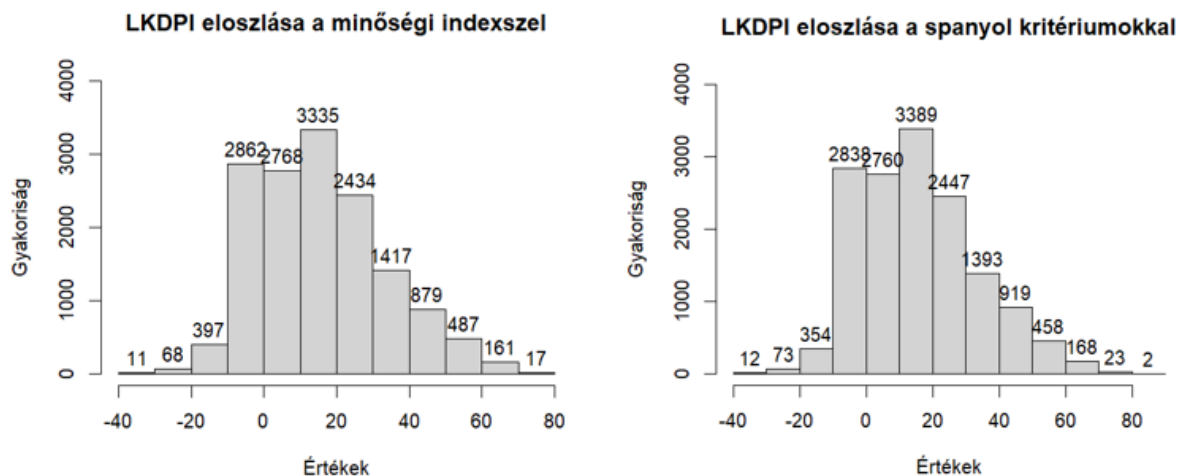


14. ábra: A 100 darab adathalmaz átlagos LKDPI értékeinek eloszlása (Forrás: A szerző)

Azonban az adathalmaz eredményeinek javulása nem feltétlenül függ össze a transzplantációk egyéni szintjével. A 15.ábra az elvégzett összes transzplantációra kiszámított LKDPI értékek eloszlását mutatja. Bár a két eloszlás alátámasztja a korábbi eredményeket, hiszen a minőségi indexszel csökkent az igazán rossz minőségi cserék száma, míg elsősorban a -20 és 10 közötti intervallumba tartozó transzplantációk száma nőtt, az eredmény messze nem azt az eredményt mutatja, amit szeretnénk. Az elsődleges célom (bár természetesen minden minőségi javulás javít a betegek lehetőségein) az igazán rossz transzplantációk elkerülése. Az

ilyen transzplantációk ugyanis a transzplantált vese számára alacsony várható élettartamot, egy második transzplantáció lehetőségének csökkentését és magas költségeket és sok kellemetlenséget okoz a betegeknek, a kórházaknak és az egész egészségügynek.

A 16. ábrán jól látható, hogy mindkét esetben 600-nál több olyan transzplantációt végeztek el, aminek az LKDPI értéke 50 fölött volt. Igaz, a minőségi index csökkentette ezeknek a transzplantációknak a számát, de mindössze 14 transzplantációval. Annak az oka, hogy mindössze 14-gyel csökkentette a minőségi kritérium ezeknek a transzplantációknak a számát (annak ellenére, hogy a beállított határ (threshold) értéke 50 volt) az, hogy ezekben az esetekben az optimalizáció során nem lett figyelembevéve a második kritérium, hanem már a transzplantációk maximalizálásával egyértelmű lett az optimális megoldás.



