



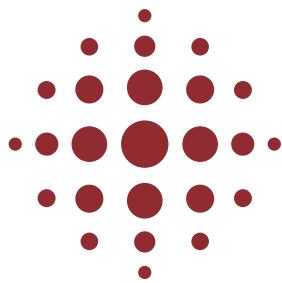
Healthware Egészségtudományi Füzetek

2022 december

The logo for e-xpert, consisting of a white hexagonal outline containing a stylized 'E' followed by the word "XPERT" in a bold, white, sans-serif font.

eXPERT

healthware.hu
e-xpert.app



HEALTHWARE



EXPERT

**Egészségügyi Kutatási
Keretrendszer**

**Szakértői támogatás
az innovációban**

**healthware.hu
e-xpert.app**

Tisztelt Olvasó!



Nagy örömmel ajánlom figyelmébe ezt a kiadványt, ami a Dél-Pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Transzlációs Medicina Kutató Központjával (TMKK) együttműködésben folyó és tervezett kutatás-fejlesztési tevékenységeket, módszertanokat mutatja be.

A TMKK-ban a célunk, hogy a gyógyítómunka, az alap és a klinikai kutatások során összegyűlt adatokat hasznosítsuk és a kutatási eredményekkel együtt minél gyorsabban elérhetővé tegyük az ágazat irányítói és az egészségipari kutatás-fejlesztés szereplői – kutatóhelyek, egyetemek, országos intézetek, egészség- és gyógyszercégek – számára. Ennek érdekében a központban alkalmazzuk a legmodernebb technológiákat, a legújabb ún. BIG DATA adathalmazokra, Real World ellátási eseményekre adaptált módszertanokat és mesterséges intelligenciát hordozó megoldásokat. A rendelkezésre álló eszköztárral olyan dinamikus, kutatási regisztereket építünk, amelyek tudományos megközelítéssel, akár valós idejű adatokat képesek szolgáltatni az egészségügyi döntéshozók számára. A központban a partnereink által biztosított magas színvonalú e-Xpert adatelemzési platform és kapacitások is elérhetők, melyek alkalmasak a nagy mennyiségű és részletgazdag adatok analízisére.

Remélem, hogy a kiadványban szereplő témák – kutatási eredmények, módszertanok és az e-Xpert kutatási platform képességei – felkeltik érdeklődését és hamarosan együttműködő partnereink között üdvözölhetjük!

*Prof. Dr. Vályi-Nagy István
a Dél-Pesti Centrumkórház
Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet
főigazgatója*

Tartalom

Prof. Dr. Vályi-Nagy István Tisztelt Olvasó!	1
Dr. Bacskai Miklós Beköszöntő	3
Összefoglaló a DPC-OHII TMKK Konferencia és Szakmai Nyílt Nap eseményeiről	4
Dr. Bacskai Miklós, Balázs Tamás, Sándor László, Dr Máté Attila Az e-Xpert egészségügyi kutatási keretrendszer	7
Dr. Radnai Andrea Több nézőpontú kutatásokat kiszolgáló vizsgálati protokollok	17
Dr. Erdélyi Péter Genetikai adatelemzés és mintaklaszterezés COVID-19 betegek esetében	24
Dr. Németh László Kompozit pontszám a kórházban ápolat COVID-19 betegek szövődmenykockázatainak előrejelzésére	32
Dr. Székelyhidi Katalin A SARS-CoV-2 elleni oltás költséghatékonysági elemzése kórházban kezelt COVID-19 betegek esetén	42
Tóth László, Tóth Gergely, Gacsal Károly, Dr. Bacskai Miklós Kutatási eredmények blokklánccal támogatott követése a forrásbevonás elősegítésével	51
Miklós-Kovács Jankal Az SARS-CoV-2 vírus ellenes vakcinák eredményességének vizsgálata betegkör homogenizáló eljárások felhasználásával magyarországi obszervációs adatokon	57



HEALTHWARE Egészségtudományi Füzetek

Kiadó: HEALTHWARE Tanácsadó Kft. 1093 Budapest, Közraktár utca 32.

Nyomda: Korrekt Nyomdaipari Kft. 1165 Budapest, Farkasfa u. 52.

Nyomdai előkészítés: Lengyel Zsuzsi Design Kft. 1131 Budapest, Pajtás utca 9.

Az Egészségtudományi Füzetekben megjelent cikkek másodközlése bármely módon és nyelven, egészben vagy részben, illetve idézése a kiadvány pontos megnevezésével, a szerző(k) megnevezésével, a cikk címének és oldalszámainak feltüntetésével lehetséges.

Beköszöntő

2022. év decemberében lezárult a HEALTHWARE Tanácsadó Kft. „e-Xpert egészségügyi kutatási keretrendszer” projektje. A projekt forrásául a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) 2020-1.1.2-PIACI KFI konstrukciója szolgált, amelyet korábban a HEALTHWARE Tanácsadó Kft. sikerrel pályázott meg.

A létrejött kutatási és elemzési eszközrendszer célja az egészségügyi ellátásban és irányításban érintett döntéshozók és szakemberek támogatása, akik napjainkban egyre összetettebb információk és összefüggések alapján hozzák meg a terápiás eljárásokra, beavatkozásokra és finanszírozásra vonatkozó döntéseiket. Az e-Xpert Egészségügyi Kutatási Platform egy moduláris kutatás-fejlesztési és szakértői keretrendszer, ami integratív, felhő alapú megoldásokkal fogja össze az egyes szakterületekhez tartozó egészségügyi adatokat, illetve az azokból kinyert és a rendszer segítségével feltárható ismereteket. A klasszikus tranzakció orientált és vezetői információs funkciókat magas igények szerint egészíthetik ki a keretrendszer szervezési, adattudományi, biostatistikai és modellezési képességei, ezáltal létrehozva az adott feladatmegoldáshoz szükséges ismeretalapú, szakértői tudásrendszert.

A Platform iteratív és inkrementális fejlesztése lehetővé tette, hogy már a projekt időszaka alatt számos kutatási funkciót és képességet valós adatokon és vizsgálati körülmények között alakítsunk és vezessünk be a gyakorlatba. A COVID-19 pandémia és az azt követő poszt-Covid tünetegyüttesek sürgető értelmezése és terápiás lehetőségeinek tervezése során számos feltáró és bizonytalansági elemzésben, értékelésben és modellező előrejelzésben került sor a keretrendszer funkcióinak használatára a Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet (DPC-OHII) Transzlációs Medicina Kutató Központjával (TMKK) együttműködésben. Az e-Xpert Egészségügyi Kutatási Platformja nagyban hozzájárult a TMKK összetett kutatási kérdéseinek megválaszolásához és a munkafolyamatok optimalizálásához nem csak a COVID-19 járvány, de az onkohematológia és onkogenomika területein is. A közösen elvégzett munkához kapcsolódóan a 2022. december 8-án tartott TMKK Konferencia és Szakmai Nyílt Nap során a HEALTHWARE és DPC-OHII munkatársai részletesen bemutatták a kutatóközpontban végzett elemzések típusait, eredményeit, valamint az e-Xpert szakértői rendszer segítségével felépített kutatási regiszter működését.

Jelen kiadványunkban rövid összefoglalót kívánunk adni a TMKK Konferencia és Szakmai Nyílt Nap eseményeiről, remélve, hogy nagyon sok hasonló rendezvényről lesz még módunk beszámolni a közeljövőben, ahol a kutatók és egészség tudományok iránti érdeklődők oszthatják meg egymás között módszertani, kutatási és fejlesztési eredményeiket.

A soron következő cikkekben az e-Xpert kutatási platform funkcionális felépítését, valamint néhány a rendszer biztosította panelekkel végzett elemzés eredményeit mutatjuk be a COVID-19 és poszt-COVID betegségek eseteire.

Az adattudományi és statisztikai eszközök segítségével eltérő kockázatú betegcsoportok és adott terápiás beavatkozásokkal elkerülhető szövődmények azonosíthatóak a DPC-OHII által fenntartott nemzeti regiszterek adatsorainak elemzésével. A megfelelő, ok-okozati kapcsolatot visszaadó obszervációs módszertanok, valamint számos rutin vagy egyedi esetben végzett labor-, molekuláris diagnosztikai vizsgálati eredmény segítségével feltárt prognosztikus és predikciós összefüggés mutatott rá a jelenlegi prevenció, terápiás és gondozási protokollok szükségszerű továbbfejlesztésére. A modellezések segítségével olyan kompozit mutatószámok is meghatározhatóak, aminek segítségével egy beteg állapotához tartozó kockázatok folyamatosan követhetőek a hazai regiszterek ezen funkcióinak megerősítésével.

A retrospektív elemzések sok esetben csak felvetik a jelenségek közötti összefüggéseket és azok mértékét, több nézőpontú értékelés szükséges annak eldöntésére, hogy egy javasolt technológia és intervenció bevezetése mennyire lesz eredményes és költség-hatékony. A kutatási platform egészség-gazdaságtani értékeléseket támogató funkcióit a COVID-19 betegség megelőzését célzó védőoltások esetében vizsgáljuk meg.

Adott jelenségre vonatkozó legmagasabb szintű evidenciákat a randomizált klinikai vizsgálatok során állíthatjuk elő, de sok ígéretes vizsgálati cél marad megvalósítatlanul a finanszírozási források hiányában. Utolsó cikkünkben az e-Xpert platform szellemi tulajdon nyilvántartását támogató technológiákat mutatjuk be, amelyek új típusú tőkebevonási lehetőségek kialakításához járulhatnak hozzá a jövőben.

Ezúton is szeretném megragadni az alkalmat, hogy köszönetet mondjunk valamennyi közreműködőnek és támogatóknak, akik segítséget nyújtottak projektünk sikerességéhez a kétéves kutatás- és informatikai fejlesztési időszak alatt!

Kiemelten köszönjük a közös szakmai munkát Prof. Dr. Vályi-Nagy István főigazgató úrnak, a DPC-OHII és TMKK Központban dolgozó kollégáknak, akikkel a COVID-19 pandémia során magas szintű kutatási együttműködést alakítottunk ki, valamint a pénzügyi forrásokat, amelyet az NKFIH biztosított számunkra az eredmények elérése érdekében!

Jó olvasást és kutató böngészést kívánok kiadványunkhoz!

Dr. Bacskai Miklós
Healthware Tanácsadó Kft.
ügyvezető

Összefoglaló a DPC-OHII TMKK Konferencia és Szakmai Nyílt Nap eseményeiről

A Dél-pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet (DPC-OHII) országos gyógyintézetként alapfeladatainak ellátása mellett jelentős kutatás-fejlesztési és innovációs aktivitással rendelkezik. A 2017 óta folyamatosan egymásra épülő K+F projektek a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) pályázati támogatásai keretében valósulnak meg. A Transzlációs Medicina Kutató Központ (TMKK) melyet 2020-ban létesült, egy hatalmas mennyiségű strukturált klinikai, ellátási és genomikai adatot tartalmazó kutatói adatbázison működő kutatómenedzsment szakrendszer, amely szabályozott együttműködést teremt a releváns K+F+I információt előállító és birtokló DPC-OHII, valamint a kutatási eredményeket felhasználni és megrendelni kívánó állami és piaci szereplők között. A hazai K+F+I ipar és egészségipar együttműködésének elősegítése, partneriségek kialakítása hazai és nemzetközi kutatóhelyekkel, kiemelten az országos gyógyintézetek, egyetemi központok és egészségipari szereplők bevonásával hozzájárulhat az egészségügyi ellátás technológiai hátterének, minőségének és hatékonyságának fejlesztéséhez és magas szinten való fenntartásához.

A rendezvény sajtónyilvános részében a konferencia fővédnöke **Dr. Birkner Zoltán**, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal elnöke köszöntötte a hallga-

tóságot, felvázolta a hazai innovációs helyzetképet és elismerően nyilatkozott a DPC-OHII környezetében és irányításával zajló tudományos munkáról, az elért kutatási és gyakorlati eredményekről.

Nyitó előadásában **Dr. Boér Gábor**, helyettes államtitkár a Belügyminisztérium Egészségügy Finanszírozásáért és Fejlesztésért Felelős Államtitkárságáról beszámolt az ágazatban zajló szervezési és fejlesztési folyamatok eredményeiről és az elkövetkező időszak feladatairól. Kiemelte, hogy az ágazatfejlesztés sikereihez nagymértékben járulnak hozzá a helyi K+F+I kezdeményezések, amelyek mind szakmai, mind intézményi szinten fontos, megújuló alapokat jelentenek az egészségügyi rendszer hatékonyságának fenntartásában, s az azt érő kihívások, mint pl. COVID-19 járvány leküzdésében.

Ezt követően **Prof. Dr. Vályi-Nagy István** főigazgató részletesen bemutatta a DPC-OHII által fenntartott és felügyelt nemzeti regiszterek és transzlációs medicina központ kiépítésének és fejlesztésének főbb eseményeit, megjelölve az elvégzett munka eredményeinek potenciális hasznosulási területeit, a soron következő fejlesztési ciklusban elérni kívánt célokat. Rámutatott a régió szinten is kiemelkedő fejlesztésekre, amelyek eredményeképpen felállt az első hazai Sejt Terápiás Központ, amely alapot nyújt a leginnovatívabb terápiás gyakorlatok magyarországi





bevezetéséhez, s folyamatos kutatási háttérrel ad az ehhez kapcsolódó technológiai fejlesztések és klinikai vizsgálatok elvégzéséhez.

A sajtószünetet követő előadások bemutatták a TMKK működését biztosító technológiai és módszertani kereteket, valamint az ezek segítségével végzett kutatási projektek alapvető típusait. **Dr. Máté Attila** az eHealth Software Solutions Kft. ügyvezetője a Transzlációs Medicina Kutató Központ szakrendszereiről, alkalmazott informatikai megoldásairól, a beteg- és orvos oldali adatgyűjtési és projektmenedzsment eszközökről adott áttekintést. **Dr. Bacskai Miklós** a Healthware Tanácsadó Kft. ügyvezetője a kutató központban zajló projektek témáiról, típusairól és változatos eredménytermékeiről, azok gyakorlatba ültetési lehetőségeiről adott összefoglalót.

A szakmai nyílt nap további részében a Healthware Tanácsadó Kft munkatársai gyakorlati példákkal és hatástanulmányokkal demonstrálták a TMKK és Healthware Kft. közötti stratégiai együttműködés és a közös kutatási projektek során beazonosított problémák módszertani és gyakorlati megoldásainak hatékonyságát. A kutatómenedzsment blokk a hazai kutatásfejlesztési projektek legfontosabb megfelelőségi, feladat- és problémakezelési kihívásairól, valamint azokra adható válaszokról számolt be. Dr. Bacskai Miklós felvázolta a kutatási szakértői rendszerek helyét és szükségességét napjaink nagy adat és evidencia igényű egészségügyi problémáinak megoldásában, s bemutatta az ezek kiszolgálására fejlesztett e-Expert kutatási platform alapvető funkcióit és hiánypótló képességeit. **Dr. Dósa Pál** részletesen bemutatta a tudományos kutatások és klinikai vizsgálatok során követendő hazai és nem-

zetközi ajánlások, szabályozások és jogszabályok elemeit, az alkalmazásuk során felmerülő értelmezési korlátok és gyakorlati részszabályok problémakörét. **Dr. Radnai Andrea** a napjainkban egyre gyakoribb, több nézőpontú és több hipotézisre illesztett kutatások összetettségéről, típusairól, a megfelelő szerkezetű vizsgálati protokollok kialakításának nehézségeiről, rugalmas használatuk előnyeiről és hátrányairól tartotta meg előadását.

Az elemzési és módszertani blokk előadásai a COVID-19 járvány során tett megfigyelésekkel, azok tudományos és gyakorlati értékelésével foglalkoztak, az ehhez szükséges módszertanok és elemzési eszközök bemutatásával. **Papp Szilvia** előadta a COVID-19 regiszter létrejöttének háttérét, felépítését és adattartalmát, a tárolt adatok kutatási célú felhasználásának lehetőségeit. **Miklós-Kovács Janka** a COVID-19 vakcinák súlyos betegség és szövődmények megelőzésére szolgáló hatékonyságának vizsgálatát mutatta be, az ehhez szükséges betegkör homogenizáló módszerek és eljárások felhasználásával. **Dr. Erdélyi Péter** előadásában a betegség regiszter adatait kiegészítő genetikai információk felhasználásával végzett klaszterezési eljárások eredményeit értékelte a COVID-19 betegek kockázati csoportjainak meghatározásához. **Dr. Németh László** a rendelkezésre álló társbetegségekre, kórlefolyásra vonatkozó, labor és egyéb vizsgálatok mért eredményein alapuló, az általános gyakorlatban használható kompozit mutatószám kialakítását demonstrálta a COVID-19 betegek poszt-COVID szövődményeinek előrejelzésére. **Dr. Székelyhidi Katalin** a COVID-19 elleni oltás költséghatékonysági elemzését végezte el a kórházi ápolást igénylő, súlyosabb kórlefolyással kezelt fertőzött betegek eseteiben, aminek eredményeit előadásában ismertette. **Balázs Tamás**

a hagyományos adatelemzésen alapuló prediktív modellek korlátain túlmutató, az egymást követő betegség állapotokat és az azzal összefüggésbe hozható időfüggő változókat is magába foglaló, az eredményességre és költség-hatékonyagra egyéni és populációs szinten jó közelítést adó Bayesian modelljét mutatta be a szakmai közönségnek.

Az elemzési és kutatási módszertanok, esettanulmányok sorozatát az információtechnológiai blokk követte, ahol a korábban demonstrált elemzési eredmények előállításában tevékeny részt vállaló e-Xpert kutatási keretrendszer üzleti funkcióinak bemutatása is megtörtént. **Vörös Zoltán** az obszervációs kutatások adatszervezési gerincfolyamatait vázolta fel a feldolgozás és rendszerezés lépésein keresztül, az azokat támogató felhasználói felületek szükséges funkcióinak kifejtésével. **Mikó Rita** előadásában összefoglalta az e-Xpert platform által támogatott szövegbányászati eszközök képességeit, a rendszeren belül automatizálható gépi adatfeldolgozás módszereit, valamint a társítható külső komponensek típusait. **Bedecs Zsuzsanna** bemutatta a kutatási platform adatgyűjtő és adatbekerő űrlaprendszereit, azok automata és asszisztált előfeltöltési funkcióival, külső komponensek felé nyitott interfészeivel és feldolgozási folyamataival. **Dede Károly** előadásában bemutatta a kutatási platform üzleti-, elemzési és feldolgozási lépéseit, a felhasználó által definiálható, paraméterezhető, verziókezelte folyamatmodellekben összefogó műveleti-vezérlési központját. Egy teljes kutatási projekt során bekerülő adatok, illetve a keletkező eredménytermékek

megfelelő biztonság mellett történő, verziókezelte nyilvántartása, elérhetőségének és megoszthatóságának irányítása több szintű jogosultság és visszakeresési rendszer segítségével történhet, amit **Sándor László** ismertetett előadásában. **Tóth László** prezentációja az e-Xpert platform egyes speciális innovatív megoldásaira tért ki, miszerint a kutatások során keletkező eredménytermék szellemi tulajdonának kezelése, követése olyan blokkklánccal támogatott technológiák segítségével történik, amely lehetővé teszi a résztvevők közötti vagyoni jogok nyilvántartását, pénzügyi megváltását, ezáltal megkönnyítve egy fejlesztési projektbe történő tőkebevonás formáit.

Az érdeklődők számára lehetőség nyílt az e-Xpert keretrendszer segítségével konfigurált kutatási regiszterek, interaktív riportok és mintaelemzések kipróbálására is az egész napos szakmai program során. A konferencia kiállító területén rögtönzött bemutatók mentén számos javaslatot és kutatási kérdést rögzített és válaszolt meg a szakmai stáb. Az esemény sikeressége és az aktív hallgatóság nyomán hasonló rendezvények, szakmai nyílt napok megtartását tervezzük a továbbiakban a 2023-as év folyamán, akár vándorgyűlés formájában, amihez szívesen várjuk az érdeklődők beérkező javaslatait.

Köszönjük mindenkinek a részvételt, reméljük hamarosan találkozunk!

A rendezvény szervezői



Az e-Xpert egészségügyi kutatási keretrendszer

Introducing the e-Xpert health research platform

Dr. Bacskai Miklós¹, Balázs Tamás¹, Sándor László¹, Dr Máté Attila²

¹ Healthware Tanácsadó Kft., ² eHealth Software Solutions Kft.

A Healthware Tanácsadó Kft. sok éves tématerületi és gyakorlati tapasztalatai alapján megtervezte és kifejlesztette az e-Xpert egészségügyi kutatási keretrendszert.

A kutatási platform fejlesztésének célja egy olyan rugalmas elemző eszköz létrehozása, aminek segítségével egyes problémák és kapcsolódó hipotézisek, megfelelő módszertanok és optimalizált eszközök használatával hatékonyan vizsgálhatók, a szükséges értékelések és döntések hatékony meghozatala és sikeres végrehajtása érdekében.

A moduláris, dinamikusan bővíthető adattudományi és statisztikai eljárásokat és üzleti funkciókat összefogó keretrendszer segítségével számos hiánypótló kutatás végezhető el. A hibrid felhőben biztosított platform és szoftveres megoldások segítségével rugalmas kapacitás és feladat megosztás hozható létre egy kutatási hálózat tagjai között. A platform nem csak a munkavégzést, de az eredmények rendszerezését és a szellemi tulajdonjogok kezelésére is megoldást biztosít.

A keretrendszer segítségével létrehozható tudományos regiszterek egyedisége révén az adatfeldolgozó, elemző, értékelő és modellező funkciók további típusainak kidolgozása szükséges, az egyre bővülő mesterséges intelligencia megoldások rugalmas társíthatóságának biztosítása mellett.

Az e-Xpert kutatási platform üzleti és technológiai megoldásai alapján több kutató műhely több nézőpontú igényeit szolgálhatja ki, az egészségügyi problémák feltárásával és a megoldást nyújtó technológiák és intervenciók azonosításával.

Healthware Consulting Ltd. has developed the e-Xpert health research platform based on many years of cumulated experience in practice.

The aim of the development is to create a flexible analytical toolbar to investigate some problems and related hypotheses using appropriate methodologies and optimized solutions, in order to make and successfully implement the necessary research decisions and actions.

The modular, dynamically expandable framework can integrate the data science and statistical procedures and business functions to launch a lot of niche research. The platform and software solutions provided in hybrid cloud with flexible capacity and task sharing between the members of a research network. The platform not only provides the relevant solution in research, but also support the appropriate organization of the results with management of intellectual property rights.

Due to the uniqueness of each scientific register, it is necessary to develop additional types of data processing, analysis, evaluation and modelling functions, in addition to ensuring the flexible associability of the expanding artificial intelligence solutions.

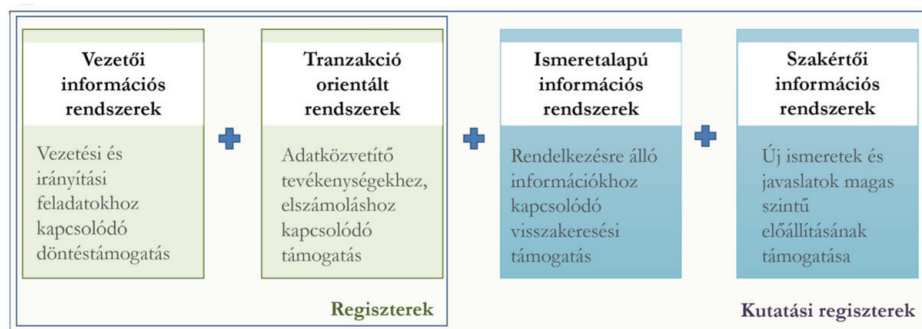
Based on the business and technological solutions of the e-Xpert research platform, several research centre can contribute to explore health problems identifying technologies and interventions for the better healthcare system.

BEVEZETÉS

A Healthware Tanácsadó Kft. 2022. év végén zárta „e-Xpert egészségügyi kutatási keretrendszer” projektjét, minek forrásául a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) 2020-1.1.2-PIACI KFI konstrukciója szolgált. A projekt eredményeül kapott kutatási platform és elemzési eszköz integrálja és magában hordozza azt a tudást, amit a Healthware munkatársai az elmúlt 15 évben a „BIG DATA” és „Real World” egészségügyi adatbázisok elemzése, klinikai eredményesség és egészség-gazdaságtani értékelése, több kritériumnak megfelelő, főleg finanszírozás nézőpontú döntések előkészítése során felhasználtak.

A gazdasági társaság elkötelezett a különböző betegségek és betegcsoportok ellátási eseményeinek adattudományi és biostatisztikai feldolgozásában, tudásintenzív elemzési termékek és szakértői rendszerek kialakításában. Adott tématerületekhez kapcsolódóan meglévő tapasztalatai alapján olyan megoldási sablonokat fejleszt ki, amelyben egy információs keretrendszer üzleti logikája fogja össze a tapasztalati úton kialakított saját, illetve a gépi tanulás és mesterséges intelligencia felhasználásával nyert és paraméterezett további eljárások paneljait, mint az adott hipotézishez, vizsgálathoz legmegfelelőbb adatfeldolgozási és elemzési lépések, statisztikai próbák és modellek ideális sorozatát. A kísérleti fejlesztések során a több célú feladatok kiszolgálására legalkalmasabb módszerek, eszközök szelektálása és szabványosított illesztése történik meg.

A kutatási szakrendszerek üzemeltetése állandó elemévé vált a Healthware termék- és szolgáltatás portfóliójának, a társított humán szakértelemmel hozzájárulva újabb és újabb betegségterülethez tartozó betegségregiszter és szakértői információs rendszer kialakításához. A tudás alapú szakértői rendszerek kialakítását nagymértékben segíti az e-Xpert kutatási keretrendszer, amiben a korábbi projektek üzleti folyamatainak standardizálása, illetve új



1. ábra

A kutatások során alkalmazható információs rendszerek típusai (forrás: saját szerkesztés)

kihíváshoz történő adaptációja könnyen megoldható. Mindez együtt járhat a társuló kutatási hálózatok egyszerű bővíthetőségével, a közös munka felosztásával, a feladatok moduláris leképezésével és kiosztásával, az eredmények megosztásával, egyes szoftverkomponensek és számítási kapacitások felhőalapú technológiákkal való biztosításával, aminek keresztül nem csak a kutatható adatbázisok, betegseregiszterek, de egy adott kutató műhelyen belül zajló egészségügyi kutatások száma is növekedhet a jövőben (1.ábra).

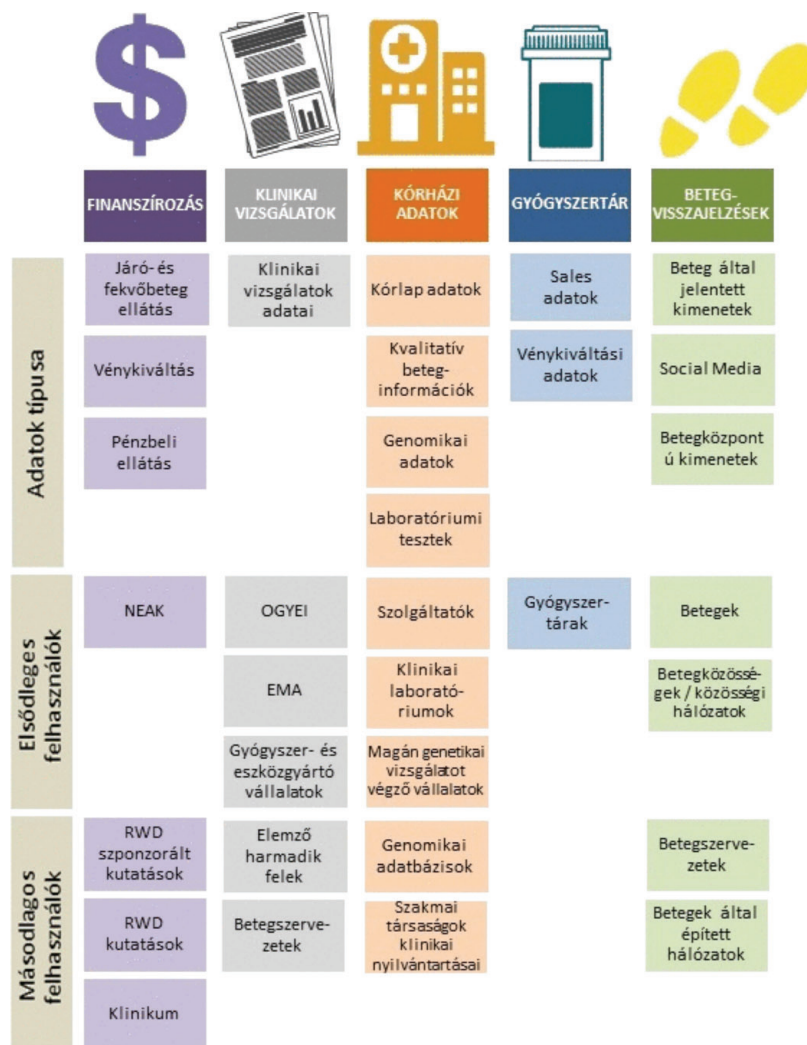
KIHÍVÁSOK

A kutatási szakértői rendszerek komplex megoldásokat nyújtanak egy-egy speciális probléma megoldásához, azonban sokszor kevésbé rugalmasak a klasszikus vezetői információs vagy tranzakciós rendszerekhez képest. Általában a nagyobb kiterjedésű adathalmazokat jóval több kapcsolat és dimenzió mentén kell rendszerezni a több szempontú visszakereshetőség és újrafeldolgozás érdekében, s minél több célra és eljárásban szeretnénk használni egy adatszemenst és az azt feldolgozó eszközt, annál több előkészítés szükséges a folyamathoz és asszisztált használatához, ami miatt a rugalmatlanabb szakértői rendszerek sorsa már a kísérleti fejlesztés fázisában eldőlni kezd. A platform szerinti megközelítéssel nem csak a gyors és hatékony konfiguráció, hanem más szakrendszerek társítása is megoldható, aminek segítségével a platform üzleti intelligenciája lépésről lépésre gyarapítható [1, 2].

