

Tudományos Diákköri Dolgozat

Vesecseriprogramok hatékonyságának vizsgálata
számítógépes szimulációkkal

Analysing the efficiency of kidney exchange
programmes with computer simulations

Druzsín Kristóf

Óbudai Egyetem

Neumann János Informatikai Kar

Témavezetők

Dr. Fleiner Rita, egyetemi docens

Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar

Dr. Biró Péter, főmunkatárs

Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, Közgazdaság- és Regionális
Tudományi Kutatóközpont

Budapest, 2022

TARTALOMJEGYZÉK

1	BEVEZETÉS	1
2	SZAKIRODALOM	3
2.1	Vesecsereprogramok	3
2.2	Vesecsereprogramok vizsgálata számítógépes szimulációkkal	7
2.3	Kapcsolódó kutatási projektek Európában.	10
3	OPTIMALIZÁCIÓS SZOFTVER	14
3.1	Optimalizációs szoftver kifejlesztése.	14
3.2	Optimalizációs szoftver gyakorlati alkalmazása	16
3.3	Adatbázis-tervezés az ENCKEP szimulátor számára	19
4	EGYÜTTMŰKÖDÉSI IRÁNYELVEK VIZSGÁLATA.	21
4.1	Együttműködési irányelvek összehasonlítása	22
4.2	Egyesült Királyság.	25
4.3	Spanyolország	27
4.4	Hollandia	29
5	OPTIMALIZÁCIÓS IRÁNYELVEK VIZSGÁLATA	30
5.1	Vizsgált historikus adatok	30
5.2	Januári adathalmaz eredménye	33
5.3	Májusi adathalmaz eredménye	34
5.4	Szeptemberi adathalmaz eredménye	35
6	KONKLÚZIÓ	38
6.1	Együttműködési irányelvek vizsgálata	38
6.2	Optimalizációs szoftver gyakorlati felhasználása	39
6.3	Optimalizációs irányelvek elemzése	40
6.4	További kutatás	41
7	ÁBRAJEGYZÉK.	42

8	TÁBLAJEGYZÉK	43
9	IRODALOMJEGYZÉK	44
10	FÜGGELÉK	47

1 BEVEZETÉS

A TDK dolgozat fő témája a vesecsereprogramok működését nagymértékben meghatározó együttműködési- és optimalizációs irányelvek hatékonyságának vizsgálata. Napjainkban krónikus veseelégtelenséggel küzdő betegek számára az elérhető leghatékonyabb kezelési módot a vesetranszplantáció jelenti. A vesecsereprogramok az ennek során gyakran felmerülő immunológiai inkompatibilitás megoldására a donorok alkalmas elcserélésének lehetőségével biztosítanak szakértők által irányított, szervezett kereteket. Léteznek cadaver (elhunyt) donoros és élődonoros vesecsereprogramok is, utóbbira a nem elegendő számú cadaver donor miatt egyre nagyobb szükség van napjainkban.

A dolgozat áttekintést nyújt a vesecsereprogramok alapvető működéséről, a hatékonyságukat befolyásoló tényezőkről, majd bemutatja hogyan lehetséges az említett hatékonyságot számítógépes szimulációkkal vizsgálni. A dolgozat részletesen ismerteti az Európában működő vesecsereprogramokban jelenleg alkalmazott irányelveket, illetve az ezekkel kapcsolatos, aktuális nemzetközi kutatási projekteket. Ezenkívül leírást biztosít a kutatás során kifejlesztett, optimalizációs irányelvek elemzésére képes szoftver működéséről.

A dolgozat Európa második legnagyobb vesecsereprogramja - a spanyol nemzeti program - által biztosított valós, historikus donor-recipient adatok vizsgálatán keresztül mutatja, mennyivel hatékonyabb a kifejlesztett szoftver használata az általuk alkalmazott megoldásnál. Továbbá a dolgozat megvizsgálja, hogy milyen optimalizációs irányelv módosítások növelnék a spanyol vesecsereprogram hatékonyságát. Az elemzés kiterjed az együttműködési irányelvekre is, amely során a dolgozat robusztus szimulációs eredmények alapján mutatja meg, milyen hatásai lennének egy nemzetközi együttműködésnek a három legnagyobb európai vesecsereprogram (Egyesült Királyság, Spanyolország, Hollandia) között.

A befejező részben a dolgozat a kapott eredmények összegzésén keresztül mutatja be azok gyakorlati alkalmazhatóságát, amelyek célja, hogy a lehető legtöbb, magas minőségű vesetranszplantáció kerülhessen megvalósításra a jövőben, ezzel segítve a krónikus veseelégtelenséggel küzdő betegeket.

Elsőszerzős publikációkban [31] [32] megjelent elemzéseket mutatok be a dolgozat 4. fejezetében. Ezek az ENCKEP szimulátor - amelynek továbbfejlesztett adatbázisáról szintén jelent meg elsőszerzős publikáció [30] - használatával először egy, majd ezer különböző adathalmazon futtatott robusztus szimulációk eredményét ismertetik. Az ENCKEP szimulátorról nemzetközi kutatócsoportunk készített publikációt [10], amelyhez társszerzőként nekem is lehetőségem volt hozzájárulni. Ezek az első publikációk, amelyek bemutatják azt az ENCKEP szimulátort, amelynek használatával ezt követően

számos új kutatás várható a jövőben, mivel a szoftvert együttműködési szerződések keretében más kutatócsoportok is használják.

A szakirodalomban fellelhető korábbi szimulációs eredmények között ugyan találhatók olyanok, amelyek vesecseriprogramok hosszútávú működését modellezték, azonban azok a vizsgálatok nem terjedtek ki összetett, a valós gyakorlatban használatban lévő optimalizációs- és együttműködési irányelvek hatékonyságának együttes elemzésére. Továbbá az egyes nemzeti- és nemzetközi vesecseriprogramok a szakirodalomban korábban még nem kerültek vizsgálatra hosszútávú szimulációkkal a saját, országspecifikus optimalizációs irányelvük felhasználásával, mivel ehhez eddig nem állt rendelkezésre megfelelő eszköz. Az említett, vesecseriprogramokban használt összetett optimalizációs irányelvekkel kapcsolatban korábban nem került megvizsgálásra az a szempont sem, hogy a lexikografikus hierarchia melyik szintjén válnak egyedivé az egyes megoldások. A szimulációs eredmények mellett pedig, a valós gyakorlatból származó, historikus adatokon elvégzett vizsgálatokra vonatkozó eredmények szakirodalomban való áttekintése során kiderült, hogy összetett optimalizációs irányelvek a dolgozatban szereplő módon történő összehasonlításához hasonló kutatás szintén nem található a szakirodalomban. Ezek a szempontok adják tehát a dolgozatomban bemutatott kutatások újdonságát.

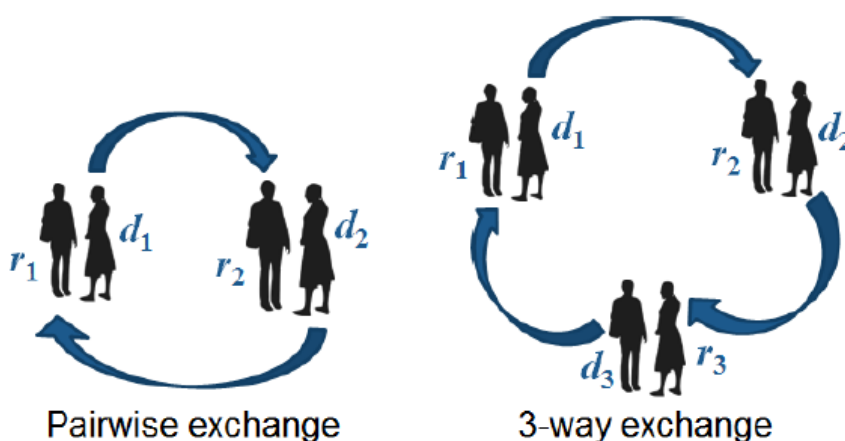
2 SZAKIRODALOM

2.1 Vesecsereprogramok

A 2021-ben rendezett 35. Országos Tudományos Diákköri Konferencián (OTDK) bemutatott, különdíjban részesült dolgozatomban [1] részletesen ismertettem a vesecsereprogramok orvostudományi háttérét, működését, illetve az ezekkel kapcsolatos kutatási projekteket. Ebben a dolgozatban az említett pontok ezért csak a kutatás megértéséhez nélkülözhetetlen mértékben kerülnek tárgyalásra, így az új eredmények eléréséhez kapcsolódó hazai- és nemzetközi szakirodalom áttekintésére is sor kerülhet.

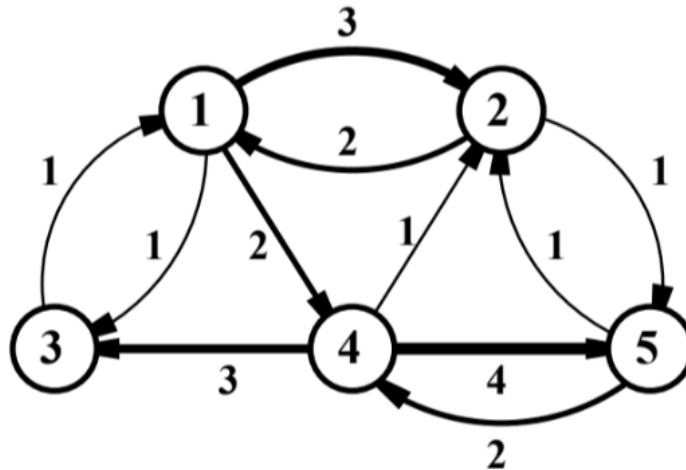
Krónikus veseelégtelenség körülbelül minden 10. embert érint világszerte, 2017-ben 1.2 millió áldozattal a 11. leggyakoribb halálozási ok [2]. Ennek kezelésére napjainkban kettő módszer elérhető: az egyik a kevésbé hatékony megoldást jelentő dialízis, a másik a jobb életminőséget és életkilátásokat kínáló vesetranszplantáció [3]. Azonban a vesetranszplantációk körülbelül 40%-ánál felmerülő probléma, hogy a beteg és donorja orvosi szempontból inkompatibilis, ami azt jelenti, hogy az adott donáció nem megvalósítható [4]. Ennek a problémának a megoldására kerültek kifejlesztésre a vesecsereprogramok.

A vesecsereprogramok szakértők által központilag irányított párosító programok, melyek szervezett keretein belül a krónikus veseelégtelenséggel küzdő betegek elcserélhetik egymás között inkompatibilis donorjaikat. Mindezt olyan módon, hogy a cserékben résztvevő betegek mindegyikéhez kompatibilis új donor kerüljön allokálásra, ezzel cseréköröket alkotva (2.1 ábra). Ehhez hasonló párosítási feladatokat központilag irányító programok más területeken is működnek, például egyetemi felvételinél (diákok allokálása iskolákhoz) vagy cikkek allokálásánál bírálókhoz [5].



2.1. ábra: Kettes- és hármas cserekör (Forrás: [6])

A cserekörök megjelenítésére az irányított gráfos modell az elterjedt megoldás. Ebben a modellben a gráf minden csúcsa egy-egy donor-recipient párt reprezentál, az irányított élek jelölik a potenciális transzplantációkat a donor-recipient kompatibilitások mentén, az él-súlyok pedig azt mutatják meg, hogy az adott kompatibilitás milyen minőségű a figyelembe venni kívánt szempont(ok) szerint. Ezt a súlyozott, irányított gráfot nevezzük kompatibilitási gráfnak (2.2 ábra).



2.2. ábra: Kompatibilitási gráf (Forrás: [7])

A vesecseriprogramok irányítása során a fő feladat, hogy rendszeresen, meghatározott időközönként párosítási futtatást végezzünk a kompatibilitási gráfban. Ennek során azonosítjuk a gráfban az összes lehetséges cserekört, majd ezeknek úgy választjuk meg egy alkalmas részhalmazát, hogy az abban szereplő transzplantációk száma és minősége maximális legyen az előre meghatározott szempontrendszer szerint. Azzal a megkötéssel, hogy minden donor-recipient pár maximum egy kiválasztott cserekörben szerepelhet a megoldásban.

Az egyes párosítási futtatások során tehát nem választható ki a kompatibilitási gráfban szereplő összes cserekör, ezért valamilyen szempontrendszer alapján választani kell közülük. Ez egy optimalizációs feladatra vezet, amelyben a célfüggvény a kiválasztott cserekörök összsúlyának maximalizálását definiálja, a megkötés pedig kizárja a donor-recipient párok ismétlődésének lehetőségét. A feladat megoldásához leggyakrabban alkalmazott módszer az egészértékű programozási modell.

Az egészértékű programozás a vesecseriprogramokban való felhasználásáról szóló javaslat [8], illetve kidolgozott megoldás [9] szerint került általam is alkalmazásra. Ez a megoldás a körformalizáció, amely a bemutatott optimalizációs feladat matematikai felírása, és amely a nemzetközi kutatócsoportunk által készített kézikönyvben [10] részlete-

sen is ismertetésre került, a következő:

Max.

$$\sum_{c:c \in \mathcal{C}} w_c x_c \quad (2.1)$$

S.t.

$$\sum_{c:i \in V(c)} x_c \leq 1 \quad \forall i \in V \quad (2.2)$$

$$x_c \in \{0, 1\} \quad \forall c \in \mathcal{C} \quad (2.3)$$

A 2.1 képlet definiálja a célfüggvényt, a 2.2 megkötés a donor-recipiens párok ismétlődésének kizárására szolgál, a 2.3 definíció pedig azt rögzíti, hogy az egyes cserekörökhöz bináris indikátorváltozók tartoznak, amelyek az optimalizálás során kapnak majd értéket, megmutatva az optimális megoldást. Azok a cserekörök, amelyek kiválasztásra kerülnek 1-et vesznek fel értékként, a kiválasztásra nem került körök pedig 0-át. A kérdés, hogy milyen optimalitási kritériumok szerint definiáljuk a keresendő optimális megoldást annak érdekében, hogy a lehető legtöbb, magas minőségű transzplantáció kerüljön megvalósításra?

Európában hatályos egyezmények szerint a szerv allokációknak optimálisnak és igazságosnak kell lennie [4]. A pontos definíció ezekre nincs rögzítve az egyezményekben, ami főként az egyes országok eltérő jogi szabályozásaiból adódik. Ez pedig összességében azt jelenti, hogy a vesecsereprogramok alapvető célja Európában egységes, az ennek elérése érdekében definiált optimalizációs- és együttműködési irányelvek viszont különbözhetnek.

Az európai gyakorlatban alkalmazott optimalizációs irányelveket a 2.3 ábra szemlélteti. Ezekben közös, hogy komplex, hierarchikus sorrendbe rendezett, több-kritériumos szempontrendszer definiálnak. Adott szempontrendszer szerint megoldandó optimalizációs feladatot a szakirodalom lexikografikus és súlyozott optimalizálási módszerekkel írja le [6]. Lexikografikus sorrend alkalmazása esetén az egyes optimalitási kritériumok fontosság szerinti hierarchikus sorrendben állnak. A 2.3 ábrán ezek vannak számokkal jelölve, ahol az 1-es szám jelzi a hierarchia legfelső elemét, a 2-es szám mutatja a második legfontosabb kritériumot, és így tovább. Lexikografikus módszernél mindegyik kritérium szerinti megoldás értéke csak a nála fontosabbak kritériumok kielégítése mellett maximalizálható. Súlyozott optimalizálás esetén pedig, az egyes súlyozott kritériumokat (a 2.3 ábrán "W"-vel jelölve) azonos hierarchikus szinten vesszük figyelembe, a megoldást ebben az esetben az egyes kritériumok eltérő mértékű súlyozásával lehet befolyásolni. Az

ábrán látható, hogy napjainkban Európában a lexikografikus- és súlyozott optimalizációs módszerek kombinációjaként épülnek fel a gyakorlatban használt, komplex optimalizációs irányelvek.