15. ábra: Az LKDPI indexek eloszlása az összes beteg-donor pár esetén

A spanyol hierarchikus kritériumrendszer bővítésével tehát lehet növelni a minőséget, de e a transzplantáció számának maximalizálása mellett az igazán rossz minőségű transzplantációk számának csökkentésének vannak korlátjai. A bizonyos határérték feletti, rossz minőségű transzplantációk csökkentésére így két lehetőség nyílik. A lexikografikus kritériumrendszer használata helyett egy súlyozott modell építése, ahol a transzplantációk számának maximalizálása és a minőségi index minimalizálása azonos szinten szerepelhet és mindössze ezek súlyozásával határozható meg a fontosságuk. A második eset pedig a határérték feletti transzplantációk teljes megszüntetése: a kompatibilitási gráf esetében a magas LKDPI értékkel rendelkező élek a gráfból való kivételével az optimalizáció során csak a „megfelelőnek” ítélt élek lesznek megvalósíthatóak. A következő részben az első megoldás eredményeit fogom ismertetni.

5.3 Súlyozott célfüggvények

A súlyozott kritériumok esetén eltekintek a spanyolok által használt legtöbb optimalizációs kritériumtól. Ennek oka, hogy két kritérium súlyainak változtatásával könnyebb a kapott eredményeket összehasonlítani, hiszen így nincs egy harmadik vagy negyedik kritérium, ami módosítja a kapott eredményeket. Ettől függetlenül természetesen az eddig megismert kritériumrendszer használható az itt vizsgált két kritériummal együtt is.

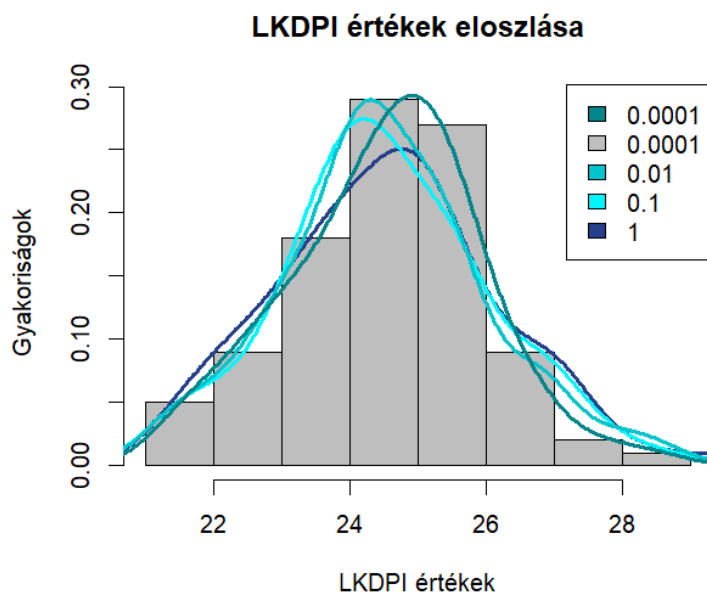
A lexikografikus kritériumrendszer esetén láthattuk, hogy az optimalizáció során a transzplantációk számának maximalizálása a legtöbb esetben már meghatározta a megoldást, így a minőségi index a második szempontként nem tudott komolyabb eredményeket mutatni. Ezt a két szempontot különböző súlyokkal vettem optimalizációs kritériumként, a futtatások során pedig az eddig is használt legfontosabb szempontok eredményeit gyűjtöttem ki (a transzplantációk száma, LKDPI értéke és átlagos várakozási idő). A kapott eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

A célfüggvények súlyai			Transzplantációk száma	Átlagos transzplantációk száma	Átlagos LKDPI értékek	Átlagos várakozási idő
min_lkdpi		max_transp				
korlát	súly	súly				
50	0.8	1	14559	145.59	24.57	154.53
50	0.8	0.1	14467	144.67	24.53	154.8
50	0.8	0.01	14459	144.59	24.50	153.92
50	0.8	0.0001	14453	144.53	24.52	155.63