Napjainkban az átalakuló egészségügyi problémákkal párhuzamosan a tudás alapú szakértői rendszerek iránti igény is egyre nő, különösen a személyre szabott orvosláshoz szükséges információtömeg előállításának érdekében. A rohamléptekkel fejlődő digitális egészségügyben az egészségügyi döntéshozatal rendkívül összetetté vált. Napról napra nő a megfelelő terápiás döntésekhez felhasználható, az adott betegségekre, illetve betegre vonatkozó adatok tömege, emellett a figyelembe veendő megfigyelések, evidenciák és faktorok számossága és változatossága is. Bár mindez új kezelési stratégiákat, elveket tesz lehetővé, megvalósítva a tudományos bizonyítékok személyre szabhatóságát, de nagy kihívást jelent az egyéni jellemzőknek legjobban megfelelő terápiás eljárások kiválasztása és bevezetése a gyakorlatba.

Különösen ott igaz ez, ahol adott betegpopuláció esetében olyan innovatív technológiákhoz való hozzáférésről kell dönteni, amelyről még nincsen közvetlen tapasztalat és erős evidencia, szemben azzal, hogy a hagyományos ellátásokról általában jelentős mennyiségű egészségügyi ellátási áll rendelkezésre. Ilyenkor megfelelő hatásmodellekre támaszkodva mondható vélemény egy beteg adott új terápiával való kezelésének sikerességéről, és a standard terápiákkal összevetve határozhatóak meg a költséghatékonyság és a finanszírozási többlet terhek elfogadhatóságának feltételei. A megfelelő értékelés azonban jelentős szakmai tudáshátteret és kapacitást igényel, így a döntéshozatal évekig is elhúzódhat. A katasztrofális kimenettel bíró népbetegségek esetében, így a COVID-19 járvány során kialakított protokollok sürgető fejlesztése is rámutatott a gyors reagálás, döntés és indokolt esetben a nagy kiadással járó, de eredményes innovatív terápiák és technológiák beemelésének igényére. Hasonlóan, számos onkológiai, hematológiai terápia beteghez való eljuttatása a korábbi törzskönyvezési gyakorlat átgondolásával jár, hiszen egyre általánosabb az ún. off-label terápiák egyedi, feltételes engedélyek melletti elérésének biztosítása, az I., II., III. fázisú klinikai vizsgálatok részleges összevonása, a magasabb szintű orvosi bizonyítékok előállításának halaszthatósága a steril klinikai vizsgálati körülményektől különböző ún. „Való Világ” felhasználási adatainak, a „Real World Data” értékelésekből származó evidenciák megjelenéséig. Különösen méltányolható mindez olyan esetekben, ahol etikátlan lenne randomizált, placebo kontrollált vizsgálatokat végezni pl. a rásszoruló, súlyos állapotú onkológiai betegek között.

A hatásmodellezés, összefüggés-alapú előrejelzések egyik alapfeltétele, hogy az érintett populációról nagy mennyiségű, egyéni szinten részletezett betegadattal rendelkezünk a kapcsolódó, egymással összefüggő laboratóriumi, képalkotó, klinikai, társadalmi-gazdasági tényezőkkel kiegészítve, hogy azokat összetettségükben tudjuk elemezni. Másik alapfeltétel, hogy az értékelés folyamata gyorsan, precízen és költséghatékonyan történjen meg egy adott betegre vonatkozóan, a megfelelően gyűjtött adatok és a folyamathoz előkészített döntési algoritmusok, protokollok és predikciós modellek segítségével. Utóbbiak nemcsak az aktuális egyéni egészségügyi szükséglet, de a folyamatos finanszírozási és ösztársadalmi nézőpont szerinti értékelés



2. ábra
Egy egészségügyi kutatás során felhasználandó adatforrások (forrás: saját szerkesztés)

eszközeit is magukban foglalják. Ezáltal együtt valósítható meg az egyénre szabható terápiák kiválasztása, eredményességének mérése, továbbá az elérhető terápiák felhasználási és finanszírozási szabályainak folyamatos felülvizsgálata (2. ábra)

Az elemzési-értékelési ciklus eredményeinek újra felhasználhatósága alapvető jelentőséggel bír a katasztrofális kimenettel fenyegető betegségek ellátása során, mint ahogy azt a COVID-19 járvány és a daganatos betegségek esetében tapasztaljuk, amikor világméretű tudományos összefogás zajlik a megfelelő terápiás, betegút-menedzsment és finanszírozási gyakorlat kialakítására és gyors bevezetésére. Mindehhez nagy segítséget nyújthatnak a „Big Data”, „Real World Data” adattudományi és statisztika módszertanokat speciálisan, betegségspecifikusan egyesítő elemzőplatformok. A magyarországi „Real World Data” háttér egyedülálló az egész országra meglévő egységes finanszírozási és dokumentum adatbázisok révén, ami sokkal pontosabb elemzéseket tesz lehetővé egy kutatási projekt részére, mint

egy adott kórházi adatbázison végzett esetösszesítő kutatás. Az egészségügy új szakmai iránymutatásai, a populációs szintű egészségmenedzsment és a személyre szabott orvoslás a jelen információs és technológiai forradalmára alapoznak. A felhalmozódó adattömeg adattudományi eszközökkel történő feldolgozása, az eredmények alapján kialakított hipotézisek tesztelésére végrehajtott experimentális vizsgálatok nagy jelentőséggel bírnak a betegségek ellátásához szükséges naprakész irányelvek, természetbeni, pénzbeli, digitális egészségügyi termékek és szolgáltatások fejlesztésében.

Az új technológiák piacra jutásának hosszú folyamatát kutatói hálózatba szervezett klinikai, diagnosztikai és terápiás központok, adatmenedzsmentet és a felhasználás sikeréhez kapcsolódó evidencia értékelést támogató kutatási és elemzési keretrendszerek jelentősen lerövidíthetik, sok esetben ennek egyetlen eszközei. Ilyen eset áll fenn a nagy értékű, személyre szabható, precíziós biológiai, onkológiai, immun- és sejterápiák vonatkozásában. Az előzetesen

megjelölt betegek populáción belüli azonosítása, a megfelelő időben, a megfelelő terápia kiválasztása nagy hatással bír a betegség kórlefolására. Sajnos a ritka betegségek, illetve korlátozott terápiák felhasználása esetén az egyéni varianciák feltárásához az általánosságban gyűjtött és rendelkezésre álló evidenciák szűkösek, ami sokszor egy nemzeti szinten vertikális és nemzetközi szinten horizontális kutatási partnerség létrehozásával oldható fel, a kezelési irányvonalak biztonságos, minőségbiztosított, személyre szabott kialakításával, figyelembe véve a várható eredményességet.

A több centrumhoz tartozó kutatások szervezése során jelentős feladat a közös munkavégzés támogatása a kutatás-menedzsment fenntartásával, a közös elemzés és értékelés standardizált módszertani eszköztárának biztosításával. Nem csak az egyes folyamatok monitorozott minőségbiztosítása, de az egyszerre zajló elemzési műveletek kapacitás igényeinek kiszolgálása is problémát jelenthet, különösen osztott adatbázisok és hibrid felhő szolgáltatások esetében. A tervezés, illetve bármely több szereplős döntés előkészítése, akár delphi alapú problémafelvetéssel, a több kritérium melletti döntéskohézió támogatása, a döntések eredményeinek verziókezelte, megjegyzések melletti tárolása és megosztása a projekt menedzsment kiemelt feladatai közé tartoznak. Mindezt kiegészíti a döntés eredményének hatásmodelljezése, majd a kutatási és intervenciók javaslatok alapján bevezetett indikátorok követése és mérése. A döntések sok esetben az eredmények vonatkozásában tartalmazzák a közreműködők szerzői és vagyoni jogainak kijelölését és nyilvántartását is, aminek kultúrája és hatékonysága nagyon eltérő lehet az érintett kutatóhelyek eseteiben.

A közös munka során választható megközelítések, értékelések jelentősen különbözhetnek egy-egy projekt céljai mentén, de a közös döntést megkönnyítheti a felhasználandó közös tudás- és eszköztár, módszertani és adatközpont fenntartása. Az adatgyűjtés és feldolgozás egymásra épülő lépései során a hatékonyság és minőség fenntartása érdekében több szabály folyamatos kontrollja szükséges. A személyre szabható kapcsolat és összehasonlító elemzésekhez nagy számú betegút és klinikai részletre van szükség (minőség és részlet megfelelés), de egy összetett betegprofil esetében a szelektált aktív és kontroll csoportokhoz rendelhető személyek kiválogatása várhatóan csak nagy számú beteg közül eredményes (mennyiség és minta megfelelés). Adott betegprofil eseteire felállított evidenciák, illetve rangsorolt kezelési javaslatok minőségéhez és stabilitásához lehetőség szerint a teljes rendelkezésre álló populációt kell vizsgálni (specifitás és adatfeldolgozás mennyiségi kihívása), de az ennek során felmerült új evidenciák, eltérő betegek megjelenése esetén az egész elemző-értékelési munkafolyamat megismétlése javasolt, a meglévő és új eredmények verziókezelte összevetésével (érzékenység és adatoptimalizáció minőségi kihívásai).

A minőségbiztosítási és ellenőrzési műveletek elvárt száma ellenére a vizsgálati megállapítások nem közelíthet-

nek a végtelenhez. Az ésszerű limitációk elfogadása még nagy feldolgozható adathalmazok esetében is ajánlott, különösen amennyiben felismerjük, hogy a rendelkezésre álló „Big Data” általában heterogén és hiányosan dokumentált eset riportok tömegét jelenti. Az elfogadható minőségű vizsgálatok elvégzéséhez is több lépcsőben zajló megkülönböztető adattudományi értékelés és feldolgozás szükséges, ami nagyságrendileg haladhatja meg a statisztikai és modellező értékelésre fordított munkaidő ráfordítást. Ennek lépései – amennyiben nem csak szintaktikai, de szemantikai elemekkel is bővülnek, megfelelnek a pragmatikus kutatási gyakorlatnak. A populáció szelekció során heterogenitást vizsgálat történik a rész populációk meghatározásával („erdőtől az erdő” differenciálás), változó szelekció a vizsgálatba vonható személyek jellemző beteg-, betegség és ellátási karakterisztikájának megállapítására („erdőtől a fa” differenciálás), modell szelekció az összehasonlító és kapcsolatvizsgálatok megfelelő módszertanának kiválasztására („fától a fa” differenciálás), előzetes eredmény szelekció és predikciós hatásvizsgálatok az eredmények specificitásának, az általánosíthatóság, illetve több nézőpontú melletti felhasználhatóságának értékelésére („fától az erdő” differenciálás).

Az adattudományi megoldások jelentős részben rugalmasan és automatizáltan is használhatók, mesterséges intelligencia alapon céloptimalizálásra és minőségbiztosításra alkalmas kutatási eszközökké formálhatók a megfelelő technikai és informatikai infrastruktúra segítségével. Az adatelemzési kihívások jelentős problématerülete azonban a hiányzó vagy az összefüggés vizsgálatokhoz nem elegendő adat rendelkezésre állása. Az általános imputációs eljárások mellett a Bayes-i módszerek lehetőséget adnak a hiányzó adatok prior adateloszlással való helyettesítésére. Ez lehetővé teszi elszigetelt, részlegesen ismert adatok hatékony feldolgozását is egy közös kutatási cél érdekében. Mindezen túl a statisztikai eljárások között is bevezethető rugalmasság, automatizáció, a több forrásból használható kis esetszámú minták egyesítése, a szükséges oksági modellezés, optimalizáló és tanuló algoritmusokkal társítása is megvalósíthatók a Bayes-i modellezés és Bayes-i tanuló hálózatok segítségével [3].

A retrospektív obszervációs kutatások között egyre gyakrabban előforduló Bayes-i modellek paraméteres eloszlásmodellekből állnak és a statisztika paraméteres módszereit alkalmazzák. Ezek előnye, hogy aránylag kevés adaton is stabil eredményeket adnak, továbbá megbízható előrejelzéseket készíthetünk velük. A Bayes-i modellek legfontosabb jellemzője – ami megkülönbözteti a klasszikus frekventista statisztikai modelleztől, s ami által a több forrású céloptimalizáló modul központi motorját adja – hogy több, a vizsgált modell paramétereire vonatkozóan előzetesen ismert, ún. prior információ vehető figyelembe, ami által a paraméterek becslése pontosabbá tehető. A prior információ jelenthet:

- más adatforrásból (korábbi időszakból, hasonló ellátási területekről, más országokból) származó becsléseket,
- klinikai kísérletek eredményeit,

- publikációkban közölt paraméterbecsléseket, a standard hibákkal, mintanagysággal, p-értékkel,
- szakértői véleményeket.

A legújabb kori szükségleteknek megfelelő és ígéretes módszertanok egyesítése nem tisztán technológiai és matematikai feladvány, ennek sikeressége esetén az optimális felhasználás új típusú vizsgálat szervezési módszereket igényel. Egy vizsgált betegpopuláció dinamikussá, több szempont szerinti értékeléséhez ún. „master” protokoll állítható fel. Az emyő, kosár és platform vizsgálati „master” protokollok lehetőséget adnak több vizsgálati forma adaptív és cél-szerű ötvözésére, és – akár a kezdeti ritka esetszámok, vagy az összehasonlítható megfigyelések alacsony száma ellenére – megalapozott következtetések meghozatalára. Korábban az alacsony megfigyelésszám és szoros vizsgálati határidők javítására használt „master” protokollok szükség-megoldásként terjedtek el, azonban jellemzően alkalmasak a betegszám folyamatos bővítésére, az eredeti és post-hoc vizsgálatok együttes kezelésére. Az ún. „platform trial” formulában mód van egy beteg több vizsgálati karon való szerepeltetésére, a terápiaváltásainak követésére, akár terápiakombinációk vizsgálatára, ezáltal egy adott klinikai stádiumú betegkör leghatékonyabb terápiáinak szelektálására.

Az évek során felhalmozódott tapasztalatok alapján került megtervezésre egy olyan feladatspecifikus, tematizált, megoldási javaslatokat és paneleket hordozó szolgáltatói eszköztár, amely segítségével irányítottan végezhető el egy alaphipotézis előállítása és a származtatott célhipotézisek alkalmazott kutatása:

- adott betegcsoportra vonatkozó populációs és egyéni betegrekordokat magába foglaló adatbázisok együttes feldolgozása, amelyek eltérő mélységben tartalmazzák az epidemiológiai, klinikai és molekuláris (akár gén szintű), labor és terápiás megfigyeléseket;
- adott betegcsoport retrospektív és prospektív observációs követése;
- döntési algoritmusok, protokollok, modellek kidolgozása;
- adott mintából kinyert összefüggések evidenciaértékelése mellett, a mintára tett felismerések általánosított felhasználásra kerülnek az adott betegekre illesztett, mesterséges intelligenciával megtámogatott Bayes-i alapú tanulóhálózatokban és előrejelző modellekben;

- kis esetszámú megfigyelések elemzése szimulációs eljárások alkalmazásával;
- vizsgálati folyamatok algoritmizálása, összefüggésháló kialakítása: az adatok, jelenségek, kapcsolatok és hatások osztályozása, rögzítése, megőrzése, ellenőrzése, kiegészítése;
- összefüggésháló tárolása és lajstromozása, egyesítése, más forrású adatok és azokon végzett elemzések, irodalomban publikált eredmények beillesztése.

A kutatási eredmények verziókezelte, hierarchizált tárolása, a szellemi termékekhez tartozó szerzői és vagyoni jogok kezelése, az eset-vizsgálatokból származtatott populáció szintű javaslatok bevezethetőségének támogatása megkövetelte az információáramlás, -feldolgozás és -értékelés interaktív, szabványok mellett bővíthető, szakértői platformjának létrehozását.

A PROJEKT EREDMÉNYEINEK ISMERTETÉSE

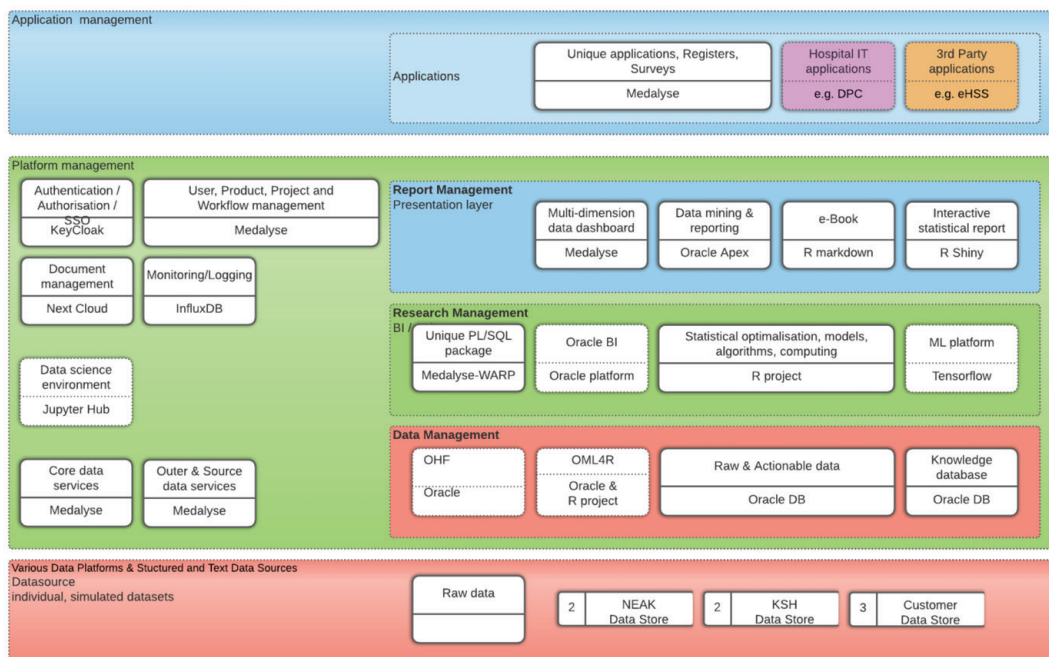
A projektben létrehozott kutatási és elemzési eszköztárrendszer célja az egészségügyi ellátásban és irányításban érintett döntéshozók és szakemberek támogatása, akik napjainkban egyre összetettebb információk és összefüggések alapján hozzák meg a terápiás eljárásokra és beavatkozásokra vonatkozó döntéseiket.

Az e-Xpert Egészségügyi Kutatási Platform egy moduláris kutatás-fejlesztési és szakértői keretrendszer, ami integratív, felhő alapú megoldásokkal fogja össze az egyes szakterületekhez tartozó egészségügyi adatokat, illetve az azokból kinyert és a rendszer segítségével folyamatosan feltárható ismereteket. A klasszikus tranzakció orientált és vezetői információs funkciókat magas igények szerint egészíthetik ki a keretrendszer szervezési, adattudományi, biostatistikai és modellezési képességei, ezáltal létrehozva a feladatmegoldáshoz szükséges ismeretalapú, szakértői tudásrendszert (3. ábra)

A Platform tudáskomponensei számos kutatási és elemzési probléma kezelésére nyújtanak hathatós segítséget, adott célra módszertanilag javasolt megoldási lépések sorozatait minták szerint vagy önállóan is összeszervezhetjük egy-egy vizsgálati protokoll támogatására. A megoldási lépésekhez tartozó üzleti funkciókat kiszolgáló inkrementek modulonként összerendelhetők, az összetartozó felada-



3. ábra
Egy kutatási projekt egymást követő lépéseit támogató tudáskomponensek (forrás: saját szerkesztés)



4. ábra
Az e-Xpert kutatási keretrendszer üzleti folyamatait kiszolgáló szoftver komponensek (forrás: saját szerkesztés)

tok a Platform keret és funkcionális moduljai segítségével végrehajthatók, a deklarált projekt elemek verziókövetés mellett tárolhatók. A Platform támogatásával az alap automatizálható adatfeldolgozási, elemzési és riport eljárások paraméteres, központosított rendszerezett modelljeit a felhasználó saját szoftveres megoldásai is kiegészíthetik. Adott üzleti modulok több szoftver komponens segítségével felépített üzleti inkremenst használhatnak annak függvényében, hogy egy kutatás az adatközei feldolgozás vagy inkább az értékelési szakaszban jár, valamint a logikai vezérlési modellben rögzített kutatási lépések egy idő után minimális felületi beállítás mellett – nagyrészt automatizáltan – újra is futtathatók. Az iteratív és inkrementális módszertanok alkalmazása hozzájárul a specializált végpontú klinikai vizsgálatok és hosszú obszervációt megkövetelő kutatások ún. vízésésmodell melletti végrehajtásához, az agilis folyamatmenedzsmentet igénylő master vizsgálati protokollok hatékony működtetéséhez.

Az adott célra specializált üzleti inkremenek változatos projektekbe szervezhető, akár már futó projektek magasabb rendű felhő alapú támogatását és menedzsmentjét szolgálhatják ki. A Platformhoz tartozó informatikai megoldások biztosítják az additív, adalékos kutatási tervek információs és technológiai támogatását a tervezési, pilot és a nagy igénybe vételű projekt szakaszokban is. A kutatói hálózatok együttműködését, osztott adatbázisok kezelését, lokális és központosított feldolgozási és riport lépések végrehajtását segítő, optimális terhelés elosztást és számítási kapacitást biztosító, hibrid felhő alapú Platform ProdOps szolgáltatások nagy mértékben járulnak hozzá, hogy egy kutatás-fejlesztési projekt tagjai a vizsgálat sikerességére koncentráljanak.

A ProdOps szolgáltatások részeként a szükséges felhő alapú informatikai platform és szoftver infrastruktúra mellett a Healthware Tanácsadó Kft. szakértői az esetlegesen hiányzó minőségű és mennyiségű elemzői és szakértői kapacitásokat is társíthatják a projektek számára. A Platform alapú szolgáltatásokat kiszolgáló alkalmazáserver virtualizációs és kódolási környezet lehetővé teszi, hogy a megadott peremfeltételek és illesztési standardok figyelembe vételével a felhasználók saját programjaikat, programcsomagjaikat is használhassák, illetve akár további e-Xpert rendszerben nem foglalt licenckel melletti felhőszolgáltatásokat és számítási kapacitásokat vegyenek igénybe, aminek eredményeit a kutatási keretrendszer eszközeivel szeretnék a későbbiekben feldolgozni.

A moduláris és felhő alapú felépítés a rugalmasan paramétrezhető értékelő- és riportrendszerekkel lehetővé teszi több egymással párhuzamos kutatás teljes körű megvalósítását az egyedi ügyféligények szerint. Az e-Xpert keretrendszer automatizált megoldásokat nyújt klinikai és epidemiológiai vizsgálatok, több nézőpontú összetett elemzések hatékony és erőforrás takarékos lebonyolításához. Az interaktív felületek és felhasználói eszköztárak azonos időben támogatják az összetett adatgyűjtési és elemzési feladatokat, adott esetben akár terápiás javaslatokat szolgáltatva.

A „Virtuális Kutatószoba” biztosításával nemcsak a közös elemzési tevékenységek végzése, az ismeretek és eredmények megosztása, de az egyes kutatási pontokhoz tartozó önálló számítási és statisztikai algoritmusok használata is leegyszerűsödik egy projekt résztvevői számára. A tervező, elemző és értékelő komponensek optimálisan támogatják egy-egy hipotézishez, szükséglet kielégítéshez kapcsolódó vizsgálati protokoll elkészítését és végrehajtá-

sát. Az előkészítő, végrehajtó, diagnosztikai és értékelési lépések ideális sorozatával, a modellező és céloptimalizáló eljárások felhasználásával az adott kutatásra fordítandó idő és sikeresség költséghatékony módon javítható (4. ábra)

A Platform speciális alkalmazási területei az egyéni egészségi állapotot érintő és a populációs szintű döntések előkészítése, támogatása és monitorozása. A szakhatóság által engedélyezett témákhoz illesztett, megfelelő kutatási templétek mellett szervezett adatkezelési, adattudományi, statisztikai és modellezési módszertanok szerint létrehozott egészségügyi, tudományos regiszterek ágazati és iparági szinten új egészségipari technológiák, egészségügyi szolgáltatások, ellátási formák és gyógyszerek fejlesztését segíthetik elő hatékonyan. Egy új egészségipari termék kialakításához kapcsolódó kutatások során nem csak egy beavatkozás várható hasznossága, de költség-haszon elemzése is megtörténhet a várható betegség, eredményesség és kockázatok bemutatásával. Utóbbiak kiegészülhetnek az új technológia elérhető piacának megtérülési küszöb vizsgálatával, ami alapján már egy termék fejlesztésének korai szakaszában is már megfelelő kockázat-megosztáson alapuló üzleti és kutatási partnerségek alakíthatók ki.

A Platform nem csak alkalmi projektek elvégzésére, de a tárolt bizonyítékok és adatsorokon mért összefüggések többdimenziós rendszerezésével, adattudományi és statisztikai újraértékelésével újabb hipotézisek felállítására, további klinikai és obszervációs vizsgálatok indítására alkalmas. Adott tématerületen zajló és az eredményeiket részben megosztó kutatások alapján a később induló vizsgálatok beválogatási és eredményességet mérő kritériumai nagy mértékben javíthatók. A kutatói hálózatok azonos standardok mellett dolgozó tagjai számára kimagasló lehetőség a vizsgálataik során termelt metaadatok közös tudásbázisba történő rendszerezése. Ezáltal a még nem, illetve egyáltalán nem publikált eredmények felhasználhatósága is megvalósul egy-egy vizsgálati cél tervezésénél a választott betegcsoportok, eredmény mutatók, az azokkal kapcsolatba hozható betegkaraterisztikák, betegség- és állapotjellemzők, kiemelten fontos obszerválható tünetcsoportok és folyamat mutatók vonatkozásában. Mindez hozzájárul a korábban elvetett hipotézisek újraértékeléséhez, ritka előfordulású esetek, beteg alcsoportok vizsgálatainak eredményes végrehajtásához, a tudomány és egészségipar együttműködési hatékonyságának javításához, ezáltal a jelenlegi terápiás alternatívák fejlesztéséhez.

Fontos felismerés, hogy a kutatásokat megalapozó tervezési folyamat jóval nagyobb mértékben támaszkodhat a már meglévő és rendszerezett obszervációk eredményeire, s mindezt tovább erősíti, hogy a napjainkban zajló információs forradalom által kitermelt összetett, adattudományi módszertanok segítségével az adatok összefüggéseit jóval sikeresebben tárhatjuk fel. Egyes „in silico” végzett adatkiigazító, statisztikai modellek segítségével a randomizáció nélküli „Real World” adatsorok is ok-okozati elemzésekben használhatóak fel, széles minta adatbázist szolgáltatva az elemzésekhez. A magasabb rendű statisztikai vizsgálatok

előkészítése és elvégzése során számos kritérium mellett történik a mérések zavaró tényezőinek és standard hibáinak csökkentése. A fenti felismeréseket kombinálva a feltárt és sejtett kapcsolatok összetettségét és bizonytalanságát is kezelő matematikai modellekkel, a nagy számításai kapacitást biztosító információ technológiai eljárásokkal, a tapasztalati úton elfogadott modellezést mellett meghatározott értékelési keret szerint irányított döntéshez asszisztáló tanuló algoritmusokkal az érdeklődő vizsgálható hipotézisek és sikeres megközelítések számának emelkedéséhez vezethet az egészségügyi célú kutatásokban. Mindennek feltétele természetesen, hogy kutatási területenként kellő számú vizsgálat, kutatás-fejlesztési tevékenység részben közösségi értékelése és továbbfejlesztése történjen meg egy értelmezést és standard összevethetőséget biztosító keretrendszer segítségével, a szerzői és szellemi tulajdonjogok szigorú tiszteletben tartása mellett.