	Belgium	Czech Rep. (& Austria)	Netherlands	Poland	Portugal	Spain (& Italy)	Sweden	United Kingdom
max size of solution	1	1	1	1	1	1	1	2
min lengths of the cycles	-	-	4	-	-	-	-	-
max # cycles selected	-	2	-	-	-	2	-	3
max # back-arcs	-	-	-	-	-	3	-	4
max # 2-cycles and 3-cycles with embedded 2-cycles	-	-	-	-	-	-	-	1
min# desensitisations	-	w	-	-	-	-	3	-
max HLA-matching	-	w	-	w	-	-	-	w
max DR-antigen matching in particular	-	w	-	-	-	-	-	-
min age-differences between the donors and patients	5	-	-	w	-	w	-	-
priority for paediatric patient	-	-	-	-	-	w	-	-
priority for patients not yet on dialysis	-	-	-	w	-	-	-	-
priority for highly sensitive patients	-	-	-	w	-	4	-	w
priority for O patients	-	-	-	w	-	-	-	-
priority for hard-to-match patients	3	-	3	w	w	w	2	-
priority for waiting time in KEP	-	-	-	-	-	w	-	w
priority for time on dialysis	4	-	6	-	w	w	-	-
priority for same blood-group transplants	2	-	2	-	w	w	-	-
priority for pairs with AB-donors	-	-	-	-	-	w	-	-
max # of transplant centres in (long) cycles	-	-	5	-	-	-	-	-
priority for donor-patients in the same region	-	-	-	-	-	w	-	-
min the donor-donor age differences	-	-	-	w	w	-	-	w
Constraints on length of exchanges	no	no	4	3	no	3	2	3
(Longest exchange already conducted)	3	7	4	3	3	3	n.a.	3
Constraints on length of chains	n.a.	no	4	n.a.	n.a.	no	n.a.	3
(Longest chain already conducted)	n.a.	6	4	n.a.	n.a.	6	n.a.	3
providing strictly better donors for compatible pairs	n.a.	yes	yes	n.a.	n.a.	yes	yes	yes
providing strictly better donors for half-compatible pairs	n.a.	yes	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	yes	n.a.
altruistic chain ends in the same region where started	-	-	yes	-	-	yes	-	-

2.3. ábra: Optimalizációs irányelvek Európában (Forrás: [6])

Az ábráról az is leolvasható, hogy nincs két egyforma optimalizációs irányelvet használó európai vesecseriprogram. Ennek oka olyan országspecifikus jellemzőkben való eltérésekből adódik, mint az ország mérete, transzplantációs centrumok száma, van-e központi immunológiai kompatibilitást ellenőrző labor, mennyire fejlett a cadaver program, mennyi a nehezen párosítható beteg a pool-ban, és egyéb jellemzők. Az egyes optimá-

zációs irányelvek meghatározása során ezeket a szempontokat is figyelembe kell venni, ami magyarázatot ad a különböző kritériumrendszerek használatára, és megmutatja, hogy miért nem lehet egyetlen optimalizációs irányelvet ajánlani az összes vesecsőreprogram számára. Azonban sokszor még az említett szempontokat megfontolva sem egyértelmű a gyakorlatban, hogy a figyelembe venni szándékozott kritériumok felhasználásával elkészíthető optimalizációs irányelvek közül melyik a leghatékonyabb.

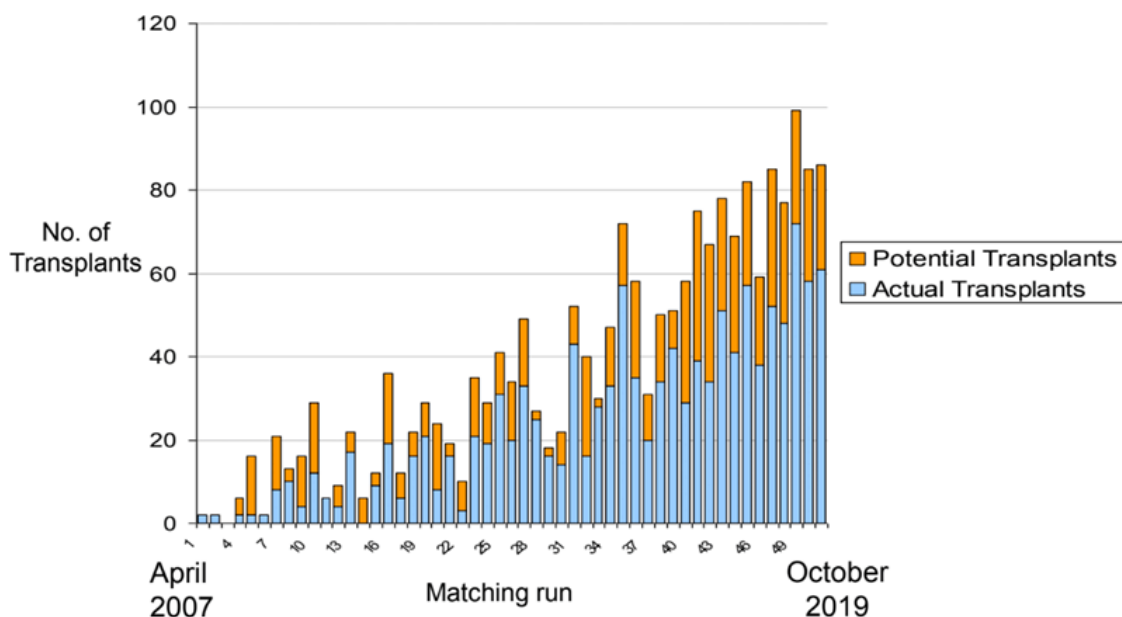
Ahogy a párosítási futtatások során végrehajtásra kerülő optimalizációs feladat célfüggvényéből is kiderült, vesecsőreprogramok esetén a sikeresen magvalósult transzplantációk száma- és minősége jelentik hatékonyságot leíró mutatószámokat [11]. Ennek megfelelően, természetesen mindegyik vesecsőreprogramban töreksenek az országspecifikus tulajdonságoknak megfelelő leghatékonyabb irányelvet alkalmazni, azonban ennek meghatározásához nem minden esetben állnak rendelkezésre a szükséges eszközök. Ilyen eszköz lehet egy megfelelő szoftveres alkalmazás, amelynek segítségével különböző optimalizációs irányelvek kiértékelése- és összehasonlítása megvalósíthatóvá válik.

Magyarországon is várható nemzeti vesecsőreprogram elindítása, amely jelenleg előkészítési fázisban van, és amelyet a tervek szerint az Országos Vérellátó Szolgálat (OVSZ) fog koordinálni [12].

2.2 Vesecsőreprogramok vizsgálata számítógépes szimulációkkal

A gyakorlatban tehát nagymértékben meghatározza egy vesecsőreprogram hatékonyságát az alkalmazott optimalizációs irányelv. Ennek a hatékonyságnak a biztosítása azonban még nehezebbé válik abban az esetben, ha egyes vesecsőreprogramok együttműködnek, amelyre nemzetközi együttműködések formájában több gyakorlati példa is van a Európában (pl. spanyol-portugál-olasz [10], Scandiatransplant [13]). Ilyen együttműködések esetében már azt is biztosítani kell, hogy az együttműködő programok közül egyik se kerülhessen hátrányos helyzetbe a többihez képest, illetve hogy egyik se legyen kevésbé hatékony az együttműködés során mint anélkül lenne, hiszen ebben az esetben hosszútávon nem vennének részt a közös programban. Ezeknek a feltételeknek a teljesülését a megfelelő együttműködési irányelvek használata biztosítja.

Látható, hogy az optimalizációs- és együttműködési irányelvek döntően befolyásolják az egyes nemzeti- és nemzetközi vesecsőreprogramok működését, hatékonyságát. A 2.4 ábra azt szemlélteti, hogy az Egyesült Királyság vesecsőreprogramja, amely Európában a legnagyobb- és egyik legfejlettebb, milyen hatékonyságot volt képes elérni a 2007 és 2019 között végrehajtott párosítási futtatásokban.



2.4. ábra: Egyesült Királyság hatékonysága 2007-2019 között (Forrás: [14])

Az ábrán látható oszlopok kékkel jelölt részei mutatják az egyes párosítások során megvalósult transzplantációkat, a narancssárgával jelölt részek pedig a potenciális, de nem megvalósult transzplantációkat mutatják. Az Egyesült Királyság vesecsőreprogramjában az ábrázolt kb. 12 év alatt 1918 potenciális transzplantációt azonosítottak, amelyek közül 1241 került megvalósításra [14], ami azt jelenti, hogy az összes lehetséges transzplantáció kb. 65%-a valósult meg a gyakorlatban.

Itt azonban fontos megjegyezni, hogy a potenciális, de nem megvalósult transzplantációknak több oka is lehet (pl. laboratóriumi immunológiai kompatibilitásvizsgálatok eredménye, donor-recipientek visszalépések, stb.), tehát vesecsőreprogramok hatékonyságát nem kizárólag az alkalmazott optimalizációs- és együttműködési irányelvek határozzák meg, természetesen a klinikai gyakorlattal összefüggő tényezők [11] is fontos szerepet játszanak.

Ahogy korábban viszont említésre került, az optimalizációs- és együttműködési irányelvek döntően befolyásolják a vesecsőreprogramok hatékonyságát, ezért a dolgozat ezeket, a számítógépes szimulációkkal modellezhető tényezőket vizsgálja. A legnagyobb európai vesecsőreprogram statisztikáján keresztül pedig látható volt, hogy adott a lehetőség vesecsőreprogramok hatékonyságának növelésére. Felmerül tehát a kérdés: milyen optimalitási kritériumokat terveznek a vesecsőreprogramokat irányító szakértők figyelembe venni a jövőben, és ezek felhasználásával lehetséges-e készíteni az általuk jelenleg alkalmazott irányelvénél hatékonyabbat?

Ennek megválaszolásához különböző irányelvek hatékonyságát szükséges összehason-

lítani, amihez eszközként számítógépes szimulációkat használhatunk. Ez a módszer akkor biztosítja a gyakorlatban legjobban alkalmazható eredményeket, ha vesecseriprogramok valós gyakorlatából származó, historikus adathalmazokkal dolgozunk. Ennek hiányában megfelelő alternatív megoldást jelent, ha sok egymástól különböző, de a valóságot jól közelítő paraméterekkel generált adathalmazzal futtatunk nagyszámú szimulációt, majd ezek eredményeit összesítve vizsgáljuk. Dolgozatomban valós- és generált adathalmazokkal készült vizsgálatok eredménye is bemutatásra kerül.

Vesecseriprogramok vizsgálatát célzó számítógépes szimulációk módszereit és azok eredményeit Santos és társai [15] foglalták össze. Ennek során 10 korábbi, szimulációs eredményeket tartalmazó publikáció eredményét hasonlították össze. Munkájukban szerepelnek az általuk fejlesztett szimulátor által szolgáltatott eredmények, illetve az azokból levont következtetések is. Ezek azt mutatják, hogy a párosítási futtatások közötti időintervallumok csökkentése növelte a végrehajtott transzplantációk számát a szimulációkban, a betegek várakozási idejét pedig csökkentette. Megállapították továbbá, hogy amennyiben az inkompatibilis beteg-donor párok mellett kompatibilis párok belépését is engedélyezzük a vesecseriprogramba, abból az "O" vércsoportú betegeknek jelentős előnye származhat. Ami azért fontos, mert ezzel a vércsoporttal rendelkező betegek csak azonos vércsoportú donorokkal kompatibilisek, így prioritizálásuk a gyakorlatban is gyakran alkalmazott kritérium.

Munkájuk az általuk végzett kutatás során elkészült szimulációs szoftver működését is bemutatja, amely alapos áttekintést nyújt a vesecseriprogramokat modellezni képes szoftverek komplexitásáról, főbb komponenseiről és működési alapelveiről. Az összefoglalóból az is kiderül, hogy korábban fejlesztett szimulátorokkal olyan kérdéseket is vizsgáltak már, hogy milyen módon lehetne maximalizálni a cserék összesített hasznosságát [16] [17], igazságossági szempontokat figyelembe venni [18] [19], vagy hogy milyen időközönként lenne legjobb párosításokat futtatni [20].

Továbbá olyan megoldásokra vonatkozó szimulációk eredményei is megtalálhatóak a szakirodalomban, ahol a korábban említett, rendszeres időközönként végrehajtott párosítások helyett, egy-egy új donor-recipient pár pool-ba való belépését követően azonnal párosítják őket, ezt nevezik online párosításnak [21] [22]. Találhatóak még szimulációs eredmények a vesecseriprogramokban előforduló hibák minimalizálására vonatkozóan is. Az optimális megoldásba választott potenciális transzplantációkról a fizikai laboratóriumi vizsgálatok során kiderülhet, hogy nem megvalósíthatóak. Ezeket nevezzük pozitív keresztpróbának vagy él-hibának (a kompatibilitási gráf éleire utalva). A hibák másik típusa pedig a csúcs-hiba (szintén a gráfra utalva), ahol a kiválasztott cserekörben szereplő donorokról vagy recipientekről kiderülhet, hogy egészségügyi állapotuk miatt jelenleg nem alkalmasak transzplantációs beavatkozásban való részvételre. Illetve dönthetnek úgy, hogy szeretnének visszalépni a transzplantációtól. Ezeket a hibákat szintén lehetséges számító-

gépes szimulációkkal modellezni, és az ezen hibák minimalizálását szolgáló megoldások eredményét összehasonlítani [23] [24].

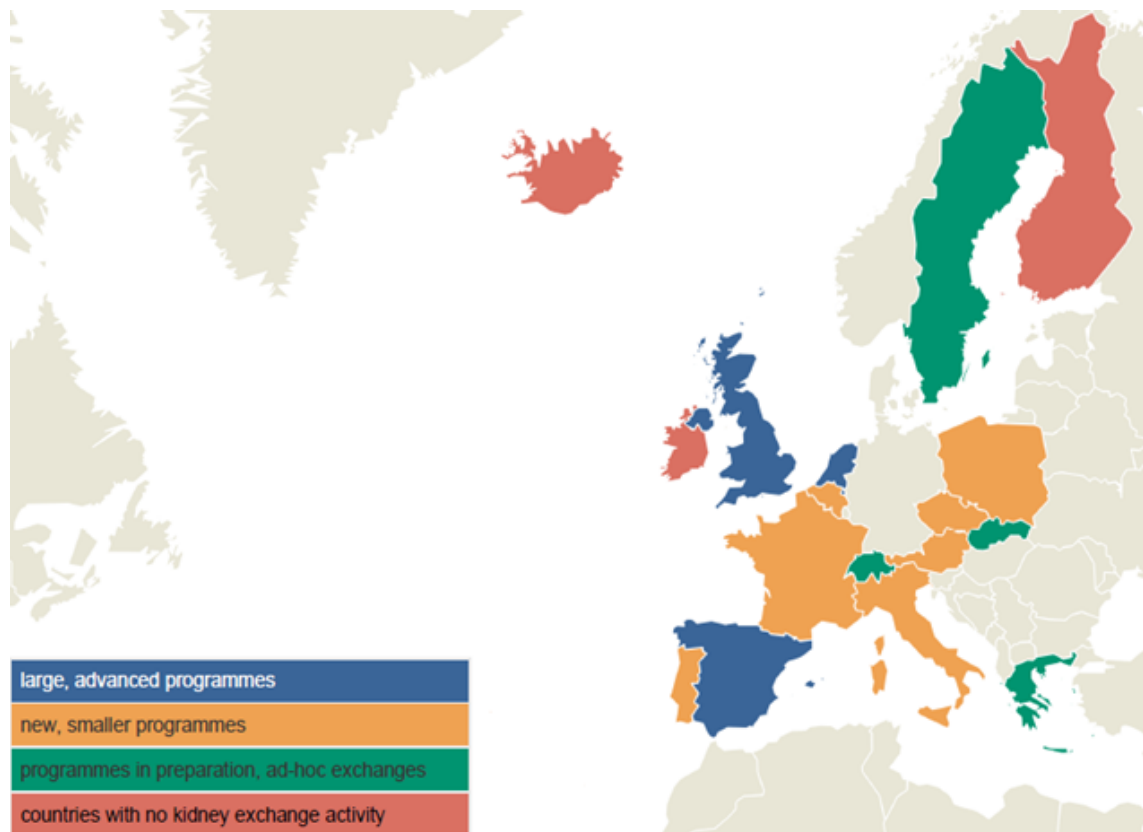
A dolgozatomban vizsgált, különböző együttműködési irányelvek hatékonyság szempontjából való összehasonlítására vonatkozó eredmények fellelhetők a szakirodalomban, például Mincu és társai által készített munkában [25]. Ebben két ország közötti együttműködést vizsgálatát valósították meg, különböző együttműködési irányelvek felhasználásával. Együttműködések szimulálására tehát található példa, viszont ebben a munkában csak az együttműködési irányelvek kerültek modellezésre, szimulálásra és kiértékelésre. Optimalizációs irányelvek országspecifikus modellezése és szimulálása nem történt meg. Helyette egy kritériumból álló optimalizációs célfüggvény került alkalmazásra, amely csak a kiválasztott transzplantációk számának maximalizálását biztosította, a valós gyakorlatban alkalmazott minőségi szempontokat biztosító optimalizációs kritériumokat, illetve ezek hatását a megoldásokra már nem vette figyelembe.