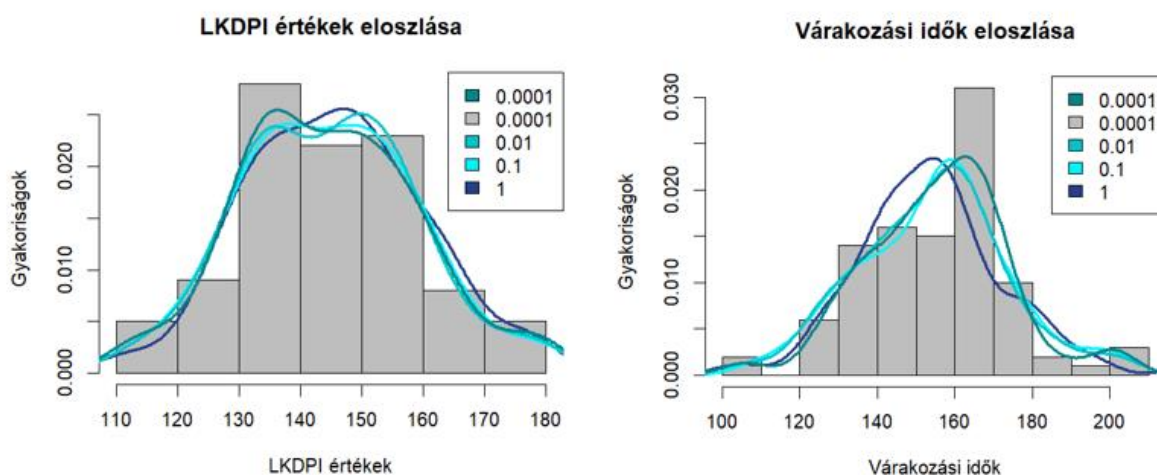
3. táblázat: A 100 adathalmaz futtatásainak eredményei a két szempont különböző súlyozásai mellett (Forrás: A szerző)

A minőséget maximalizáló kritérium súlyozásához az előző részben használt (50; 0.8) súlyokat használom, míg a transzplantációk számának maximalizálásának súlya először 1, majd egyre kisebb. A négy futtatás esetén tehát az elsőben van a leghangsúlyosabb szerepe a transzplantációk számának maximalizálásának, majd ez a súly csökken, így egyre fontosabb lesz a minőségi index minimalizálása (a minőség maximalizálása). A 2. táblázat alapján látható, hogy az átlagos LKDPI értékek nagyjából a várakozásnak megfelelően működnek: minél kisebb a súlya a transzplantációk száma kritériumnak, annál jobb az átlagos LKDPI érték. Ez alól kivételt csak az utolsó súlyozott megoldás, hiszen itt az átlagos index 2 századdal nagyobb, mint a korábbi súlyozásé. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a kapott eredmények ebben az esetben már nem megfelelőek. Az átlagok ugyanis elég sok fontos információt nem adnak meg, amit az egyéni LKDPI indexek eloszlásai már megadnak.