A Platformban adott kutatási lépéshez tárolt üzleti inkremensek egy része nyílt forráskódú eljárás és statisztikai kódcsomag, amelyeknek közösség alapú elérése és továbbfejlesztése hozzájárul a műszaki és technológiai megoldások hatékonyságának javításához, egyes kutatási célok mentén történő specializálódásához. A folyamatosan bővülő és felhasználható kutatási és üzleti megoldások alapján változatos és jelentős járulékos ismereteket eredményező új és társprojektek is születnek, melyek részeredményeinek segítségével egy jelenséghez és betegellátási eseményhez kapcsolódó tudás nő. Mindez kiegészülhet az eredményekkel összefüggésbe hozható tényezők mesterséges intelligencia eszközök, tanuló hálózatok segítségével történő vizsgálatával, ami nem csak módszertani fejlesztés, de az eljövendő vizsgálatok indításához szükséges alap evidenciák előállítását és a hipotézisek létrehozásának multidiszciplináris hátterét is erősíti.

A kutatáshoz kapcsolódó hipotézisek, adatok és eredmények rögzítése, tárolása, bemutatása mellett az eszközrendszer támogatja a szellemi termékekhez kapcsolódó know-how, szerzői, iparvédelmi jogok kezelését is a résztvevők számára. A közös tervezés, végrehajtás és értékelés projekt-tevékenységeit támogató döntéshozási eszköz felhasználásával a projekt résztvevői az általuk preferált és értékelésbe vont nézőpontok és kritériumok segítségével konszenzus döntést hoznak az eredményeik hasznosságáról, a létrejöttéhez való hozzájárulásuk mértékéről. A kiemelt érték alapú döntéseket, vagyoni jogokat és dokumentumaikat blockchain és NFT alapú technológia segítségével tartjuk nyilván, ami a későbbi értékesítés és tőkeműveletek hatékonyságát nagy mértékben segíti, ezáltal hozzájárulva egy-egy kutatási kérdés részletes feltáráshoz és a technológia transzlációjához a széles körű egészségügyi felhasználás érdekében.

TOVÁBBFEJLESZTÉSI IRÁNYOK

A Platform iteratív és inkrementális fejlesztése lehetővé tette, hogy a projekt időszaka alatt számos kutatási funkció és képességet valós adatokon és vizsgálati körülmények

között alakítsunk és vezessünk be a gyakorlatba. A COVID-19 pandémia és az azt követő poszt-Covid tünetek sürgető értelmezése és terápiás lehetőségeinek tervezése során számos feltáró és bizonytalansági elemzésben, értékelésben és modellező előrejelzésben került sor a keretrendszer funkcióinak használatára a Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet (DPC-OHII) Transzlációs Medicina Kutató Központjával (TMKK) együttműködésben. A TMK Központ 2020-ban került megalapításra, működéséhez hatalmas mennyiségű strukturált klinikai, ellátási és genomikai adatot tartalmazó kutatói adatbank létrehozását és komplex feladatigényeket kiszolgáló kutatómenedzsment szakrendszerek támogatását igényli. Az elmúlt időszakban e-Xpert Egészségügyi Kutatási Platformja nagyban hozzájárult a TMK Központ ösztetett kutatási kérdéseinek megválaszolásához és a munkafolyamatok optimalizálásához nemcsak a COVID-19 járvány, de az onkohematológia és onkogenomika területein is. A közösen elvégzett munkához kapcsolódóan a 2022. december 8-án tartott TMKK Konferencia és Szakmai Nyílt Nap során a Healthcare és DPC-OHII munkatársai részletesen bemutatták a kutatóközpontban végzett elemzések típusait, eredményeit, valamint az e-Xpert szakértői rendszer segítségével felépített kutatási regiszter működését.

Az ún. „Real World Evidencia” alapú feldolgozásokra jelentős nemzetközi igény van, különösen a gyógyszeripari fejlesztések használják fel a magyarországi egyesített klinikai és finanszírozási adatbázisok adattartalmát II., III. fázisú klinikai vizsgálatok eredményeinek kiegészítésére az EMA, centrális törzskönyvezési eljárások eredményességi, vagy befogadást követő terápiabiztonságossági adatgyűjtések és elemzések céljából (EMA-PAES, EMA-PASS). A napjainkban elterjedő precíziós medicina, az ún. „targeted” és kíméra módosított sejterápiák miatt mindezek számának növekedésére számíthatunk. A kutatás-fejlesztési együttműködések során az e-Xpert Platformot továbbfejlesztjük a DPC-OHII újonnan létrehozott Innovatív Sejterápiás Központ munkájának támogatására. A specializált kutatási és értékelési környezet kialakítása több lépésből álló munkafolyamatot igényel, ahol a kutatási céloknak és jogi környezetnek megfelelő adatgyűjtési és adattárolási eljárások lefektetését annak iteratív végrehajtása követi. Mindehhez nemzeti központ szinten szükséges kialakítani az indirekt partnerek adatait integráló hibrid felhőalapú infrastruktúrát (Storage and Infrastructure as a Service). A GDPR és engedélyezett adatintegrációval, részadatbázisok szinkronizációjával biztosítjuk a többforrású kutatási adatbázis rendelkezésre állását.

A szakmai hálózat bővítésével folyamatosan biztosítani kell a kockázati rétegezést, illetve a kontroll karok kialakítására szolgáló alapadatbázisok előkészítését és kiegészítését. Az adaptív és alkalmazott kísérleti fejlesztések során a platform alapú kutatási keretrendszer több szempont szerint osztályozza az adatokat, jelenségeket, kapcsolatokat és hatásokat, azokat rögzíti, megőrzi, adatkapcsolati rendszerein keresztül ellenőrzi, kiegészíti, a kapott összefüggés-

rások pedig lerövidítik egy-egy újabb célhoz tartozó vizsgálat tervezését, sok esetben becslést adnak a várható kifizetésre is. A gráfok egymástól térben, esetben, időben elkülönült adatbázisokban hozhatóak létre, egyesíthetőek, de más forrású adatok és azokon végzett elemzések, sőt irodalomban publikált hatások is célszerűen beilleszthetőek az információhálóba. A cél érdekében a felismerések, indikátorok rendszerezésével, kataszterbe vételével és részleges nyilvánossá tételével újabb kutatások indíthatóak a hazai és nemzetközi tudományos központok bevonásával.

Az egészségügyi adatok esetében sokszor több ország regisztereinek egyesítése szükséges a ritka betegségekhez tartozó kórképek vizsgálatához, amikor meg kell oldani az egyes országok rendszereinek különbözőségeiből eredő eltérések vizsgálati célt torzító hatását. Az adott cél érdekében felhasznált azonos forrású adatok és információk egyesítése akár eltérő adatbázispéldányokat is eredményezhet, miután a statisztikai adathiányok pótlását és egyesítést követően a különbségek standardizálására és a véletlen kezelésére további statisztikai kiigazítások történnek az adatsorokon. Adatvédelmi és személyiségi jogi korlátok miatt sokszor csak aggregált, több betegre átlagolt adatok érhetőek el. Az adatbázisok túl nagy mérete miatt is kényserülhetünk adatösszevonásra. A Bayes-i modellezés lehetőséget ad arra, hogy egyes kovariánsok esetében csak aggregált értékekre támaszkodjunk. Bizonyos esetekben erre a célváltozó vonatkozásában is lehetőség van. Fontos megemlíteni, hogy a modell eredményei ilyen esetben is betegszintű következtetéseket tesznek lehetővé. Az így kialakított adathalmaz már nemzetközi kutatások kiszolgálására alkalmas, s újabb csatolt adattartalommal, az eljárások betartásával folyamatosan kiegészíthető. Mindezzel egy új technológia kifejlesztése és bevezetése – a korábban évekig tartó tervezési és ciklikus értékelések költség és időigényével szemben – jelentős mértékben optimalizálható. Adott mennyiségű adatból, adott idő alatt a korábbiaknál jóval több hipotézis állítható fel, felgyorsítva az adatfeldolgozást. Az informatikailag támogatott kutatási keretrendszer felhasználható egy egészségügyi szolgáltatás valós életszerű helyzetben mérhető eredményességének méréséhez, engedélyezési és társadalombiztosítási rendszerbe történő befogadásának támogatásához, egészség-gazdaságtani értékeléséhez, illetve meglévő szükségletekhez illeszkedő teljesen új termékek célpopulációjának és hatásterületének meghatározásához, kapcsolódó magas evidencia szintű klinikai vizsgálatok gazdaságos tervezéséhez.

A központok közös funkcióinak kialakításához, az egyes használni kívánt tudáseszközök, programok, szakértői rendszerek szükség szerinti biztosításához és integrációjához felhőalapú kutatási platform és interfészeinek folyamatos fejlesztése szükséges (Platform as a Service). Ezen keresztül a felhasználók nem csak saját megoldásaikat használhatják egy adott tématerületi alapmodell létrehozásához és a célhipotézisek vizsgálatához, de regisztrált központi támogatásként az e-Xpert keretrendszer szoftverkomponenseit is elérhetik biztonságos internetkapcsolat és böngésző segítségével

(Software as a Service). Fontos cél azonban, hogy egy-egy célhipotézis mellett létrejövő munkacsoport feladatainak támogatására ne csak informatikai, de szakértő, elemző, tanácsadói segítséget is kaphasson a felhőalapú platformon keresztül (Support as a Service), különösen a célzott másodlagos beteg, orvos, döntéshozói adatgyűjtések, több nézőpontot kiszolgáló döntéstámogatói, döntéskohéziós módszerek és innovatív modellezési eszköztár használatának megkönnyítésére. A hiányzó adatok szakértők általi, illetve konkrét betegadatokkal való pótlása számos esetben szükséges a szignifikáns eredmények eléréséhez. Mindezek miatt kiemelt jelentőséget kapnak egy személyre szabott kezeléseket támogató kutatási platform adatszervezési megoldásai, ahol az adott vizsgálati paraméterhez kapcsolódóan, a megfelelő mintavétel, adatrögzítés speciális űrlapjai eljutnak a vizsgált célcsoport érintettjei részére. A megerősített becslések kellemes megalapozzák a pontos méréseket szolgáltatató klinikai vizsgálati panelek tervezését és végrehajtását.

A célhipotézisek kivizsgálása jól szervezett projektmunkát is igényel a szereplőktől, aminek eredményeképpen a szakmai hálózat nemzetközi tagjai, kutatóhelyei is közreműködnek a megfelelő számosságú betegadat és megfigyelés központi tudásbázisba töltésében, valamint a ráillesztett alkalmazások működtetésében és helyi csatlakozó partnerek kiszolgálásában. A projektmenedzsment hatékony működtetéséhez, az újabb és újabb tématerületek bekapcsolásához, kutatási sablonok, eljárás panelek és támogató eszközök implementálásához az irányítási és felületi funkciók folyamatos, moduláris fejlesztése szükséges a kiterjedt használat biztosításának érdekében.

Az elkövetkezendő fejlesztések során továbbra is az egyik fő technológiai probléma, hogy egy-egy összefüggés paramétereit feltáró statisztikai eljárások futásideje nagyméretű adatbázisok esetén irreálisan hosszúra nyúlik, vagy éppen az adatbázisban jelenlévő hiányosságok következtében a módszerek megbízhatósága drasztikusan csökken. A probléma megoldására a rendelkezésre álló adatállományt különböző dimenziók szerint, hierarchikusan transzformáljuk egy gráf adatbázisba, amelyben minden elérhető információt tárolunk a főbb betegség, betegút, beteg karakterisztikára épülő rendező elvek szerint. Az adatbázis eltérő absztrakciós szintű adatokat tartalmazhat a beteg szintű mérésektől kezdve kezelőorvos, intézmény, ágazat, régió, hazai vagy nemzetközi szintű információkig egyaránt. Az ilyen adatbázis-szervezés célja, hogy a lehető legtágabb körben értelmezhető adathalmazok tárolására legyen alkalmas, amiből csak a legszükségesebb köztes adatok kerüljenek a nagy memóriakapacitású feldolgozási környezetbe az elemző-értékelési műveletek gyors és hatékony elvégzése érdekében. A vizsgált jellemzőkre illesztett paraméteres eloszlások felhasználásával, imputációs, szimulációs eljárások segítségével az adott megfigyelésekből hiányzó események is felhasználhatókká válnak a Bayes-i statisztikai eljárások számára a keretrendszer tanulási és modellezési képességei segítségével, ami több összefüggés hathatósabb vizsgálatát eredményezi a jövőben.

A továbbfejlesztett nemparaméteres Bayes-i modellek onkológiai longitudinális betegutak, terápiás rezsimek tervezésére, oksági értékelésére, predikciójára alkalmasak. Összetett, időben változó, hálózatos szerkezetű adatok eloszlását általában nem lehet leírni klasszikus, néhány paraméterrel jellemezhető ún. paraméteres eloszlásmodellel. Napjainkban egyre többször alkalmaznak ún. nemparaméteres vagy szemiparaméteres statisztikai modelleket. Ezek az adatok eloszlásának tág családjára alkalmazhatók, aránylag kevés megszorító feltétel teljesülését kívánva meg. A szemiparaméteres modellek ötvözik a nemparaméteres eljárások rugalmasságát és széleskörű alkalmazhatóságát a modell megfelelő részének szigorúbb, paraméterezett kontrolljával. Így pl. a túléléselemzés Cox-féle arányos kockázati modelljében a kockázati és a vizsgált eseményig tartó idő eloszlásának alakja nemparaméteres, ugyanakkor a betegek részcsoportjai és a terápiás kezelések szerinti csoportok közötti különbségek, relatív kockázatok csupán néhány paramétertől függenek.

A nemparaméteres Bayes-i eljárásokban az adatok nemparaméteres eloszlását ún. nemparaméteres a priori eloszlással adják meg. Ez lehetővé teszi, hogy a lehetséges betegút-választást és terápiás rezsimeket dinamikusan, a kezelés során tapasztalt állapotjellemzők, prognosztikus és prediktív faktorok szerint optimalizáljuk. A választásokat, útelágazásokat paraméteres átmenetvalószínűség-modellekkel kombinálva, a teljes hálózat viselkedését egyszerre optimalizáló, ún. posterior várható érték szerint optimális betegutak határozhatók meg, pl. a várható élettartam maximalizálásával. Adott prior Bayes-i nemparaméteres eloszlás és átmenetvalószínűségek mellett az egész hálózat várható viselkedését optimalizáló modellt kapunk, ami a betegek összetételétől, a homogén alcsoportok létszámarányaitól nem függ. Így ez a modell egyben oksági modell is. A nemparaméteres Bayes-i módszereket és Bayes-i regressziós fákkal összekapcsoló oksági modellek hatékonysága összehasonlítható a klasszikus propenzitást használó oksági modellekkel, azonban jóval nagyobb modellezési szabadságot ad a hiányzó, alacsony mérésszámú megfigyelésekre építhető automatizált eredményesség kalkulátorok és prediktív orvosi rendszerek fejlesztése során. Az újabb tématerületeken kialakított Bayes-i alapmodellek várhatóan a kiterjedt hipotézis és klinikai vizsgálati evolúció alappilléreivé válhatnak egyes nagy érdeklődésre számot tartó betegségek epidemiológiai és terápiás kutatásai során.

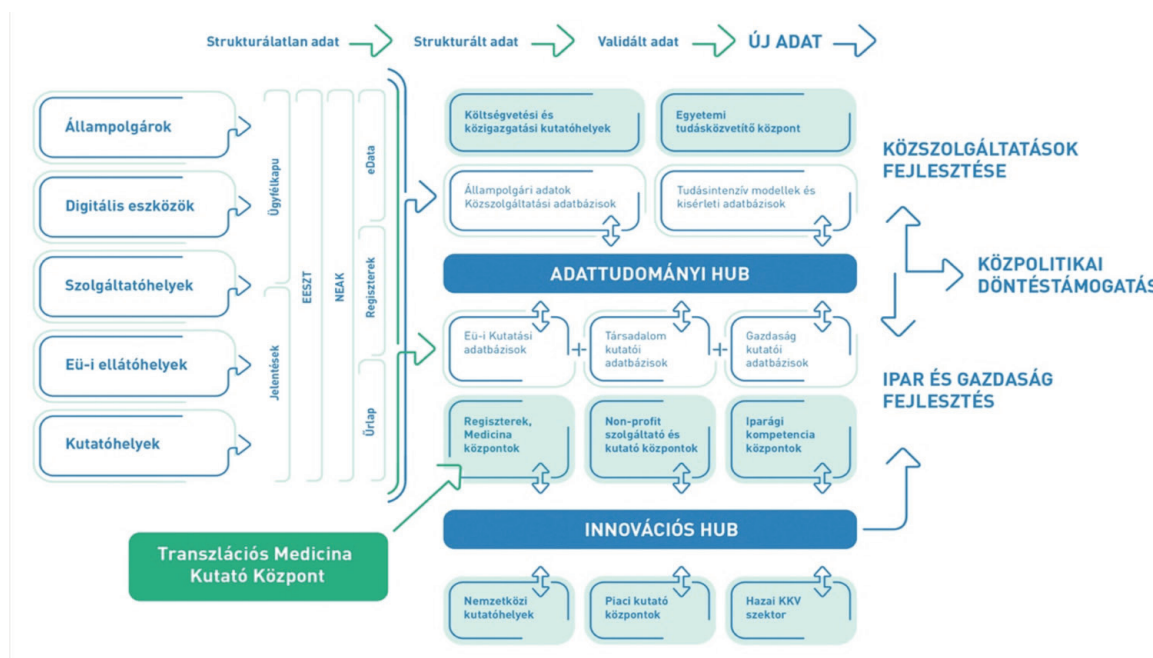
Adott hipotézisek adattudományi előkészítésénél egyre nagyobb szerep juthat a mesterséges intelligencia alapú megoldásoknak, ahol előtérbe kívánjuk helyezni a paraméter optimalizációs, iterációs megközelítésű számítási intelligenciát a klasszikus gépi tanulási módokkal szemben. [4] Az e-Expert projektben eddig létrejött DevOps és ProdOps háttér biztosítja annak a lehetőségét, hogy a fontosnak ítélt AI komponensek és megoldások a keretrendszerhez integrált szoftveres platformokon fejlesztett csomagokon, vagy a kutatási rendszer aktuális és folyamatosan bővülő programozott interfészein keresztül, egyéb külső alkalmazások önálló megoldásaiként is a kutatók rendelkezésére állhassanak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az e-Xpert projekt során olyan informatikai fejlesztések és tudományos módszertani megoldások ötvözése történt meg, amelyek az egészségügy döntés-előkészítési, illetve az egészségipar gyártási, fejlesztési, kutatási és logisztikai folyamatait segítik elő, interoperábilis adatbázisok és platformok létrehozásával, az egészségügyi szolgáltatások hatékonyabbá tételével, ideértve a fejlesztést, gyártást és disztribúciót is. Ezek segítségével új, személyre szabott ellátás, precíziós medicina, gyógyászati technológiák egyre gyorsabban növekvő és jelentősebb ellátási területeken felhasználható innovatív, hatékony és biztonságos termékek jelenhetnek meg, melyek elterjedésükkel kedvezőbb fajlagos költséget teremtve, kedvezőbb ráfordítási értékek mellett vehetőek igénybe (5. ábra)

Reményeink szerint a kutatás-fejlesztési projektben létrejött e-Xpert kutatási keretrendszer és platform egy dina-

mikus, mégis robusztus, nagy hatékonyságú kutatási eszköz biztosíthat mind az egészségügyi kutatásokban érdekelt egészségipari szereplők, mind hazai és nemzetközi kutatóhelyek, intézetek, regiszterek, egyetemek és hallgatók számára. A rendszer információs eszközparkjának továbbfejlesztése során kiemelt cél lesz, hogy az elemzések és eredményeik gyorsan jussanak el a tudományos és evidencia szakértők, tőkebefektetők, K+F és egészségipari fejlesztésekben, ágazati és ellátás szintű döntésekben résztvevő szakemberek oldalára az ismeretek minél szélesebb alkalmazhatóságának és továbbfejlesztésének érdekében. Egy-egy tématerület köré egyetemi és országos gyógyintezeti háttérrel szerveződő, további tudományos regiszter nagy mértékben járulhat hozzá egy szakterülethez tartozó egészségügyi kutatáshoz, továbbá az ellátás minőségét és hatékonyságát javító orvosszakmai, egészség-gazdaságtani és finanszírozói ajánlások és szabályozások kialakításához.



5. ábra
Az egészségügyi kutatásokat támogató ideális ökoszisztéma (forrás: saját szerkesztés)

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Mijwil MM, Mutar DS, Filali Y, Aggarwal K and Al-Shahwani, H: Comparison between Expert Systems, Machine Learning, and Big Data: An Overview. Asian Journal of Applied Sciences, (2022). 10(1). <https://doi.org/10.24203/ajas.v10i1.6930>
- [2] Saibene A, Assale M, Giltri M: Expert systems: Definitions, advantages and issues in medical field applications, Expert Systems with Applications, Volume 177, 2021, 114900, ISSN 0957-4174, <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2021.114900>.
- [3] Aßmann C, Gaasch JC and Stingl DA: Bayesian Approach Towards Missing Covariate Data in Multilevel Latent Regression Models. Psychometrika (2022). <https://doi.org/10.1007/s11336-022-09888-0>
- [4] Daulton S, Eriksson D, Balandat M, Bakshy E: Multi-objective Bayesian optimization over high-dimensional search spaces. Proceedings of the Thirty-Eighth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, PMLR 180:507-517, 2022.

Több nézőpontú kutatásokat kiszolgáló vizsgálati protokollok

Dr. Radnai Andrea

Az orvostudomány egyre komplexebbé válik, a precíziós orvoslás számos kihívással állít szembe minket: a klasszikus betegségkategóriák egyre kisebb és kisebb alcsoportokra bomlanak, és ezek egyenkénti, illetve egymás utáni vizsgálata sok időt és pénzt emészt fel, valamint kedvezőtlen a kutatási programokban részt venni kívánó betegek számára is.

Két megoldási út is kínálkozik arra, hogy felgyorsítsuk a kutatásokat: az egyik, a rutin körülmények között prospektíven/retrospektíven gyűjtött adatok jobb, nagyobb mértékű felhasználása, a másik pedig a vizsgálati módszertan továbbfejlesztése. E két fejlesztési irány metszete az obszervációs mesterprotokoll, ami az intervenciós mestervizsgálat és a prospektív obszervációs vizsgálat kombinációja, és amely megkísérli egyesíteni a biomarker alapú intervenciós mestervizsgálat erejét a rutin körülmények között gyűjtött adatok széles körével.

A cikk részletesen foglalkozik a rutin körülmények között gyűjtött adatok hasznosításával és ismerteti a mesterprotokollok közé tartozó esernyő-, kosár-, adaptív platform- és obszervációs vizsgálatokat.

Medicine is becoming increasingly complex, and precision medicine presents us with many challenges: classical disease categories are breaking down into smaller and smaller subgroups, which are time-consuming and costly to investigate one by one, and one after the other, and disadvantageous for patients who want to participate in research programmes.

There are two possible ways to speed up research: one is to make better and more extensive use of data collected prospectively/retrospectively in routine settings, and the other is to improve the study methodology. At the intersection of these two directions of development is the observational master protocol, a combination of an interventional master trial and a prospective observational trial, which attempts to combine the power of biomarker-based interventional master trials with a wide range of data collected in routine settings.

The paper discusses in detail the use of data collected in routine settings and describes the umbrella, basket, adaptive platform and observational studies that are included in master protocols.

A PRECÍZIÓS ORVOSLÁS KIHÍVÁSAI ÉS A RANDOMIZÁLT KONTROLLS VIZSGÁLATOK

„A költségek, a komplexitás, a piaci erők és egyéb tényezők miatt rendkívül valószínűtlen, hogy pusztán beavatkozással járó vizsgálatok segítségével valaha is átfogó modellt építsünk fel bármely betegségre.” – állapítja meg dr. Dane Dickson egy 2020-as cikkében, amelyben a precíziós medicina előrehaladását segítő módszertani fejlesztésről számol be. A kijelentés arra válaszol, hogy az orvostudomány egyre komplexebbé válik és a precíziós orvoslás számos kihívással állít szembe minket [2, 3]:

- A régen egységesnek tartott betegségek az újabb kutatások szerint számos esetben heterogénnek bizonyulnak, és az újonnan kialakított egységes betegségalcsoportok kevés/kevesebb betegből állnak.
- A kis alcsoportméret megnehezíti a páciensek bevonását a kutatásokba, valamint csökken a statisztikai elemzések ereje, az eredmények bizonytalanabbá válnak.
- Egykoron a beavatkozással járó kutatások arany standardjának számító klasszikus kétkaros randomizált kontrollós vizsgálatok mára a fejlesztések korlátozó tényezőivé váltak, mert a sok betegségalcsoport egyenkénti, illetve egymás utáni vizsgálata sok időt és pénzt emészt fel.

Ez a helyzet nemcsak a kutatók, gyógyszerfejlesztők oldalán okoz fejtörést, de a betegek szempontjából sem kedvező, hiszen amennyiben a rutinszerűen alkalmazott terápiák nem eredményesek, esetleg nincsen elérhető gyógymód, a betegeknek nem könnyű bekerülni / ismételt bekerülni a klinikai vizsgálatokba és az aktív terápiás karra kerülés esélye is alacsony [4, 5]:

- Hosszú időbe telik egy-egy kutatás elindítása (protokoll elkészítése, vizsgálati helyszín kiválasztása, szerződések, beválogatás stb.)
- Általában szűkek a beválogatási kritériumok
- A klasszikus kétkaros vizsgálatokban nagy a placebo karra kerülés esélye
- Egy vizsgálatból való kiesés esetén kicsi az esély egy következő vizsgálatba való bekerülésre
- Új vizsgálat esetén új szűrésre kerül sor

Két megoldási út is kínálkozik arra, hogy kezeljük a fent vázolt problémákat. Az egyik út a rutin körülmények között prospektíven/retrospektíven gyűjtött adatok jobb, nagyobb mértékű felhasználása, a másik pedig a vizsgálati módszertan továbbfejlesztése.

RUTIN KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT PROSPEKTÍVEN/RETROSPEKTÍVEN GYŰJTÖTT ADATOK (RWD, REAL-WORLD DATA) A BIZONYÍTÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁBAN (RWE, REAL-WORLD EVIDENCE)

A rutin körülmények között prospektíven/retrospektíven gyűjtött adatok már most is fontos kiegészítői a klinikai kutatásokból származó bizonyítékoknak: megerősítik a hatásosságra, biztonságosságra vonatkozó eredményeket; szélesebb körben és hosszabb távon vizsgálják a kimeneteket, ezáltal lehetővé teszik az intervenciók kutatásából kizárt populációk vizsgálatát, az alcsoportok között észlelhető különbségek és a ritkább események megfigyelését; a teljes betegútba ágyazottan elemezhetők a terápiák; kontroll karta szolgáltatnak az egykaros vizsgálatokhoz. Annak ellenére, hogy ezek az adatok gyakran nem standardizált adatgyűjtésből származnak, hiányosak, nehezen hozzáférhetők, adatbázisaik nincsenek összekapcsolva más adatbázisokkal, nem tartalmaznak információt az egészséget meghatározó társadalmi-gazdasági és életmódi tényezőkről, mégis jó kiindulópontjai lehetnek az adatgyűjtési platformok következő generációinak [6].

A rutin körülmények között gyűjtött adatok hasznosságára mutatott rá a COVID-19 járvány is, hiszen a klinikusok a járvány elején nem várhatták meg a klinikai vizsgálatok eredményét, viszont szinte azonnal figyelembe vették az alkalmazott terápiák eredményességének és biztonságosságának folyamatos elemzéséből származó információkat [7]. Az obszervációs adatok a pandémián túl is egyre nagyobb szerepet kapnak az egészségügyi döntésekben. Az Egyesült Államok gyógyszerügynöksége (FDA, Federal Drug Administration) több gyógyszert is engedélyezett legalább részben rutin körülmények között gyűjtött, retrospektív adatbányászati módszerekkel feldolgozott adatok alapján. Ilyenek például a magas mikroszatellita-instabilitású szolid tumorokban alkalmazott pembrolizumab [7, 8], a férfiak áttétes emlőrákjának gyógyítására is használt pembiciclib a ROS1 pozitív metasztatikus nem-kissejtes tüdőrák terápiájaként engedélyezett entrectinib [6, 10].

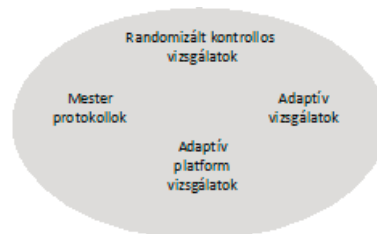
A bizonyítékok hierarchiájában is egyre magasabbra jutnak az obszervációs vizsgálatokból származó evidenciák. Az Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) 2011. évi evidencia piramisának második szintjén az egyes randomizált kontroll vizsgálatok mellett találjuk a nagy hatásnagyságot mutató obszervációs [7, 11, 22]. Leszögezhetjük tehát, hogy az obszervációs vizsgálatok mind a gyakorlat, mind pedig a teoretikus keretrendszer szerint eljutottak az evidencia piramis csúcsára.