Az ebben az alfejezetben áttekintett munkákban megjelent szimulációk során a célfüggvények tehát a transzplantációk számát- és/vagy minőségét, illetve különböző igazságossági szempontok szerinti hasznosságát maximalizálták. Ezen szimulációk többsége ugyan vesecseriprogramok hosszútávú működését modellezte, azonban a vizsgálatok nem terjedtek ki összetett, a valós gyakorlatban használatban lévő optimalizációs- és együttműködési irányelvek hatékonyságának együttes elemzésére. Továbbá az egyes nemzeti- és nemzetközi vesecseriprogramok a szakirodalomban korábban még nem kerültek vizsgálatra hosszútávú szimulációkkal a saját, országspecifikus optimalizációs irányelvük felhasználásával. Az irodalomkutatásból az is kiderült, hogy az említett, vesecseriprogramokban használt komplex optimalizációs irányelvekkel kapcsolatban korábban még nem került megvizsgálásra az a szempont sem, hogy a lexikografikus hierarchia melyik szintjén válnak egyedivé az egyes megoldások. A szimulációs eredmények mellett pedig, a valós gyakorlatból származó, historikus adatokon elvégzett vizsgálatokra vonatkozó eredmények szakirodalomban való áttekintése során kiderült, hogy összetett optimalizációs irányelvek a dolgozatban szereplő módon történő összehasonlításához hasonló kutatás szintén nem található a szakirodalomban. Ezek a szempontok adják tehát a dolgozatomban bemutatott kutatások újdonságát a szakirodalomban megtalálható eredményekkel összehasonlítva.

2.3 Kapcsolódó kutatási projektek Európában

2021-es OTDK dolgozatomban [1] részletesen bemutattam a European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes (ENCKEP) nemzetközi kutatási projektet [26], amely a "CA12510" jelű European Cooperation in Science and Technology (COST) Action keretében a 2016 és 2020 közötti időszakot ölelte fel. Ennek több célja közül

ebben a dolgozatban egyet emelnék ki, amely egy nemzetközi vesecseriprogramok működésének modellezésére képes szimulációs szoftver kifejlesztése volt. A szimulációs szoftver el is készült, a projekt során megvalósított fejlesztések alapját pedig az előző fejezetben bemutatott, Santos és társai által elért eredmények [15] szolgáltatták. Korábban nem volt elérhető vesecseriprogramok közötti együttműködések realisztikus szimulálására képes szoftver, ez jelentette tehát a projekt során elkészült szoftver újítását. Az ENCKEP projekt keretében egy kérdőíves felmérés is készült az Európában működő vesecseriprogramok fejlettségéről, ennek eredménye a 2.5 ábrán látható.



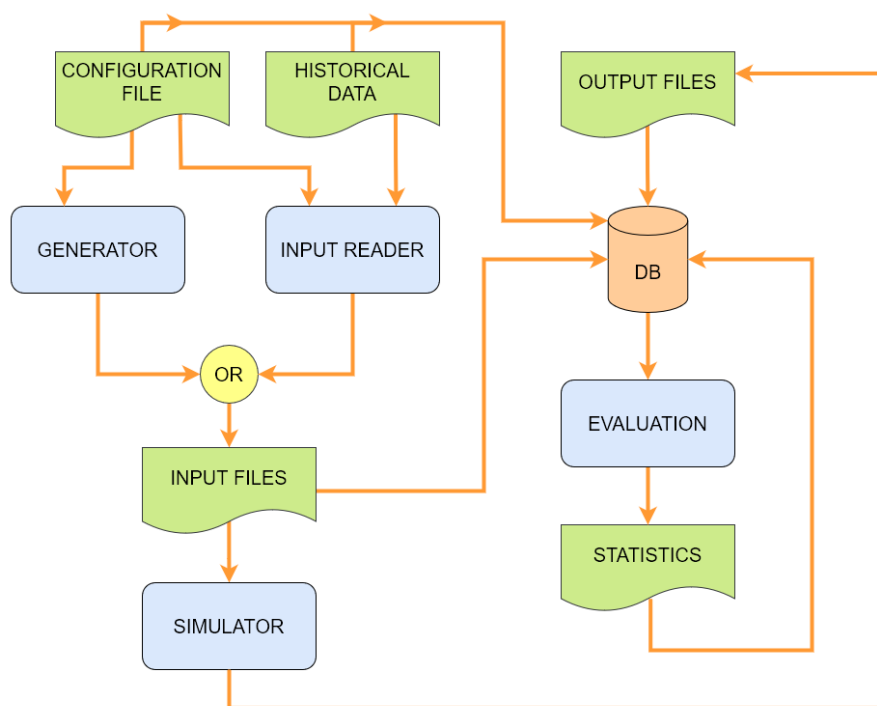
2.5. ábra: Vesecseriprogramok fejlettsége Európában (Forrás: [3])

Az ENCKEP kutatási projekten dolgozó nemzetközi kutatócsoport által végzett kutatásba 2020-ban volt lehetőségem bekapcsolódni. Ennek során a feladatom a szoftver optimalizációs komponensének továbbfejlesztése volt. Az új optimalitási kritériumokkal és fejlett optimalizációs algoritmusokkal való fejlesztéseim eredményét bemutató dolgozatom a 2021-ben rendezett 35. OTDK-n különdíjat kapott [1].

Az ENCKEP projekt egyik eredménye tehát a kifejlesztett, röviden "ENCKEP szimulátor"-nak nevezett szimulációs szoftver. Ennek újdonsága pedig, hogy számítógépes szimulá-

ciókkal modellezhetővé váltak a vesecserereprogramok országspecifikus, összetett optimalizációs irányelvekkel, illetve a közöttük történő együttműködések különböző együttműködési irányelvek használatával.

Ebben a dolgozatban az együttműködési irányelvek vizsgálatára az ENCKEP szimulátort használtam. Ennek oka, hogy vesecserereprogramok közötti együttműködések (pl. nemzetközi vesecserereprogramok) modellezésére összetett optimalizációs irányelvek használatával jelenleg még mindig ez az egyetlen ismert szoftver képes. A szimulátor főbb komponensei és alapvető működése a 2.6 ábrán látható. Az ENCKEP szimulátor optimalizációs modulját pedig a 2021-es OTDK dolgozatomban [1] mutattam be.



2.6. ábra: Az ENCKEP szimulátor működése

Az ENCKEP projekt által elért eredményekre építve 2021. novemberben a COST Innovators Grant keretében elindult a KEP-SOFT nevű, szintén nemzetközi kutatócsoport munkájának megvalósítását támogató projekt. Ennek az egyéves nemzetközi kutatásnak a célja az volt, hogy olyan szoftver kifejlesztését valósítsa meg, amely a szimulációk helyett, már a gyakorlatban való alkalmazást teszi lehetővé, az ehhez szükséges minden követelmény [28] teljesítésével. A projekt fő célja tehát az volt, hogy egy olyan ingyenes webalkalmazást fejlesszen ki- és kínáljon valós vesecserereprogramok irányítására, amely alkalmas valós donor-recipient adatokkal megoldani a gyakorlatban előforduló komplex feladatokat. Ez a célkitűzés 2022 októberében meg is valósult, az elkészült KEP-SOFT

nevű szofver használata iránt az olasz vesecsereprogram vezetői jelezték igényüket, kutatócsoportunkkal pedig együttműködési szerződést kötöttek.

A KEP-SOFT projektben annak indulásától kezdve lehetőségem volt részt venni, ahol a feladatom a szoftver optimalizációért felelős moduljának tervezése- és fejlesztése volt. Az elkészült modul, és annak a spanyol vesecsereprogramban való gyakorlati alkalmazása a dolgozat következő fejezetében kerül bemutatásra.

3 OPTIMALIZÁCIÓS SZOFTVER

3.1 Optimalizációs szoftver kifejlesztése

Az optimalizációs szoftver kifejlesztése a 2021-es OTDK dolgozatomban [1] bemutatott tervezéssel és megvalósítással indult, ahol az ENCKEP szimulátor [10] számára volt szükséges továbbfejleszteni az optimalizáló komponenst. Ennek célja az volt, hogy ne csak egy optimalitási kritérium figyelembevételére legyen lehetőség a szimulációk során, hanem komplex, több-kritériumos optimalizációs módszerekből felépülő irányelvek használatára is, amelyeket a gyakorlatban is alkalmaznak a vesecsereprogramokban. Abban a dolgozatomban [1] olyan optimalizációs algoritmusok pszeudo-kódját készítettem el, valósítottam meg, és mutattam be, amelyek képesek ellátni ezt a feladatot. Ezekért az eredményeimért a 2021-ben rendezett OTDK-n különdíjban részesültem.

Az ebben a dolgozatomban bemutatott optimalizációs szoftver kifejlesztése ezekre a korábban megvalósított algoritmusokra épít, amelyeket olyan új, általam elkészített funkciókkal bővítettem, amelyek fő eredménye, hogy lehetővé teszik az optimalizációs szoftver gyakorlatban való alkalmazását is. Ennek követelményei közül a legfontosabb, hogy képesnek kell lennie bármely vesecsereprogram optimalizációs irányelvének helyes modellezésére, majd ennek megfelelően megoldani a gyakorlatban előálló komplex optimalizációs feladatot.

Az optimalizációs szoftvert moduláris felépítéssel valósítottam meg. Ez azért lényeges, mert ilyen módon nemcsak a KEP-SOFT webalkalmazáson keresztül lehet használni a fejlesztett optimalizációs modul teljes funkcionalitását, hanem megfelelő jogosultsággal rendelkező más rendszerek is képesek lehetnek automatikusan elérni. Ennek érdekében a modul bemeneti- és kimeneti adatait egy-egy JSON formátumú objektum tartalmazza. A bemeneti JSON objektumban találhatóak az optimalizáláshoz szükséges adatok és beállítások, melyeket egy API (Application Programming Interface) használatával lehet az optimalizációs modul számára elküldeni, amely válaszként a megoldást tartalmazó JSON objektumot küldi vissza. Ennek a kivitelezésnek köszönhetően akár már működő vesecsereprogramok irányításáért felelős informatikai rendszerek által is egyszerűen használható, ami megkönnyíti a szoftver gyakorlatban való alkalmazását.

A dolgozat végén található Függelék tartalmazza a kifejlesztett optimalizációs szoftver felhasználók számára készült több oldalas, angol nyelvű dokumentációját, amelyben minden részlet megtalálható. Tartalmazza a szoftver használatához szükséges bemeneti JSON objektum felépítésének specifikációját, illetve az optimalizációs folyamatot követően eredményként kapott kimeneti JSON objektum tartalmának részleteit is. Mindkettőt példákkal szemléltetve, szintén a gyakorlati alkalmazás megkönnyítése érdekében. Mivel az említett dokumentációban minden részlet megtalálható, ezért a teljesség kedvéért

ebben az alfejezetben csak egy rövidebb, magyar nyelvű áttekintést szeretnék nyújtani a modulról.

Bemeneti fájl részei:

- **Kompatibilitási gráf:** Az éleket, és azok különböző optimalitási kritériumok szerint vett súlyait, továbbá a csúcsokat reprezentáló beteg-donor párok azonosítóit szükséges megadni, ahol altruisztikus donor és egy beteghez tartozóan több donor megadására is van lehetőség.
- **Optimalizációs irányelv:** Lehetőség van lexikografikus- és súlyozott módszer használatára, illetve ezek tetszőleges módon való kombinálására is. Súlyozott optimalizálás bármelyik szint(ek)re beállítható, tetszőleges számú optimalitási kritériummal, ahol a használt kritériumok egymáshoz viszonyított súlyozása szintén tetszőlegesen definiálható.

A szoftver működése során a bemeneti JSON objektum feldolgozását követően képes megkeresni a kompatibilitási gráfban az összes - felhasználó által megadott feltételeknek megfelelő - lehetséges cserekört. A modul a megtalált körök körszintű súlyainak kiszámolására is integráltan képes, amely súlyok aztán az optimalizálás során a felhasználó által megadott élszintű súlyok mellett ugyancsak használhatóak. A működés következő lépéseként a 2021-es OTDK dolgozatom [1] készítése során kidolgozott, fejlett optimalizációs módszerek használatával történik az egészértékű programozási feladat megoldása.

Az eredményül kapott megoldás tehát JSON objektumként jelenik meg a kimenetben, és az alábbi fő részeket tartalmazza (a részletek a Függelékben mellékelt dokumentációban találhatóak):

- **Kiválasztott körök:** Azok a cserekörok, amelyeket az optimalizálás során a szoftver a megoldásba választott. Ebben a részben a csereköroket alkotó összes él, és azok különböző kritériumok szerint vett súlyai is megjelennek. Továbbá a körszintű kritériumok szerinti súlyok is feltüntetésre kerülnek.
- **Statisztika:** Tartalmazza az optimális megoldás főbb jellemzőit, úgy mint a kiválasztott körök száma, az ezekben található összes él száma, az optimalizálás utolsó szintje, illetve a teljes megoldás aggregált pontszáma az alkalmazott irányelvben szereplő összes optimalitási kritérium szerint.

A JSON formátumban kapott eredmény automatizált megoldásokkal már tetszőlegesen vizualizálható a felhasználó által. A KEP-SOFT webalkalmazásban például, ezek az adatok egy Excel fájlba kerülnek importálásra, amit aztán a felhasználónak lehetősége van letölteni.

3.2 Optimalizációs szoftver gyakorlati alkalmazása

A spanyol nemzeti vesecserereprogramot az Organización Nacional De Transplantes (ONT) nevű szervezet irányítja, amely a spanyol egészségügyi minisztériumhoz tartozik [27]. A regisztrált beteg-donor párok számát, illetve az évente végrehajtott transzplantációk számát tekintve a spanyol nemzeti vesecserereprogram Európában a második legnagyobb [3].

A spanyol nemzeti vesecserereprogrammal a nemzetközi kutatócsoportunk 2022. nyarán kötött együttműködési szerződést. Ennek célja, hogy tanácsadást biztosítsunk arra az aktuális kérdésekre, hogy milyen optimalizációs irányelv használata maximalizálná a spanyol vesecserereprogram hatékonyságát?

A spanyol program vezetői jelenleg a más elérhető optimalizációs módszerekhez képest egyszerűbbnek nevezhető, súlyozott optimalizációs módszert használják. Ezt alkalmazzák az egyes párosítási futtatásokban, amelyeket minden évben három alkalommal végeznek: januárban, májusban és szeptemberben.

Az ezen futtatások során felmerülő gyakorlati probléma az volt, hogy habár fejlett informatikai rendszer támogatja a spanyol vesecserereprogramot, azonban megfelelő optimalizációs szoftver nem állt rendelkezésre, így ennek hiányában az optimalizációs feladatot minden alkalommal manuálisan kellett megoldaniuk az ott dolgozó szakembereknek. Elmondásuk szerint az optimális megoldás ilyen módon való kiszámolása párosítási futtatásonként 2-3 munkanapot vett igénybe.

A spanyol vesecserereprogramban használt manuális módszernek és az általam fejlesztett optimalizációs szoftvernek a hatékonyságát a spanyol program vezetőitől kapott, valós gyakorlatból származó, 2019-es historikus adatokon hasonlítottam össze, a megoldásban szereplő transzplantációk száma (3.1 táblázat), és az ezek minőségét mutató élősszpontszámok (3.2 táblázat) alapján.

Párosítási futtatás	Spanyol	Szoftver	Javulás
2019. január	11	11	0 %
2019. május	16	17	6.25 %
2019. szeptember	11	14	27.27 %

3.1. táblázat: Szoftver által biztosított javulás a transzplantációk számát tekintve

Párosítási futtatás	Spanyol	Szoftver	Javulás
2019. január	726	726	0 %
2019. május	1039	1106	6.45 %
2019. szeptember	700	943	34.71 %

3.2. táblázat: Szoftver által biztosított javulás a megoldás összpontszámát tekintve

Az eredményekből látható, hogy a szoftver jobb minőségű megoldást adott volna a 2019-ben futtatott májusi és szeptemberi párosításban is, a gyakorlatban akkor alkalmazott manuális módszernél, mind a transzplantációk számát- és azok minőségét tekintve. Ezeket az eredményeimet a spanyol program vezetőivel is megosztotta kutatócsoportunk, amelyet követően megjelent részükről az igény a fejlesztett szoftver gyakorlati bevezetésére.

Ennek az igénynek megfelelően, a fejlesztett optimalizációs szoftver egy egyszerűsített, csak súlyozott optimalizálás megoldására képes változatát Xenia Klimentova kutatóval ketten telepítettük a spanyol program vezetőinek kifejezett kérésére az együttműködés keretében, mindezt a kutatócsoportunk 2022. nyarán a spanyolországi központban tett látogatása alkalmával. Ezt követően a spanyol nemzeti vesecserereprogram vezetői a fejlesztett szoftvert be is vezették a madridi központjukban működő rendszerbe, és a 2022. szeptemberi valós párosítási futtatást már az általunk telepített optimalizációs szoftverrel oldották meg.

A szoftvernek köszönhető előrelépést jól mutatja, hogy amíg a vizsgált historikus adatokon a párosítási feladatok megoldása 2-3 munkanapba telt az ott dolgozók számára, addig az általunk telepített szoftvernek átlagosan kb. 1 másodperce volt szüksége ugyanazon optimalizációs feladatok elvégzéséhez. Érdekes még megemlíteni, hogy amíg a manuális módszer esetén a legnagyobb körütekintés mellett is van esély emberi tévesztésre az optimális megoldás számítása során, addig a bevezetett szoftver minden futtatásban garantáltan jó megoldást biztosít.