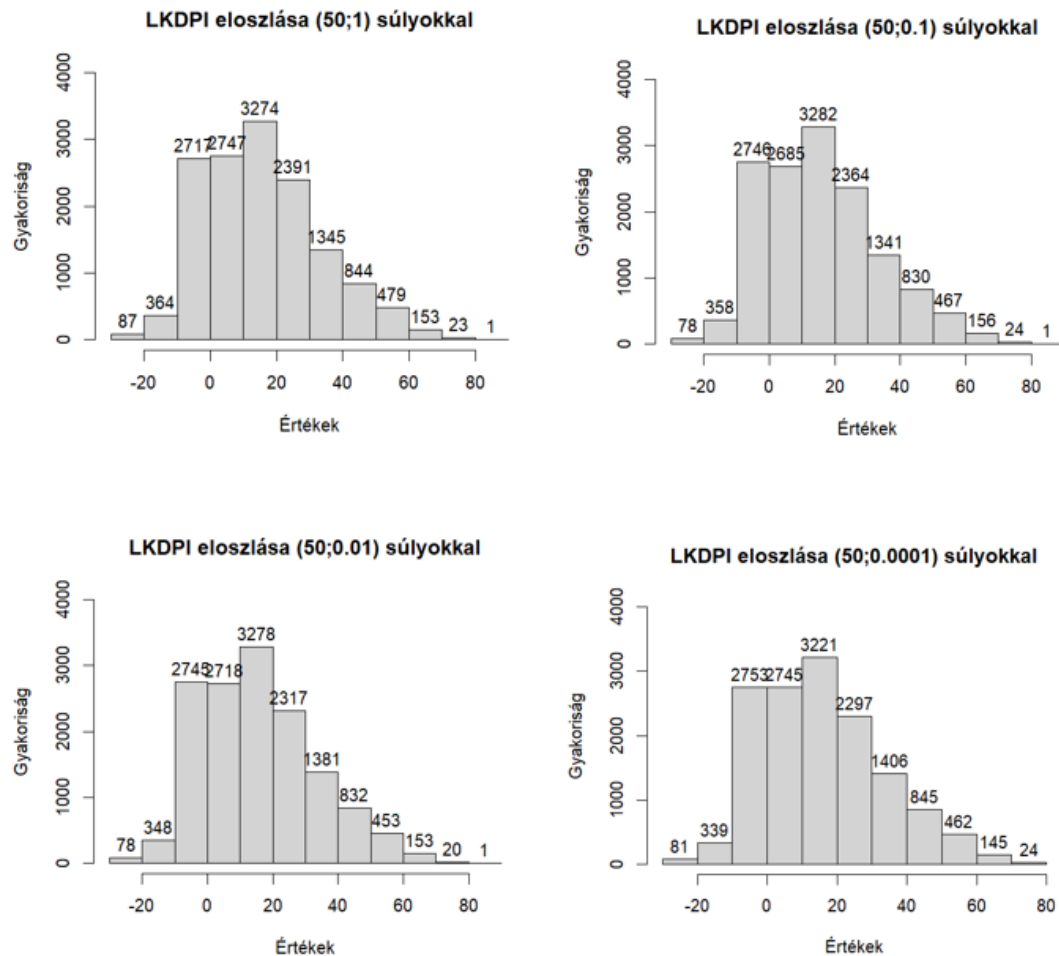
A korábbi, lexikografikus esettel ellentétben itt már nem egyértelmű, hogy melyik súlyozott eset a legjobb. Sőt, annak sem egyszerű a kiválasztása, hogy melyik esetben kaptuk a legjobb minőségű transzplantációkat. A 100 futtatás átlagos LKDPI értékei alapján a 0.0001 súlyozású eset a legjobb, ha a magas értékek elkerülése a cél. Ugyanakkor ugyanez a súly messze nem működik ennyire jól, ha az összes elvégzett transzplantáció LKDPI értékeinek átlagát vesszük vagy ha a transzplantációk száma is fontos.



16. ábra: A 100 futtatás átlagos LKDPI értékeinek eloszlása (Forrás: A szerző)



17. ábra: 100 futtatás LKDPI értékeinek és várakozási idők eloszlásai (Forrás: A szerző)



18. ábra: Az egyéni LKDPI értékek eloszlása a kritériumok különböző súlyozása mellett (Forrás: A szerző)

Ha az általam korábban felvetett célkitűzést követjük és a legrosszabb LKDPI értékkel rendelkező transzplantációkat akarjuk elkerülni, akkor érdemes a transzplantációk számát minél kisebb súllyal venni (a 0.01 és a 0.0001-es súlyok is jó eredményeket mutattak erre), ugyanakkor nem szabad elfelejteni, hogy a transzplantációk száma is ezekre a futtatásokra volt a legalacsonyabb. Az elért eredmény tehát nem biztos, hogy kompenzálja a transzplantációk számában a visszaesést.

A súlyozott esetben tehát egyik súlyozás mellett sem tudtam a lexikografikus kritériumrendszerrel jobb átlagos LKDPI értéket elérni. Az ott választott kritériumrendszer 149.78 átlagos transzplantált szám mellett 24.48-as átlagos LKDPI indexet ért el, míg itt jóval kisebb transzplantált szám (144.59) mellett sem sikerült 24.5-nél jobb értéket elérni. Az utolsó (0.0001 súlyú) futtatás nem tudott javulást mutatni a legnagyobb LKDPI értékű esetekben (korábban 17, a súlyozottnál 24 70 feletti érték volt), azonban összességében javulást mutatott a határérték (50) feletti értékekre: ezek száma összesen 34-gyel csökkent a lexikografikus megoldáshoz képest.