VIZSGÁLATI MÓDSZEREK TOVÁBBFEJLESZTÉSE: MESTERPROTOKOLLOK

A fentiek alapján láthatjuk, hogy a randomizált kontroll vizsgálatoknál rugalmasabb kísérleti elrendezésre van szükség. A klinikai kutatások hatékonyságát növelő új

módszertan a mesterprotokoll és az adaptív tervezés lehet, lásd 1. ábra. A mesterprotokoll egy átfogó, egységes klinikai kutatási keretben több terápiát vizsgál, melyeket a vizsgálati populáció különböző alcsoportjaiban alkalmaznak, lásd 1. táblázat. A mesterprotokollokban hangsúlyos a közös infrastruktúra és a szabványosított eljárások, amelyek az egységesítést szolgálják. Mivel párhuzamosan több alcsoportban vizsgálódnak, a betegeknek megnő az esélye arra, hogy legalább egy alcsoport beválogatási kritériumainak megfeleljenek.

Összehasonlításképpen a hagyományos randomizált, kontrollált vizsgálatokban többnyire csak egy vizsgálati terápiát értékelnek, egy vizsgálati populációban. Bár a mesterprotokoll-vizsgálatokban hagyományos módszerek is alkalmazhatók, mint például a frekventista döntési szabályok, a rögzített mintanagyság és besorolási arányok, gyakran mégis inkább innovatív statisztikai módszereket, például klinikai válasz szerinti módosított randomizálást (RAR, response-adaptive randomization), adaptív és zökkenőmentes adaptív dizájnt, közös kontrollkarokat és/vagy Bayes-i döntési keretrendszert használnak a megtervezésükben, lásd 2. táblázat [12].



1. ábra

A mesterprotokollok és az adaptív platformvizsgálatok elhelyezkedése a vizsgálati palettán

A mesterprotokollokat klasszikusan esernyő-, kosár- és adaptív platformvizsgálatokra oszthatjuk [12, 13], melyek legutóbb kiegészültek az obszervációs mesterprotokollokkal [14].

Vizsgálati típus	Vizsgált intervenció	Vizsgált betegség	Egyéb jellemző
Mesterprotokoll	+		közös protokoll több alvizsgálat számára
Kosár	egy	több	
Esernyő	több	egy	
Platform	több		folytonos, vizsgálati karok hozzáadásának és elvételének lehetősége

1. táblázat

A mesterprotokoll és az alá tartozó vizsgálati típusok megkülönböztető jellemzői (forrás: [15])

Park és munkatársai 2019-es szisztematikus áttekintésükben 68 folyamatban lévő mesterprotokoll vizsgálatot azonosítottak, melyek közül 39 kosár-, 17 esernyő- és 12 platformvizsgálat volt. [16].

Meyer és munkatársai 2020-as szisztematikus áttekintésében 50 vizsgálatról számolnak be, melyek közül 16 kosár-, 9 esernyő-, 12 platform- és 13 egyéb vizsgálat volt [12].

	I-SPY 2	MICAT	BATTLE	LUNG MAP	UK MATRIX	GBM GLOBAL
Összes beteg szűrése markerekre	X	X	X	X	X	X
Mesterprotokoll	X	X	X	X	X	X
Gyógyszerek több gyártótól	X	X	X	X	X	X
Kombinációs terápiák	X	X	X			X
Szekvenciális terápiák		X				X
A terápiás rezsimek belépnek a platformra és kilépnek a platformról	X	X		?	X	X
A terápiás célon túli hatásokat is megfigyelik	X	X	X			X
A terápiás rezsimek és biomarkerek párosítása	X	X	X			X
Közös kontrollkar	X	X				X
Adaptív randomizáció	X	X	X			X
Adaptív mintaméret	X	X				X
Korai „gyógyítható” stádium vizsgálata	X					X
Regisztrációs végpontok	X			X		X
	I-SPY 2	MICAT	BATTLE	LUNG MAP	UK MATRIX	GBM GLOBAL
Zökkenőmentes fázisok				X		X
Longitudinális modellezés	X	X				X

2. táblázat

Néhány mesterprotokoll-vizsgálat főbb jellemzői (forrás: [23])

ESERNYŐVIZSGÁLATOK – EGY DAGANATTÍPUS, SOKFÉLE POTENCIÁLIS CÉLPONT

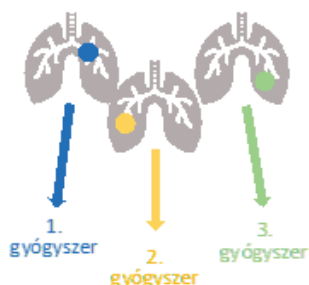
	medián mintaméret (fő)	interkvartilis tartomány [IQR] (fő)	vizsgálatok medián időtartama (hónap)	interkvartilis tartomány [IQR] (hónap)
Kosár	205	500–90 = 410	22,3	74,1–42,9 = 31,1
Esernyő	346	565–252 = 313	60,9	81,3–46,9 = 34,4
Platform	892	1835–255 = 1580	58,9	101,3–36,9 = 64,4

3. táblázat

A mesterprotokoll vizsgálatok egyes jellemzői (forrás)

Az esernyővizsgálatok prospektív klinikai vizsgálatok, melyekben több célzott kezelést tesztelnek egy betegségben, lásd 2. ábra. [17]

Azonos szövetben (tüdő) előforduló daganatok
Különböző genetikai mutációk (●●●)
Különböző gyógyszerek



2. ábra

Az esernyővizsgálat sémája (forrás: saját szerkesztés)

Az esernyővizsgálatok különböző célzott terápiák hatáosságát értékelik különböző genetikai mutációk (alvizsgálatok), de azonos szövettani tumortípusok mellett („esernyő”). A kezelésre adott választ feltételezhetően (elsősorban) a szövettani kontextus határozza meg. Mindegyik alvizsgálat egykaros vagy randomizált (célzott kezelés vs sztenderd kezelés (SoC)). Az előnyök viszonylag homogének (ugyanaz a daganattípus), és a megfigyelt haszon a genetikai mutációhoz kapcsolható, különösen akkor, ha az alvizsgálat randomizált. Az esernyő megközelítés azonban nehézségekbe ütközhet a ritka genetikai mutációk vizsgálatánál, és a vizsgálat ideje alatt új kezelési sztenderdek bevezetése megváltoztatja a viszonyítási alapot.

Meyer és munkatársai 2020-as szisztematikus áttekintésében 9 esernyővizsgálat szerepel, melyek egy kivétellel (CLUSTER, autoimmun gyulladásos betegségek), mind onkológia témájúak. A vizsgálatok kb. fele (4) II. fázis vizsgálat, 2-2 I/II. és III. fázis. A vizsgálatok közül 3-nál négy vizsgálati kart terveznek, 2 vizsgálatnál pedig nyolcat, 1-1 vizsgálat 5, 6, 10, illetve 18 karos. A vizsgálatok többségénél (5) alkalmaznak kontrollkart (ALCHEMIST, CLUSTER, LUNG-MAP, UPSTREAM, N2M2), melyek közül csak a N2M2 vizsgálatban találunk közös kontrollkart. A vizsgálatok közül kettőnél (BATTLE, BATTLE-2) alkalmaznak Bayes-i megközelítést és adaptív randomizációt. Esernyővizsgálatok listája Meyer szerint: ALCHEMIST, AMBITION, BATTLE, BATTLE-2, CLUSTER, LUNG-MAP, N2M2, UPSTREAM, VIKTORY.

KOSÁRVIZSGÁLATOK – SOK DAGANATTÍPUS, AZONOS POTENCIÁLIS CÉLPONT

A kosárvizsgálatok prospektív klinikai vizsgálatok, melyekben egy vagy több célzott kezelést tesztelnek különböző betegségekben, lásd 3. ábra. [17]

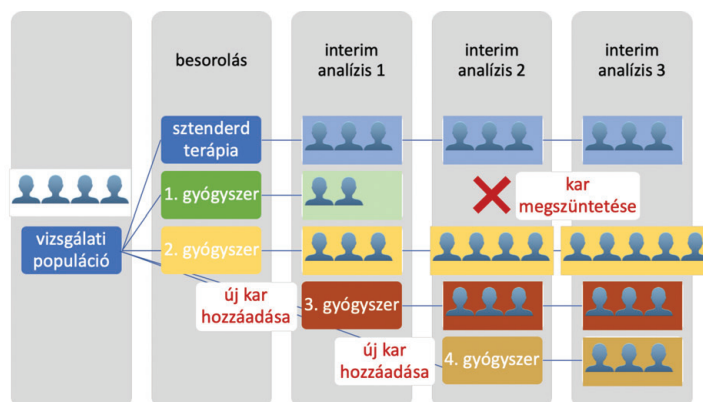


Különböző szövetekben előforduló daganatok
Azonos genetikai mutáció
Azonos gyógyszer

3. ábra

Kosárvizsgálat sémája – tumor agnosztikus / génspecifikus vizsgálat (forrás: saját szerkesztés)

A kosárvizsgálat egy szövettantól független vizsgálati elrendezés, ahol minden egyes alvizsgálatba több szövettani tumortípust válogatnak be („kosár”), amelyek egy adott genetikai mutációval vagy biomarkerrel rendelkeznek. A hipotézis az, hogy a célzott terápiára adott választ a mole-



4. ábra Platformvizsgálat sémája (forrás: [16] nyomán saját szerkesztés)

	Kosár	Esernyő
Betegek alkalmassága	szűrőprotokoll (biomarkerek, kockázati tényezők)	
	több betegség, közös (prediktív) kockázati tényezők	egy betegség
Alcsoportok	betegség altípusok alapján	(prediktív) kockázati tényezők alapján (betegek rétegzése)
Beavatkozások sorolása / kiosztása	egyetlen beavatkozás, ami a közös kockázati tényezőkre célzott	többféle beavatkozás, az beavatkozások kiosztását a kockázati tényezők határozzák meg
		randomizáció +/-
A kontroll kar	nehéz a beválogatás a kontrollcsoportba, mert több betegséget vizsgálnak	a kosár vizsgálatokhoz képest könnyebb a beválogatás a kontrollcsoportba, mert egy betegséget vizsgálnak
	ha a vizsgált betegségekben különböző sztenderd terápiák vannak, akkor egy közös kontrollcsoport nem valósítható meg	a betegség sztenderd terápiája (vagy placebo, ha nincs ilyen) használható az összes alcsoport kontrolljaként

4. táblázat
A kosár- és esernyővizsgálatok egyes jellemzői

kuláris eltérés határozza meg, illetve a biomarker jelzi, és ez a tumor szövettanától (nagyreszt) független. Az előfeltétel az, hogy a gyógyszer hasson a célzott eltérésre, és a tumor függjön a célzott eltéréstől. Az alvizsgálatok általában egykarosak és céljuk hipotézisek generálása.

Meyer és munkatársai 2020-as szisztematikus áttekintésében [12] 16 kosárvizsgálat szerepel, melyek egy kivétellel (szemészet, MINERVA), mind onkológia témájúak. A vizsgálatok többsége (12) II. fázis vizsgálat, 1-1 I. és I/II. fázis, 2 III. fázis. A vizsgálatok közül 6-nál négy vizsgálati kart terveznek, 4 vizsgálatnál pedig csak egyet, 2-2 vizsgálat 2, illetve 3 karos, további 1-1 vizsgálat 5, illetve 7 karos. A vizsgálatok közül csupán 3-nál alkalmaznak kontrollkart (ADD-ASPIRIN, IMPACT-2, MINERVA). A vizsgálatok egyikénél sem alkalmaznak Bayes-i megközelítést vagy adaptív randomizációt. A

kosárvizsgálatok listája: ADD-ASPIRIN, Ado-Trastuzumab, AKT Inhibition, B225, IMPACT-2, INSPIRE, KEYNOTE-012, KEYNOTE-016, KEYNOTE-158, Larotrectinib, MINERVA, Perifosine monotherapy, SUMMIT, TOTEM2, TRAM-01, VE-Basket.

Az esernyő- és kosárvizsgálatok összehasonlítását a 4. táblázat mutatja be.

ADAPTÍV
PLATFORMVIZSGÁLATOK (APT)

A platformvizsgálatokat, más néven többkaros, többlépcsős (MAMS, multi-arm, multi-stage) dizájnnak is hívják, lásd 4. ábra. [16]

Az APT-k jelentik a legnagyobb eltérést a hagyományos RCT-ktől, mivel folytonosan több terápiát vizsgálnak egyetlen betegségben (vagy állapotban), és a döntési algoritmus alapján a terápiák „beléphetnek” a platformra vagy „kilephetnek” onnan.

Az APT-k a vizsgálatok során is alkalmaznak változtatásokat (általában Bayes-i megközelítéseket, de nem kizárólagosan), például a klinikai válasz szerint módosított randomizálást (RAR), amely előnyben részesíti a legjobban teljesítő beavatkozásokat, szabályokat, melyek kedveznek egy vizsgálati kar hozzáadásának vagy megszüntetésének, vagy az egyik vizsgálati szakaszból a másikba való átmenetnek.

A betegek bevonása, a randomizálás, az eredmények rögzítése és a vizsgálati adatok frissítése közös a hagyományos randomizált kontrollált vizsgálatokkal. Az APT-kben azonban ezeket az információkat valós vagy majdnem valós időben használják fel egy statisztikai modell frissítésére, amelyet azután az intervenció további vizsgálatáról szóló döntések meghozatalára használnak (például a superioritás bizonyítása esetén) vagy a vizsgálat egyik részének elvetésére (például egy adott terápia összehasonlítása a kontrollal) és az ezekből következő randomizálási valószínűségek frissítésére. A randomizálás és a randomizálás frissítése gyakran specifikusak a különböző beteg alcsoportokra [13].

Meyer és munkatársai 2020-as szisztematikus áttekintésében [12] 12 platformvizsgálat szerepel, melyek fele onkológia témájú, a másik hat vizsgálat közül 2-2 az ebolát és az Alzheimer-kórt vizsgálja, míg további 1-1 az influenzát és a pneumóniát. A vizsgálatok közül 5 II. fázis vizsgálat, 4 II/III., 2 IV. és 1 III. fázisú. A vizsgálatok közül 4-nél négy vizsgálati kart terveznek, 2 vizsgálatnál pedig kettőt, 1-1 vizsgálat 5, 9, 10, 11, illetve 19 káros. A vizsgálatok közül csupán egynél (REMAP-CAP) nem alkalmaznak kontrollkارت, melyek közül hat vizsgálatban találunk közös kontrollkارت (ALIC4E, EBOLA, EPAD-PoC, GBM AGILE, INSIGHt, I-SPY2). A vizsgálatok közül hatnál alkalmaznak Bayes-i megközelítést és adaptív randomizációt (ALIC4E, EBOLA, GBM AGILE, INSIGHt, I-SPY2, REMAP-CAP) és további három vizsgálatnál használják a Bayes-i megközelítést adaptív randomizáció nélkül (DIAN-TU, EPAD-PoC, PREVAIL II). A platformvizsgálatok listája Meyer szerint: ALIC4E, DIAN-TU, EBOLA, EPAD-PoC, FOCUS4, GBM AGILE, INSIGHt, I-SPY2, LEAP, PREVAIL II, REMAP-CAP, STAMPEDE.

Az APT működése során folyamatosan elemzik az adatokat. Minden egyes beteg bevélogatásakor frissítik a Bayes-i alapon kalkulált randomizációs súlyokat, amelyek eredményeként az újonnan belépő beteg a jobban teljesítő vizsgálati karra kerül. Amennyiben nincs különbség a karok teljesítménye között, akkor a ritkább jellemzőket vizsgáló karokra irányítják a pácienseket. Ennek a működésnek a sajátossága, hogy a rossz eredményt produkáló karokat megszüntetik, míg a sikeres karok hamarabb elérik az értékelhető betegszámot, lásd 5. ábra [13, 19].



5. ábra
Az APT általános működési folyamata nyomán (forrás: saját szerkesztés)

Betegbevélogatás	
Gazdagítás	Klinikai vagy molekuláris biomarkerek felhasználása altípusok (más néven alcsoportok) létrehozására, amelyekben a beavatkozásokat eltérő módon sorolják /osztják ki. Az APT-ben egy altípus kizárhatnak a beavatkozásból, illetve általános vagy altípus-specifikus RAR-szabály szerint engedélyezhetik a kezelések sorolását /kiosztását a vizsgálat során.
Altípusok	A beteg- vagy betegség-specifikus rétegeket tartalmazó altípusok kölcsönösen kizárják egymást és teljesen lefedik a betegeket/biomarkert. Mivel egy páciens csak egyetlen altípushoz tartozhat, így ő a randomizációs valószínűség módosításának a természetes egysége.
Rétegek	Beteg- vagy betegség-specifikus jellemzők, amelyek önmagukban vagy kombinációban alkalmazhatók az altípusok meghatározására
Profilok	Az altípusokkal ellentétben a profilok terápia-specifikusak, és olyan specifikus indikációkat határoznak meg, amelyek esetében a terápia hatásos lehet. A profilokat altípusok vagy altípusok kombinációi határozhatják meg.
Vizsgálati karok	
Domén	Egy terület, amelyen belül több beavatkozást hasonlítanak össze
Beavatkozás	Az APT által tesztelt terápia vagy megközelítés
Közös kontroll kar	Több kísérleti kar összehasonlítása egyetlen „közös” kontroll karral, a mintaméret csökken a hagyományos 1:1 arányú elrendezéshez képest.
Rezsím	A beavatkozások (terápiák) sajátos kombinációja különböző doménekből
Vizsgálat közbeni adaptációk	
RAR	Olyan módszer, melynek során a folyamatosan gyűjtött adatokat az újabb betegek besorolásának módosítására használják fel. A RAR egy randomizált besorolás, de a randomizációs súlyokat a korábban bevélogatott betegek kezelési eredményei alapján becsült terápiás hatásból számítják ki, egy előre meghatározott modell alapján. Ily módon a betegeket olyan vizsgálati karokhoz rendelik, amelyek ígéretebbnek tűnnek a folyamatosan gyűjtött bizonyítékok alapján, anélkül, hogy a vizsgálatban résztvevők valós időben beavatkoznának. A közös kontrollkar mellett a RAR növelheti az APT-k általános hatékonyságát, és vonzó vonás lehet a betegek számára.
Adaptív mintaméret / folyamatos bevélogatás	A hagyományos RCT-k esetében a mintaméret-számítások limitált adatokon alapuló terápiás hatás becsléseket használnak fel, a felülbecslés (ami a β -hiba nagy kockázatához vezet) vagy az alulbecslés (felesleges időpocsékoláshoz, költségekhez és beteg-expozícióhoz vezet) kockázatával. Az APT-ben folyamatosan gyűjtött bizonyítékok felhasználhatók az optimális mintaméret újrabecsléséhez, és egy kísérleti karon lezárulhat a vizsgálat, amint az adatok megengedik.
Interim frissítések	Az interim frissítések az APT-modell vagy a becsült paraméterek frissítése a vizsgálat során felhalmozódó adatokkal.
Integráció	
Bayesi modell	Átfogó statisztikai modell, amelyet a különböző betegcsoportok kimeneteleinek valódi eloszlását leíró becslések generálásához használnak, figyelembe véve az előzetes becsléseket és az APT-ben megfigyelt eredményeiket. Ezt a modellt tipikusan a vizsgálati egységekben mind a vizsgálat során végrehajtott módosítások, mind a befejezésről szóló döntések céljaira használják, bár frekventista statisztikai és gépi tanulási megközelítések is javasoltak.

Multifaktoriális dizájn	Olyan tervek, amelyek több beavatkozás marginális hatásainak megértésére irányulnak, önmagukban és kombinációban, együtt és altípusonként.
Szimulációk	Mivel az APT-k a vizsgálat során keletkezett adatokat felhasználják a későbbi működésük előre meghatározott módon történő megváltoztatására, bármely APT eredménye valószínűségi és több paramétertől függ. Ezért a tervezés során próbaszimulációkat hajtanak végre az APT működési jellemzőinek becsléséhez. A vizsgálat szimulációjához olyan beemelt paramétereket használnak, mint beválogatási arány, esemény arány, eseményig eltelt idő és hatásméret. Több ezer alkalommal megismételve ezt a gyakorlatot, a kutatók megértik, hogy egy APT hányszor vezetne különböző eredményekhez.
Egyéb	
Longitudinális modell	Olyan válaszmodell, amely a beteggel vagy a betegséggel kapcsolatos adatokat tartalmaz a terápiás hatás becslésére a végponton, mielőtt a végpont bekövetkezne. A longitudinális modelleket frissítik az APT-n belül generált információkkal, felhasználhatók a RAR általános hatékonyságának növelésére, és adatot generálhatnak a helyettes végpontok fejlesztésének támogatására.
Időgép	Egy statisztikai modell, amelyet arra használnak, hogy megbecsüljék, hogyan alakult a kontrollkar az idők során. Az időgép a robusztusságot adhat a kontroll becslésekhez és javíthatja a különböző vizsgálati időszakok terápiás hatás becsléseinek pontosságát.
Beágyazás	A beágyazás a klinikai vizsgálati elemek beépítése a rutinszerű klinikai gyakorlatba, esetleg az elektronikus egészségügyi dokumentáció felhasználásával. A beágyazás kritikus eleme a tanuló egészségügyi rendszerre való áttérésnek.
Dokumentáció	
Mesterprotokoll	Az APT irányadó szabályait tartalmazó dokumentum, például a betegek alkalmassága, randomizálási szabályok, végpontok, az átfogó statisztikai modell és a vizsgálati kar sikeres lezárásának szabályai. A protokoll meghatározza az APT összes általános elemét, nem pedig azokat, amelyek valamely átmeneti tulajdonsághoz kapcsolódnak, mint például egy adott kísérleti karhoz vagy vizsgálati régióhoz.
Protokollmellékletek	A mesterprotokollhoz csatolt dokumentumok, amelyek meghatározzák a tervezés nem állandó jellemzőit, például egy adott domént, beavatkozást vagy régiót

5. táblázat

Az adaptív platformvizsgálatok főbb jellemzőinek definíciói (forrás: [13])

OBSZERVÁCIÓS MESTERPROTOKOLL (MOT)

Az obszervációs mesterprotokoll az intervenció mestertervizsgálat és a prospektív obszervációs vizsgálat kombinációja, amely megkísérli egyesíteni a biomarker-alapú intervenció mestertervizsgálat erejét a rutin körülmények között gyűjtött adatok széles körével. A MOT egy prospektív, megfigyeléses vizsgálat, amely széles körből válogat betegeket biomarker mintázatuktól függetlenül, és valamennyiről átfogó adatokat gyűjt. A biomarker vizsgálati eredményeket (pozitív és negatív) feljegyzik és osztályozzák. Az egyes terápiás vonalakról magas szintű kimeneteket gyűjtenek.

Az összes információ egy prospektív obszervációs regiszterben kapcsolódik össze szabványosított jelentések és mutatók segítségével. Ennek példája a Master Registry of Oncology Outcomes Associated With Testing and Treatment (ROOT) vizsgálat, lásd 6. táblázat [1, 14].

Beválogatási kritériumok	A beteg írásos beleegyezése a kutatásba A beteg aktívan kezelteti a betegségét A beteg részt vesz az ellenőrző vizsgálatokon
Kizárási kritériumok	A betegnél nem jön szóba aktív kezelés A beteg visszautasítja a kezelést
Vizsgálati populáció	Betegek, akiknél bármely előrehaladott rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak A szponzor azonosíthatja a betegek azon alcsoportjait, akik specifikus jellemzőkkel rendelkeznek, bizonyos típusú vizsgálatban, kezelésben részesülnek, akiket bizonyos ideig követnek a standard ellátás részeként

6. táblázat

A Master Registry of Oncology Outcomes Associated With Testing and Treatment (ROOT) néhány jellemzője

A MESTERPROTOKOLLOK ELŐNYEI

A mesterprotokollokkal az együttműködésen alapuló kutatások korszakába lépünk, hiszen segítségükkel egy közös vizsgálati keretben, közös infrastruktúrán, párhuzamosan több kérdés vizsgálható meg [1, 5, 21]. A különböző hipotézisek szponzorai közösen használják a platformot, és megosztják a releváns tudást és a felmerülő költségeket is. Ez a stratégia a betegek számára is előnyös, mivel az optimális kutatási karra kerülnek, továbbá a komplex és ritka betegségekben szenvedők lehetőségeit is növeli. A mesterprotokollok előnyei:

Közös vizsgálati infrastruktúra

- logisztika hatékonyságának növelése
- adatminőség javítása
- könnyebb adatgyűjtés és megosztás

Közös protokoll

- innovatív statisztikai megközelítések a tervezésben és az adatelemzésben
- több cél hatékonyabb elérése

Csökkenthetik a kutatási programok kockázatait

- gyorsabb hipotézistesztelés, gyorsabb döntés a vizsgálati program sorsáról
- közös költségviselés

Javíthatják a bizonyítékok minőségét

Növelhetik a K+F eredményességét

- csökkennek a kutatási költségek (-12-15 % = -1,5 millió USD)
- csökken az időráfordítás (-13-18 % = -15-21 hét)

ÖSSZEFOGLALÓ

A precíziós orvoslás előnyeinek valóra váltásához meg kell változtatnunk kutatási programjainkat, és egy mód-

szertanilag magasabb szintű, technikailag komplexebb, együttműködésen alapuló rendszert kialakítanunk, annak érdekében, hogy személyre szabott diagnosztikát és terápiát tudjunk nyújtani a betegeknek.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Dickson D, Johnson J, Bergan R et al.: The Master Observational Trial: A New Class of Master Protocol to Advance Precision Medicine. *Cell*, 2020. 180(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.009>
- [2] Hall, A: Novel Trial Design, 2021. https://www.ukmf.org.uk/wp-content/uploads/2019/06/Andrew_Hall_UKMF20.pdf (Megtekintve 2023.03.27.)
- [3] Hobbs BP, Chen N, Lee JJ: Controlled multi-arm platform design using predictive probability. *Stat Methods Med Res.*, 2018. 27(1), 65–78. <https://doi.org/10.1177/0962280215620696>. Controlled
- [4] Furlong P. What is a Master Protocol? (2018). Parent Project Muscular Dystrophy. <https://www.youtube.com/watch?v=SWwL6SE0FT8> (Megtekintve: 2023.03.27.) (Megtekintve: 2023.03.27.)
- [5] Lesser N and Naaz B: Master protocols Shifting the drug development paradigm. In Deloitte Insights. (2018).
- [6] Le Tourneau C, Perret C, Hackshaw A et al.: An Approach to Solving the Complex Clinicogenomic Data Landscape in Precision Oncology: Learnings From the Design of WAYFIND-R, a Global Precision Oncology Registry. *JCO Precision Oncology*, 2022. 6, 1–10. <https://doi.org/10.1200/po.22.00019>
- [7] Adashek JJ, Kurzrock R.: Balancing clinical evidence in the context of a pandemic. *Nature Biotechnology*, 2021 39(3), 270–274. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00834-6>
- [8] Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R: FDA Approval Summary : Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13), 3753–3758. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070>
- [9] Wedam S, Fashoyin-aje L, Bloomquist et al.: FDA Approval Summary : Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6), 1208–1212. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2580>
- [10] Bird S, Swain RS, Pinheiro S: Review of Study Report No WO40977: Comparative analysis of ROS1-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer between patients treated in resectinib trials and crizotinib treated patients from real world data. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000_212726Orig1s000OtherR.pdf
- [11] Howick J, Chalmers I, Glasziou P et al.: Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background document) (2011) Issue 12, pp. 1–8). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- [12] Meyer EL, Mesenbrink P, Dunger-Baldauf C et al.: The Evolution of Master Protocol Clinical Trial Designs: A Systematic Literature Review. *Clinical Therapeutics*, (2020).42(7), 1330–1360. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.05.010>
- [13] Angus DC, Alexander BM, Berry, S et al.: Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019 18(10), 797–807. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0034-3>
- [14] Subbiah V: The next generation of evidence-based medicine. *Nature Medicine*. (2023) <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02160-z>
- [15] Siden EG, Park JJ, Zoratti MJ et al.: Reporting of master protocols towards a standardized approach: A systematic review. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2019, 15(July), 100406. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100406>
- [16] Park JJH, Siden EG, Zoratti MJ et al.: Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: A landscape analysis of master protocols. *Trials*, 2019, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3664-1>
- [17] West HJ: Novel Precision Medicine Trial Designs Umbrellas and Baskets. *JAMA Oncology*, 2017,3(3), 423. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5299>
- [18] Park JJH, Hsu G, Siden EG et al.: An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, (2020). 70(2), 125–137. <https://doi.org/10.3322/caac.21600>
- [19] Fountzilias E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R.: Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Medicine*, 2022, 14(1), 1–27. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01102-1>
- [20] Kurzrock R, Subbiah V, Johnson J, Bergan R: The Registry of Oncology Outcomes Associated With Testing and Treatment (ROOT) (2019). NCT04028479.
- [21] Park JJH, Sharif B, Harari O et al.: Economic Evaluation of Cost and Time Required for a Platform Trial vs Conventional Trials. *JAMA Network Open*, 2022, 5(7), E2221140. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.21140>
- [22] OCEBM Levels of Evidence Working Group. (2011). The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- [23] Berry, D. (2015). I-SPY 2 and other platform trials. <https://www.ispytrials.org/i-spy-platform/resources>, <https://www.youtube.com/watch?v=nwiVixhni8A> (Megtekintve: 2023.03.27.)