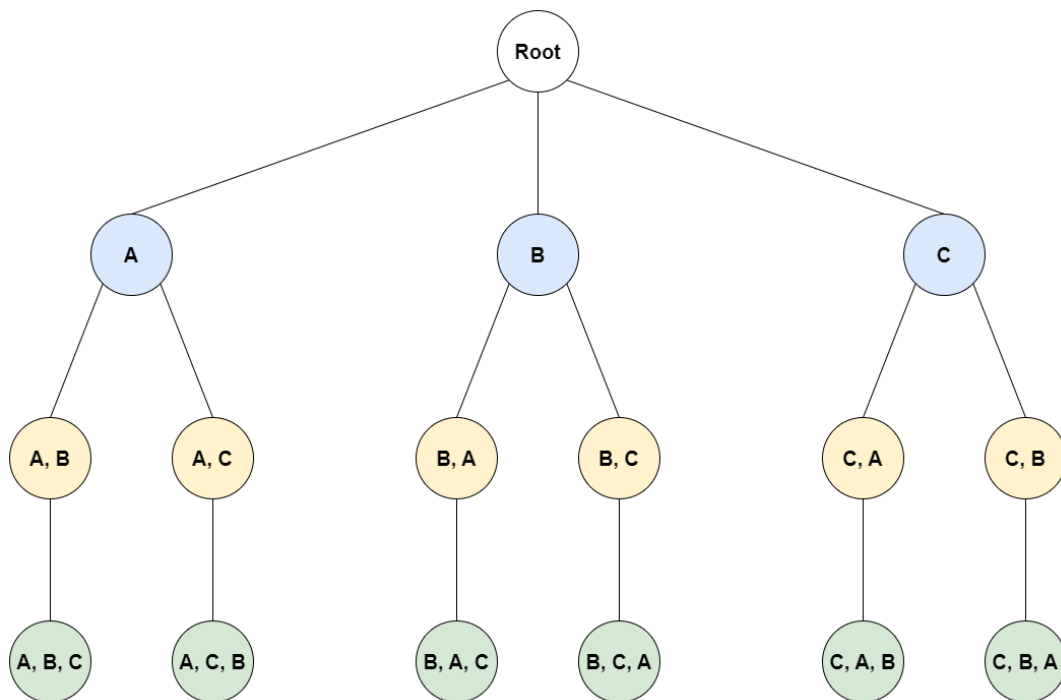
Miután az optimalizációs szoftver bevált a gyakorlatban a 2022. szeptemberben végzett párosítási futtatásban, a spanyol program vezetői részéről megjelent az igény az optimalizációs szoftver ebben a fejezetben bemutatott teljes funkcionalitása iránt.

A modul ezenkívül 2022. októberben a KEP-SOFT nemzetközi projekt keretében párhuzamosan fejlesztett KEP-SOFT webalkalmazásba is integrálásra került. A KEP-SOFT alkalmazás használata iránt kifejezett igény az olasz vesecserereprogram vezetői részéről jelent meg.

Szintén 2022. októberben fejlesztettem tovább a szoftvert új, elemzési funkcióval.

Ennek lényege, hogy a felhasználó megadhat tetszőleges számú optimalitási kritériumot, illetve az arra vonatkozó preferenciáit, hogy az egyes kritériumokat a lexikografikus sorrend melyik szintjén szeretné figyelembe venni. Továbbá azt is, hogy szeretne-e súlyozott optimalizálást használni, és ha igen, melyik hierarchikus szint(ek)en. Ezt követően a funkció a beállított preferenciáknak megfelelő összes lehetséges optimalizációs irányelvet elkészíti, és ezek mindegyikével megoldja az optimalizálási feladatot a megadott bemeneti adathalmazon. Az eredmény táblázatos formában jelenik meg kimenetként, ahol az egyes optimalizációs irányelvek által szolgáltatott megoldások attribútumai kerülnek felsorolásra, amelyek így összehasonlíthatóvá válnak.

A funkció sajátossága, hogy a lehetséges optimalizációs irányelveket fa-struktúrában építi fel, amelyben minden csúcs egy-egy optimalizációs irányelvet reprezentál. Ezek az irányelvek a felhasználó által megadott beállításoknak megfelelően bármilyen komplex optimalizációs módszert tartalmazhatnak. A 3.1 ábrán 3 optimalitási kritérium használata esetén előálló fa-struktúra látható, ahol a csúcsok különböző színei az egyes irányelv-szinteket jelenítik meg.



3.1. ábra: Fa-struktúra alapú optimalizálás

A fa-struktúra belső csúcsai a levélelemek felépítésének lépései során bővülnek újabb optimalitási kritériumokkal az alsóbb szintek felé haladva. Az említett fa-struktúra segítségével összehasonlításra kerülő irányelvek száma n db optimalitási kritérium esetén a

3.1 képlet szerint számolható:

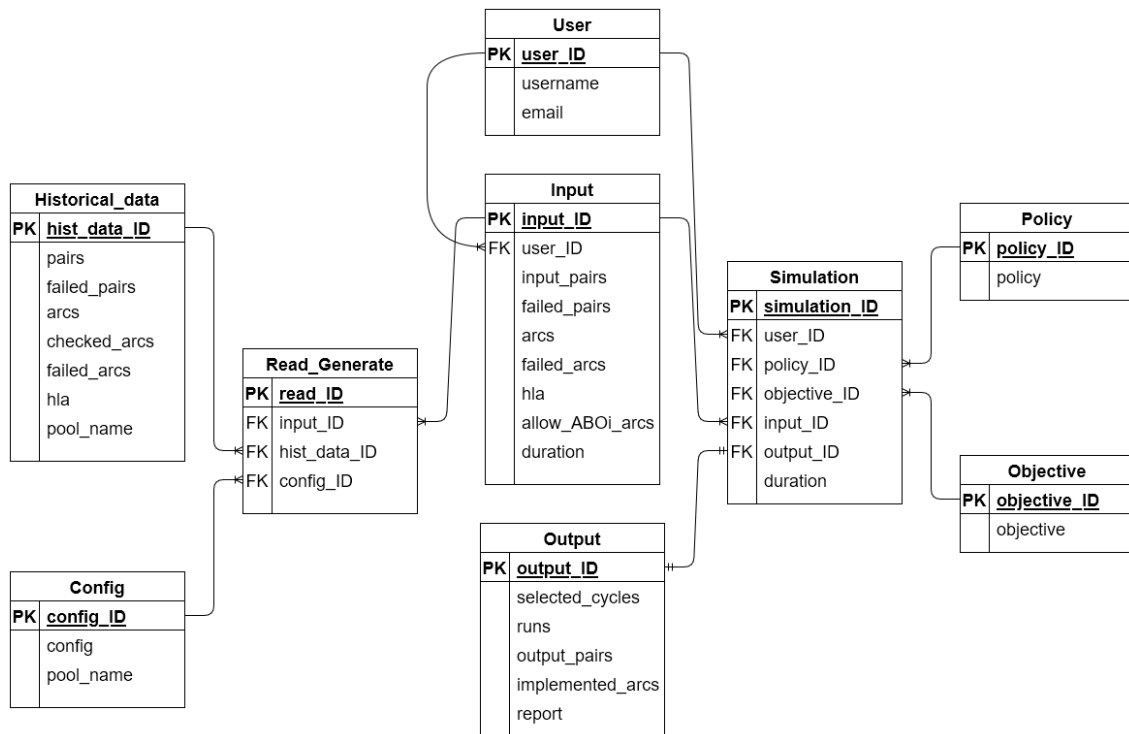
$$\sum_{i=1}^n i! \binom{n}{i} = \sum_{i=1}^n i! \frac{n!}{i!(n-i)!} \quad (3.1)$$

Az elemzési funkció futtatásakor tehát a képlet által definiált számú (pl. 5 optimalitási szempont esetén 325 db) csúcsból álló fa-struktúrát kell bejárni. Ehhez a mélységi keresés algoritmust [29] (angolul Depth-First Search Algorithm) implementáltam. Azzal a módosítással, hogy amennyiben az adott belső csúcs által definiált irányelv egyedi optimális megoldást ad, akkor a belső csúcsból az alsóbb szintek felé kiinduló ágot már nem fogja bejárni az algoritmus, hiszen a megoldás nem változna. Így a funkció csak azon irányelvek szerint futtat optimalizációt, amelyek ágán a felette szereplő belső csúcsok egyikén sem lett még egyedi a megoldás. Ez a tulajdonság azért is fontos, mert relatíve nagy adathalmazokon egy-egy optimalizálás futásideje jelentősen megnőhet. A futásidő további csökkentése pedig párhuzamosítással érhető el, hiszen a fa-struktúra különálló ágaiban végrehajtásra kerülő optimalizációs folyamatok egymástól függetlenek.

Az optimalizációs szoftver ezzel az elemzési funkcióval kiegészülve tehát már döntéstámogató feladatok ellátására is képes, melynek alkalmazhatóságát az 5. fejezetben mutatom be valós, 2019-es historikus spanyol adatokon keresztül.

3.3 Adatbázis-tervezés az ENCKEP szimulátor számára

Az ENCKEP szimulátor parancssoros- és webalkalmazásos verziója is elérhető az együttműködési szerződésben álló vesezsereprogramok számára. A szimulátor webalkalmazásának fejlesztése során felmerült az igény egy továbbfejlesztett, a várható szimulációs feladatok hatékony ellátására képes adatbázis-modell megtervezésére (3.2 ábra), amelynek eredménye 2021-ben került publikálásra [30].



3.2. ábra: Az ENCKEP szimulátor adatbázis-modellje

Az adatbázis-modell tervezése során fontos szempont volt, hogy a séma könnyen adaptálható legyen akár már működő vesecseriprogramok informatikai rendszeréhez is, vagy adott esetben más szimulációs szoftverek igényeire szabható legyen. Az elkészült adatbázis-modell alapján megvalósult implementációt követően az adatbázis integrálásra került az ENCKEP szimulációs szoftverbe.

4 EGYÜTTMŰKÖDÉSI IRÁNYELVEK VIZSGÁLATA

Vesecseriprogramok esetében a megfelelő együttműködési- és optimalizációs irányelvek kiválasztásának fontossága a 2. fejezetben került bemutatásra, amelyből kiderült, hogy különböző irányelvek hosszútávú hatékonyságának vizsgálatával kapott eredmények a gyakorlati alkalmazás lehetőségét kínálják.

Ebből adódóan a dolgozatomban megvizsgáltam, hogy milyen hatásai lennének annak, ha a három legnagyobb európai vesecseriprogram (Egyesült Királyság, Spanyolország, Hollandia) között egy nemzetközi együttműködés jönne létre. Erre a vizsgálatra az előzőekben bemutatott ENCKEP szimulátort használtam generált bemeneti adathalmazokkal, amely során az együttműködések módját meghatározó irányelvek hatékonyságát hasonlítottam össze.

Az ENCKEP szimulátor az Európában működő nemzetközi vesecseriprogramok által alkalmazott mindhárom lehetséges együttműködési irányelv modellezésére képes, ezek a következők:

- **Egyéni futtatások együttműködés nélkül (individual):** minden vesecseriprogram külön-külön, a saját adathalmazán futtatja a párosítást a saját optimalizációs irányelve szerint, együttműködés nélkül (furcsának tűnhet, hogy miért szerepel mégis az együttműködési irányelvek között: ez szolgáltatja majd a referenciaértéket az eredmények kiértékelésekor, illetve a felsorolás második eleme is erre épít)
- **Egyéni futtatásokat követő együttműködés (consecutive):** a vesecseriprogramok először az első pontban leírt módon végrehajtják az egymástól független párosításukat a saját optimalizációs irányelvük szerint, majd azok a beteg-donor párok, amelyek ezek során nem kerültek kiválasztásra, egy közös pool-ban kerülnek összegyűjtésre, amelyben egy újabb párosítást futtatnak egy közös optimalizációs irányelv alkalmazásával (a spanyol-portugál-olasz [10] és a Scandiatransplant [13] nemzetközi együttműködés is ezt használja jelenleg)
- **Közös futtatások (joint):** egyetlen párosítást futtatnak egy közös optimalizációs irányelvvel, a résztvevők által alkotott közös pool-ban

Ezen együttműködési irányelvek vizsgálata során első lépésként az ENCKEP szimulátorban beépítetten megtalálható, adatgenerálásra képes modult használva különböző adathalmazokat generáltam, olyan módon, hogy minden szimulációhoz külön adathalmaz tartozzon. Ezen adathalmazok mindegyike a három vizsgálandó vesecseriprogramhoz tartozó pool-ból épült fel. Az adatgeneráló modul lehetővé teszi a generálni kívánt adathalmazzal kapcsolatos paraméterek beállítását is, így minden különálló pool tulajdonságát a valósághoz tudtam közelíteni. Beállítható többek között a beteg-donor párok pool-ba való érkezésének frekvenciája, a korábban bemutatott potenciális hibák valószínűsége, il-

letve eloszlással lehet megadni például azt is, hogy a generált betegek mekkora hányada legyen adott vércsoportú, adott korosztályú, és még sok mást (ezekről részletes leírás a kutatócsoportunk által készített kézikönyvben található [10]).

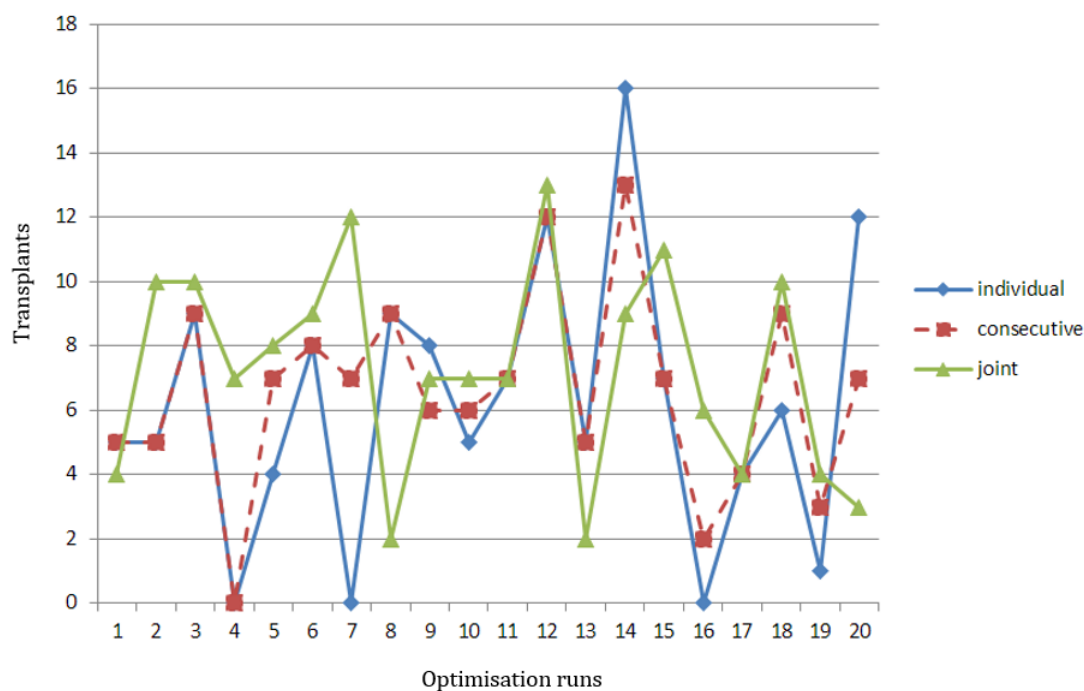
Az adathalmazok elkészítése után a három vesecsereprogramban jelenleg használt optimalizációs irányelveket modelleztem, ahol a közös futtatásokhoz az Egyesült Királyság irányelvét állítottam be. Majd a szimulált együttműködés hosszának, illetve a párosítási futtatások gyakoriságának beállítása következett, melyeket 5 évre, illetve 3 hónapra állítottam, figyelembe véve a hosszútávú működést vizsgáló szimulációk eredményének hasznosságát, de azok várható futásidejét is. Ezután már minden készen állt a szimulációk elindítására.

A szimulációk során először három generált adathalmazt használva egy-egy szimulációt futtattam mindegyik együttműködési irányelv alkalmazásával, majd ezek kimenetelét hasonlítottam össze. Az eredményeket ebben a fejezetben mutatom be, amelyek 2021-ben publikálásra kerültek [31].

Következő lépésként együttműködési irányelvenként 1000 különböző adathalmazzal futtattam egy-egy szimulációt, ami így összesen 3000 szimuláció kimenetelének vizsgálatát jelentette. Ennek eredményét szintén ebben a fejezetben mutatom be, amelyről 2022-ben jelent meg publikáció [32].