6. Konklúzió

A legjobb kritériumrendszerek kiválasztása nagyon nehéz feladat, az általam bemutatott különböző kritériumoknak más-más előnyei voltak. Az általam készített minőségi kritérium bár nagyon látványos eredmény nélkül, de jól működött. Az összes adathalmazra és futtatásra minőségi javulást hozott. Annak eldöntése, hogy melyik működhet jól például Spanyolországban elsősorban a döntéshozók feladata, hiszen a minőségi javulásért minden esetben áldozatokat kell hozni: vagy a várakozási idők növekedésével, a transzplantációk számának csökkenésével vagy a korábbi kritériumrendszerben fontos helyet elfoglaló kritérium visszaszorulásával jár az LKDPI értékek javulása.

6.1 A spanyol hierarchikus kritériumok bővítésének tapasztalatai

A dolgozat 5. fejezetében Spanyolország optimalizációs kritériumait bővítettem az általam létrehozott minőségét maximalizáló kritériummal. A spanyol valós adathalmazokhoz hasonló 100 adathalmaz 7 éves időintervallumon vett szimulációk eredményeiből megállapítható, hogy a minőségi kritérium használatát érdemes fontolóra venni Spanyolországban. A lexikografikus sorrendben elfoglalt helyétől függetlenül minden esetben minőségi javulást okozott az új kritérium használata.

Az index minimalizálása a második kritériumként okozta a legmeggyőzőbb minőségi javulást. Ebben az esetben az eredeti spanyol kritériumrendszerhez képest több transzplantáció valósult meg (a korábban előrébb sorolt kritériumok fontosságának visszaesésével), de nőtt a betegek átlagosan várakozással töltött ideje. Az egyes transzplantációk LKDPI értékeinek eloszlása azt mutatta, hogy bár a minőségi kritérium paramétereinél a határt az 50-es LKDPI értéknek adtam meg az eredeti spanyol kritériumrendszer és a módosított is több, mint 600 ennél rosszabb minőségű transzplantációt talált optimálisnak.

A spanyol kritériumrendszer bővítése a minőségi kritériummal tehát a kritériumrendszer minden szintén hasznos volt a minőségek esetében, a várakozási időket pedig nem rontotta jelentősen. A minőség maximalizálása tehát akár egy sokadik pontként is pozitívan hathat a vesecsereprogram sikerességére. Abban az esetben a legjobb, ha a rendszer második kritériumaként szerepel, ekkor a minőségi javuláson túl a transzplantációk számát is lehet növelni, de természetesen ez attól is függ, hogy a döntéshozók mennyire ragaszkodnak a jelenlegi kritériumrendszerhez, hiszen ezt az eredményt úgy lehet elérni, hogy a körök számának maximalizálása hátrébb kerül a lexikografikus sorrendben.

Mivel a lexikografikus kritériumrendszerben mindig az első szempont (jellemzően a transzplantációk számának maximalizálása) a leghangsúlyosabb, így a szimulációk során is az esetek többségében már az első szempont meghatározta az optimális megoldást, a minőségi szempont figyelembevétele nélkül. Ahhoz, hogy csökkentsem az első szempont jelentőségét (esetleg további minőségi javulást létrehozva ezzel) a dolgozatom következő részében súlyozott kritériumrendszert vizsgáltam.

6.2 A súlyozott kritériumrendszer tapasztalatai

A súlyozott kritériumrendszer a vizsgált súlyok mellett nagy mértékben csökkentette a transzplantációk számát a lexikografikus szimulációkhoz képest, ami megfelel az elvárásoknak, hiszen így nagyobb hangsúlyt kapott a minőségi kritérium. A különbözően súlyozott esetek között már nem egyszerű megkülönböztetni a legjobb és a legjobb lehetőséget, hiszen minden kritériumrendszer más-más szempont alapján tűnik jó választásnak. A minőségi szempontok alapján sem lehet meghatározni, hogy melyik futtatás mellett voltak a legjobb minőségű transzplantációk. Az átlagos LKDPI értékek alapján a 0.01 súllyal rendelkező megoldás bizonyult legjobbnak, de ha magas LKDPI értékű transzplantációk számának minimalizálása a cél, akkor a 0.0001 súlyú mutatott jobb eredményeket.