Genetikai adatelemzés és mintaklaszterezés COVID-19 betegek esetében

Dr. Erdélyi Péter

A COVID-19 pandémia rövid idő alatt milliók életét követelte világszerte, sokan csupán enyhe tüneteket mutattak a betegség során. Ezért alapvető fontosságú megtalálnunk azokat az örökletes genetikai faktorokat, amelyek szerepet játszanak a COVID-19 lefolyásának súlyosságában és kimenetelében. Ennek céljából 111 SARS-CoV-2 fertőzött beteg teljes exom szekvenálási (WES, Whole Exome Sequencing) adatait elemeztük. Első körben az adatokat genomszintű asszociációs vizsgálattal (GWAS, Genome Wide Association Study) szűrtük, többféle COVID-19-hez köthető kimenettel szemben. Az így kapott variánsokhoz tartozó gének közül változószelekciós eljárással megkerestük azokat, amelyek leginkább összefüggésbe hozhatóak a COVID-19 betegek halálozásával, majd ezeket felhasználva a betegeket csoportosítottuk a GenClass módszer segítségével. Alternatív elemzésként a GWAS eredménylistája segítségével génhálózatot építettünk. Az így kapott eredményből hálózatelemzéssel, dekomponálással és klaszterezéssel olyan géncsoportokat nyertünk ki, amelyek szintén alkalmasak lehetnek a betegek osztályozására.

Összességében elmondható, hogy a kutatásunk elemzési logikája hasznosnak bizonyult, mivel egyrészt olyan végső géneket kaptunk (HYDIN, HLA-C, ADAR) amelyek az irodalmi adatok alapján összeköthetőek a COVID-19-cel, másrészt az eredményeink között szerepel több új, eddig a vizsgált fertőzéssel kapcsolatba nem hozott gén is (CYP2D7, TOPAZ1), amelyek a későbbiekben kiemelt figyelmet kaphatnak. Az eredményül kapott betegcsoportok túlélési görbéi között szignifikáns különbség van, ebből kiindulva érdemes lehet a jövőben tovább vizsgálni az itt leírt betegcsoportosítást, hogy alkalmas-e kockázati csoportok kialakítására.

The COVID-19 pandemic has claimed millions of lives worldwide in a short period of time, with many people showing only mild symptoms during the course of the disease. It is therefore essential to identify the heritable genetic factors that play a role in the severity and outcome of COVID-19. To this end, we analysed whole exome sequencing (WES) data from 111 SARS-CoV-2 infected patients. First, data were filtered by genome-wide association study (GWAS) against multiple COVID-19-related outcomes. Among the resulting variant genes, we used variable selection to find those most associated with mortality in COVID-19 patients and then used these to group patients using the GenClass method. As an alternative analysis, we constructed a gene network using the GWAS scorecard. From the results, we used network analysis,

decomposition and clustering to extract gene clusters that could also be used to classify patients.

In conclusion, the analytical logic of our study proved to be useful, since on the one hand we obtained final genes (HYDIN, HLA-C, ADAR) that can be linked to COVID-19 based on the literature data, and on the other hand our results include several new genes (CYP2D7, TOPAZ1) that have not been associated with the infection under study and that may be of particular interest in the future. There is a significant difference between the survival curves of the resulting patient groups, which may be a basis for further investigation of the patient grouping described here to see if it is suitable for risk grouping.

BEVEZETÉS

A SARS-CoV-2 fertőzés következményei igen széles skálán mozognak, a beteg lehet akár teljesen tünetmentes, vagy okozhat egy enyhe náthához hasonló tünetegyüttest szövődmények nélkül, ugyanakkor a legvégtetesebb esetben halálhoz is vezethet. Számos faktor befolyásolhatja, hogy egyes betegeknél milyen kimenetel lesz. Ismert tény, hogy az életkor vagy az asztma jelenléte negatívan befolyásolja a COVID-19 lefolyását [1]. A külső környezeti tényezőknél és a betegek kórelőzményén kívül ugyanakkor biztosra vehető, hogy az egyes emberek öröklött genetikai karakterisztikája is meghatározó ebből a szempontból csakúgy, mint más betegségek esetén is. Az ebben a cikkben tárgyalt kutatásunk fő célja ennek megfelelően olyan genetikai faktorok megkeresése és leírása, amelyek meg tudják válaszolni azt, hogy egyes emberek miért veszlelik át enyhébb tünetekkel a vírus jelenlétét, másoknál pedig miért okoz súlyos szövődményeket, akár halált.

Az orvosi-biológiai jellegű genetikai kutatások egyre népszerűbbek és gyakoribbak az utóbbi évtizedekben, köszönhetően annak, hogy a betegek genetikai tipizálására használt különféle szekvenálási eljárások egyre olcsóbbá váltak. Az egyre szélesebb körű felhasználásból eddig kinyert információ bizonyította, hogy érdemes efféle kutatásokat lefolytatni, mivel a betegek genetikai térképe alapján jól előre jelezhető a különféle betegségekre vonatkozó hajlam [2]. A különféle kórokkal kapcsolatba hozható gének feltérképezésére leggyakrabban használt eljárások a teljes genom szekvenálás (WGS, Whole Genome Sequencing), illetve a teljes exom szekvenálás (WES, Whole Exome Sequencing), melyek közül utóbbi a méretéből és jellegéből adódóan gyorsabb és olcsóbb, így gyakrabban használt. Az ilyen eljárásokból a vizsgált egyének génjeiről kapott örök-

lött genetikai információ alapjaiban határozza meg a személy egyes tulajdonságait, köztük az immunrendszerét is, így alkalmas lehet arra, hogy az olyan virális fertőző betegségek esetében, mint amilyen a COVID-19 is, meghatározzuk az egyes emberek megfertőződésre, illetve a tünetek súlyosságára vonatkozó hajlamát vagy kockázatát, és ezáltal választ kapjunk a fentebb feltett kérdésre.

A WES táblák használata statisztikai szempontból különösen nagy nehézséget okoz, egyrészt a minták számának aránya a nagyszámú variánshoz képest (high dimensional data), másrészt, az adat típusa okán az információtartalma általában kevesebb, mint a többi genomikai adatnak, amelyek folytonos változókat tartalmaznak. Esetünkben csak genomikai adatok álltak rendelkezésre, transzkriptomikai, proteomikai vagy metabolomikai nem. Ez utóbbi adatok a végső megjelenő fenotípussal, jelen esetben klinikai jellemzővel a genetikai centrális dogmájából kiindulva általában egyre nagyobb és nagyobb asszociációt mutatnak. Ugyanakkor a genetikai variánsokról rendelkezésünkre álló adatok olyan öröklött, minden ember alapvető tulajdonságait meghatározó jellemzői, melyek alkalmasak lehetnek arra, hogy előjelezzék egyes betegek esetén a hajlamot, vagy a rizikófaktort a vizsgált betegség esetén.

Napjainkban a COVID-19-cel kapcsolatos kutatások igen intenzív ütemben zajlanak szerte a nagyvilágban. Számos, a jelen tanulmányban leírt genetikai kutatáshoz hasonló is végeztek már külföldi kutatók [3], ugyanakkor mivel minden ország lakosságának egyedi a genetikai karakterisztikája, ezért releváns információt lehet kinyerni a genetikai adatok elemzésének ismétlésével a különböző lakossági csoportok esetében. Továbbá fontos megemlíteni, hogy a betegkörök és a betegekről rendelkezésre álló adatok különbözősége okán minden ilyen elemzés során jelenik meg új, addig felfedezetlen összefüggés vagy új tudományos eredmény. Fontos különbség még a különböző vizsgálatok során használt módszertan is. Mi az elemzésünkhöz kidolgozunk egy új eljárásrendet az adataink feldolgozására. Ez részben már ismert módszerek felhasználásával történt, részben az általunk

kidolgozott új eljárást használtuk, majd a lépéseket saját logika mentén helyeztük el, ezzel választ kapva a feltett kérdéseinkre.

ADATOK ÉS MÓDSZEREK

Adatok leírása, szűrése

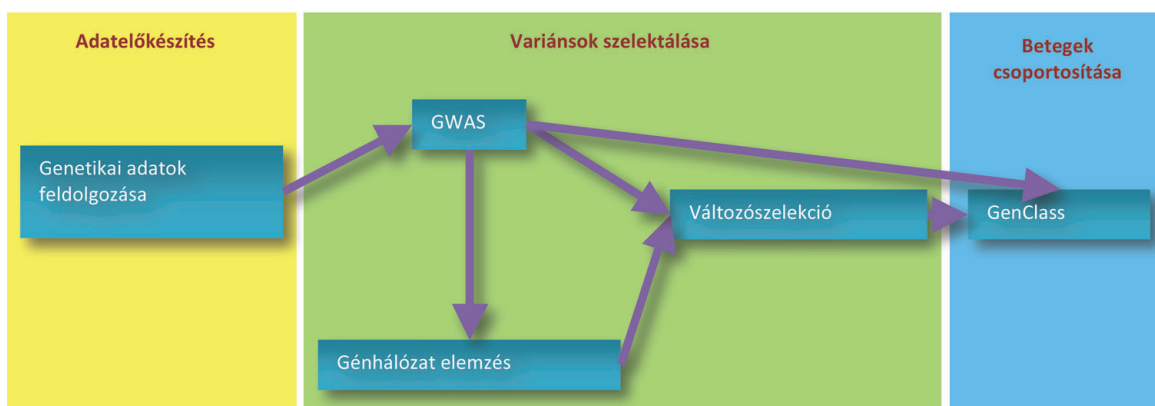
Az elemzéseinkhez 111 COVID-19 betegről állt rendelkezésünkre genetikai, demográfiai, valamint klinikai adat. A genetikai információ WES analízisből származik, és összesen 1 265 804 gén variánsról tudjuk betegenként, hogy homozigóta referencia allél, heterozigóta allél vagy homozigóta alternatív allél. A WES adatokra jellemző módon az új allélok jelentős része igen alacsony frekvenciával volt jelen. A további elemzésekhez azokat a variánsokat használtuk fel, amelyek allélfrekvenciája 2-98% közé esett. Ez esetünkben 67 631 variáns volt.

A vizsgált betegkörhöz széleskörű klinikai adat is rendelkezésünkre állt. Ezek közül az adott elemzéshez a kórházba bekerüléstől számított túlélést, a kórházi elhalálozást, az intenzív osztályra kerülést, a kórházból való távozás utáni túlélést, valamint tüdő, vese és akut szívinfarktus (AMI) és stroke szövődményt használtuk fel. A vizsgálati időszak 2020.03.01.-től 2021.12.31.-ig tartott.

Munkamenet

Elemzésünket két különböző fázisban folytattuk le. Az elsőben a GWAS módszer segítségével leszűrtünk azokra a variánsokra, amelyek az általunk definiált súlyosság szempontjából relevánsak lehetnek. A GWAS eredménylistáját ezt követően két eljárásban vizsgáltuk, egyrészt változó szelekciós módszerrel megnéztük, mely gének vannak leginkább hatással a túlélésre, illetve a legrelevánsabb gének segítségével kockázati csoportokat képeztünk a betegpopulációban.

Vizsgálataink második fázisában egy komplexebb elemzést készítettünk, hogy a betegekhez kapcsolható releváns klinikai adatokból több kerüljön bele az elemzésbe, illetve, hogy a WES adatokban levő információt minél



1. ábra
Vizsgálataink folyamatábrája (forrás: saját szerkesztés)

inkább ki tudjuk aknázni. Ehhez az első lépésként öt külön GWAS elemzést futtattunk és ezek eredményeinek kombinációja volt a kiindulási szűrt listánk a további elemzésekhez. Az öt GWAS elemzés sorrendben: kórházban bekövetkezett halál, kórház utáni túlélés, tüdőszövődmény, vese-szövődmény és AMI vagy stroke szövődmény. A halálozás bináris változóként, a túlélés és a szövődmények pedig túlélés modellben lettek vizsgálva. A választott modell a vizsgált betegpopulációban is eredményezett némi változást. Az első modellben a teljes betegkör szerepelt, így itt 111 páciens vizsgálunk. A kórház utáni túlélést és szövődményeket viszont csak azokon a betegeken tudtuk vizsgálni, akik túléltek a kórházi kezelést. Ez esetünkben 85 beteget érintett. A kombinált GWAS eredménylistából ezt követően színhálózatot építettünk, majd a hálózat csomópontok szempontjából legrelevánsabb génjeit változószelekciós eljárásnak vetettük alá. Az így kapott gének segítségével ezt követően a GeneClass eljárás segítségével csoportosítottuk a betegeket, lásd 1. ábra.

GWAS módszer

A GWAS a genomikai vizsgálatokban arra szolgál, hogy jelentősebb mennyiségű minta esetén statisztikai összefüggéseket keres nagyszámú (akár milliós) genetikai variáns, úgynevezett egyponos nukleotid-polimorfizmus (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) és betegség vagy egyéb más kimenetel között [4].

Az analízis során, az algoritmus végigmegy az összes megadott variánsra és egy előre kiválasztott regressziós módszerrel (mi logisztikus regressziót és Cox-féle arányos kockázat regressziót használtunk) modellillesztést végez a célváltozóra, majd a kapott p-értéket, illetve hatásnagyságát hozzárendeli a vizsgált variánshoz. Minden esetben a modellezés során a betegek kora és neme, mint kovariáns bekerült az elemzésbe. Az eredményt a Manhattan-plot segítségével tudjuk vizualizálni, ahol az X tengelyen a kromoszómák megfelelő lokuszai találhatóak, az Y tengelyen pedig a kapott p érték 10-es alapú negatív logaritmusát látjuk. Jelen esetben a GWAS módszert a nagyszámú kiindulási variáns számának csökkentésére, a vizsgált klinikai kimenettel kapcsolatban releváns variánsok szűrésére használtuk. A szűrés során minden esetben a $p \leq 0.005$ határértéket vettük figyelembe.

Hálózatépítés

Multivariáns adathalmaz komplex összefüggéseinek statisztikai elemzésére és modellezésére az egyik legalkalmasabb eljárás a grafikus modellezés [5]. A grafikus modellekben minden véletlen változó egy csomópont. A csomópontok közötti kapcsolatok a feltételes függőségi kapcsolatokat jelölik, így a kapcsolat hiánya páros feltételes függetlenségre utal. Mi a genetikai adatainkból alkottunk nem irányított grafikus modelleket, hálózatokat, amelyek csomópontjait így az adott mintákban jelen levő variánsok alkották. A kiindulási adat az egy vagy több GWAS elemzéssel kapott variáns lista segítségével megszürt WES tábla

volt. Az adattáblából elkészítette az algoritmus a precíziós mátrixot, ami megadja, hogy mely variánsok között lehet kapcsolat a vizsgált betegpopulációban jelenlevő mintázatok alapján. Ezt követően az azonos génhez tartozó variánsokat összevontuk, így megkaptuk a gének hálózatát.

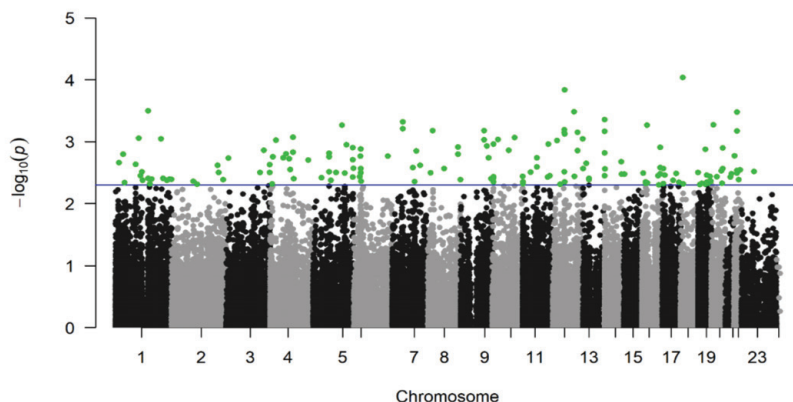
A kapott hálózatot első lépésben vizualizáltuk, hogy kapjunk egy képet a hálózatunk szerkezeti struktúrájáról. Ezt követően a köztes centralitási (betweenness centrality) mutatóval megállapítottuk a leginkább jelentős géneket a hálózatban. A köztes centralitási érték azt mutatja meg, hogy adott csomóponton hány olyan útvonal halad át, amely két másik pontot összekötő legrövidebb útvonalnak tekinthető. Ezt követően a teljes hálózatot alhálózatokra majd azokat további klaszterekre bontottuk. A klaszterezést az algoritmus a köztes centralitási értékek alapján hajtotta végre. A releváns klaszterek megtalálásához, az adott gének alléljainak eloszlása alapján kettéosztottuk a betegpopulációt. Ezt követően a két csoport élethosszát Cox-féle arányos kockázat regressziós modellel összevetettük, és ahol szignifikáns eltérést találtunk, azt vettük releváns klaszternek.

Változószelekció

Az analízis során relevánsnak talált gének listájának további szűkítéséhez az érzékenységvizsgálattal összekapcsolt változó-szelekciós eljárást alkalmaztuk. A cél olyan gének csoportjának megtalálása volt, amelyek variánsainak mintázata a populációban legjobban magyarázza a betegek mortalitását. Így a változó-szelekciók során Cox-féle arányos kockázat regressziós modellel vizsgáltuk a gének teljes időszakra vonatkozó mortalitás rizikóra gyakorolt hatását.

A változószelekcióhoz az érzékenységvizsgálattal összekapcsolt Akaike információs kritérium (Akaike Information Criterion, AIC) eljárást használtuk. Ennek megfelelően a teljes modelltől indulunk ki, majd egyesével eltávolítjuk az adott modellben a magyarázó változókat, jelen esetben a géneket. Lépésenként kiszámítjuk mindkét modellhez a hozzá tartozó AIC értékeket külön-külön, majd ezeket a mutatókat hasonlítjuk össze, és amelyik modellhez az alacsonyabb érték tartozik, az lesz az AIC szerint az optimálisabb választás, az lesz közelebb az elméleti igazi modellhez. Így miután minden gént egyesével eltávolítottunk és kiszámoltuk az AIC értéket, meg tudjuk állapítani, hogy melyik gén eltávolításával tudjuk a leginkább javítani az adott modellt. Ezt a szűkítést ismétéljük újra és újra mindaddig, amíg már nem tudjuk tovább javítani a modellünket.

Mivel a gének egyszerre történő bevonása túl sok lett volna, így a mintaméretet és a tapasztalt eseményszámokat figyelembe véve a szelekciós eljárásokat 20-as génmintákon futtattuk le. Ez azt jelenti, hogy a génlistát 20-as blokkokba soroltuk, és így mindig 20-20 gén közül határoztuk meg, hogy melyek azok, amelyek kapcsolatba hozhatóak a mortalitással. Egy ilyen 20-as blokk esetén a folyamatot 300-szor ismétéljük meg úgy, hogy a betegek közül bootstrappal módszerrel vettünk mintát, és végül azok a gének



2. ábra
Súlyosság – GWAS Manhattan-plot szerint. Az X tengelyen a kromoszómák szakaszai, az Y tengelyen a variánsokhoz tartozó p érték tízes alapú logaritmusá látható. Egy pont egy variánsnak felel meg, a zöld pontok a határérték alá eső variánsokat ábrázolják. (forrás: saját szerkesztés)

kerültek kiválasztásra, amelyek a modellek több mint felében szerepeltek a végső prediktorváltozók halmazában.

GenClass

A betegek csoportosításához a Schmitz és munkatársai cikkében leírt GenClass algoritmust használtuk [6]. A GenClass egy iteratív algoritmus, ami a betegeket csoportokba sorolja az alapján, hogy a betegek és a csoportosítást meghatározó változók között minél nagyobb legyen az asszociáció. Az eljárás különlegessége, hogy csak a leginkább szignifikáns változók alapján csoportosít, a többit figyelmen kívül hagyja. Így a betegek klasszifikálása mellett egy változó listát is kapunk, amelyek legjobban leírják az egyes csoportokat.

Az algoritmus általános lépései a következők: 1) kiindulási csoportosítás meghatározása a betegek körében, 2) azon változók kigyűjtése, amelyek a leginkább meghatározók az aktuális csoportosításban, 3) a kigyűjtött változók alapján egy asszociációs statisztika kiszámítása az aktuális csoportosításra és egy beteg másik csoportba történő áthelyezése esetén, 4) ha a 3.-ban lett egy jobb csoportosítás, akkor azzal a csoportosítással visszatérünk a 2. ponthoz, 5) ha a 3.-ban az aktuális csoportosítás a legjobb, akkor az algoritmus véget ér.

Mivel nem rendelkezünk releváns kiindulási csoportosítással a COVID-19 betegek esetében, így a GenClass módszert 300 alkalommal megismételtük véletlen kiindulási csoportokkal. Ezt követően megvizsgáltuk, hogy a kapott betegcsoportok között van-e szignifikáns eltérés azok túlélési görbéjét megvizsgálva. Azokat a csoportosításokat figyelembe véve, ahol volt eltérés, megvizsgáltuk, hogy mely géncsoportok a leggyakoribb csoportképzők.

EREDMÉNYEK

A betegkör leírása

A betegek közül 73 volt férfi és 38 nő. Az átlagos életkor 65 év volt, férfiaknál 63, nőknél pedig 69.5. Összesen 45 beteg halt meg a vizsgálati időszak alatt, 24 férfi és 21 nő.

A halottak közül 26 hunyt el kórházban és 19 a kórházból való távozást követően. Intenzív osztályra 68 beteg került, közülük 39 volt férfi és 27 nő. Tüdőszövődménye 16 betegnek lett, veseszövődménye 8-nak, AMI vagy stroke szövődménye pedig 6-nak.

Első fázis

Első körben az intenzív osztályra kerüléssel és a mortalitással összefüggésbe hozható gének voltak a célkeresztünkben. Ehhez először az allélfrekvenciákra már megszűrt 67 ezer variánst szűkítettük tovább a GWAS módszer segítségével azokra a variánsokra, amelyek asszociációt mutatnak az általunk létrehozott súlyosság változóval. Súlyos esetnek definiáltuk, az intenzív osztályos kezelést igénylő, vagy a kórházi kezelés alatt elhunyt betegeket. Összesen 70 ember került így a súlyos kategóriába, ami a vizsgált betegek 63%-át jelentette. A kapott eredménylistát a $p \leq 0.005$ -ös értékkel vágva 175 variánst kaptunk eredményül. A leginkább szignifikáns találatok olyan génekhez tartoztak, mint a PPP4R1, ANKRD33 vagy a PDE4DIP, lásd 1. táblázat.

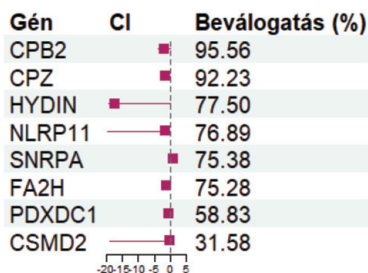
Az így kapott variánslistához tartozó génekre elvégeztük az AIC változószelekciós eljárást. Az eljárás során a célváltozó a túlélés volt. A változószelekciós eljárás eredmé-

Kromoszóma	Pozíció	p érték	Hatás	Gén név
18	9593851	9.21E-05	-2.92	PPP4R1
12	52282060	0.000145211	1.12	ANKRD33
1	144915624	0.000317697	1.68	PDE4DIP
12	94976159	0.000329592	-1.12	TMCC3
22	29913272	0.000333919	-1.07	THOC5
14	20529019	0.00043914	1.08	OR4L1
7	47913580	0.000477196	1.09	PKD1L1
20	8755243	0.000533929	-0.95	PLCB1

1. táblázat
Súlyosság – GWAS top 10 találat (forrás: saját szerkesztés)

nyeképpen kapott legfontosabb géneket a 3. ábra mutatja be. Ezek közül a leginkább fontos gén a CPB2, a CPZ, illetve a HYDIN.

Szintén a súlyosságra futtatott GWAS eredménylistája alapján a GenClass módszerrel csoportokra osztottuk a betegeket. A leggyakoribb csoportképző gének a PDXDC1, a NTAN1 és a FA2H gének voltak, viszont ezek is csupán a 300 modellből 22, 21, illetve 14 alkalommal voltak jelen, mint csoport alkotók, lásd 2. táblázat.



3. ábra
Súlyosságra futtatott GWAS eredménylistájára készített változó-szelekció eredménylistája. (forrás: saját szerkesztés)

Gén név	Gén leírás	Megjelenés (300-ból)
PDXDC1	pyridoxal dependent decarboxylase domain containing 1	22
NTAN1	N-terminal asparagine amidase	21
FA2H	fatty acid 2-hydroxylase	14
HLA-C	major histocompatibility complex, class I, C	12
SNRPA	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A	11
ZNF189	zinc finger protein 189	10
CPZ	carboxypeptidase Z	9
ZC3H13	zinc finger CCCH-type containing 13	8
UGT2A2	UDP glucuronosyltransferase family 2 member A2	8
CPB2	carboxypeptidase B2	7

2. táblázat
Súlyosságra futtatott GWAS eredménylistájára készített GenClass leggyakoribb csoportosító génjei (forrás: saját szerkesztés)

Második fázis

A második fázisban egy komplexebb vizsgálatot tervezünk elvégezni, így öt különböző GWAS-t futtattunk le, részürve mortalitással és szövődménnyel összefüggő variánsokra. Az elvégzett öt GWAS futtatás eredménylistáját $p \leq 0.005$ -ös értéknél vágtuk meg, így a kórházi halálózásra futtatott logisztikus GWAS eredményeként 277 variánst kaptunk, a kórház utáni túlélésre futtatott GWAS-ból 583-at, a tüdőszövődményre futtatott GWAS-ból 542-t, a vese-szövődményre futtatott GWAS-ból 420-at és az AMI és stroke szövődményre futtatott GWAS-ból 481-et. Az öt listát kombinálva végül kaptunk 2303 variánst, ami a további elemzésink kiindulási listája lett.

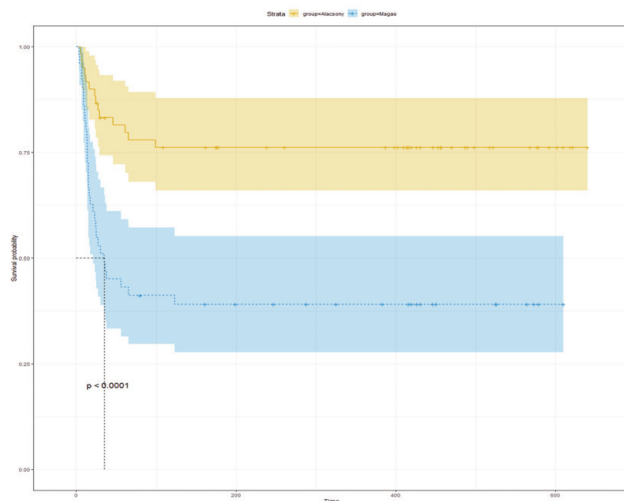
A következő lépésként a GWAS elemzésekből kapott variánslistából létrehoztunk egy génhálózatot, amelyre jellemző volt egy nagy komplex és sűrű alhálózat, ami mellett néhány igen kis alhálózat vagy génpár, illetve több magá-

Gén név	Gén leírás	Köztes centralitás
MUC16	mucin 16, cell surface associated	138,220.7
KRTAP5-7	keratin associated protein 5-7	61,939.8
MUC6	mucin 6, oligomeric mucus/gel-forming	60,745.7
MUC4	mucin 4, cell surface associated	54,091.7
PCDHB13	protocadherin beta 13	46,058.8
WDR87	WD repeat domain 87	40,358.2
HYDIN	HYDIN axonemal central pair apparatus protein	35,018.1
HLA-C	major histocompatibility complex, class I, C	29,234.8
GLI3	GLI family zinc finger 3	26,478.2
FLNC	filamin C	25,344.7
MUC12	mucin 12, cell surface associated	24,572.3
CNN2	calponin 2	21,862.6
CTDSP2	CTD small phosphatase 2	17,870.5
MUC22	mucin 22	17,705.2
HLA-DRB5	major histocompatibility complex, class II, DR beta 5	17,328.8
APOB	apolipoprotein B	16,660.5
PTCHD3	patched domain containing 3	15,914.9
PDE4DIP	phosphodiesterase 4D interacting protein	15,875.7
FAM186A	family with sequence similarity 186 member A	15,820.3
ZNF717	zinc finger protein 717	15,386.3

3. táblázat
A grafikus modellezéssel kapott génhálózat legfontosabb csomópontjai (forrás: saját szerkesztés)

nyos gén volt megtalálható. A köztes centralitási értékek meghatározásával megkaptuk a hálózatunk legfontosabb csomópontjait, amit később tovább elemeztünk (3. táblázat). Hálózatelemzési szempontból minket a nagy génhálózat érdekelt elsősorban, így ezt leválasztottuk, klasztereztük, majd meghatároztuk a releváns klasztereket.