4.1 Együttműködési irányelvek összehasonlítása

A 4.1 ábra optimalizációs futtatásokra bontva mutatja meg, hogy mennyi transzplantáció került végrehajtásra, együttműködési irányelvenként egy szimulációt futtatva, figyelembe véve az adott futtatásban megghiúsult transzplantációk kiesését is. Látható, hogy - a pool-ok méretének és egyéb tulajdonságainak változása következtében - az egyes párosításokban implementált transzplantációk száma erősen változó. Ami szintén megfigyelhető, hogy a nagyobb közös pool-al, és így több potenciális kompatibilitással kecsegtető, közös futtatást előíró (joint) irányelv nem minden optimalizációs futtatásban adott több transzplantációt a három résztvevő eredményét összességében tekintve.



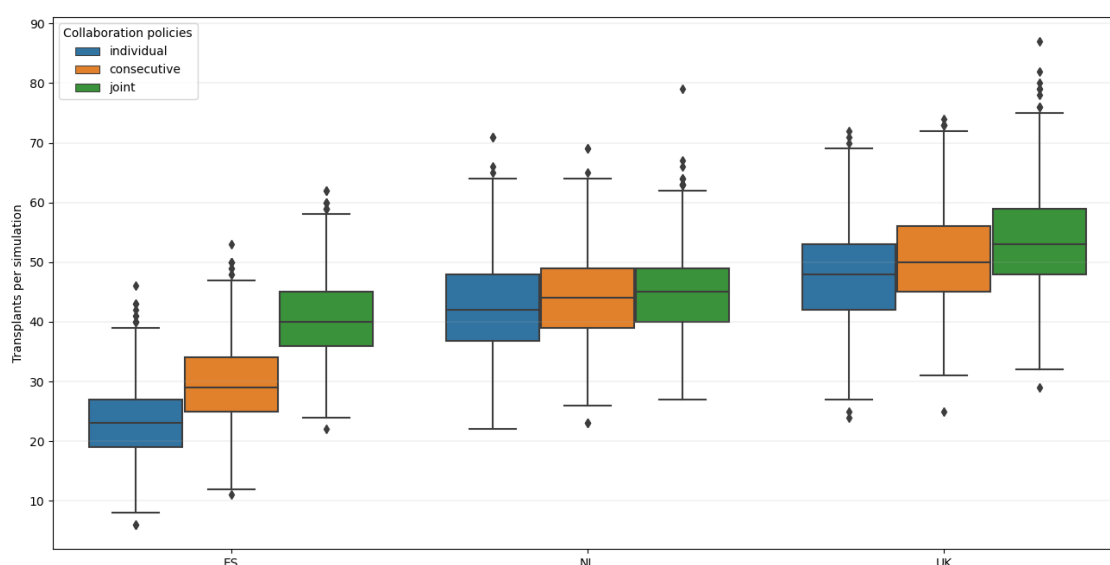
4.1. ábra: Együtműködési irányelvek hatékonysága egy adathalmazon

Ebben a 3 szimulációban nem volt olyan együtműködési irányelv, ami az 5 éves szimulált időintervallumon konzisztensen hatékonyabb lett volna a többinél, viszont a résztvevőkre bontott eredményt mutató 4.3 táblázatot tekintve kiderül, hogy a három alkalmazásban összesen végrehajtott transzplantációk száma mindkét együtműködés esetén nagyobb lett volna, mint együtműködés nélkül volt. Az együtműködéssel tehát egyik résztvevő sem járt rosszabbul, mint együtműködés nélkül jártak volna. Ezenkívül az is megfigyelhető, hogy a közös futtatásokat előíró (joint) irányelv volt a leghatékonyabb a sikeres transzplantációk számát tekintve. Érdekes még kimelni, hogy a szimulációban a három program közül az együtműködés nélkül legkevesebb transzplantációt implementáló alkalmazás részesült volna leginkább az együtműködés előnyeiből.

	Individual	Consecutive	Joint
UK	52	53	57
ES	23	28	40
NL	48	50	48
Total	123	131	145

4.3. táblázat: Együtműködési irányelvek által eredményezett transzplantációk

A 4.2 ábrán már az látható, hogy az 1000 különböző adathalmazzal futtatott szimulációk robusztus eredménye megerősíti a 4.3 táblázatban kapott eredményeket, miszerint a teljesen közös futtatásokat előíró együttműködési irányelv (joint) a leghatékonyabb. Az is megerősítésre került, hogy valóban az együttműködés nélkül legkevesebb transzplantációt megvalósító alkalmazás részesülne leginkább az együttműködés előnyeiből. Ez a dolgozatban korábban említett tényezőkből adódik is, hiszen a közös pool-ok több donor-recipiens párt jelentenek egy-egy párosítási futtatásban, közöttük pedig több és/vagy jobb kompatibilitási lehetőségek kerülhetnek azonosításra. A nagyobb, közös pool-ok ezért főként a jelentős számú nehezen párosítható beteget tartalmazó programokon segíthetnek jelentősen.



4.2. ábra: Együttműködési irányelvek hatékonysága 1000 szimulációra

Érdeemes megfigyelni, hogy a holland alkalmazás hatékonyságának javulása lényegében nem lenne várható az együttműködés során. Ennek oka, hogy a másik kettő programmal ellentétben, itt négyes csereköröket is engedélyeznek. Ami azért korlátozó tényező, mert az együttműködésben a közös futtatások során az Egyesült Királyságban alkalmazott beállítást használtam, ami maximum három hosszú cserekörök végrehajtását teszi lehetővé. A szimulációk eredményéből tehát az következik, hogy hosszabb csereköröket megengedő programok számára akkor lenne előnyös egy nemzetközi együttműködésben való részvétel, amennyiben a közös futtatás során a körök hosszát szabályozó felső limit az általuk használnál nem lenne kisebb.

A kapott eredmények alapján összefoglalásként elmondható, hogy a beteg-donor párokból álló pool-ok tulajdonságainak változása ugyan jelentősen befolyásolja az együtt-

működés hatékonyságát a résztvevők szempontjából, a robusztus szimulációs eredmények viszont azt mutatják, hogy a három legnagyobb európai vesecseréprogram között egy nemzetközi együttműködés nagy valószínűséggel egyik program számára sem járna hatékonyság-csökkenéssel a sikeresen megvalósított transzplantációk számát illetően. Sőt, a viszonylag kevés transzplantációt megvalósító programok jelentősen részesülnének egy ehhez hasonló együttműködés előnyeiből, amelyek során a leghatékonyabb együttműködési irányelv a közös futtatásokat előíró (joint) lenne.

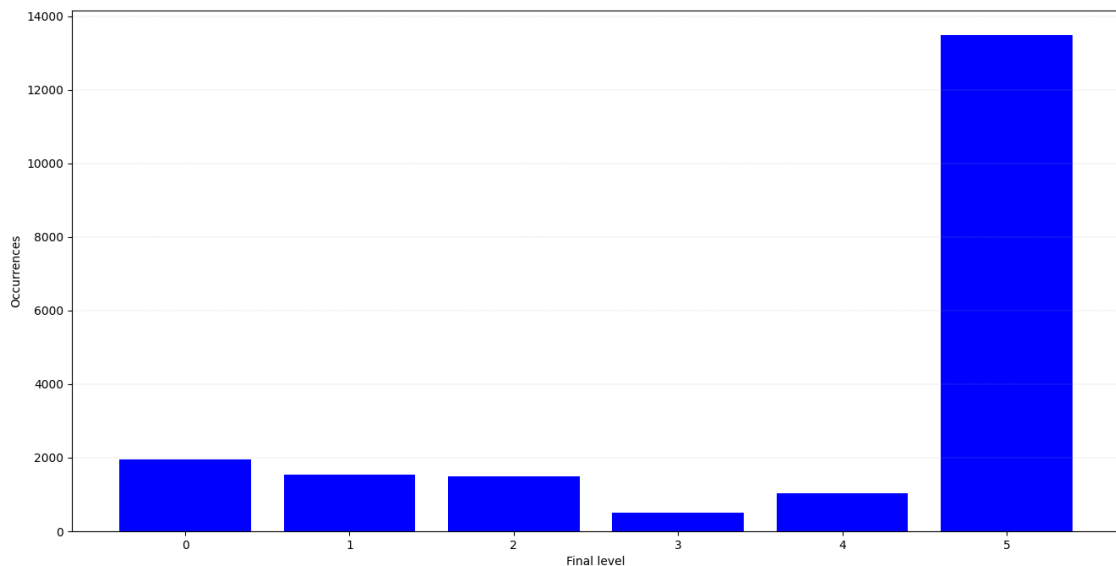
A következő alfejezetekben azt mutatom be, hogy az 1000 különböző adathalmazzal végzett szimulációkban az egyes optimalitási kritériumoknak mekkora hatása volt az egyes párosítások megoldására azokban az esetekben, amikor az egyes programok nem működtek együtt.

4.2 Egyesült Királyság

Az Egyesült Királyságban használt optimalizációs irányelv 5 szintjét az alábbi kritériumrendszer írja le (az egyes kritériumok pontos jelentéséről részletek itt találhatók: [31]):

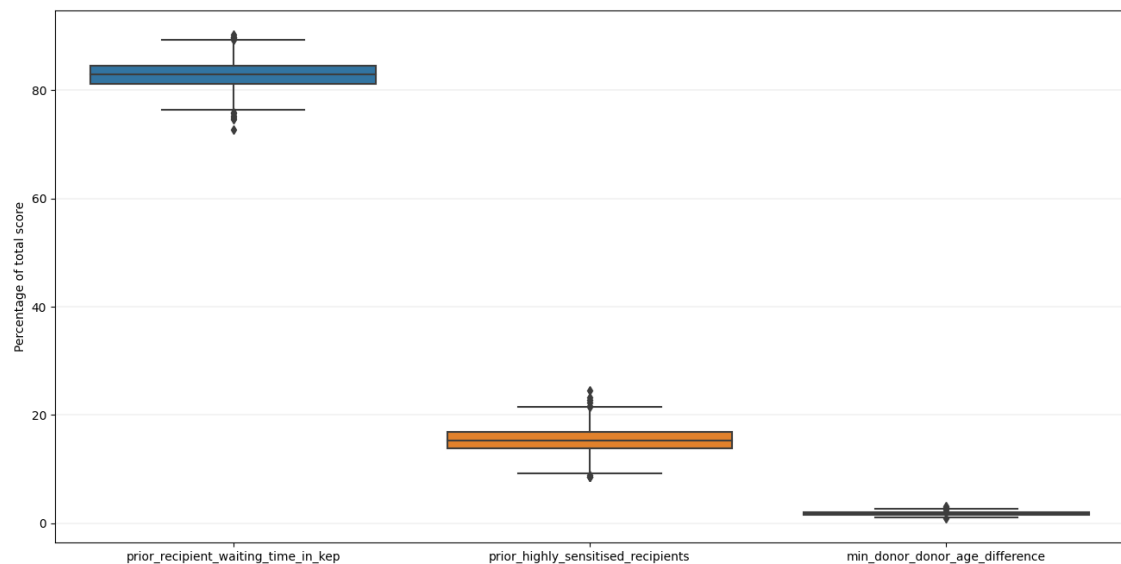
Lexikografikus:	Súlyozott:
– Effektív kettes körök számának maximalizálása (robusztus cserekörök)	– Priorizálás betegek vesecseréprogramban töltött várakozási ideje alapján
– Transzplantációk számának maximalizálása	– Priorizálás betegek nehezen párosítható immunológiai profilja alapján
– Körök számának maximalizálása	– Donor-donor korkülönbségek minimalizálása
– Vissza-élek számának maximalizálása	

A 4.3 ábra ezen szintek szerint mutatja, hogy az összesen végrehajtott 20.000 optimalizációs futtatás során az adott szinten mennyi alkalommal állt elő egyedi megoldás, amely után az optimalizálás leáll (a nulladik szint itt azt jelenti, hogy az adott párosításkor az aktív pool-ban nem volt azonosítható cserekör). Ennek vizsgálata azért fontos, mert ha az utolsó szint előtt már egyedivé válik a megoldás, akkor az alsóbb szinteken lévő kritériumok már nem befolyásolják a párosítás eredményét, ami a kívánttól eltérő megoldást adhat.



4.3. ábra: Optimalizálás utolsó szintjei az Egyesült Királyság esetében

Az 4.3 ábrán látható, hogy az esetek többségében az optimalizáció elérte az utolsó szintet. Ez azért is fontos, mert a többitől eltérően, az utolsó szint 3 optimalitási kritériumot is tartalmaz. Azt pedig, hogy ezek közül a kritériumok közül itt az utolsó szinten, súlyozott optimalizálásban résztvevők közül melyik volt legnagyobb hatással a megoldásra, a 4.4 ábra szemlélteti.



4.4. ábra: Súlyozott optimalizálás kritériumainak hatása az Egyesült Királyság esetében

Megfigyelhető, hogy a betegek vesecsereprogramban eltöltött várakozási idejét prio-

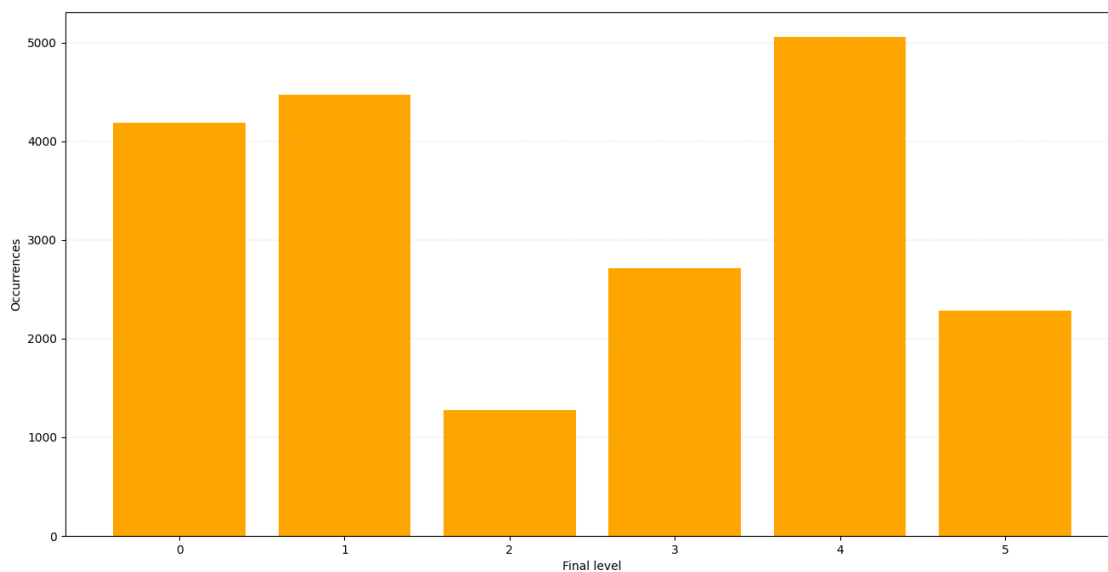
rizáló kritériumra adott pontszám a legtöbb futtatásban az összpontszám 80% feletti hányadát adta. Az Egyesült Királyságban ehhez az optimalizációs kritériumhoz használt paraméterek alapján ez is volt a várható eredmény. Továbbá a gyakorlatban elvártaknak megfelelően, csupán végső döntési faktorként használt, donor-donor különbségeket minimalizáló kritériumra került kiadásra a legkisebb pontszám a szimulációk során.

4.3 Spanyolország

A spanyol vesecseriprogramban használt optimalizációs irányelv 5 szintjét az alábbi kritériumrendszer definiálja:

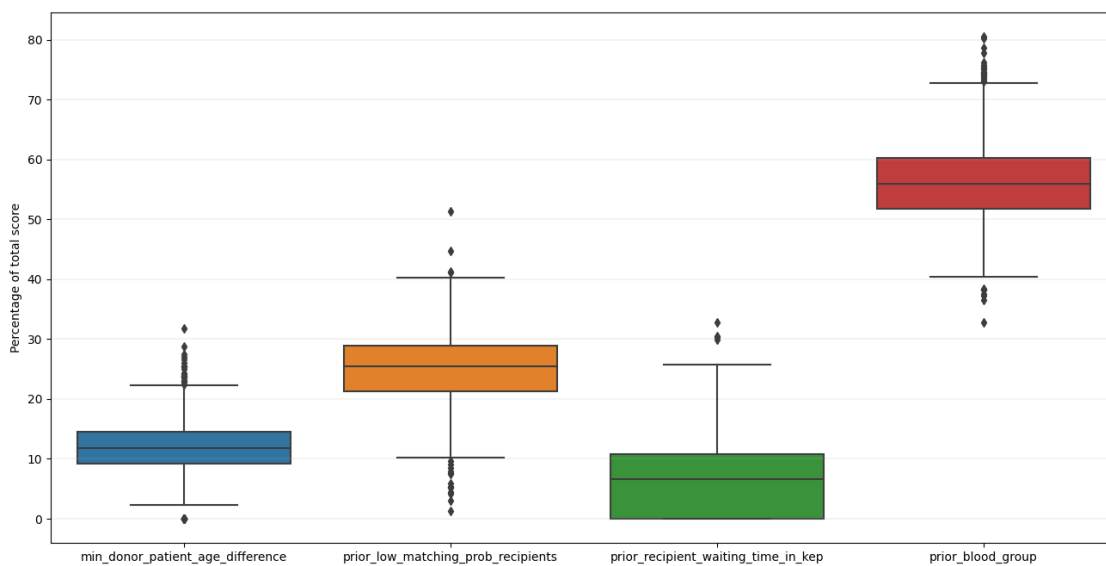
Lexikografikus:	Súlyozott:
– Transzplantációk számának maximalizálása	– Donor-recipient különbségek minimalizálása
– Körök számának maximalizálása	– Priorizálás betegek kompatibilis donorral való párosításának valószínűsége alapján
– Vissza-élek számának maximalizálása	– Priorizálás betegek vesecseriprogramban töltött várakozási ideje alapján
– Priorizálás betegek nehezen párosítható immunológiai profilja alapján	– Azonos vércsoportú transzplantációk priorizálása

A 4.5 ábrán látható, hogy a spanyol esetben az optimalizációs irányelv utolsó, 4 kritériumot is tartalmazó szintje az esetek nagy többségében nem került elérésre az optimalizációs futtatások során, ellentétben az Egyesült Királyság esetével. Ennek oka főként a kisebb pool-ban keresendő, ami kevesebb lehetséges megoldást tartalmaz, így az optimalizációs folyamat is gyakrabban állt meg korábbi szinteken.