A súlyozott kritériumrendszer lehetőséget biztosít a vesecsereprogramok számára, hogy a transzplantációk számának és a minőségnek a maximalizálást tetszőleges súlyozással optimalizálhassák, így az adott ország eldöntheti, hogy a transzplantációk számának mekkora csökkenését tartja optimálisnak a minőségekben bekövetkező javulásért. Ahogy a bevezetésben említettem az elvégzett transzplantációk minőségének javítása nem csak a betegek érdeke. A vese kilökődését követően a korábban transzplantált betegek visszatérnek a dialízis kezelésekre, illetve a vesecsereprogramokba. Azon túl, hogy egy második vagy harmadik transzplantáció a kialakult antitestek miatt nehéz, esetleg teljesen lehetetlen, míg a dialízis nem hosszútávú megoldás és magas költségeket okoz az ország egészségügyének.

6.3 További kutatási lehetőségek

A létrehozott minőségi kritérium használata számos országban hasznos része lehet a már létrehozott kritériumrendszernek, de akár azok az országok is használhatják, ahol a vesecsereprogram éppen kialakítás alatt van. A dolgozatomban Spanyolország kritériumrendszerét és adathalmazait vizsgáltam, de a minőségi index minimalizálása akár egész más eredményeket is okozhat más statisztikai jellemzőkkel rendelkező kisebb/nagyobb országok esetén. Érdekes kutatási lehetőség lehet a jelenleg működő legnagyobb programok közül a másik kettő (Hollandia, Egyesült Királyságok) kritériumrendszerének vizsgálata is.

Az igazán rossz transzplantációk elkerüléséhez érdemes lehet azt a drasztikusabb megoldást is figyelembe venni, hogy a kompatibilitási gráf azon éleit, amiknek értéke a határértékünk feletti egyszerűen megszüntetjük a programban. Ez vezethet az elvégzett transzplantációk nagy mértékű javuláshoz, ugyanakkor fennáll a veszélye, hogy a nehezen párosítható betegek így megfosztjuk utolsó lehetőségüktől. Ez a megoldás tehát a transzplantációk számának látványos csökkenésével járhat. Hogy ezek a minőségi javulások és transzplantációk csökkenése pontosan milyen eredményeket mutat, szintén érdemes a további vizsgálatra.

Ábrajegyzék

1. ábra: A transzplantált vese túlélési valószínűsége a HLA-DR, HLA-A és HLA-B egyezései alapján (Forrás: (Opelz, 1997))	9
2. ábra: Az LKDPI index számítása (Forrás: (Massie et al., 2020))	11
3. ábra A vese kilökődésének elődonoros transzplantációk esetén az LKDPI értékekkel (Forrás: (Massie et al., 2020))	12
4. ábra Az adatok generálása és futtatása (Forrás: A szerző).....	13
5. ábra Példa configuration fájlra (Forrás: (Klimentova et al., 2021)).....	14
6. ábra: Példa a Generator által generált adatokra (Forrás: A szerző)	14
7. ábra: A donor LKDPI részei (Forrás: A szerző)	15
8. ábra: Példa a bővített generált adatokra (Forrás: A szerző)	Hiba! A könyvjelző nem létezik.
9. ábra: Példa policy fájlra (Forrás: (Klimentova et al., 2021))	16
10. ábra: Példa objective fájlra (a jelenleg működő spanyol elvekkkel) (Forrás: (Druzsina et al., 2021))..	17
11. ábra: Az élek súlyainak kiszámítása „linear” (felül) és „threshold” (alul) beállítások mellett (Forrás: A szerző)	18
12. ábra: A „linear” és a „threshold” függvények ábrázolva	18
13. ábra: A körök súlyainak meghatározásának folyamata az élek LKDPI indexeiből (Forrás: A szerző)	19
15. ábra: A 100 darab adathalmaz átlagos LKDPI értékeinek eloszlása (Forrás: A szerző).....	23
16. ábra: Az LKDPI indexek eloszlása az összes beteg-donor pár esetén	24
17. ábra: A 100 futtatás átlagos LKDPI értékeinek eloszlása (Forrás: A szerző)	26
18. ábra: 100 futtatás LKDPI értékeinek és várakozási idők eloszlásai (Forrás: A szerző).....	26
19. ábra: Az egyéni LKDPI értékek eloszlása a kritériumok különböző súlyozása mellett (Forrás: A szerző)	27