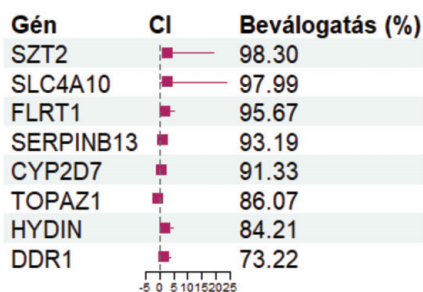
Az így elvégzett elemzés során 6 géncsoportot határoztunk meg, amik erősen szignifikánsan szétváló túlélés görbét eredményeztek a két betegcsoport között ($p \leq 0.005$), lásd a 4. ábrán.



4. ábra
A génhálózat azon klasztere, amelynek a génei leginkább szignifikáns hatással vannak a túlélésre. A gének a következők: C17orf96, CSRN2, DDX60L, ELSBP1, FLNA, LAMA2, LIN9, POLE, VNN3, ZXDC. (forrás: saját szerkesztés)

- Az első csoport: AL953885.1-RP13-147D17.1, ARH-GAP39, DIP2B, MYOM2, PPP1R15B, PPP2R2A,
- a második csoport: C17orf96, CSRNP2, DDX60L, ELSPBP1, FLNA, LAMA2, LIN9, POLE, VNN3, ZXDC,
- a harmadik csoport: CD8BP, CDH20, CYTH3, KRTAP5-4, MFSD11, RP11-239H6.2, SOCS6, TLR3,
- a negyedik csoport: EHMT1, SLC25A43, USP30, VCX3A,
- az ötödik csoport: GBP3
- és a hatodik csoport: PDZRN4, STON1-GTF2A1L.

Ezt követően AIC változószelekciós eljárást hajtottunk végre a génhálózatunk 100 legmagasabb köztes centralitási értékű génjén. A kapott rangsor szerint a betegek legjelentősebb génje a túlélés szempontjából az SZT2 gén, amelyet olyanok követnek, mint az SLC4A10, FLRT1 és a SERPINB13, lásd az 5. ábrán.



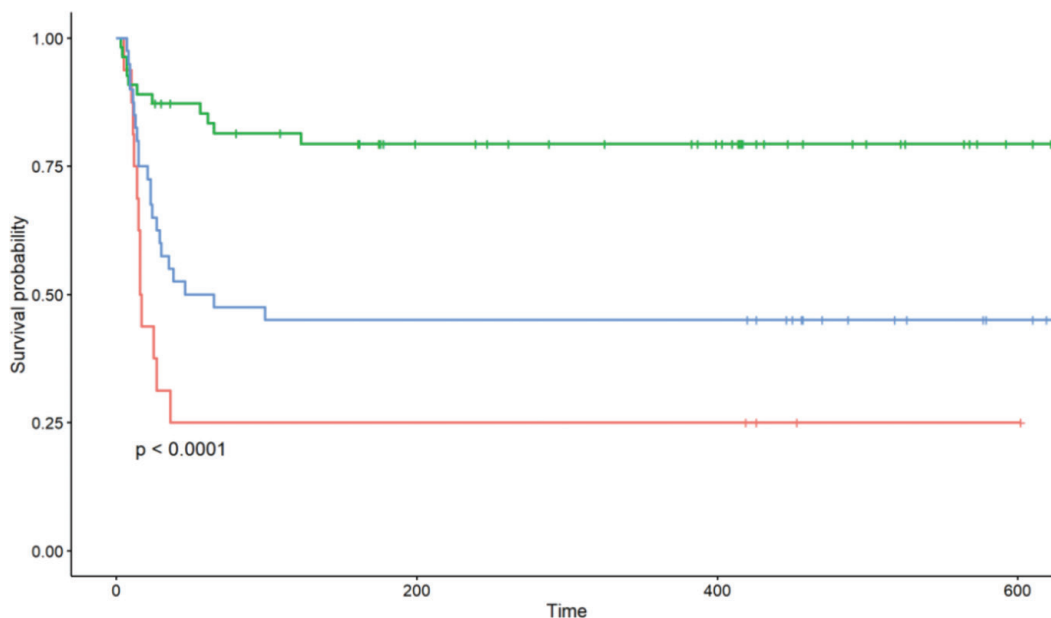
5. ábra
A hálózat kulcsgénjeire végzett változó-szelekcióval kapott legfontosabb gének (forrás: saját szerkesztés)

Gén neve	Megjelenés (300-ból)
CYP2D7P	185
TOPAZ1	154
KIAA0753	96
ADAR	71
CRY1	67
SERPINB13	50
LHCGR	36
ZPBP2	35
MUC12	33
LHCGR	25
FAM186A	24
FLRT1	7

4. táblázat
A hálózat elemzés kulcsgénjeire végzett változószelekciós eljárás legjobb génjeire végzett GenClass elemzés leggyakoribb csoportalkotó génjei. (forrás: saját szerkesztés)

Végezetül csoportosítottuk a betegeket a GenClass módszer segítségével a változószelekció által kapott 50 legrelevánsabb gén alapján. Ebben az esetben voltak olyan gének, amik az esetek jelentős többségében csoportképzők voltak azokban az esetekben, amikor a vizsgált betegcsoportok túlélési görbéi szignifikáns eltérést mutattak.

A 300 futtatásból a CYP2D7P gén 185 esetben, a TOPAZ1 154-szer, a KIAA0753 96-szor az ADAR 71-szer és a CRY1 pedig 67-szer volt csoportalkotó gén. Ami jelentős különbség még a korábbiakhoz, hogy míg a legelső



6. ábra
A GenClass módszerrel kapott, a mortalitással leginkább összefüggő betegcsoportosítás. A csoportalkotó gének: ADAR, TOPAZ1, CRY1, valamint CYP2D7 (forrás: saját szerkesztés)

önmagában vagy igen különböző „partnerekkel” volt csoportképző, addig a TOPAZ1, az ADAR és a CRY1 nagyon sok alkalommal együtt jelentek meg. Szintén jellemző volt, hogy míg az előző minden esetben a legrosszabb túlélésű csoportot határozta meg addig az utóbbiak mindig a kedvezőbb túlélésű csoportokat képezték, lásd 4. táblázat és 6. ábra.

DISZKUSSZIÓ

Elemzéseink során felhasználtunk, illetve kidolgoztunk több módszert, amelyek alkalmasak a genetikai-orvosi kutatásokban a genetikai és klinikai adatokból a lehető legtöbb információ kinyerésére. Az elemzésünk felépítésének egyik erőssége, hogy amíg az egymást követő elemzési lépések szervesen építenek az előző lépésből kapott eredménylistára és arra építve haladnak abba az irányba, hogy végül megkapjuk a legrelevánsabb géneket, és azokból alkotott valós betegcsoportokat, ugyanakkor minden egyes elemzési lépés önállóan is megállítható adott esetben a helyét, és gondos elemzői odafigyelés mellett önmagukban is értékes eredményeket szolgáltathatnak. Ezen módszerek használatának megfelelő kombinációja lehetővé tette számunkra, hogy olyan géncsoportokat és betegcsoportokat határozzunk meg, amelyek további vizsgálata elvezethet oda, hogy a jövőben a betegeket a COVID-19 tünetek jelentkezésének korai fázisában bekatégorizálva a számukra legmegfelelőbb terápiát és ellátást kapják, ezzel maximalizálva a túlélési esélyeiket és csökkentve a súlyos tünetek, valamint a szövődmények kialakulásának esélyét.

A kutatásunk egyik fő kérdése az volt, hogy melyek azok a genetikai faktorok, amelyek a legnagyobb befolyással bírnak a COVID-19 fertőzés esetén a betegség lefolyásának súlyosságára és a halálozás kockázatára. A másik kérdésünk az volt, hogy ezen faktorok segítségével hogyan lehet becsportosítani a betegeket, ezáltal kockázati csoportokat kialakítva. Ezen kérdések megválaszolásához első körben a WES táblánk változóit kellett csökkentenünk. A dimenziószám csökkentésére ebben az esetben többféle módszert lehet alkalmazni. A leggyakoribb ilyen eszköz, amit minden esetben alkalmaznak, az extrém allélfrekvenciájú variánsok kizárása, amelyek kevés információt hordoznak, és statisztikai értelemben is nehezen felhasználhatóak. Mivel vizsgálatunkban az első ilyen szűrést követően már csak tízezres nagyságrendű változóval rendelkezünk, ezért esett a választásunk a GWAS módszerre, mint szűrési megoldásra. Itt ugyanis már nem csak a pusztán genetikai elemzésből származó információt tudtuk felhasználni, hanem egy vagy több általunk választott klinikai adatot is.

Az első fázis során az általunk definiált súlyos lefolyást felhasználva a GWAS módszer segítségével már meg tudtuk határozni enyhe feltételek mellett azon variánsok körét, amelyek kapcsolatba hozhatóak a súlyos kimenetel kialakulásával a betegpopulációnkban. A módszer alkalmas arra

is, hogy közvetlen erős összefüggéseket mutasson ki egyes SNP-k és vizsgált klinikai változók között, de sajnos esetünkben ilyen erős kapcsolatot nem találtunk. Ennek fő oka a vizsgált minták és ezzel összefüggésben a variánsok alacsony száma lehet. Ilyen típusú vizsgálatokat jellemzően egy akár egy nagyságrenddel is magasabb betegszámmal szoktak elvégezni. A nagyobb betegszám per se nagyobb variáns számot eredményez. A top 10 gén között azonban így is olyan gének vannak, mint a PPP4RI, az ANKRD33 és a THOC5, amelyek valamilyen módon a gének szabályozásában vesznek részt, ezáltal sok génen keresztül közvetlen módon fejtik ki hatásukat, így nem zárható ki szerepük a COVID-19-cel kapcsolatban sem. Továbbá a kapott 175 génre végeztünk gén ontológiai elemzést is, hogy megvizsgáljuk az első körös szűkítést követően milyen potenciálisan COVID-19-hez köthető géncsoportok vannak jelen. Sajnos a génlista igen heterogénnek bizonyult, azonos funkciók csoporthoz tartozó nagyobb géncsoportok nincsenek benne. Biztató jel volt ugyanakkor, hogy a találatok között szerepel az idegen testek, baktériumok felismeréséért felelős gének csoportja (HLA-A, HLA-B, SSC5D), vagy a betegségek vizsgálatánál az autoimmun betegségekhez köthető gének listája (HLA-A, HLA-B, HLA-C, ST3GAL1), illetve a gége megbetegedése és a felső légúti betegségek géncsoportja (MUC-4, MUC-6SCN4A, HLA-A, HLA-B, HLA-C).

A túlélésre készített változó-szelekciós eljárás eredményeképpen kapott listából a legérdekesebb gén számunkra a HYDIN, amely gén az axonéma formálásában játszik szerepet, és a csillószőrök megfelelő működéséért felel. Hiányában csillószőr diakinézis alakulhat ki, ami az orr és tüdő csillószőreinek helytelen működését jelenti, ezáltal megkönnyítve a kórokozók megtapadását [7]. Ezt a gént egyébként a The COVID-19 Drug and Gene Set Library alapján más 31 különböző COVID-19-hez köthető génszettben megtalálták, ami további bizakodásra ad okot, hogy a HYDIN gén egy érdekes találat lehet, amit érdemes lehet a jövőben vizsgálni.

A betegek becsportosításának elvégzéséből kapott leggyakoribb csoportalkotó gének közül a HLA-C a legérdekesebb. Köztudott, hogy a Humán leukocita antigének családjába az emberi immunrendszer szerves részét képezik. Ilyen megközelítésben várható is volt a felbukkanásuk, korábban láthattuk, hogy a GWAS által szűkített listában a HLA-A és a HLA-B gének is jelen voltak. Sajnos a csoportképzés során a leggyakoribb csoportalkotó gén is csak 22 alkalommal szerepelt a 300-ból, így bár a kapott géneket érdemes lehet további vizsgálatoknak alávetni a COVID-19 fertőzéssel kapcsolatban, viszont az itt kapott csoportokat nem vehetjük erős alapnak a betegek kategorizálásához.

A biológiai hálózatok komplexitásából kiindulva, a modern biológiai elemzői szemlélet szerint nem is várhatjuk el, hogy egy-két kulcsgénre leszűkítve megtaláljuk a megoldást egy-egy betegség esetében. Célunk, hogy az elemzési folyamatunk végén megtaláljunk olyan kulcs

géneket, amiket felhasználva megalkothatjuk a kívánt kockázati betegcsoportokat. Ugyanakkor az elemzésünk során kapott egyéb érdekes géncsoportok is alkalmasak lehetnek arra, hogy más statisztikai vagy orvosi biológiai kutatásokban tovább legyenek vizsgálva. Ilyennek tekinthető a kórházi halálozás, kórház utáni túlélés és szövődmények segítségével létrehozott géncsoportból készített hálózat klaszterezése során kapott számos géncsoport, amelyekről elmondható, hogy az adatok alapján statisztikailag összetartozó génekről van szó, és ezen gének által alkotott betegcsoportok között szignifikáns a különbség a túlélést illetően.

A második elemzés sorozat eredményeül kapott csoportalkotó génről, illetve géncsoportról elmondható, hogy jelentős számban voltak csoportképzők, így erősen feltételezhető, hogy valódi funkcióval bírhatnak a COVID-19 által okozott fertőzés kimenetelével kapcsolatban. Ha a génfunkciókat megnézzük, azt láthatjuk, hogy a CYP2D7 gén a citokróom P450 alcsalád egy fehérjéjét kódolja, amely a gyógyszer és szteroid metabolizmusban játszik szerepet [8], így valóban releváns lehet a COVID-19-cel kapcsolatban. Egy másik érdekes gén az ADAR, amely RNS módosításban játszik szerepet, kimutatták a vírus elleni védelemben való szerepvállalását, hiánya az immunrendszer abnormális viselkedését is okozza [9]. A már korábban is említett The COVID-19 Drug and Gene Set Library adatbázisban az itt megtalált gének közül az ADAR 65, a CRY1 pedig 13 alkalommal szerepel COVID-19-cel kapcsolatos kutatás eredménylistájában, ami szintén figyelemreméltó.

Az őáltaluk elvégzett két elemzéssorozatban a HYDIN, illetve a HLA-C gének voltak azok, amelyek minkét esetben jelen voltak a végső találati listában. Jelen tanulmányunk alapján azt gondoljuk, hogy a HYDIN a HLA-C, a CYP2D7, a TOPAZ1, az ADAR és a CRY1 géneket lehet a továbbiakban mélyrehatóbban vizsgálni a vizsgált fertőzéssel kapcsolatban, és az utóbbi 4 szerepét megvizsgálni, mint kockázati csoportképző gének a COVID-19 fertőzés esetében.

A jövőben érdekes lehet még a hálózatelemzéssel kapott géncsoportok további elemzése. Az egész elemzési sorozatot érdemes lehet megismételni úgy, hogy a kiindulási táblát módosítva csak a homozigóta alternatív allélekkel dolgozunk, vagy megkeresni azokat a variánsokat és géneket, amiknél nem játszik szerepet a heterozigótákból eredő ismeretlen öröklődés és kifejeződés kérdése. Érdemes lehet továbbá génexpressziós vagy proteomikai adatokkal kiegészíteni az adatainkat, és egy még komplexebb multi-omikai analízist végezni. A COVID-19 adatok elemzésén túl az itt bemutatott módszerek alkalmasak lehetnek más, egyéb betegségek körének vizsgálatára, mivel a vizsgálatban használt kimenetek szabadon változtathatóak, továbbá a fentebb említett egyéb más omikai adatok ugyanúgy beilleszthetőek az elemzésbe, mint a WES adattábla. Ennek alapján az itt bemutatott módszertan előnye, hogy nem csak kulcsgéneket, hanem betegcsoportokat is kapunk eredményként, és a módszertan kellően flexibilis, hogy számos betegség és hozzá tartozó adat esetén is használható legyen.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Booth A, Reed AB, Ponzo S et al.: Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0247461.
- [2] Machiela MJ, Chen CY, Chen C et al.: Evaluation of polygenic risk scores for predicting breast and prostate cancer risk. *Genet Epidemiol.* 2011; 35:506–14.
- [3] M, MJ, A: The human genetic epidemiology of COVID-19, 2022; 23, 533–546
- [4] Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A et al.: *Nature Genetics.* 2002; 32 (4): 650
- [5] Scutari, M: Graphical Modelling in Genetics and Systems Biology. In: Hommersom A, Lucas P (eds) *Foundations of Biomedical Knowledge Representation. Lecture Notes in Computer Science* 2015; vol 9521. Springer
- [6] Schmitz, R, Wright GW, Huang DW et al.: Genetics and pathogenesis of diffuse large B cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 378, 1396–1407.
- [7] Olbrich H, Schmidts M, Werner C et al.: Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am J Hum Genet.* 2012; 5;91(4):672–84.
- [8] Jukic MM, Lauschke VM, Saito T et al.: Functional characterization of CYP2D7 gene variants. *Pharmacogenomics.* 2018; 1;19(12):931–936.
- [9] Samuel CE: ADARs: viruses and innate immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2012; 353:163–95.

Kompozit pontszám a kórházban ápoló COVID-19 betegek szövődmenykockázatainak előrejelzésére

Dr. Németh László

A Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet (DPC-OHII) betegek között vizsgáltuk a kórházi kezelést igénylő COVID-19 megbetegedés után a túlélés, illetve a súlyos szív- és érrendszeri betegség (cardiovascular disease, CVD) szövődmenykialakulásának kockázatait. Elsődleges célunk annak a meghatározása volt, hogy a rendelkezésre álló labor adatok közül melyek azok, amelyek a leginkább összefüggésbe hozhatóak ezekkel a végpontokkal. Ezt követően egy olyan predikciós modellt alkottunk a rendelkezésre álló demográfiai, komorbiditás, ellátási adatok és a szelektált laborparaméterek felhasználásával, amellyel előre jelezhető, hogy mely betegeknél magas a 2 hónapon belüli halálozás, vagy 6 hónapon belüli CVD szövődmeny rizikója. A változószelekció során Cox-féle arányos kockázati modelleket alkalmaztunk, ahol a legoptimálisabb modellt az Akaike-féle információs kritérium segítségével határoztuk meg. A szelektálás érzékenységvizsgálatát bootstrap visszatevéses mintavételezéssel vizsgáltuk. Ezt követően a változószelekciós modell eredményét felhasználva a predikciós modelleket logisztikus regresszióval illesztettük. Eredményeink alapján a kórházi távozást követő mortalitás és CVD szövődmenyre vonatkozóan kiemelt kockázattal rendelkeznek az olyan laborparaméterek, mint a karbamid, C-reaktív fehérje vagy alkalikus foszfatáz. Végül a predikciós modellt felhasználva kockázati csoportokat definiáltunk, melynek hatékonyságát egy független részadatbázison visszamérve, hatékony modelleket (AUC=0.790, illetve 0.857) kaptunk.

We analysed the risks of survival and major cardiovascular disease (CVD) complications after hospitalization for COVID-19 among patients at the Central Hospital of South Pest – National Institute for Hematology and Infectious Diseases. Our primary objective was to determine which of the available laboratory data are most strongly associated with these endpoints. We then built a prediction model using available demographic, comorbidity, care data, and selected laboratory parameters to predict which patients have a high risk of mortality within 2 months or developing CVD complication within 6 months. Variable selection was performed using Cox proportional hazards models, with stepwise AIC model selection in order to reduce the number of variables. Sensitivity analysis of the selection was performed using bootstrap resampling. Then we fitted the prediction models using logistic regression with the results of the variable selection model. Our results suggest that laboratory parameters such as urea, C-reactive protein, or alkaline phosphatase

are associated with an increased risk of mortality and CVD complications after hospital discharge. Finally, we used the prediction model to define risk groups, and tested its effectiveness on an independent sub-dataset to obtain effective models (AUC=0.790 and 0.857, respectively).

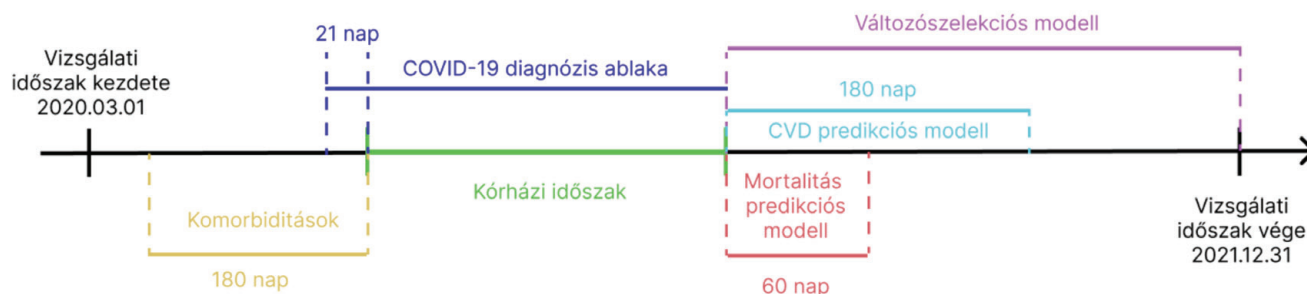
BEVEZETŐ

A COVID-19 megbetegedés sok esetben a gyógyulást követően is súlyos következményekkel (például későbbi halálozás, felülfertőződés a legyengült szervezet következményében, autoimmun betegségek, stroke kialakulása stb.) jár. Két ilyen következmény a COVID-19-cel nem feltétlenül kizárólag és közvetlenül összefüggésbe hozható halálozás, illetve a súlyos szív- és érrendszeri megbetegedés (cardiovascular disease, CVD) [1, 3]. Mivel Magyarországon a CVD az egyik vezető halálokok, így indokolt a COVID-19-et követően ezt a szövődmenyt figyelemmel kísérni. A cikkben az említett két eseményt vizsgáljuk részletesebben a súlyos, kórházi kezelést igénylő COVID-19 betegek körében. A halálozás esetén általában az első hónapok lehetnek kritikusak, így 2 hónapot nézünk. A CVD szövődmeny esetén azt feltételezzük, hogy az később is kialakulhat a betegeknél, így a 6 hónapon belüli megjelenést vizsgáljuk. Célunk volt meghatározni a 2 hónapon belüli halálozás, illetve a 6 hónapon belüli súlyos CVD szövődmeny kialakulásának kockázati és védő faktorait. Emellett a legfontosabb tényezők felhasználásával Knight és munkatársai [2] által alkalmazott eljáráshoz hasonlóan kialakítunk egy olyan pontrendszert, amely alkalmas arra, hogy a kórházból való távozás pillanatában különböző kockázati csoportokba sorolja be a betegeket.

MÓDSZERTAN

Vizsgált betegkör, rendelkezésre álló adatok

A betegpopulációt a Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet (DPC-OHII) 2020.03.01 és 2021.12.31 között COVID-19 fertőzéssel diagnosztizált és kezelt betegek alkották. A kohorszba azon 18 év feletti páciensek kerültek be, akiknek prehospitalisan (legfeljebb 21 nappal a kórházi felvétel előtt) vagy a kórházi tartózkodás alatt elvégzett valamely COVID-19 teszt pozitív lett, illetve akiknél U0710 BNO kódot regisztráltak, lásd 1. ábra. Vizsgálatunkból kizártuk azokat a betegeket, akiknél nem állt rendelkezésre legalább 180 nap információ a hospitalizációt megelőzően (baseline időszak), mivel esetükben a komorbiditás adatok kevésbé megbízhatóak, illetve



1. ábra
Vizsgálati időszak áttekintése (forrás: saját szerkesztés)

azon betegeket, akik a kórházi ellátás során elhunytak. Így összesen 568 beteg került így be a kohorszba.

Alapinformációként rendelkezésre állt a beteg neme, életkora, Charlson komorbiditási indexe, és hogy rendelkezett-e a kórházi kezelés előtt valamilyen SARS-CoV-2 vakcina által nyújtott védelemmel. A kórházi felvételt megelőző fél éves időablakban a Nemzeti Fertőző Betegségek Regiszterének kutatási adatbázisát felhasználva BNO kódok segítségével a főbb komorbiditásokat (asztma-COPD, autoimmun betegségek, szolid daganatok, hematológiai malignitások, agyérbetegségek, cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek, májbetegségek, vesebetegségek, magasvérnyomás, trombo-embolikus betegségek, tüdőbetegségek, anémiák, demencia, depresszió) külön-külön is vizsgálni tudtuk. Ezek mellett a kórházi időszakból is sok információ állt rendelkezésre, egyrészt, hogy az ellátás során milyen főbb események történtek a beteggel (invazív lélegeztetés, nem-invazív légzéstartogatás, intenzív ellátás, dialízis, kórházban kialakult veselégtelenség, szívinfarktus, stroke és tüdőbetegség), másrészt mintegy 52 különböző laborparaméter értéke is. Mivel egy betegnél egy adott laborparamétert többször is vizsgálhattak, így minden betegnél a mérések medián értékét használtuk fel. A konkrét érték helyett minden paramétert felbontottuk alacsony, normál és magas kategóriákra. A felbontás határértékeit a hagyományosan használt normáltartományok adták, ettől egy-egy esetben térünk el. A határértékeket tartalmazó 4. táblázat alább, a függelékben található meg. Kutatásunk végpontjai a kórházi távozást követő mortalitás, valamint CVD szövődés kialakulása volt.

Változóselektív modell

Az elemzésben felhasznált magyarázó változók száma (52 laborparaméter, 14 baseline komorbiditás, 6 kórházi kezelési változó és 3 egyéb) lényegesen több, mint amennyit a rendelkezésre álló mintaelemszámmal torzítás nélkül kezelni tud a modell. Célunk a kutatás ezen szakaszában meghatározni a vizsgált végpontokkal legerősebb statisztikai kapcsolatban álló laborparamétereket. A mérések között előfordultak hiányzó értékek, melyek figyelmen kívül hagyása hatással lehetnek a modelljeinkre, ezért azokat a laborértékeket, ahol gyakoribb volt a hiányzó adat

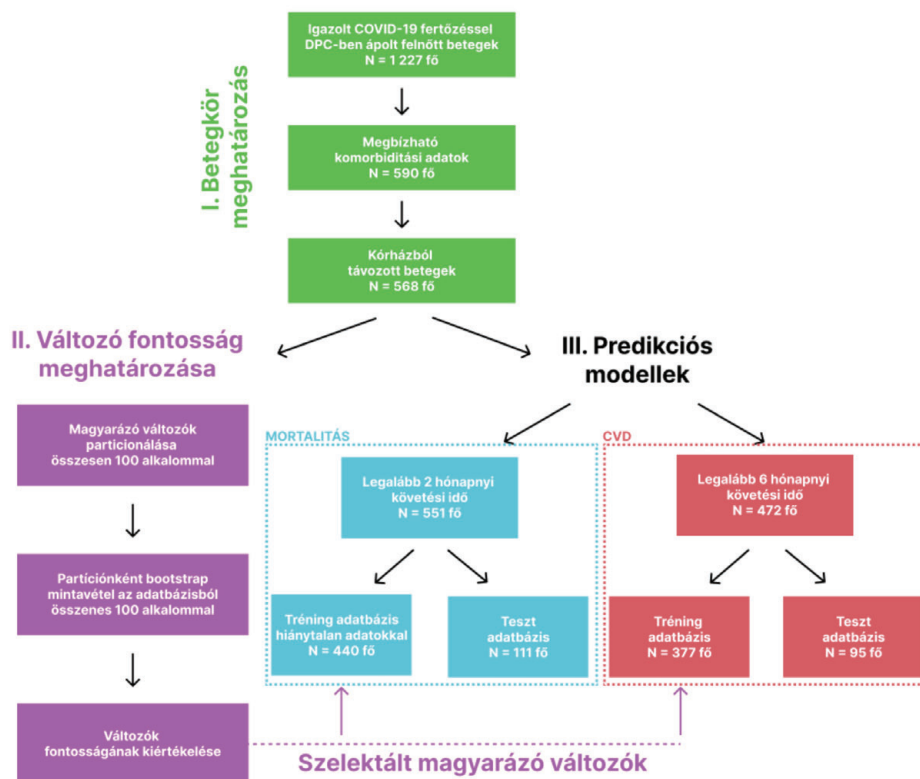
kihagytuk az elemzésből. A mortalitás és CVD modell esetén eltérő volt az egy modellben maximálisan megengedhető magyarázó változók száma, mivel az utóbbi modellben az események száma gyakoribb volt, emiatt a kihagyott változók is eltértek a végpontként. Annak érdekében, hogy a laborparaméterek és a többi magyarázó változó közti kapcsolatrendszer minél jobban megvizsgáljuk, végpontként 100 alkalommal külön random partíciókba soroltuk őket.

A mortalitás végpont esetén átlagosan 11, CVD végpont esetén 15 magyarázó változó szerepelt egy partícióban. Annak érdekében, hogy az eredményünk minél robusztusabb legyen az adatbázis változásra, visszatevéses bootstrap mintavételt alkalmaztunk az adatainkon, partícióként összesen 100 alkalommal. Az alkalmazott modell minden végpont esetén a Cox-féle arányos kockázat modell volt, ahol adott potenciális magyarázó változók közül az optimális modell kiválasztása az Akaike-féle információs kritérium (Akaike information criterion, AIC) felhasználásával történt. Végeredményül minden laborparaméterhez megkaptuk, hogy a modellek hány százalékában szerepelt a legfontosabb változók között a végső modellben. A predikciós modellben már csak a leggyakrabban előforduló laborváltozókat használtuk fel az alapinformációk, komorbiditás és kórházi ellátással kapcsolatos változók mellett. A folyamatot a 2. ábra mutatja be.