4.5. ábra: Optimalizálás utolsó szintjei Spanyolország esetében

Azokban az esetekben viszont, amikor az optimalizálás elért a súlyozott szintre, a 4.6 ábrán megfigyelhető módon alakult az egyes súlyozott kritériumok egymáshoz viszonyított hatása a megoldás kiválasztása során.



4.6. ábra: Súlyozott optimalizálás kritériumainak hatása Spanyolország esetében

A szimulációkban a spanyol programhoz tartozó egyéni futtatásokat vizsgálva tehát megállapítható, hogy amennyiben az optimalizációs folyamat elérte a súlyozott optimalizálás szintjét, akkor ezen futtatások többségében 50% feletti mértékben a vércsoportok

alapján történő priorizálás volt a leginkább meghatározó kritérium.

4.4 Hollandia

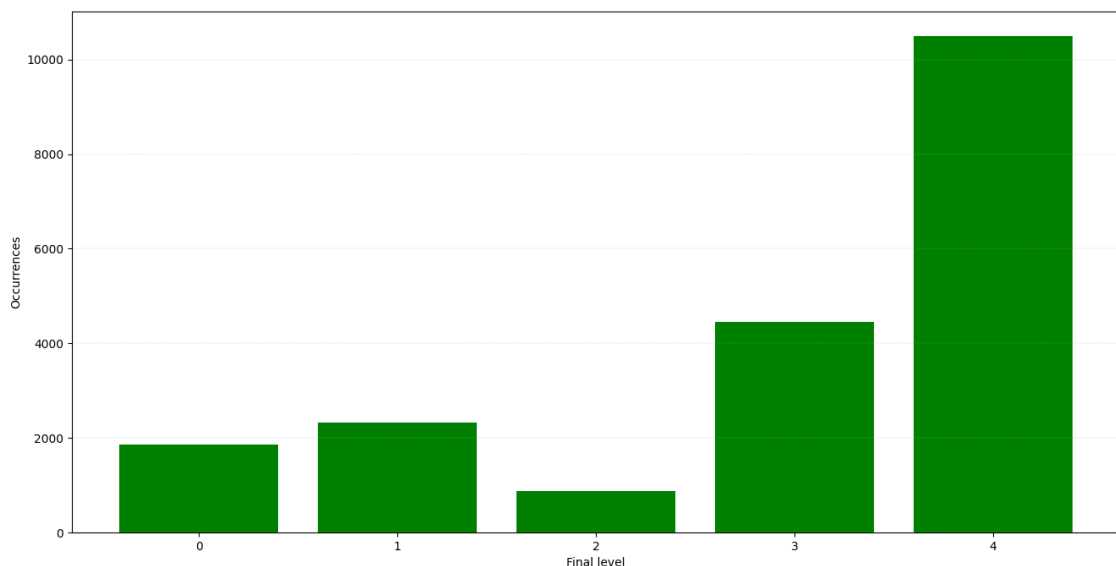
A holland vesecsereprogram optimalizációs irányelve némileg eltér az előbbieken bemutatottaktól, itt ugyanis csak lexikografikus módszert alkalmaznak, súlyozott módszert előíró szint nincs az optimalizációs irányelvben:

Lexikografikus:

- Transzplantációk számának maximalizálása
- Azonos vércsoportú transzplantációk priorizálása
- Priorizálás betegek kompatibilis donorral való párosításának valószínűsége alapján
- Körök hosszának minimalizálása

A gyakorlatban használnak még kettő kritériumot az ezeket követő, utolsó két szinten (amely kritériumokat az ENCKEP szimulátor jelenleg nem támogatja, ezért nem kerültek modellezésre): a hosszú körökben résztvevő transzplantációs központok számának maximalizálását, illetve a betegek dialízisen töltött ideje alapján való priorizálást. Ezenkívül, ahogy korábban említésre került, az előző két programmal ellentétben a holland alkalmazásban a megvalósítható cserekörök hosszát három helyett négyben maximalizálják.

A 4.7 ábra azt mutatja meg, hogy a négy szint közül az utolsón állt meg legtöbbször az optimalizálás, tehát a gyakorlatban alkalmazott kettő további optimalitási kritérium használata a szimulációs eredmények alapján is indokolt, hiszen a negyedik szinten még előfordulhat több megoldás is, amelyek között az utolsó két kritérium alapján dönthetünk.



4.7. ábra: Optimalizálás utolsó szintjei Hollandia esetében

5 OPTIMALIZÁCIÓS IRÁNYELVEK VIZSGÁLATA

5.1 Vizsgált historikus adatok

A következő fejezetekben bemutatott elemzéseim arra a spanyol vesecserereprogramban jelenleg aktuális gyakorlati kérdésre hivatottak válaszolni, hogy a programot irányító szakértők által meghatározott, figyelembe venni kívánt optimalitási kritériumokat hogyan foglalják szabályrendszerbe egy optimalizálási irányelvben, vesecserereprogramjuk hatékonyságának maximalizálása érdekében?

Ennek megválaszolása nemzetközi kutatócsoportunk a spanyol nemzeti vesecserereprogram vezetőivel kötött együttműködési szerződése keretében történik, melynek részletei a 3.2. fejezetben kerültek bemutatásra. Az együttműködés során kutatócsoportunk tanácsadást biztosít a spanyol programot irányító szakemberek számára, melyben feladatom az említett gyakorlati kérdés megválaszolását célzó elemzések elkészítése volt a kifejlesztett optimalizációs szoftver használatával.

Vesecserereprogramok esetében a valós, historikus adatok biztosítják a legjobb forrást egyes párosítási futtatások eredményességének vizsgálatához, a gyakorlatban maximális mértékben hasznosítható eredmények elérése érdekében. Az elemzések során ezért a spanyol vesecserereprogramot irányító szakemberek által biztosított valós, 2019-es historikus adatokon vizsgáltam meg, hogy az általuk figyelembe venni kívánt szempontokból megalkotható optimalizációs irányelvek közül melyik lett volna a leghatékonyabb a 2019-es spanyol párosítások során. Ehhez a lehetséges irányelvek alkalmazásával elérhető megoldások minőségét hasonlítottam össze a megadott optimalitási szempontok szerint.

A spanyol program vezetőivel folytatott eddigi megbeszélésekből kiderült, hogy az alább felsorolt optimalitási kritériumokat szeretnék figyelembe venni jövőbeli párosítási futtatásaik során. Ennek megfelelően, javaslat a kutatócsoportunk részéről arra vonatkozóan szükséges, hogy az ezekből a szempontokból készíthető optimalizációs irányelvek közül a gyakorlatban melyik lenne a leghatékonyabb. Az optimalitási kritériumok az egyes optimalizációs módszerekhez tartozóan a következők (az egyes kritériumok jelentéséről részletes leírás itt olvasható: [10]):

- Lexikografikus módszer:
 - Transzplantációk számának maximalizálása
 - Körök számának maximalizálása
 - Effektív kettes körök számának maximalizálása
 - Vissza-élek számának maximalizálása
- Súlyozott módszer
 - Recipiens dialízisen töltött ideje

- Donor és recipiens közötti korkülönbség
- Donor és recipiens földrajzi távolsága
- Donor és recipiens vércsoportja
- Donor és recipiens immunológiai kompatibilitása

Kutatócsoportunkkal a 2022. nyarán a spanyol vesecserereprogram spanyolországi központjában tett látogatás alkalmával anonimizáltuk a program vezetőitől kapott 2019-es historikus beteg-donor adatokat. Ezen adatokon kívül megkaptuk még a 2019-ben futtatott párosítások során általuk talált optimális megoldásokat is, amelyek a kiválasztott köröket tartalmazzák élekre, illetve azok egyes optimalitási kritériumok szerint számolt súlyaira lebontva. Ezen adatok alapján tudtam felépíteni a 2019-es spanyol párosítási futtatásokban használt súlyozott kompatibilitási gráfokat, amelyet aztán az elemzések során használtam.

Spanyolországban a nemzeti vesecserereprogramban évente három alkalommal futtatnak párosítást az aktív beteg-donor párok között: januárban, májusban és szeptemberben. Ezek során pedig kettes- és hármas körök kiválasztását engedélyezik. A rendelkezésre álló historikus adatok tehát Spanyolország 2019-ben végrehajtott három valós párosítási futtatásának bemeneti adathalmazait jelentik. A vizsgált adathalmazok tulajdonságait a 5.4 és 5.5 táblázatok mutatják.

Adathalmaz	Csúcsok száma	Élek száma	Kettes körök száma	Hármas körök száma
2019. január	129	25	5	5
2019. május	141	1045	50	315
2019. szeptember	122	328	23	94

5.4. táblázat: A vizsgált kompatibilitási gráfok tulajdonságai

Az 5.4 táblázatban az egyes kompatibilitási gráfok főbb tulajdonságai láthatóak, amelyek a bemutatásra kerülő elemzések során fontosak lesznek, ezért erre a táblázatra a következő fejezetekben több utalás is lesz. Az 5.5 táblázat pedig az egyes pool-ok azon tulajdonságait szemlélteti, amelyek a gyakorlatban kiemelt figyelemmel kísért páciensekről szolgáltatnak információkat.

Adathalmaz	Nagyon érzékeny recipiensek	Kiskorú recipiensek	O vércsoportú donorok	O vércsoportú recipiensek
2019. január	83 ($\approx 64\%$)	2 ($\approx 1.5\%$)	47 ($\approx 36\%$)	73 ($\approx 57\%$)
2019. május	70 ($\approx 49\%$)	4 ($\approx 2.8\%$)	43 ($\approx 30\%$)	69 ($\approx 49\%$)
2019. szeptember	72 ($\approx 59\%$)	4 ($\approx 3.3\%$)	43 ($\approx 35\%$)	69 ($\approx 56\%$)

5.5. táblázat: A vizsgált historikus adathalmazok tulajdonságai

A táblázatban megfigyelhető, hogy a nagyon érzékeny betegek aránya az egyes pool-okban 49-64% között volt. Nagyon érzékeny betegeken olyan személyeket értünk, akik esetében az immunológiai profil érzékenységet jelző PRA (Panel-Reactive Antibody) klinikai mutatószám nagyobb, mint 80-90% (vesecsereprogramtól függően). A PRA mutató egy 0-100% közötti érték, amely azt mutatja meg, hogy az adott beteggel megegyező pool-ban található donorok bármelyikével elvégzett laboratóriumi kompatibilitásvizsgálat mekkora valószínűséggel lesz pozitív, inkompatibilitást jelezve.

A 5.5 táblázat nagyon érzékeny recipiensek alatt a legalább 90%-os PRA értékkel rendelkező betegek számát, illetve arányát mutatja, esetükben tehát nagyon érzékeny immunológiai profilt feltételezhetünk, ezért nehezen is párosíthatóak. Ennek következtében náluk kisebb a valószínűsége egy megvalósuló transzplantációnak is, az alacsonyabb PRA értékekkel rendelkező recipiensekhez képest. Ebből adódik, hogy a nagyon érzékeny betegek sok alkalmazásban priorizálásra kerülnek a párosítások során. Érthető okokból, az egyes vesecsereprogramok kiemelt figyelmet fordítanak a kiskorú recipiensek priorizálására is, arányuk a vizsgált historikus adathalmazokban 1.5 - 3.3% között volt.

Az "O" vércsoportú betegek a magas költségekkel járó deszenzitizációs eljárás nélkül csak az azonos vércsoportú donoroktól kaphatnak donációt. Ezért fontos kiemelt figyelmet fordítani arra, hogy a pool-ban megtalálható "O" vércsoportú donorok minél nagyobb arányban kerüljenek megegyező vércsoportú recipiensekhez allokálásra. Ez a folyamatban megvizsgált historikus adatok esetében is láthatóan fontos, hiszen ahogy az 5.5 táblázatban is megfigyelhető, 2019-ben mindegyik párosítás esetében kb. 20%-kal több "O" vércsoportú recipiens volt a pool-ban, mint azonos vércsoportú donor.

A spanyol vesecsereprogramban 2019-ben futtatott párosításokban a korábban már említett, egyszintű súlyozott optimalizálási módszert használták, melynek során az optimalizálási feladatot manuálisan oldották meg. Az ezekben figyelembe vett optimalitási szempontok listája a következő:

- Recipiens dialízisen töltött ideje
- Donor és recipiens közötti korkülönbség
- Donor és recipiens földrajzi távolsága

- Donor és recipiens vércsoportja
- Donor és recipiens immunológiai kompatibilitása

A spanyol vesecseriprogramot irányító szakemberek tehát az ezeket a kritériumokat súlyozott optimalizálási módszerrel alkalmazó, jelenlegi optimalizációs irányelvüket tervezik lecserélni a korábban bemutatott kritériumokból előállítható irányelvek közül a leg-hatékonyabbra. A következő fejezetek ennek a döntésnek a támogatására készült elemzé-seim eredményét mutatják be az ismertetett valós, historikus adatok felhasználásával.

5.2 Januári adathalmaz eredménye

A 2019-es januári historikus adathalmazon végzett optimalizációs irányelvek összeha-sonlítása során az derült ki, hogy a megadott optimalizációs szempontokból készíthető, 325 különböző lehetséges irányelv közül bármelyiket használva az összes vizsgált szem-pont szerint ugyanolyan minőségű megoldást kaptunk volna. Ennek oka, ahogyan az 5.4 táblázat is szemléltette, hogy a három vizsgált adathalmaz közül a januárban szereplő kompatibilitási gráf volt a legritkább, a 129 csúcsból álló gráfban mindössze 25 él építette fel a csupán 10 lehetséges cserekört. Így az egyetlen kapott megoldás is érthető, hiszen az ehhez hasonló, kisebb sűrűségű kompatibilitási gráfok kevesebb potenciális megoldást tartalmazhatnak.

Ennek ellenére szembetűnő volt az eredményeken, hogy a 3.2. fejezetben bemutatott fa-struktúra alapú optimalizálási folyamat egyik csúcson sem állt meg, tehát nem vált egyedivé a megoldás. A meglepő, hogy a ritka kompatibilitási gráf ellenére ez még a levélelemeken sem történt meg, egyik irányelv használatával sem. Amint a kapott megol-dások vizsgálata során kiderült, ennek oka, hogy kettő olyan lehetséges megoldás is van a gráfban, ami az összes optimalitási kritériumnak eleget tesz. Ez azt jelenti, hogy a vizsgált kritériumok mindegyike szerint azonos az értékük, azonban a két megoldásban van egy eltérés a kiválasztott cserekörök tekintetében. Ezt az eltérést jelentő két kör pedig minden vizsgált szempont szerint azonos minőségű. Így lehetséges, hogy csak a pontszámokat figyelve úgy tűnhet nem változott a kapott megoldás különböző irányelvek használatával, de valójában a háttérben, az irányelvek módosításával a megoldásban szereplő körökben volt változás. Az 5.6 táblázat az említett egyetlen megoldás-minőséget mutatja a vizsgált szempontok szerint.

Megoldás	Élek száma	Körök száma	Effektív kettes körök száma	Vissza-élek száma	Élek összpontszáma
1	11	4	3	2	726

5.6. táblázat: Az egyetlen lehetséges megoldás-minőség a januári adathalmazon

Ebből azt vonhatjuk le következtetésképpen, hogy szükség lett volna további optimalitási kritérium(ok) használatára a gyakorlatban, amely szerint a kettő megoldás értéke már eltérést mutatott volna, így biztosítva az egyértelmű megoldást. A spanyol vesecseriprogramban ezt érdemes lehet megfontolni, hiszen ezen eredmény alapján elképzelhető, hogy a tervezettnél több optimalitási szempont definiálása fogja majd a leghatékonyabb optimalizációs irányelvet szolgáltatni.