Táblajegyzék

1. táblázat: ABO kompatibilitás.....	8
2. táblázat: A 100 adathalmazra készített futtatás eredményei a különböző objective fájlok mellett (Forrás: A szerző)	22
3. táblázat: A 100 adathalmaz futtatásainak eredményei a két szempont különböző súlyozásai mellett (Forrás: A szerző)	25

Források

- [1] Akbarpour, Combe, He, Hiller, Shimer, Tercieux, 2019. Unpaired Kidney Exchange: Overcoming Double Coincidence of Wants without Money. Preliminary Draft.
- [2] Ashlagi, I., Roth, A.E., 2021. Kidney Exchange: An Operations Perspective. National Bureau of Economic Research. *Management Science*, 67(9), 5455-5478
- [3] Basu, A., Prieto, M., Kosberg, C., L. Mai, M., A. Khamash, H., C. Jadowiec, C., S. Issa, N., G. Dean, P., C. Lorenz, E., D. Stegall, M., A. Schinstock, C., 2020. Ten Years of Kidney Paired Donation at Mayo Clinic: The Benefits of Incorporating ABO/HLA Compatible Pairs. *Transplant Journal*.
- [4] Bíró, P., 2015. Párosítási piacok tervezése. Elérhető: <https://docplayer.hu/3695849-Parositasi-piacok-tervezese.html>
Megtekintés dátuma: 2024.04.10.
- [5] Druzsín, K., 2022. Vesecseréprogramok hatékonyságának vizsgálata számítógépes szimulációkkal. Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar.
- [6] Druzsín, K., Bíró, P., Klimentova, X., Fleiner, R., 2024. Large scale performance analysis of international kidney exchange programmes by the ENCKEP simulator.
- [7] Druzsín, K., Bíró, P., Klimentova, X., Fleiner, R., 2021. Performance evaluation of national and international kidney exchange programmes with the ENCKEP simulator.
- [8] Haeringer, G., 2017. *Market design: Auctions and matching*. MIT Press, Cambridge, US.
- [9] Heo, E.J., Hong, S., Chun, Y., 2021. Kidney exchange with immunosuppressants. *Econ Theory* 72, 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00199-020-01276-y>
- [10] Jevons, W.S., 1885. *Money and Mechanism of Exchange*, 17th ed.
- [11] Kim, J.J., V Fuggle, S., D Marks, S., 2019. Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? *Pediatric Nephrology*.
- [12] Klimentova, X., Audry, B., Andersson, T., Bakos, R.S., Bíró, P., Bohmig, G., Burka, D., Druzsín, K., 2021. International Kidney Exchange Programmes in Europe: Practice, Solution Models, Simulation and Evaluation tools - WG3-WG4 Handbook of the COST Action CA15210.
- [13] Massie, A.B., Leanza, J., Fahmy, L.M., 2020. A risk index for living donor kidney transplantation. *AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION* 20, 324–324. <https://doi.org/10.1111/ajt.15727>
- [14] Mátyási, L., Bíró, P., 2023. Testing re-optimisation strategies in international kidney exchange programmes by the ENCKEP simulator. *Central European Journal of Operations Research*.
- [15] Opelz, G., 1997. Impact Of Hla Compatibility On Survival Of Kidney Transplants From Unrelated Live Donors. *Transplantation*.
- [16] Rees, M.A., Alan B. Leichtman, John D. Kalbfleisch, Mathieu Bray, Wen Wang, Peter X.-K. Song, Valarie B. Ashby, 2017. A Kidney Graft Survival Calculator that Accounts for Mismatches in Age, Sex, HLA, and Body Size. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 1148–1160.
- [17] Roth, A.E., 2018. Marketplaces, Markets and Market Design. *American Economic Review* 1609–1658.
- [18] Roth, A.E., 2007. Repugnance as a Constraint on Markets. *Journal of Economic Perspectives* 21, 37–58.
- [19] Shantier, M., Li, Y., Ashwin, M., Famure, O., Singh, S.K., 2020. Use of the Living Kidney Donor Profile Index in the Canadian Kidney Transplant Recipient Population: A Validation Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 7.