Predikciós modell

A predikciós modell építése során a fix időablakok miatt csak azokat a betegeket tudtuk figyelembe venni a mortalitás végpont esetén, akiknek követési idejük nem cenzorálódott a kórházi távozást követő 2 hónapon belül, míg CVD modell esetén 6 hónapon belül. Akiknek ezekben az időszakokban megszűnt a követésük (nem halálozás vagy CVD esemény miatt) azokat kizártuk az elemzés ezen szakaszából, lásd a 2. ábrán.

Ezt követően a predikciós modellek ellenőrzéséhez az adatbázisokat tréning- és tesztadatbázisra bontottuk véletlenszerűen 80-20 % arányban. Az előbbi adathalmaz alapján határoztuk meg a predikciós modellt, míg az utóbbi adatbázison mértük vissza annak pontosságát. A tréning adatbázisból kizártuk azokat a betegeket, akiknél valamely



2. ábra
 Statisztikai módszertan folyamata (forrás: saját szerkesztés)

laborparaméter hiányzott. Teszt adatbázisnál a hiányzó labormérést úgy vettük, mintha az normál kategóriába tartozna.

Mindkét végpont esetén a modellillesztéséhez logisztikus regressziót használtunk, ahol a magyarázó változókat a korábban említett változószelekciós módszerrel határoztuk meg. A végső predikciós modellhez tartozó magyarázó változókat AIC alapján határoztuk meg, majd a végső logisztikus regressziós modellek illeszkedését szimuláció segítségével vizsgáltuk. Ezt követően a kapott együttathatókhoz predikciós score értéket rendeltünk oly módon, hogy a regresszió során kapott együttatható értékét megkértszereztünk, majd egész számra kerekítettük, majd kiszámítottuk minden beteghez a modell alapján a kumulált predikciós score értéket. Ha egy betegnél hiányzott valamely laborparaméter, akkor normál tartományon belüli értéket feltételeztünk.

A következő lépés, hogy a kumulált értékekhez találjunk egy olyan vágási pontot, amely érték felett a betegek rizikója az adott végpont bekövetkezésére vonatkozóan magas. Ezt az értéket úgy határoztuk meg, hogy megvizsgáltuk, hogy a tévesztési mátrixra alkalmazott Khi-négyzet próba statisztikája hol a legnagyobb. Végezetül a tesztadatbázisokon megvizsgáltuk a predikciós modellek hatékonyságát ROC görbe (receiver operating characteristic) és AUC (Area under the ROC Curve) értékek segítségével. Az elemzésekhez az R programcsomag 4.0.4 verzióját használtuk.

EREDMÉNYEK

Leíró eredmény

A kórházból távozó betegek 52 %-a férfi volt, míg az átlagéletkor 66,14 év. A betegek 26%-a részesült intenzív ellátásban, 14% invazív lélegeztetésben, míg 5% nem-invaszív légzéztámogatásban. A gyakran előforduló változókat említve a betegek 24%-ának volt a megelőző fél évben cukorbetegsége, 71%-nak magas vérnyomása, míg a laborparaméterek közül 31%-ban magas karbamid értéket tapasztaltunk. A modellezési és tesztadatbázis hasonló arányokat mutat mind a túlélési, mind a CVD modell esetén. Az eredményeket leíró 1. táblázatban feltüntettük a teljes betegpopuláció statisztikáit, valamint a követési időszakon túlélő-elhunyt és CVD szövődmény kialakult – nem alakult ki összevetéseket is. A táblázatban kategorikus adatok esetében az esetszám, mellette zárójelben a betegarány, míg numerikus változó esetén a változó átlaga, mellette zárójelben pedig a változó szórása került feltüntetésre.

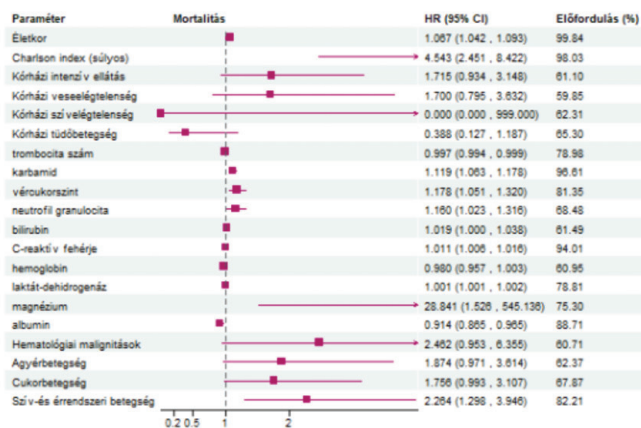
Változószelekció eredménye

A változószelekció során megvizsgált változókat a bootstrap elemzés során kapott optimális modellekben való előfordulásuk szerint rendszereztük. Ezek közül a predikciós modellben a 20 legfontosabb változót használtuk fel, egyrészt a túlélésre, lásd 3. ábra, másrészt a CVD szövődményre vonatkoztatva, lásd 4. ábra. A változók részletes bemutatása a függelék 4. táblázatában található.

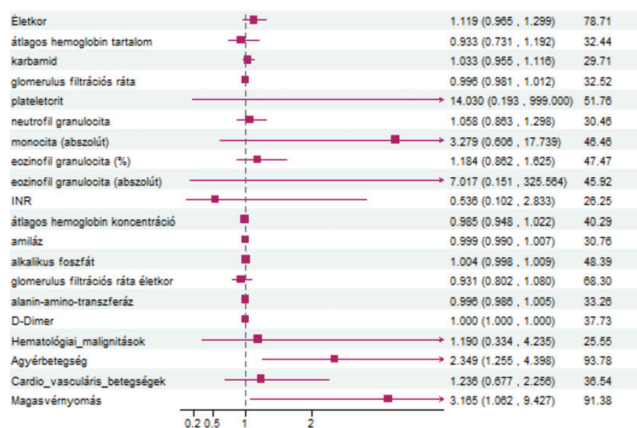
	TELJES BETEGKÖR	TÚLÉLT	ELHUNYT	P-ÉRTÉK	NINCS CVD ESEMÉNY	CVD ESEMÉNY	P- ÉRTÉK
BETEGEK SZÁMA	568	461	107		394	174	
NEME (FÉRFI)	298 (52.5)	249 (54.0)	49 (45.8)	0.154	204 (51.8)	94 (54.0)	0.687
ÉLETKOR (ÁTLAG (SZÓRÁS))	66.14 (14.64)	64.10 (14.48)	74.92 (11.81)	<0.001	63.35 (15.04)	72.47 (11.39)	<0.001
VAKCINA VÉDETTSÉG	20 (3.5)	18 (3.9)	2 (1.9)	0.461	17 (4.3)	3 (1.7)	0.195
KÓRHÁZI INVAZÍV LÉLEGEZTETÉS	79 (13.9)	57 (12.4)	22 (20.6)	0.040	50 (12.7)	29 (16.7)	0.258
KÓRHÁZI NEM-INVAZÍV LÉGZÉSTÁMOGATÁS	27 (4.8)	24 (5.2)	3 (2.8)	0.424	21 (5.3)	6 (3.4)	0.449
KÓRHÁZI INTENZÍV ELLÁTÁS	149 (26.2)	104 (22.6)	45 (42.1)	<0.001	99 (25.1)	50 (28.7)	0.425
KÓRHÁZI DIALÍZIS	18 (3.2)	13 (2.8)	5 (4.7)	0.497	6 (1.5)	12 (6.9)	0.002
KÓRHÁZI VESEBETEGSÉG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
KÓRHÁZI SZÍVELÉGTELENSÉG	14 (2.5)	11 (2.4)	3 (2.8)	1.000	7 (1.8)	7 (4.0)	0.194
KÓRHÁZI STROKE	35 (6.2)	22 (4.8)	13 (12.1)	0.008	12 (3.0)	23 (13.2)	<0.001
KÓRHÁZI TüdőBETEGSÉG	64 (11.3)	56 (12.1)	8 (7.5)	0.227	37 (9.4)	27 (15.5)	0.047
KÓRHÁZI ELŐTTI POZITÍV COVID TESZT	416 (73.2)	335 (72.7)	81 (75.7)	0.605	292 (74.1)	124 (71.3)	0.546
ASZTMA-COPD	58 (10.2)	48 (10.4)	10 (9.3)	0.880	33 (8.4)	25 (14.4)	0.043
AUTOIMMUN BETEGSÉG	176 (31.0)	157 (34.1)	19 (17.8)	0.002	117 (29.7)	59 (33.9)	0.367
SZOLID DAGANAT	36 (6.3)	24 (5.2)	12 (11.2)	0.038	20 (5.1)	16 (9.2)	0.095
HEMATOLÓGIAI MALIGNITÁSOK	20 (3.5)	13 (2.8)	7 (6.5)	0.112	13 (3.3)	7 (4.0)	0.854
AGYÉRBETEGSÉG	94 (16.5)	68 (14.8)	26 (24.3)	0.024	22 (5.6)	72 (41.4)	<0.001
CUKORBETEGSÉG	138 (24.3)	97 (21.0)	41 (38.3)	<0.001	80 (20.3)	58 (33.3)	0.001
SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉG	212 (37.3)	153 (33.2)	59 (55.1)	<0.001	111 (28.2)	101 (58.0)	<0.001
MÁJBETEGSÉG	15 (2.6)	9 (2.0)	6 (5.6)	0.074	8 (2.0)	7 (4.0)	0.280
VESEBETEGSÉG	40 (7.0)	26 (5.6)	14 (13.1)	0.012	17 (4.3)	23 (13.2)	<0.001
MAGAS VÉRNYOMÁS	403 (71.0)	311 (67.5)	92 (86.0)	<0.001	247 (62.7)	156 (89.7)	<0.001
TROMBOEMBÓLIA	48 (8.5)	35 (7.6)	13 (12.1)	0.182	17 (4.3)	31 (17.8)	<0.001
TüdőBETEGSÉG	89 (15.7)	70 (15.2)	19 (17.8)	0.609	56 (14.2)	33 (19.0)	0.190
ANÉMIA	62 (10.9)	37 (8.0)	25 (23.4)	<0.001	39 (9.9)	23 (13.2)	0.306
DEMENCIA	35 (6.2)	24 (5.2)	11 (10.3)	0.081	23 (5.8)	12 (6.9)	0.768
DEPRESSZIÓ	79 (13.9)	65 (14.1)	14 (13.1)	0.906	56 (14.2)	23 (13.2)	0.854
ALACSONY KARBAMID	18 (3.3)	15 (3.4)	3 (2.8)	1.000	12 (3.2)	6 (3.6)	1.000
ALACSONY C-REAKTÍV FEHÉRJE	54 (10.1)	47 (10.9)	7 (6.7)	0.280	39 (10.5)	15 (9.0)	0.704
ALACSONY ALBUMIN	112 (35.9)	72 (29.6)	40 (58.0)	<0.001	62 (30.1)	50 (47.2)	0.004
ALACSONY VÉRCUKORSZINT	4 (0.7)	2 (0.5)	2 (2.0)	0.325	3 (0.8)	1 (0.6)	1.000
ALACSONY TROMBOCITA SZÁM	63 (11.5)	45 (10.2)	18 (17.0)	0.073	45 (11.9)	18 (10.6)	0.755
ALACSONY MAGNÉZIUM	31 (8.8)	24 (8.3)	7 (11.3)	0.608	15 (6.4)	16 (13.4)	0.046
ALACSONY NEUTROFIL GRANULOCITA	30 (5.5)	23 (5.2)	7 (6.6)	0.744	22 (5.8)	8 (4.7)	0.738
ALACSONY BILIRUBIN	51 (9.5)	39 (8.9)	12 (11.8)	0.487	31 (8.3)	20 (12.0)	0.227
ALACSONY HEMOGLOBIN	54 (9.9)	31 (7.0)	23 (21.7)	<0.001	27 (7.2)	27 (15.9)	0.003
ALACSONY GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA ÉLETKOR	50 (9.7)	48 (11.6)	2 (2.0)	0.006	47 (13.2)	3 (1.9)	<0.001
ALACSONY PLATELET CRIT	249 (45.6)	197 (44.7)	52 (49.5)	0.431	173 (45.9)	76 (45.0)	0.915
ALACSONY ALKALIKUS FOSZFÁT	46 (8.7)	40 (9.4)	6 (5.9)	0.364	30 (8.3)	16 (9.8)	0.693
ALACSONY EOZINOFIL GRANULOCITA (%)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
ALACSONY MONOCITA (ABSZOLÚT)	13 (2.4)	9 (2.0)	4 (3.8)	0.486	11 (2.9)	2 (1.2)	0.350
ALACSONY EOZINOFIL GRANULOCITA (ABSZOLÚT)	266 (48.6)	216 (49.0)	50 (47.2)	0.821	188 (49.9)	78 (45.9)	0.441
ALACSONY ÁTLAGOS HEMOGLOBIN KONCENTRÁCIÓ	55 (10.1)	34 (7.7)	21 (19.8)	<0.001	32 (8.5)	23 (13.5)	0.097
ALACSONY D-DIMER	52 (10.0)	47 (11.3)	5 (4.9)	0.078	34 (9.5)	18 (11.0)	0.705
ALACSONY ALANIN-AMINO- TRANSFERÁZ	49 (9.3)	27 (6.3)	22 (21.8)	<0.001	31 (8.5)	18 (11.0)	0.441

	TELJES BETEGKÖR	TÚLÉLT	ELHUNYT	P-ÉRTÉK	NINCS CVD ESEMÉNY	CVD ESEMÉNY	P-ÉRTÉK
ALACSONY GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA	54 (9.9)	28 (6.4)	26 (24.8)	<0.001	19 (5.0)	35 (20.8)	<0.001
ALACSONY ÁTLAGOS HEMOGLOBIN TARTALOM	45 (8.2)	33 (7.5)	12 (11.3)	0.274	27 (7.2)	18 (10.6)	0.237
ALACSONY AMILÁZ	49 (10.1)	36 (9.1)	13 (14.8)	0.158	33 (9.9)	16 (10.6)	0.937
ALACSONY INR	4 (0.7)	3 (0.7)	1 (1.0)	1.000	2 (0.5)	2 (1.2)	0.783
MAGAS KARBAMID	169 (31.0)	116 (26.4)	53 (50.0)	<0.001	95 (25.2)	74 (43.8)	<0.001
MAGAS C-REAKTÍV FEHÉRJE	54 (10.1)	28 (6.5)	26 (25.0)	<0.001	33 (8.9)	21 (12.7)	0.241
MAGAS ALBUMIN	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	1.000	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000
MAGAS VÉRCUKORSZINT	226 (42.2)	176 (40.3)	50 (50.5)	0.080	146 (39.6)	80 (47.9)	0.086
MAGAS TROMBOCITA SZÁM	38 (6.9)	30 (6.8)	8 (7.5)	0.954	30 (8.0)	8 (4.7)	0.229
MAGAS LAKTÁT-DEHIDROGENÁZ	523 (99.1)	420 (98.8)	103 (100.0)	0.590	360 (98.9)	163 (99.4)	0.959
MAGAS MAGNÉZIUM	36 (10.2)	19 (6.6)	17 (27.4)	<0.001	18 (7.7)	18 (15.1)	0.048
MAGAS NEUTROFIL GRANULOCITA	122 (22.3)	87 (19.7)	35 (33.0)	0.005	82 (21.8)	40 (23.5)	0.725
MAGAS BILIRUBIN	32 (5.9)	21 (4.8)	11 (10.8)	0.039	24 (6.4)	8 (4.8)	0.593
MAGAS HEMOGLOBIN	55 (10.1)	53 (12.0)	2 (1.9)	0.003	46 (12.2)	9 (5.3)	0.020
MAGAS GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA ÉLETKOR	46 (8.9)	25 (6.0)	21 (20.6)	<0.001	25 (7.0)	21 (13.1)	0.036
MAGAS PLATELET CRIT	231 (42.3)	193 (43.8)	38 (36.2)	0.193	155 (41.1)	76 (45.0)	0.454
MAGAS ALKALIKUS FOSZFÁT	53 (10.1)	35 (8.2)	18 (17.8)	0.007	30 (8.3)	23 (14.0)	0.060
MAGAS EOZINOFIL GRANULOCITA (%)	9 (1.6)	9 (2.0)	0 (0.0)	0.290	7 (1.9)	2 (1.2)	0.829
MAGAS MONOCITA (ABSZOLÚT)	67 (12.2)	50 (11.3)	17 (16.0)	0.246	45 (11.9)	22 (12.9)	0.849
MAGAS EOZINOFIL GRANULOCITA (ABSZOLÚT)	8 (1.5)	8 (1.8)	0 (0.0)	0.344	5 (1.3)	3 (1.8)	0.992
MAGAS ÁTLAGOS HEMOGLOBIN KONCENTRÁCIÓ	55 (10.1)	48 (10.9)	7 (6.6)	0.256	46 (12.2)	9 (5.3)	0.020
MAGAS D-DIMER	52 (10.0)	31 (7.4)	21 (20.4)	<0.001	36 (10.1)	16 (9.8)	1.000
MAGAS ALANIN-AMINO-TRANSZFERÁZ	53 (10.0)	46 (10.8)	7 (6.9)	0.331	39 (10.7)	14 (8.6)	0.559
MAGAS GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
MAGAS ÁTLAGOS HEMOGLOBIN TARTALOM	7 (1.3)	5 (1.1)	2 (1.9)	0.890	5 (1.3)	2 (1.2)	1.000
MAGAS AMILÁZ	48 (9.9)	40 (10.1)	8 (9.1)	0.934	38 (11.4)	10 (6.6)	0.144
MAGAS INR	193 (36.0)	144 (33.3)	49 (47.6)	0.009	127 (34.4)	66 (39.5)	0.297

1. táblázat Vizsgált betegcsoportok leíró statisztikái (forrás: saját szerkesztés)



3. ábra A 20 legfontosabb változó egyedi hatása a túlélésre nézve (forrás: saját szerkesztés)



4. ábra A 20 legfontosabb változó egyedi hatása a CVD szövődményre nézve (forrás: saját szerkesztés)

A változószelekció eredményeként kapott legfontosabb laborváltozókat felhasználtuk a predikciós modell építéséhez, valamint emellett a nemet, életkort, védettséget, az összes baseline komorbiditást és kórházi változót is.

A predikciós modell eredménye

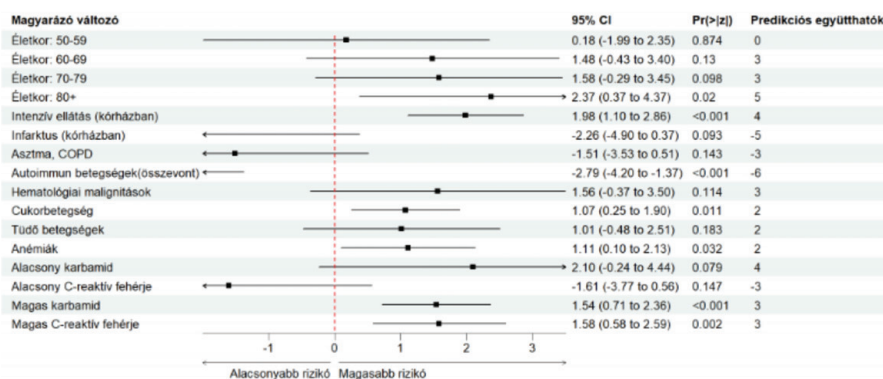
A túlélés és CVD szövődmény eredményeit egymással párhuzamosan mutatjuk be, lásd az 5. és 6. ábrán. A predikciós pontszám mindkét esetben a logisztikus regresszió modelljén alapul. A 0 referencia érték feletti együtthatók kockázati, míg az alacsonyabb értékű változók védőfaktoroknak számítanak. Modell szinten a nem szignifikáns változók (p>0.05) hatása sem elhanyagolható. A predikciós együtthatók oszlopban feltüntetjük, hogy az adott változó (komorbiditás, laborérték stb.) jelenléte hány pontot ad hozzá a predikciós score értékéhez egy beteg esetén.

A túlélés esetén látható, hogy az életkorban lépcsőzetes kockázat jelentkezik. Az intenzív ellátáshoz szintén magas rizikó társul. A kórházban tapasztalt szívinfarktus védő tényezőnek számít, ugyanis a betegkörünkbe csak az került be, akit a kórházból elbocsátottak, így bizonyítottan felépült az infarktusból is. Esetükben továbbá alaposabb utánkövetés, szükség esetén kezelés feltételezhető. További lényeges komorbiditási változó a cukorbetegség, tüdőbetegség, anémiák, amelyek tovább rontják a túlélési esélyeket, valamint az asztma-COPD és autoimmun betegségek, melyek javít-

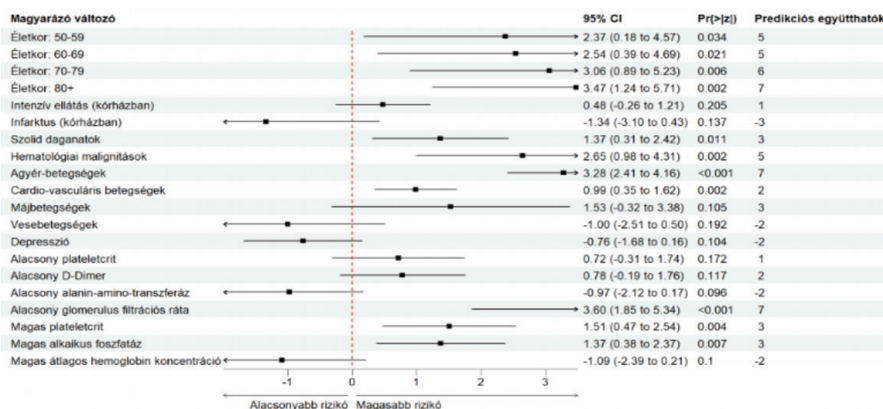
ják. A laborparaméterek közül az alacsony, vagy magas karbamid, valamint a magas C-reaktív fehérje érték rontja a túlélés esélyét.

A CVD szövődmény esetén az 50 év feletti betegek magasabb kockázatnak vannak kitéve. A legnagyobb együtthatóval az agyérbetegségek és hematológiai malignitások szerepelnek. Emellett további baseline rizikófaktorok jelennek meg, mint a magasvérnyomás, szolid daganatok vagy korábbi szív-és érrendszeri megbetegedés. A laborparaméterek közül a plateletcrit (a trombociták vérben elfoglalt térfogataránya) rizikófaktor bármely, normáltartományon kívül értékre, valamint az alacsony glomerulus filtrációs ráta is jelentősen növeli a CVD szövődmény kockázatát. Ezzel szemben a magas átlagos hemoglobin koncentrációhoz védő hatás társul. A modellben további komorbiditások és laborparaméterek is szerepelnek, melyek tovább pontosítják a predikciós score értékét.

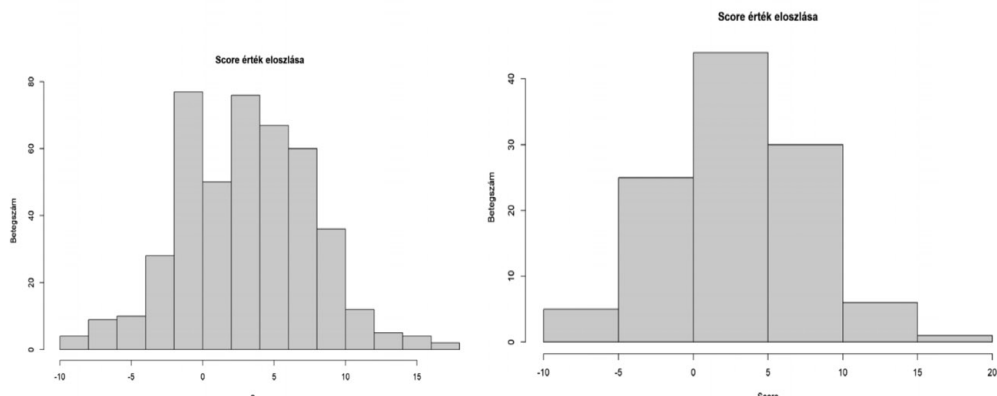
A logisztikus regressziós modellek együtthatói alapján (1. és 2. ábra) számított predikciós együtthatókból számítható ki a predikciós pontszám a betegek esetén. Azokat az értékeket kell összeadni, melyek a kórházból távozó beteg komorbiditásaira, kezelésére és laborparamétereire jellemző volt a modellben feltüntetett változók közül. Ezzel az eljárással számítottuk ki a predikciós score értéket a tesztadatbázisok betegeire. A pontszámok eloszlását a betegkörben az 5. és 6. ábra mutatja.



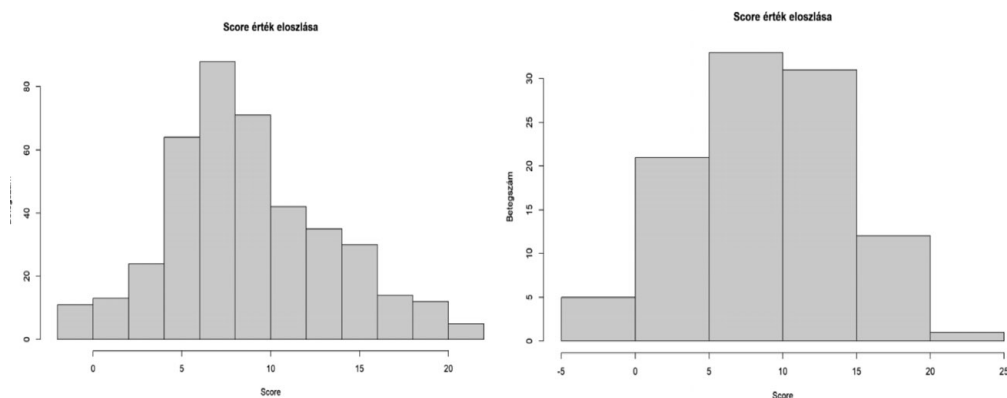
5. ábra
Logisztikus regresszió a 2 hónapos túlélésre (forrás: saját szerkesztés)



6. ábra
Logisztikus regresszió a 6 hónapon belüli CVD szövődményre (forrás: saját szerkesztés)



7. ábra
 Predikciós score eloszlása a tréning- és tesztadatbázisban túlélés esetén (forrás: saját szerkesztés)

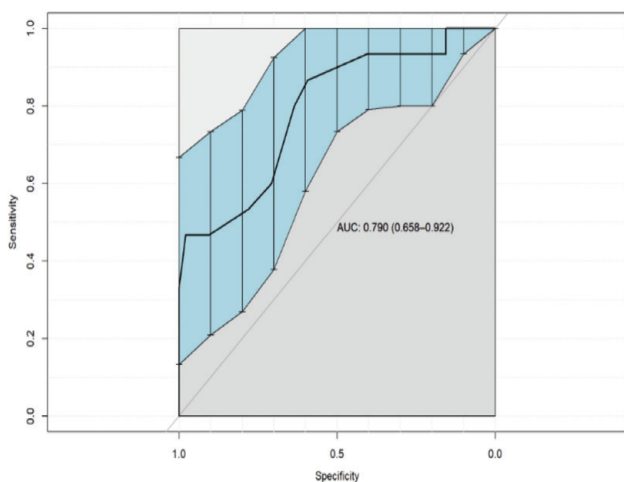


8. ábra
 Predikciós score eloszlása a tréning- és tesztadatbázisban CVD esetén (forrás: saját szerkesztés)

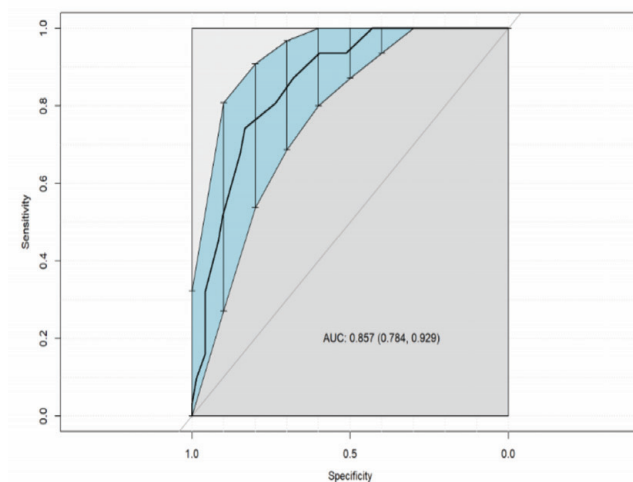
A betegekre számolt predikciós score értékeket a tréning és teszt adatbázis betegeire is kiszámítottuk. A túlélés tekintetében a tesztadatbázis 111 betegeire az értékek elsősorban 0 és 5 között tömörülnek, és normális jellegű eloszlást követnek. A CVD tesztadatbázis esetén a 95 beteg predikciós értéke 10 körül csúcsosodik, ahogy a normális jelleg is megfigyelhető.

A predikciós pontszám hatékonyságát a tesztadatbázison az ROC görbével jellemezhetjük. A túlélési modelle 0.790-es, valamint a CVD esetén 0.857-es AUC érték nagy hatékonyságra utal mindkét kimenet esetén, lásd 9. és 10. ábrák.