5.3 Májusi adathalmaz eredménye

Az 5.7 táblázatban a májusi adathalmazon végzett vizsgálat során kapott különböző lehetséges megoldások minősége látható. Az összehasonlított 325 optimalizációs irányelv mindegyike a táblázatban szereplő három megoldás-minőség egyikét adta eredményül. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a spanyol vesecseriprogramot irányító szakemberek által figyelembe venni kívánt optimalitási szempontokból elkészíthető 325 lehetséges optimalizációs irányelv bármelyikét használjuk, minőségét tekintve a táblázatban szereplő megoldások valamelyikét kapjuk eredményül. Az 5.7 táblázat kiemelt cellái mutatják az adott optimalitási szempontok szerint elérhető maximális értékeket. Így összehasonlítható, hogy az egyes megoldások minősége melyik kritérium(ok) szerint maximális.

Megoldás	Élek száma	Körök száma	Effektív kettes körök száma	Vissza-élek száma	Élek összpontszáma
1	17	7	7	4	1106
2	17	6	6	9	1091
3	14	5	5	10	821

5.7. táblázat: Optimalizációs irányelvek megoldásai a májusi adathalmazon

A táblázatról leolvasható, hogy a spanyol program vezetői számára itt már nehezebb lenne döntést hozni a megfelelő optimalizációs irányelvről. Hiszen nincs olyan megoldás, amely minden szempont szerint maximális minőségű lenne. Az 1-es jelű megoldás ugyan egy kritériumot kivéve minden szempontból maximális értékű, azonban a 2-es jelű

megoldás sem jelentősen rosszabb minőségű egyik kritérium szerint sem. Továbbá, ha a 2-es jelű megoldást választjuk, akkor sem kell az élek (vagyis a potenciális transzplantációk) számának csökkenésével számolnunk, és ezek összesített értéke is mindössze 15 ponttal lenne kevesebb. Ezért cserében pedig a hibák könnyebb áthidalását lehetővé tevő vissza-élekből öttel többet kapnánk az 1-es jelű megoldáshoz képest, ami a maximálisan elérhetőnél csak eggyel lenne kevesebb. Ezek a megfigyelések a döntéshozók számára a gyakorlatban könnyen a 2-es jelű megoldást adó optimalizációs irányelvek egyikének alkalmazását jelenthette volna a 2019. májusi párosítás során, ha ezt az összehasonlítást előállítani képes szoftver a rendelkezésükre állt volna.

A teljesség kedvéért érdemes még szót ejteni az 5.7 táblázatban szereplő 3-as jelű megoldásról is. Ebben a megoldásban hattal több vissza-élet kapnánk az 1-es jelű megoldáshoz képest, viszont további előnye ennek a választásnak nem lenne. Ráadásul hárommal kevesebb potenciális transzplantációt kapnánk ebben a megoldásban, ami így a gyakorlati megvalósítás szempontjából nagyon valószínűtlen választásnak mondható.

A májusi adathalmazon végzett vizsgálat során az is kiderült, hogy azok az optimalizációs irányelvek, amelyek egyedi megoldást adtak a fa-struktúrában hozzájuk tartozó csúcsokon (legyen ez akár belső csúcs vagy levélelem), azok mindegyike az 1-es jelű megoldást szolgáltatta. Ezekből az irányelvekből 44 darab volt. 157 irányelv szerint nem történt optimalizálás, mivel a fa-struktúra megfelelő csúcsa nem került bejárásra korábban megkapott egyedi megoldás miatt. A fennmaradó 124 darab irányelv közül pedig mindegyik a 2-es vagy a 3-as jelű megoldás-minőséget adta, és az adott megoldás nem volt egyedi, tehát ezekben az esetekben további optimalizációs kritériumok hozzáadása módosíthatott volna a párosítás eredményén. Ez a korábban említett szempontból érdekes megfigyelés: a spanyol program vezetői számára információt szolgáltat arról a lehetőségről, hogy a tervezett kritériumokon felül továbbiakat is érdemes lehet beépíteni az elkészítendő optimalizációs irányelvbe. Mindezt annak érdekében, hogy az egyes párosítási futtatások során az optimális megoldás előállítása teljes egészében optimalizációs szempontok szerint legyen szabályozva.

5.4 Szeptemberi adathalmaz eredménye

A szeptemberi adathalmaz esetében kapott megoldások minőségét tartalmazó 5.8 táblázat alapján látható, hogy itt sem lett volna egyértelműen legjobb megoldást eredményező optimalizációs irányelv. Az feltételezhető, hogy mivel a megoldásokban szereplő élek összpontszáma jelentősen nem tér el egymástól (tehát nincs nagymértékű minőségbeli különbség a potenciális transzplantációkban), ezért a gyakorlatban az 1-es és 2-es jelű megoldások egyikét eredményül adó optimalizációs irányelvek közül választottak volna a döntéshozók. Ennek kettő oka van: egyrészt ezekben a megoldásokban maximális a po-

tenciális transzplantációk száma, másrészt pedig az ezen megoldásokkal szolgáló összes irányelv egyedi megoldást adott. Ez azt jelenti, hogy az optimalizációs folyamat során előálló, maximális számú transzplantációval rendelkező megoldások teljes egészére befolyással voltak a definiált optimalitási kritériumok. A választás az említett kettő megoldás közül már csak attól függ, hogy melyik kompromisszumot tartjuk elfogadhatóbbnak: eggyel kevesebb vissza-él, tizenhatal magasabb él-összpontszámért (1-es jelű megoldás) vagy fordítva (2-es jelű megoldás).

Megoldás	Élek száma	Körök száma	Effektív kettes körök száma	Vissza-élek száma	Élek összpontszáma
1	14	5	3	2	943
2	14	5	3	3	927
3	13	5	4	2	858
4	13	5	4	4	821

5.8. táblázat: *Optimalizációs irányelvek megoldásai a szeptemberi adathalmazon*

A gyakorlatban a 3-as és 4-es jelű megoldások választásának kicsi a valószínűsége a kevesebb él, illetve az ezekkel járó alacsonyabb él-összpontszámok miatt. Továbbá, ezekért az engedményekért cserében más optimalitási kritériumok szerint sem kapnánk jelentősen jobb minőséget.

A bemutatott lehetséges megoldások közül a helyes választást persze csak az adott vesecseriprogram sajátosságait legjobban ismerő szakemberek tudják megítélni, az általuk vezetett alkalmazás tulajdonságainak figyelembevételével. A bemutatott eredményeim azonban a valós adatok vizsgálatán keresztül rávilágíthatnak arra, hogy fontos lehet egyes párosítási futtatások alkalmával több, alternatív optimalizációs irányelv által szolgáltatott megoldást is összehasonlítani. Alkalmazásukat pedig megfontolni az adott párosítás gyakorlatban történő megvalósítása előtt, ami a jelenlegi vesecseriprogramok működése során nem elterjedt.

A spanyol vesecseriprogramban például, ennek eddig technikai akadályai is voltak, hiszen ahogyan a dolgozatban korábban említésre került, a fejlesztett optimalizációs szoftver spanyolországi bevezetése előtt, az ott korábban manuálisan végrehajtott optimalizációk során egy irányelv szerinti megoldás kiszámolása 2-3 munkanapjukba telt az ott dolgozó szakembereknek. Így tehát érthető, hogy az ebben a fejezetben bemutatott párosításonkénti 325 irányelv összehasonlítása eddig nem volt kivitelezhető a gyakorlatban. A szoftver viszont, a három vizsgált historikus adathalmazon végrehajtott összes lehetséges irányelv szerinti optimalizációs futtatást kevesebb, mint egy perc alatt végezte el.

Az általam fejlesztett döntéstámogató funkcióval kiegészült optimalizációs szoftver tehát lehetőséget és eszközt biztosít optimalizációs irányelvek összehasonlításának gyakorlati bevezetéséhez a spanyol nemzeti vesecserereprogramban.

6 KONKLÚZIÓ

6.1 Együttműködési irányelvek vizsgálata

Elsőszerzős publikációkban [31] [32] megjelent elemzéseket mutattam be a dolgozat 4. fejezetében. Ezek az ENCKEP szimulátor - amelynek továbbfejlesztett adatbázisáról szintén jelent meg elsőszerzős publikáció [30] - használatával először egy, majd ezer különböző adathalmazon futtatott robusztus szimulációk eredményét ismertették. Az ENCKEP szimulátorról nemzetközi kutatócsoportunk készített publikációt [10], amelyhez társszerzőként nekem is lehetőségem volt hozzájárulni. Ezek az első publikációk, amelyek bemutatják azt az ENCKEP szimulátort, amelynek használatával ezt követően számos új kutatás várható a jövőben, mivel a szoftvert együttműködési szerződések keretében más kutatócsoportok is használják.

A szakirodalomban fellelhető korábbi szimulációs eredmények között ugyan találhatók olyanok, amelyek vesecseriprogramok hosszútávú működését modellezték, azonban azok a vizsgálatok nem terjedtek ki összetett, a valós gyakorlatban használatban lévő optimalizációs- és együttműködési irányelvek hatékonyságának együttes elemzésére. Továbbá az egyes nemzeti- és nemzetközi vesecseriprogramok a szakirodalomban korábban még nem kerültek vizsgálatra hosszútávú szimulációkkal a saját, országspecifikus optimalizációs irányelvük felhasználásával, mivel ehhez eddig nem állt rendelkezésre megfelelő eszköz. Az említett, vesecseriprogramokban használt összetett optimalizációs irányelvekkel kapcsolatban korábban nem került megvizsgálásra az a szempont sem, hogy a lexikografikus hierarchia melyik szintjén válnak egyedivé az egyes megoldások. A szimulációs eredmények mellett pedig, a valós gyakorlatból származó, historikus adatokon elvégzett vizsgálatokra vonatkozó eredmények szakirodalomban való áttekintése során kiderült, hogy összetett optimalizációs irányelvek a dolgozatban szereplő módon történő összehasonlításához hasonló kutatás szintén nem található a szakirodalomban. Ezek a szempontok adják tehát a dolgozatomban bemutatott kutatások újdonságát a szakirodalomban megtalálható eredményekkel összehasonlítva.

Az általam elvégzett szimulációk eredményéből megállapítható volt, hogy a három legnagyobb európai vesecseriprogram (Egyesült Királyság, Spanyolország, Hollandia) közötti együttműködés egyik résztvevő alkalmazás számára sem lenne hátrányos, de az egyes programok az együttműködést ötéves időintervallumon vizsgálva annak előnyeiből különböző mértékben részesülnének. Kiderült továbbá, hogy a résztvevő alkalmazások közül az együttműködés nélkül legkevesebb transzplantációt implementáló program részesülne legnagyobb mértékben az együttműködés előnyeiből. Az eredmények vizsgálata alapján az is elmondható, hogy az összesített donor-recipient adathalmazokkal végzett, közös párosítási futtatásokat előíró (angolul joint) együttműködési irányelv lenne a leg-

hatékonyabb a három alkalmazás közötti nemzetközi együttműködés során.

Az említett szimulációs eredményeim elemzéséből megállapításra került az is, hogy a legnagyobb európai vesecseriprogram (Egyesült Királyság) esetében az optimalizációs folyamat a különböző adathalmazokkal végzett ezer szimuláció döntő többségében eljutott a lexikografikus sorrend utolsó, ötödik szintjéig. Ez azt jelenti, hogy a döntéshozók által figyelembe venni kívánt összes szempont hatással volt a kapott megoldásokra. Magának az utolsó szintnek az elérése pedig azért is fontos, mert ezen a szinten 3 optimalitási kritérium is van, melyeknek fontos szerepe van a megfelelő megoldás kiválasztásában. Ennek a szintnek a vizsgálatából az is kiderült, hogy a betegek várakozási ideje alapján priorizáló kritérium jelentősen nagyobb hatással volt a megoldásra a súlyozott optimalizálás során a másik kettőhöz képest. Az utolsó szintet elért optimalizációs futtatások többségében ez a kritérium 80% körüli arányban járult hozzá a három kritérium által adott összpontszámhoz.

6.2 Optimalizációs szoftver gyakorlati felhasználása

A spanyol nemzeti vesecseriprogramot az Organización Nacional De Transplantes (ONT) nevű szervezet irányítja, amely a spanyol egészségügyi minisztériumhoz tartozik [27]. A regisztrált beteg-donor párok számát, illetve az évente végrehajtott transzplantációk számát tekintve a spanyol nemzeti vesecseriprogram Európában a második legnagyobb [3].

2022 nyarán kutatócsoportunk és az ONT együttműködési szerződést kötött, amelynek célja tanácsadás biztosítása a spanyol vesecseriprogram hatékonyságának növelése érdekében. A dolgozat 3. fejezetében részletesen bemutatásra került, hogy a közös cél elérése érdekében az együttműködés kiterjedt az általunk kifejlesztett optimalizációs szoftver spanyol nemzeti vesecseriprogramba való bevezetésére is, amely az eddig használt manuális optimalizálási módszert váltotta fel. A 2022. szeptemberi valós párosítási futtatást már a Xenia Klimentova kutatóval általunk ketten a madridi központban telepített optimalizációs szoftverrel oldották meg, amelynek alkalmazásától a spanyol vesecseriprogram hatékonyságának jelentős növekedése várható a 3.2. fejezetben bemutatott eredményeim alapján.

Az optimalizációs szoftver kifejlesztéséhez szükséges algoritmusok elkészítéséért a 2021-ben rendezett OTDK-n különdíjban részesültem [1]. Ebben a dolgozatban bemutatott munkám eredménye, hogy az ezekre az algoritmusokra épülő, kifejlesztett optimalizációs szoftver használatával a vesecseriprogramokban alkalmazott összes optimalizációs módszer használható, és ezek hatékonysága beépített, automatizált funkcióval összehasonlítható a gyakorlatban. Ezen eredményeknek köszönhetően nyílt lehetőségem új optimalizációs irányelvek kiértékelésére ebben a dolgozatban a spanyol vesecseriprogram

valós, historikus adatait felhasználva. Kutatócsoportunk ilyen elemzések alapján nyújt tanácsadást a spanyol program vezetői számára az optimalizációs irányelvek hatékonyságának növelése érdekében, amelyek alapján kidolgozott irányelveket potenciális gyakorlati bevezetés követhet. Ahogyan az ONT-vel kötött együttműködési szerződés célja is mutatja, a spanyol vesecsőreprogramot vezető szakemberek részéről jelenleg igény van új, hatékony optimalizációs irányelvek alkalmazására, és ezek kidolgozását segítő döntéstámogató szoftverek bevezetésére a gyakorlatban.

6.3 Optimalizációs irányelvek elemzése

A dolgozat 5. fejezetében bemutatott, 2019. évi valós, historikus spanyol adatokon végzett elemzéseim arra a spanyol nemzeti vesecsőreprogramban aktuális kérdésre képesek válaszolni, hogy mely optimalitási kritériumokat, milyen szabályokkal érdemes megfontolni gyakorlati bevezetésre, vesecsőreprogramjuk hatékonyságának maximalizálása érdekében. Ebben hivatott döntéstámogató eszközként segíteni a kifejlesztett optimalizációs szoftver a beépített elemzési funkcióval kiegészülve, illetve az ennek használatával elvégzett elemzéseim is.

Az elemzéseim összefoglalásaként elmondható, hogy a spanyol vesecsőreprogramban a 2019. májusi és szeptemberi párosítási futtatásokban lettek volna azonosítható alternatív megoldások, amelyek a spanyol alkalmazásban jelenleg használttól eltérő optimalizációs irányelvek használatával voltak megkaphatóak. Fontos kiemelni, hogy ezek az alternatív megoldásokat kínáló irányelvek a dolgozatban tárgyalt kompromisszumok megkötésével más, eddig nem maximalizált kritérium(ok) szerint növelték a megoldás értékét. A párosítási futtatásonként 325 db különböző optimalizációs irányelv által szolgáltatott megoldás minőségének összehasonlításából kiderült, hogy egyik irányelv sem lett volna képes a spanyol programot irányító szakemberek által figyelembe venni kívánt összes szempont szerint maximalizálni a megoldás minőségét. A különböző kompromisszumok, amelyek az egyes megoldásokat szolgáltató irányelvek közötti választásból adódtak volna, szintén bemutatásra kerültek. A dolgozat 4. fejezetében részletezett, ezer különböző adathalmazzal végzett szimulációk eredménye pedig azt vetíti előre, hogy amennyiben a jövőbeli párosítások nagyobb és/vagy más karakterisztikájú beteg-donor pár adathalmazokkal történnek, akkor az egyes optimalizációs irányelvek eredménye is jelentősen eltérhet egymástól, tovább növelve ezek összehasonlításának fontosságát a kifejlesztett szoftver által.