- [20] Staeck, O., Rehse, G., Khadzhynov, D., Lehner, L., Duerr, M., Schrezenmeier, E., Budde, K., Halleck, F., 2017. VALIDATION OF THE RISK INDEX FOR LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION (LKDPI) IN A EUROPEAN COHORT. NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION 32.
- [21] Takács, T., 1985. A műtét sikerült. Gondolat Kiadó, Budapest.
- [22] The Nobel Prize, 2015. Alvin E. Roth Facts. Megtekinthető: <https://www.nobelprize.org/prizes/economic-sciences/2012/roth/facts/>
Megtekintés dátuma: 2024.04.10.

Függelék

```
class Min_LKDPIindex():
    """Algorithm to find a matching that minimises the lkdpi index between donor and patient"""
    name = "min_lkdpi_index"

    @staticmethod
    def compute_cycle_weights(algo, simulator):
        """Compute the weights of all possible cycles and chains.

        Parameters:
        algo -- matching algorithm object
        simulator -- simulator instance
        """
        # variables
        weighting = algo.objective.get_criterion_weighting(Min_LKDPIindex.name,
                                                         simulator.context["current_pool"])
        score = float(weighting['score'])
        threshold = float(weighting['threshold'])
        cycle_weights = []

        # compute the weights of cycles and chains
        for i in algo.cycles:
            cycle_arcs = enum_cycles.get_arcs(i)
            cycle_weight = float('inf')
            weight=0
            for j in cycle_arcs:
                arc_weight = 0

                sulyarany=algo.pairs[(j[0])].donor.weight/algo.pairs[(j[1])].patient.weight
                lkdpisuly=0
                if sulyarany < 0.9:
                    lkdpisuly=sulyarany
                else:
                    lkdpisuly=0.9

                if algo.pairs[(j[1])].patient.sex==2 and algo.pairs[(j[0])].donor.sex==2:
                    index = algo.pairs[(j[0])].donor.lkdpi -21.68+\
                        +8.26*(2-
compatible(algo.pairs[(j[0])].donor.dr1,algo.pairs[(j[0])].donor.dr2,algo.pairs[(j[1])].patient.dr1,algo.pai
rs[(j[1])].patient.dr2))+ \
                        +8.57*(2-
compatible(algo.pairs[(j[0])].donor.b1,algo.pairs[(j[0])].donor.b2,algo.pairs[(j[1])].patient.b1,algo.pairs[
(j[1])].patient.b2))+\
                        -50.87*lkdpisuly
```

```

else:
    index = 8.26*(2-
compatible(algo.pairs[(j[0])].donor.dr1,algo.pairs[(j[0])].donor.dr2,algo.pairs[(j[1])].patient.dr1,algo.pai
rs[(j[1])].patient.dr2))+ \
    +8.57*(2-
compatible(algo.pairs[(j[0])].donor.b1,algo.pairs[(j[0])].donor.b2,algo.pairs[(j[1])].patient.b1,algo.pairs[
(j[1])].patient.b2))+\
    algo.pairs[(j[0])].donor.lkdpi +-50.87*lkdpisuly

arc_weight=index

#input(arc_weight)
if weighting['function'] == 'linear':
    if index < threshold:
        weight = score * (threshold - index)
    else:
        weight = 0
elif weighting['function'] == 'threshold':
    if index < threshold:
        weight = score
    else:
        weight = 0
#input(weight)
if weight<cycle_weight:
    cycle_weight=weight
    #input(cycle_weight)
#cycle_weight += arc_weight # cycle_weight = cycle_weight + arc_weight
simulator.output.arcs.save_arc(j, Min_LKDPlindex.name, arc_weight, simulator)
cycle_weights.append(cycle_weight)

return cycle_weights

```