A téma aktualitását mutatja, hogy szintén ebben az évben az olasz vesecsőreprogrammal is együttműködési megállapodást kötött nemzetközi kutatócsoportunk, az olasz alkalmazást vezető szakemberek felől érkezett igény a KEP-SOFT applikáció bevezetésére irányul. A Scandiatransplant elnevezésű - Dánia, Finnország, Izland, Norvégia, Svédország, és Észtország részvételével működő - nemzetközi vesecsőreprogrammal [13] szintén

együttműködési szerződést kötöttünk, melynek célja további kutatások megvalósítása a korábban kifejlesztett ENCKEP szimulációs szoftver használatával. Továbbá, a kifejlesztett optimalizációs szoftver 2022. szeptemberben megkezdett, spanyol vesecseriprogramban való működése óta a program vezetői részéről további közös kutatások iránti igény jelentkezett.

A magyar nemzeti vesecseriprogram működésének elindítása jelenleg előkészítés alatt áll [12], amely felől szintén megjelenhet igény hasonló együttműködés iránt a jövőben.

6.4 További kutatás

Az optimalizációs szoftverben általam kifejlesztett elemzési funkció továbbfejlesztésével azok az esetek lesznek vizsgálhatóak részletesebben, ahol egyes optimalitási kritériumok értékéből adott mértékben engednünk kell annak érdekében, hogy más kritérium(ok) megoldásbeli értékét növelhessük. Ez lényegében tehát olyan, az egyes megoldásokban található kompromisszumok (angolul trade-off) azonosítására képes algoritmus kidolgozását jelenti, amelyet jelenleg vesecseriprogramokban nem alkalmaznak, de amennyiben hatékonysága bizonyításra kerül, gyakorlati bevezetése is elképzelhető. A bizonyításhoz a dolgozat 4. fejezetben ismertetett hosszútávú, generált donor-recipient adathalmazokkal végzett, robusztus szimulációkat, valamint az 5. fejezetben bemutatott, valós gyakorlatból származó, historikus adatokon végzett elemzések eredményeit használhatjuk.

Az európai vesecseriprogramokkal kötött eddigi együttműködések eredményeire alapozva, ezek a további kutatások információt szolgáltatnának a megfelelő kompromisszumokkal elérhető párosítások várható minőségéről az érdeklődő vesecseriprogramokat vezető szakértők számára. Ennek potenciális alkalmazására a spanyol vesecseriprogramot irányító szervezet egyértelműen adódik, hiszen más országokkal ellentétben, Spanyolországban nincsenek szigorú törvényi szabályozások az egyes párosítási futtatásokban alkalmazott optimalizációs irányelvek meghatározására, így a megfelelő trade-off helyzeteket azonosítani képes algoritmus kidolgozását annak gyakorlatban való alkalmazása követheti a jövőben.

7 ÁBRAJEGYZÉK

2.1. Kettes- és hármass cserekör (Forrás: [6])	3
2.2. Kompatibilitási gráf (Forrás: [7])	4
2.3. Optimalizációs irányelvek Európában (Forrás: [6])	6
2.4. Egyesült Királyság hatékonysága 2007-2019 között (Forrás: [14])	8
2.5. Vesscsereprogramok fejlettsége Európában (Forrás: [3])	11
2.6. Az ENCKEP szimulátor működése	12
3.1. Fa-struktúra alapú optimalizálás	18
3.2. Az ENCKEP szimulátor adatbázis-modellje	20
4.1. Együtműködési irányelvek hatékonysága egy adathalmazon	23
4.2. Együtműködési irányelvek hatékonysága 1000 szimulációra	24
4.3. Optimalizálás utolsó szintjei az Egyesült Királyság esetében	26
4.4. Súlyozott optimalizálás kritériumainak hatása az Egyesült Királyság esetében	26
4.5. Optimalizálás utolsó szintjei Spanyolország esetében	28
4.6. Súlyozott optimalizálás kritériumainak hatása Spanyolország esetében	28
4.7. Optimalizálás utolsó szintjei Hollandia esetében	29

8 TÁBLAJEGYZÉK

3.1. Szoftver által biztosított javulás a transzplantációk számát tekintve	16
3.2. Szoftver által biztosított javulás a megoldás összpontszámát tekintve . . .	17
4.3. Együttműködési irányelvek által eredményezett transzplantációk	23
5.4. A vizsgált kompatibilitási gráfok tulajdonságai	31
5.5. A vizsgált historikus adathalmazok tulajdonságai	32
5.6. Az egyetlen lehetséges megoldás-minőség a januári adathalmazon	34
5.7. Optimalizációs irányelvek megoldásai a májusi adathalmazon	34
5.8. Optimalizációs irányelvek megoldásai a szeptemberi adathalmazon	36

9 IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Druzsín K.: Vesecsereprogramokban használt algoritmusok programozása és elemzése, 35. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, 2021.
- [2] Global Burden of Disease Collaborative Network, *Global Burden of Disease Study*, Seattle WA: Institute for Health Metrics and Evaluation 2018.
- [3] P. Biró, B. Haase-Kromwijk, T. Andersson et al.: Building kidney exchange programmes in Europe – An overview of exchange practice and activities, *Transplantation*, 103. évf., 7. sz., 1514–1522 old., 2019. júl.
- [4] K. Glorie, B. Haase-Kromwijk, J. van de Klundert, A. Wagelmans, W. Weimar: Allocation and matching in kidney exchange programs, *Transplant International*, 27. évf., 4. sz., 333–343 old., 2013. ápr.
- [5] P. Biró: Vesecsereprogramok matematikája, *Alkalmazott Matematikai Lapok*, 36. évf., 1. sz., 15–23 old., 2019. aug.
- [6] P. Biró, J. van de Klundert, D. Manlove et al.: Modelling and optimisation in European Kidney Exchange Programmes, *European Journal of Operational Research*, 291. évf., 2. sz., 447–456 old., 2021. jún.
- [7] P. Biró: Mechanism Design in Matching Markets - Restricted exchanges of indivisible goods presentation slides, 2019.
- [8] A. E. Roth, T. Sönmez, M. Ünver: Efficient kidney exchange: Coincidence of wants in markets with compatibility-based preferences, *The American Economic Review*, 97. évf., 3. sz., 828–851 old., 2007.
- [9] D. J. Abraham, A. Blum, T. Sandholm: Clearing algorithms for barter exchange markets: Enabling nationwide kidney exchanges, *Proceedings of the 8th ACM conference on Electronic commerce*, 295–304 old., 2007.
- [10] X. Klimentova et al.: International Kidney Exchange Programmes in Europe: Practice, Solution Models, Simulation and Evaluation tools, *Handbook of Working Group 3 and 4 of the ENCKEP COST Action*, 2021.
- [11] B. Smeulders, M. A. Mankowski, J. van de Klundert: Kidney Exchange Program Reporting Standards: Evidence-Based Consensus From Europe, *Frontiers in Public Health*, 9:623966, 2021. feb.
- [12] P. Biró, Á. Remport, S. Mihály, L. Illésy, B. Nemes: Élődonoros vesecsereprogramok Európában. Hol tart Magyarország?, *Orvosi hetilap*, 159. évf., 46. sz., 1905–1912 old., 2018.

- [13] Scandiatransplant hivatalos weboldala, www.scandiatransplant.org, Utolsó megtekintés: 2022.11.09.
- [14] L. Burnapp, 57th ERA-EDTA Congress presentation slides, 2020.
- [15] N. Santos, P. Tubertini, A. Viana, J. P. Pedroso: Kidney exchange simulation and optimization, *Journal of the Operational Research Society*, 68. évf., 1521–1532 old., 2017.
- [16] J. P. Dickerson, A. D. Procaccia, T. Sandholm: Dynamic matching via weighted myopia with application to kidney exchange, *Proceedings of the 26th AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 1340–1346 old., 2012. júl.
- [17] M. Ünver et al.: Dynamic kidney exchange, *The Review of Economic Studies*, 77. évf., 1. sz., 372–414 old., 2010.
- [18] X. Klimentova, A. Viana, J. P. Pedroso, N. Santos: Fairness models for multi-agent kidney exchange programmes, *Omega*, 102. évf., 1. sz., 1023–1033 old., 2021. júl.
- [19] J. P. Dickerson, A. D. Procaccia, T. Sandholm: Price of fairness in kidney exchange, *Proceedings of the 2014 international conference on Autonomous agents and multi-agent systems*, 1013–1020 old., 2014. máj.
- [20] M. Beccuti, V. Fragnelli, G. Franceschinis, S. Villa: Dynamic simulations of kidney exchanges, *Operations Research*, 539–544 old., 2011.
- [21] P. Awasthi, T. Sandholm: Online stochastic optimization in the large: Application to kidney exchange, *IJCAI*, 9. évf., 1. sz., 405–411 old., 2009.
- [22] I. Ashlagi, P. Jaillet, V. H. Manshadi: Kidney exchange in dynamic sparse heterogeneous pools, *14th ACM Conference on Electronic Commerce*, 25–60 old., 2013.
- [23] Y. Li, J. Kalbfleisch, P. X. Song, Y. Zhou, A. Leichtman, M. Rees: Optimization and simulation of an evolving kidney paired donation program, *Department of Biostatistics, Working Paper*, The University of Michigan, 2011.
- [24] X. Klimentova, J. P. Pedroso, A. Viana: Maximising expectation of the number of transplants in kidney exchange programmes, *Computers and Operations Research*, 73. évf., 1. sz., 1–11 old., 2016.
- [25] R. S. Mincu, P. Biró, M. Gyetvai, A. Popa, U. Verma: IP Solutions for International Kidney Exchange Programmes, *Central European Journal of Operations Research*, 29. évf., 1. sz., 403–423 old., 2021.

- [26] ENCKEP projekt hivatalos weboldala, *www.enckep-cost.eu*, Utolsó megtekintés: 2022.11.09.
- [27] B. Domínguez-Gil, M. O. Valentín, E. M. Escobar et al.: Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option, *Nefrologia*, 30. évf., 2. sz., 3–13 old., 2010. dec.
- [28] B. Smeulders, W. Pettersson, A. Viana, et al.: Data and optimisation requirements for Kidney Exchange Programs, *Health Informatics*, 27. évf., 2. sz., 1–15 old., 2021. jún.
- [29] R. Tarjan: Depth-first search and linear graph algorithms, *12th Annual Symposium on Switching and Automata Theory*, 114–121 old., 1971. okt.
- [30] Druzsín K., Fleiner R., Rusznák A., Biró P.: Database model for kidney exchange programmes simulation tool, *2021 IEEE 21st International Symposium on Computational Intelligence and Informatics*, 55–60 old., 2021. nov.
- [31] Druzsín K., Biró P., Fleiner R., X. Klimentova: Simulations for measuring efficiency of international kidney exchange programmes, *16th International Symposium on Operational Research*, 62–67 old., 2021. szept.
- [32] Druzsín K., Biró P., Fleiner R., X. Klimentova: Large scale performance analysis of international kidney exchange programmes by the ENCKEP simulator, *VOCAL 2022 - 9th VOCAL Optimization Conference: Advanced Algorithms*, 24–29 old., 2022. máj.

10 FÜGGELÉK

Optimisation tool documentation

1. Input file

One JSON containing:

- compatibility graph
- donor-recipient pairs
- constraints and optimisation settings

1.1. Compatibility graph

The compatibility graph is a list of dictionaries, where each dictionary represents one arc.

Keys of these dictionaries are:

- donor_id (int): unique ID of the donor
- recipient_id (int): unique ID of the recipient
- weights (dict): weights of the arc subject to different optimisation criteria
 - names of keys in this dictionary are arbitrary, but the naming should be consistent in the file (for each arc and for the optimisation settings)
 - a weight value can be integer or float

1.2. Donor-recipient pairs

List of dictionaries, where each dictionary represents one node in the compatibility graph. Each of these dictionaries contains either a donor-recipient pair or an altruistic donor.

Keys of these dictionaries:

- donor_id (int): unique ID of the donor
- recipient_id (int): unique ID of the recipient
 - in case of an altruistic donor, this key should be omitted from the dictionary

If a recipient has multiple donors, then a dictionary should be added for each donor. In these dictionaries, the donor_id should be different, and the recipient_id should stay the same.

1.3. Constraints and optimisation settings

This is a dictionary which contains the optimisation settings as well as the constraints, with the following keys:

- `max_cycle_length` (int, ≥ 2): maximum number of transplants in cycles
 - set this value to zero to forbid cycles
- `max_chain_length` (int, ≥ 1): maximum number of transplants in chains
 - set this value to zero to forbid chains
- `objective`: list of dictionaries, where each dictionary represents one level in the lexicographic order
 - these dictionaries can contain an arbitrary number of optimisation criteria names as keys, and the corresponding weight multipliers as values
 - to minimise the weight subject to a given criterion, set this multiplier as an appropriate negative value (a multiplier value can be integer or float)
 - the order of the dictionaries in the list is important, the first dictionary represents the first level in the lexicographic order, the second dictionary represents the second level, etc.
 - Example level: `{num_transplants: 2, hla_matching: 3}` means that score S will be calculated on this level as:

$$S = 2 * t + 3 * \sum_i^M h_i$$

Where:

- t : is the total number of transplants in the solution
- $\sum_i^M h_i$: is the sum of `hla_matching` scores for all transplants included in the solution
- Optimisation criteria names which can be used:
 - For given weights: any criterion name that was given in the compatibility graph as well for weights (e.g. `criterion_A`, `hla_matching`, etc.)
 - For calculated weights: criteria for which the optimisation tool can calculate the weight of cycles/chains
 - `num_transplants`
 - `num_effective_two_cycles`
 - `num_three_cycles_with_embedded_two_cycles`
 - `num_back_arcs`
 - `num_cycles`
 - `num_2_cycles`
 - `num_3_cycles`
 - `num_4_cycles`
 - `num_chains`
 - `num_2_chains`
 - `num_3_chains`
 - `num_4_chains`

1.4. Example input

An example for the input JSON file:

```
{
  "compatibility_graph":[
    {
      "donor_id":1,
      "recipient_id":4,
      "weights": {
        "waiting_time":30.29,
        "sensitisation":20
      }
    },
    {
      "donor_id":3,
      "recipient_id":2,
      "weights": {
        "waiting_time":40,
        "sensitisation":60.92
      }
    },
    {
      "donor_id":5,
      "recipient_id":2,
      "weights": {
        "waiting_time":10,
        "sensitisation":20
      }
    }
  ],
  "pairs":[
```

```
{
  "donor_id":1,
  "recipient_id":2
},
{
  "donor_id":3,
  "recipient_id":4
},
{
  "donor_id":5
}
],
"settings":{
  "max_cycle_length":3,
  "max_chain_length":3,
  "objective":[
    {"num_effective_two_cycles": 1},
    {"num_transplants": 1},
    {"num_cycles": 1, "num_chains": 1},
    {"num_back_arcs": 1},
    {"waiting_time":1, "sensitisation":1}
  ]
}
}
```

2. Output file

One JSON containing:

- selected cycles/chains
- statistics

2.1. Selected cycles/chains

List of dictionaries, where each dictionary represents one selected cycle/chain. Each of these dictionaries contain:

- information about the arcs in the cycle/chain (same structure as in section 1.1.)
- the weight of the cycle/chain subject to each optimisation criterion used

2.2. Statistics

Dictionary containing the following keys:

- number_of_selected_cycles
- number_of_selected_chains
- number_of_selected_transplants
- final_level: Level of the lexicographic order on which the optimisation finished. If this is:
 - not the last level of the lexicographic order, then the solution is unique on this level, so the optimisation has stopped here
 - the last level of the lexicographic order, then the solution may or may not be unique
- aggregated_weights: Dictionary, where the keys are the name of the optimisation criteria used, and the values are the total score of the solution subject to those criteria.

2.3. Example output

An example for the output JSON file:

```
{
  "selected_cycles_and_chains": [
    {
      "arcs": [
        {
          "donor_id": 5,
          "recipient_id": 2,
          "weights": {
            "waiting_time": 10,
            "sensitisation": 20
          }
        },
        {
          "donor_id": 1,
          "recipient_id": 4,
          "weights": {
            "waiting_time": 30.29,
            "sensitisation": 20
          }
        }
      ],
      "cycle_weights": {
        "num_effective_two_cycles": 1,
        "num_transplants": 2,
        "num_cycles": 0,
        "num_chains": 1,
        "num_back_arcs": 2,
        "waiting_time": 40.29,
```

```
        "sensitisation": 40
    }
}
],
"statistics": {
    "number_of_selected_cycles": 0,
    "number_of_selected_chains": 1,
    "number_of_selected_transplants": 2,
    "final_level": 4,
    "aggregated_weights": {
        "num_effective_two_cycles": 1,
        "num_transplants": 2,
        "num_cycles": 0,
        "num_chains": 1,
        "num_back_arcs": 2,
        "waiting_time": 40.29,
        "sensitisation": 40
    }
}
}
```