A tréning adatbázist vizsgálva kerestük meg az optimális vágást a predikciós scorehoz. Különböző vágásokat pró-



9. ábra
 ROC görbe a túlélés esetén (forrás: saját szerkesztés)



10. ábra
 ROC görbe a CVD szövődményre (forrás: saját szerkesztés)

báltunk ki, melyek közül a túlélési adatokra 10, míg a CVD szövődményre nézve a 11 mellett adta a kontingencia tábla a legnagyobb khí-négyszet értéket. A tesztadatbázison vizsgálva, a túlélés mellett ezzel a vágással a legnagyobb rizikónak kitett betegeket tudtuk megtalálni, míg CVD esetén az alacsony kockázatú csoport alig tartalmazott későbbi beteget, lásd 2. és 3. táblázat.

	Alacsony kockázat	Magas kockázat
Túlélt	94	2
Elhunyt	8	7

2. táblázat
Prediktált és valós túlélési adatok a tesztadatbázison (forrás: saját szerkesztés)

	Alacsony kockázat	Magas kockázat
Nem volt CVD szövődmény	53	19
Volt CVD szövődmény	6	25

3. táblázat
Prediktált és valós CVD szövődmény adatok a tesztadatbázison (forrás: saját szerkesztés)

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

[1] Abbasi J: The COVID Heart—One Year After SARS-CoV-2 Infection, Patients Have an Array of Increased Cardiovascular Risks. JAMA. 2022;327(12):1113-1114. doi:10.1001/jama.2022.2411

[2] Knight et al.: Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical

KONKLÚZIÓ

A túlélési és CVD szövődmény kockázatait elemezve felállítottunk egy predikciós pontszámot, amely alkalmas a két kimenet kockázatait előre jelezni. A pontszám kiszámításához szükséges paraméterek egy klinikus számára könnyen elérhetők. A pontszám által történő kategorizálás hatékonysága a tesztadatbázis alapján magas. Segítségével könnyedén kiválasztható az a betegcsoport, akiket a kórházból való távozás után érdemes gyakrabban kontroll vizsgálatokra hívni. Az eljárás általánosítható lehet olyan betegekre is, akik kevésbé súlyos tünetekkel estek át COVID-19 megbetegedésen, bár náluk a kockázatok vélhetően alacsonyabbak. Ehhez azonban a betegpopuláció bővítése és a modellek újraelmezése szükséges.

Az eljárás több beteg bevonásával továbbfejleszhető. Emellett a betegek rendszeres visszahívásával és újabb kockázati besorolásával folyamatosan szűrhető, monitorozható a betegpopuláció. Érdemes megjegyezni, hogy jelenleg csak a COVID-19 miatt hospitalizált betegek hazamenetel előtti paramétereiből számítottuk a predikciós pontszámot a mortalitásra és a CVD szövődményre, azonban a vizsgálati időtáv bővítésével általánosabb modell is kialakítható.

Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score, BJM, 371 2020; 370: m3339 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>

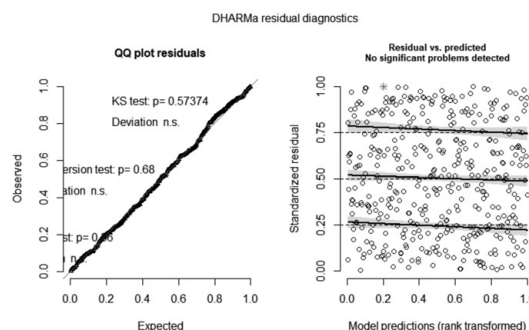
[3] Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Salih A et al.: Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank, Heart 2023;109:119-126.

FÜGGELÉK

Az alábbi táblázat a vizsgált laborparaméterek leíró statisztikáit tartalmazza. Bemutatjuk a hiányzó mérések számát a kórházból kikerült betegkörre, valamint, hogy a túlélési, vagy CVD modellben használtuk-e fel a paramétert. A normáltartomány meghatározásához használt alsó és felső küszöbértékek mellett jelezzük, hogy irodalmi információk, vagy az adatbázis kvantiliseit felhasználva kaptuk az adott értékeket (4.táblázat).

A logisztikus regressziós modellek illeszkedését a DHARMA csomag modell-diagnosztikájával vizsgáltuk, lásd a 3. és 4. ábrán. Azt tapasztaltuk, hogy a reziduálisok eloszlása normálisnak tekinthető mindkét esetben. Diszperzió és kívülálló értékek között nem tapasztalható szignifikáns deviancia, valamint a standardizált reziduálisok kvantilisei is az elvárható tartományban mozognak. Az

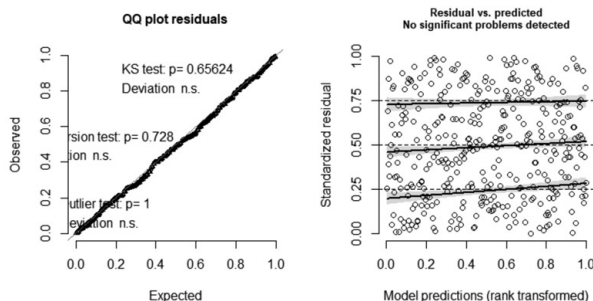
alábbiakban még bemutatjuk a modelldiagnosztikát mindkét modellre – 11. és 12. ábrák – valamint a változóselekción teljes eredményét mind a mortalitásra, mind a CVD szövődményre nézve (13. ábra).



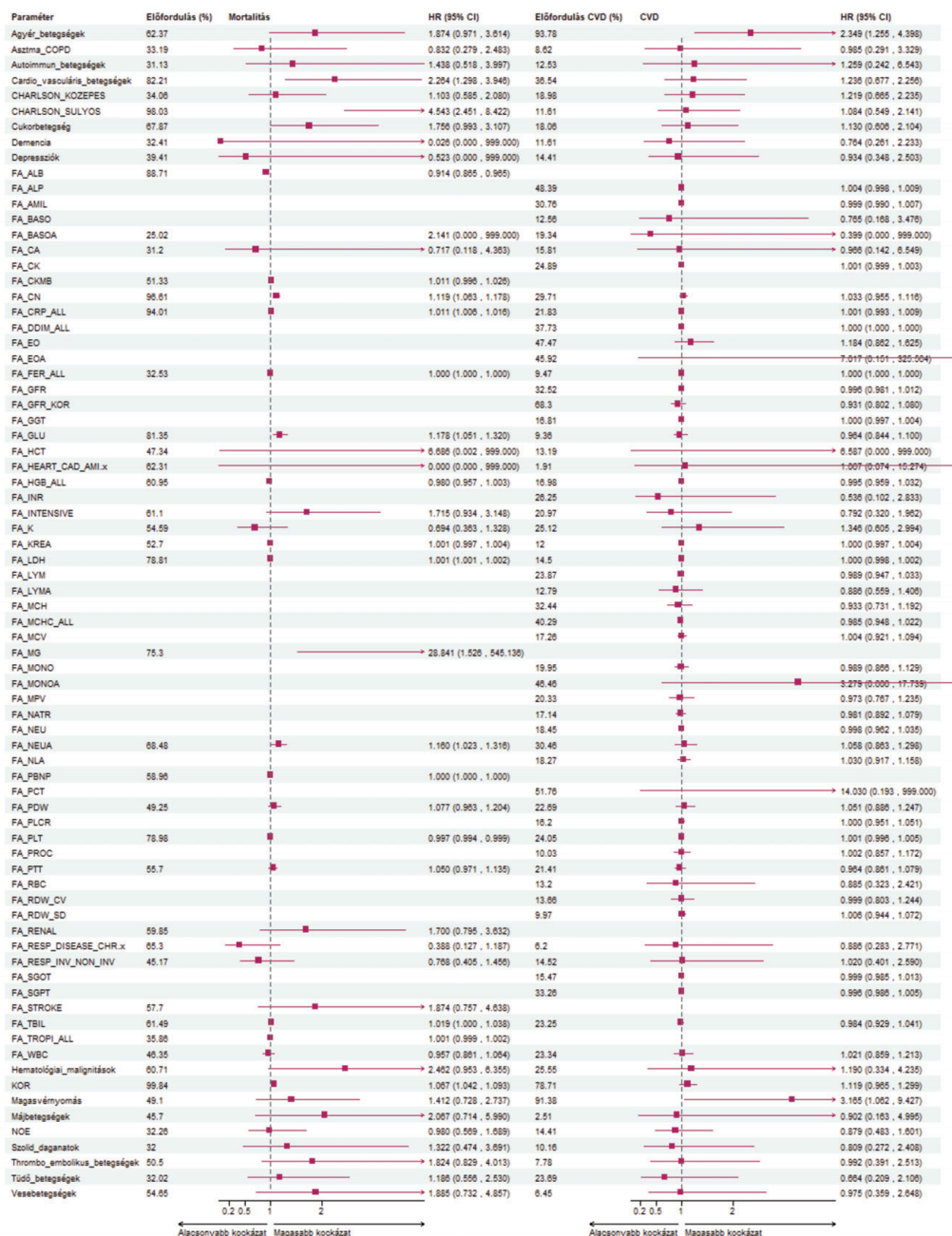
11. ábra
Modelldiagnosztika a túlélési modellre (forrás: saját szerkesztés)

Laborparaméter neve	Hiányzó mérések	Hol szerepelt	Alsó küszöb	Felső küszöb	Küszöb meghatározás
Karbamid	22	Mindkettő	3	8	Irodalmi
C-reaktív fehérje	32	Mindkettő	4,07	103,8	Adatbázis
Albumin	256	Mortalitás	32	48	Irodalmi
Vércukor	32	Mindkettő	3,5	5,5	Irodalmi
Trombocita szám	21	Mindkettő	150	400	Irodalmi
Laktát-dehidrogenáz	40	Mindkettő	-	170	Irodalmi
Magnézium	216	Mortalitás	0,7155	0,99	Adatbázis
Neutrofil granulocita (abszolút)	21	Mindkettő	2	7,5	Irodalmi
Bilirubin összes	29	Mindkettő	5	21	Irodalmi
Hemoglobin	21	Mindkettő	93	141	Adatbázis
N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid	336	Mortalitás	35	125	Irodalmi
Protrombin idő	32	Mindkettő	12	16,23	Adatbázis
Kálium	24	Mindkettő	3,5	5,3	Irodalmi
Kreatinin	23	Mindkettő	48,6	130,5	Adatbázis
Kreatin-kináz-MB	310	Mortalitás	0	24	Irodalmi
PDW	74	Mindkettő	9,2	16,7	Irodalmi
Hematokrit	21	Mindkettő	0,39	0,49	Irodalmi
Fehérvérsejtszám	21	Mindkettő	4	10	Irodalmi
Troponin I	80	Mortalitás	1	52,15	Adatbázis
Ferritin	49	Mindkettő	165	1688,8	Adatbázis
Kalcium	79	Mindkettő	2,08	2,65	Irodalmi
Bazofil granulocita (abszolút)	21	Mindkettő	0,02	0,1	Irodalmi
Glomerulus filtrációs ráta életkor	51	CVD	47,8	84	Adatbázis
Plateletcrit	22	CVD	0,22	0,24	Irodalmi
Alkalikus foszfatáz	41	CVD	55	151	Adatbázis
Eozinofil granulocita (%)	21	CVD	0	5	Irodalmi
Monocita (abszolút)	21	CVD	0,2	0,8	Irodalmi
Eozinofil granulocita (abszolút)	21	CVD	0,04	0,4	Irodalmi
Átlagos hemoglobin koncentráció	21	CVD	317,08	343	Adatbázis
D-Dimer	48	CVD	344,217	4194,15	Adatbázis
Alanin-amino-transzferáz (GPT)	40	CVD	13	87,55	Adatbázis
Glomerulus filtrációs ráta	23	CVD	37	90	Adatbázis
Átlagos hemoglobin tartalom	21	CVD	27	34	Irodalmi
Amiláz	83	CVD	34	124,8	Adatbázis
INR	32	CVD	0,9	1,15	Irodalmi
Kreatin kináz	55	CVD	24	195	Irodalmi
Limfocita (%)	21	CVD	20	40	Irodalmi
Átlagos trombocita térfogat	22	CVD	7,5	11,5	Irodalmi
Monocita (%)	21	CVD	2	6	Irodalmi
Neutrofil granulocita (%)	21	CVD	40	70	Irodalmi
Abszolút neutrofil abszolút limfocita arány	27	CVD	1	3	Irodalmi
Átlagos vörösvértest térfogat	21	CVD	80	99	Irodalmi
Nátrium	24	CVD	136	144	Adatbázis
Gamma-glutamil-transzferáz	40	CVD	12	52	Irodalmi
óriás trombociták aránya	82	CVD	16	41,3	Irodalmi
Aszpartát-amino-transzferáz	40	CVD	16,45	64,05	Adatbázis
Vörösvérsejt térfogat cioszlási szélesség	21	CVD	12,1	16,36	Adatbázis
Vörösvértest szám	21	CVD	4,5	6,5	Irodalmi
Limfocita (abszolút)	21	CVD	1,5	4	Irodalmi
Bazofil granulocita (%)	21	CVD	0	1	Irodalmi
Prokalcitonin	42	CVD	0,05	0,5	Irodalmi
Vörösvérsejt térfogat szórás	65	CVD	39,915	53,035	Adatbázis

4. táblázat
Felhasznált laborparaméterek (forrás: saját szerkesztés)



12. ábra
Modelldiagnosztika a CVD modellre (forrás: saját szerkesztés)



13. ábra
Változóselektió teljes eredménye mortalitásra és CVD szövődményre nézve (forrás: saját szerkesztés)

A SARS-CoV-2 elleni oltás költséghatékonysági elemzése kórházban kezelt COVID-19 betegek esetén

Dr. Székelyhidi Katalin

A SARS-CoV-2 fertőzéssel szemben alkalmazott oltások a klinikai vizsgálatok eredménye alapján hatékonyak, de felmerül a kérdés, hogy költséghatékonysági oldalról hogyan teljesítenek. A cikkben ismertetett kutatás a SARS-CoV-2 elleni oltás költséghatékonyságát vizsgálta a harmadik és negyedik hullám alatt COVID-19-cel kórházban kezelt betegek körében.

Az elemzésben egy 10 000 fős mintát alkalmaztunk, amiben 5000 fő védett és ugyanennyi védetség nélkül nem rendelkező beteg szerepelt. Az e célból létrehozott multistate Markov modellben a kórházi felvétel kezdetétől 6 lehetséges átmenetet és 4 állapotot különítettünk el. A túlélés becslésére eloszlásbecslést alkalmaztunk, majd 1000 alkalommal szimuláltuk a betegutakat. Ezekből a költséghatékonysági elemzés során összehasonlítható szcenáriókat képeztünk oly módon, hogy a minta eredeti védetség szerinti megoszlásához képest 20 százalékkal növeltük a védettek számát egészen addig, amíg el nem értük a teljes áoltottságot. Ennek eredményeként 5 szcenáriókat képeztünk. A költséghatékonysági elemzés magába foglalta az egységnyi egészségnyereség többletköltségének és a nettó monetáris hasznot a kiszámítását, továbbá a költséghatékonyság, a bizonytalanság és az optimális stratégia vizsgálatát különböző fizetési hajlandóságok mellett.

Az eredmények alapján mindegyik állapotban a teljes áoltottság a leginkább költséghatékony, e stratégia esetén a legmagasabb a pénzben kifejezhető haszon és a legalacsonyabb a szuboptimális döntéssel esetlegesen fellépő monetáris veszteség.

The efficacy of vaccines against COVID-19 has been demonstrated by clinical trials, however only a few studies have assessed it in terms of cost-effectiveness, and none has been conducted in Hungary. The aim of this study was to examine the cost-effectiveness of vaccination in terms of hospitalised patients during the third and fourth wave of the pandemic.

For the above purpose we developed a multistate Markov model starting from hospital admission including 6 transitions and 4 states. We used a sample of 10 000 patients, the 50 percent of whom were fully vaccinated while the other half had no protection against COVID-19. Model coefficients were estimated using parametric regression and a probabilistic sensitivity analysis of 1000 samples was carried out to assess the impact of uncertainty. 5 scenarios were tested in each of which the number of fully vaccinated patients were gradually increased by 20 percent compared to the base-case scenario in which

vaccination coverage was 50 percent. At the end full vaccination of the total population was reached. Scenarios were then compared to the base-case scenario. Incremental cost-effectiveness ratio, net monetary benefits were calculated and evaluated from several aspects.

Our results suggest that increasing the number of fully vaccinated in the population is cost-effective regardless of which level of vaccination coverage is compared to the base-case scenario. Full vaccination of the total population is the optimal strategy since net monetary benefit is the highest and expected loss is the lowest with this scenario.

BEVEZETÉS

A 2020-as év végétől a védőoltások világszerte kulcsfontosságú szerepet kaptak a SARS-CoV-2-fertőzés elleni védekezésben. Az oltások 2021 folyamán egyre szélesebb körben elérhetővé váltak Magyarországon is, így ez év első félévének végére a magyar lakosság körülbelül fele megkapta a védetséget jelentő oltásokat. A vakcinák hatásosságát a SARS-CoV-2-fertőzéssel szemben ugyan klinikai vizsgálatokkal bizonyították és több elemzés is készült a vakcinák hatásosságának összevetésére, azonban kevés foglalkozott az oltások költséghatékonyságának vizsgálatával, jellemzően csak külföldön, míg Magyarországon tudomásunk szerint nem végeztek hasonló elemzést.

A kutatások eredményei egyértelműen rávilágítottak, hogy az oltások csökkentik az intenzív ellátások és a halálozások számát, csakúgy, mint az ellátás teljes költségét, de ezek mértékében mutatkoztak eltérések annak függvényében, hogy a kutatások milyen körülményeket vizsgáltak. Például eltérések mutatkoznak a különböző korosztályok vagy eltérő kockázati besorolású betegek oltásának költséghatékonyságában vagy abban, hogy milyen gyorsan és mekkora lefedettséggel oltják a lakosságot. A leginkább költséghatékony az idősebb korosztályok és magas kockázati besorolású betegek oltásának prioritizálása az oltási program megkezdésekor és költséghatékony az, ha alacsonyabb lefedettségű vakcinázottságot érnek el, de rövidebb idő alatt (fél év alatt 30 százalék összehasonlítva 1,5 év alatt 50-70 százalékos lefedettséggel) [1, 2, 3, 4].

Az alábbi tanulmány célja kettős. Egyrészt kórházban kezelt COVID-19 betegek esetén vizsgáljuk, hogy a vakcinával szerzett védetség szélesebb körben történő alkalmazása javítja-e a betegek esélyeit a kórházból történő távozásra, illetve az intenzív ellátás és halálozás elkerülésére vonatkozóan. Mindezt kiegészítjük költségvetési szempon-

tokkal is, arra keressük a választ, hogy az átoltottság növelésével nyerhető nagyobb eredményesség mennyire valószínűsíthető meg költséghatékony módon.

A tanulmány másik célja a költséghatékony elemzések egy Magyarországon még kevésbé, de nemzetközi viszonylatban már széles körben alkalmazott elemzési módszerének a bemutatása. Az utóbbi években a költséghatékony elemzésekben használt gazdasági modellek területén elkezdődött módszertani fejlesztések szofisztikáltabb és realizistikusabb modelleket tesznek lehetővé, azonban a végbement fejlesztések előnyeiket csak modern programozási nyelveket használó szoftverekkel (R, Python, Matlab) lehet maximálisan kihasználni. A statisztikai szoftverrel történő költséghatékony elemzés növeli az átláthatóságot, nyomon követhetővé, visszafejthetővé teszi az elemzési lépéseket, rugalmasabb modellezést tesz lehetővé és csökkenti a hibák lehetőségét.

ADATOK

Az elemzéshez felhasznált adatok a Nemzeti Fertőző Betegségek Regiszterének kutatási adatbázisából származtak, azon belül is a COVID-19 fertőzésre vonatkozó adatokra, ami a koronavírus magyarországi megjelenésétől (2020. március 1.) a 2021-es év végéig koronavírusban érintettek egészségügyi ellátási adatait tartalmazza. Az adatbázis tartalmazza a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által nyilvántartott járó-, fekvő ellátási, valamint gyógyszer kiváltási adatokat, a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) által kezelt oltási információkat, és az államilag finanszírozott pozitív COVID-19 tesztek, illetve kiegészül az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térben (EESZT) tárolt kapcsolódó dokumentumokkal.

Az elemzésben vizsgált betegkört azok a 18 év feletti személyek képezték, akik 2021.02.01 és 2021.12.31. között COVID-19 betegséggel kapcsolatban kerültek kórházba országosan. Egy kórházi felvételt akkor tekintettünk COVID-19 betegséghez köthetőnek, ha vagy a kórházi felvételt megelőző 22 napban, vagy a felvételt követő 24 órában SARS-CoV-2 pozitív tesztet regisztráltak a betegnél. Az elemzésben a harmadik és negyedik hullámban COVID-19 betegséggel kórházba került pácienseket vizsgáltunk, aminek oka, hogy ebben az időszakban a lakosság már szélesebb körben részesülhetett oltásban a magyarországi oltási program keretében, így megfelelő nagyságú populáció állt rendelkezésre a védettséggel rendelkező és a védettséggel nem rendelkező betegek összehasonlítására. A bekerült betegek közül kiszűrtük azokat, akik nem rendelkeztek legalább fél év (180 nap) baseline időszakokkal.

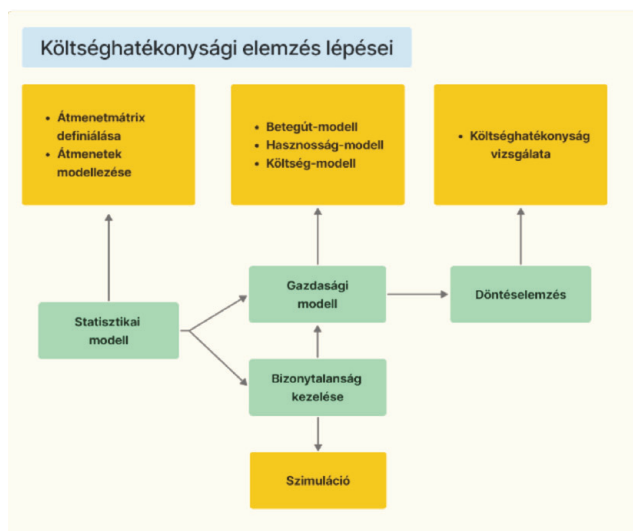
Az elemzés céljából összegyűjtött információk egy része a betegek demográfiai adataira (nemére és korára) terjedt ki, másrészt az adattábla tartalmazott az elemzés céljából releváns eseményeket és egyéb változókat. Minden beteg esetén megjelent a kórházba kerülés időpontja, emellett a kórházi távozás, intenzív ellátásba kerülés és halálozás időpontja is, amennyiben az adott beteg esetén ezek az

események megjelentek. Emellett összegyűjtöttünk információkat arra vonatkozóan is, hogy a betegek melyik hullámban kerültek kórházba és rendelkeztek-e védettséggel. A védett betegek közé tartoztak azok, akik megkapták az aktív védettséget jelentő 2. oltásukat (Janssen esetén 1) és letelt a teljes védettség eléréséhez szükséges 14 nap. Azok a betegek, akik megkapták ugyan a védettséget jelentő oltást, de nem telt el a védettség kialakulásához szükséges 14 nap, kizárásra kerültek. Védettséggel nem rendelkező betegek voltak azok, akik védettséget jelentő oltásban nem részesültek. Fentiek mellett az elemzésben felhasználtuk a betegek Charlson-komorbiditási index szerinti besorolását is, ami alapján a betegek állapotának súlyossága enyhe, közepes és súlyos lehetett. Az adattábla költség adatokat is tartalmazott, ami kiterjedt a betegek összes járó- és fekvő kasszán gyűjtött ellátási költségeire, illetve gyógy-szerkiváltási költségeire.

Az így képzett betegkör 84 429 főt tartalmazott. Az elemzés számítási igényessége megkövetelte a mintavételezést, így egy 10 000 fős mintát vettünk, amelyben 5-5000 fő volt a védettséggel rendelkező és védettséggel nem rendelkező betegek száma.

MÓDSZERTAN

A következőkben az elemzés módszertani hátterével foglalkozunk. A cikkben bemutatott költséghatékony elemzésben a statisztikai és a gazdasági modell az 1. ábra szerinti integrált megközelítésben követi egymást [5, 6].



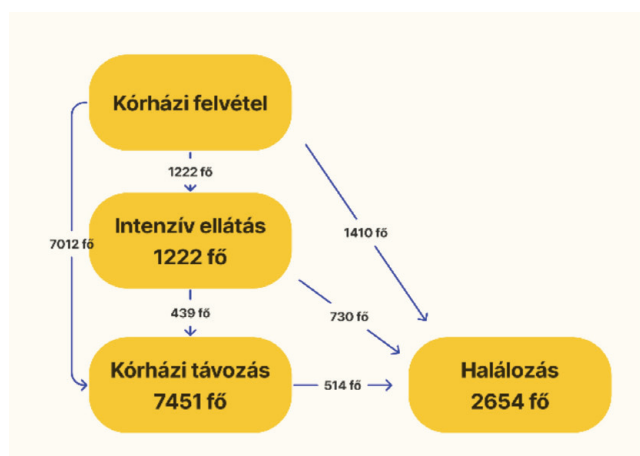
1. ábra
A költséghatékony elemzés lépései (forrás: a COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

Statisztikai modell

A költséghatékony elemzés első lépését a statisztikai modell megalkotása képezi, melynek alapja egy multi-state modell és az azt definiáló átmenetdiagram. Az ilyen

típusú megközelítés lényege annak figyelembevétele, hogy a betegek a kezdő állapotból nem közvetlenül jutnak el a végső állapotba, hanem létezhetnek köztes állomások is. A módszer lényege, hogy a betegutat felosztjuk szakaszokra, jól definiálható átmenetekre, amit a beteg egy meghatározott idő alatt bejár. Ennek az időszaknak a hossza kiemelten fontos, ugyanis az elemzés során az ebben az időszakban keletkezett költségeket és hasznokat rendeljük hozzá az adott átmenetekhez. A multistate modell keretében minden átmenetre egy túlélési modellt illesztünk, így figyelembe vesszük a végső állapotig eltelt idő modellezése során a betegút releváns állomásait [7, 8, 9, 10].

A cikkben alkalmazott multistate modell 6 átmenetet és 4 állapotot tartalmazott. A betegek a kórházba kerülést követően távozhattak a kórházból, intenzív osztályra kerülhettek és elhalálozhattak. A kórházi távozást követően elhalálozhattak. Az intenzív ellátást követően szintén távozhattak a kórházból és el is halálozhattak, lásd 2. ábra.



2. ábra
A multistate modell felépítése (forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

A modellben a halálozás elnyelő állapotként jelenik meg, ami úgy definiálható, mint olyan állapot, amit a beteg, ha elér, onnan már nem tud továbbmenni. Ez az esemény azonban nem minden betegség esetén következik be egy meghatározott időszakon belül. Ilyen például a cikkben vizsgált COVID-19 betegség is, ami esetén más, már ismert lefolyású betegségekkel szemben a várható élettartam nem meghatározható, amit az egyes átmenetek modellezésekor és szimulációjakor figyelembe kell venni.

Az egyes átmenetekben a túlélés valószínűségének becslésére parametrikus modelleket illesztünk. Az egyes átmenetek esetén különböző paraméteres eloszlást is megvizsgáltunk, nevezetesen Weibull, Gompertz, exponenciális, log-logisztikus, log-normális és általánosított gamma eloszlás.

A modelleket az alábbi magyarázóváltozókkal futtattuk:

- Kar: a költséghatékonysági elemzésben összehasonlítható intervenciók (védett – nem védett)

- Demográfiai változók: a betegek neme és kora
- COVID-19 hullám: harmadik vagy negyedik hullámban került kórházba a beteg
- Charlson-komorbiditási index: enyhe, közepes vagy súlyos besorolású beteg

A különböző eloszlások szerinti paraméterbecslést elvégezve a különböző eloszlásokkal becsült túlélési görbét összehasonlítottuk az empirikus Kaplan-Meier görbével, majd kiválasztottuk az arra leginkább illeszkedőt. Amennyiben ábra alapján nem volt egyértelmű, mely modell illeszkedik leginkább optimálisan az adatokhoz, úgy Akaike-féle információs kritérium (AIC) segítségével választottuk ki a modellt.

A paraméterbecslések kiértékelése során fontos szempont, hogy a kockázati együttható időben konstans vagy változik. Ha nem változik, akkor proporcionális kockázati modell illeszthető, és ekkor a kovariánsok együtthatója relatív kockázatot jelent. Ha ez a feltétel sérül, azaz a kockázati együttható időben változik, úgy az ún. „accelerated failure time” (AFT) modell alkalmazandó, aminek lényege, hogy a kovariánsok együtthatóját a túlélési időt gyorsító vagy lassító tényezőként kell felfogni. A felsorolt eloszlások közül az exponenciális és a Gompertz eloszlással futtatott modellek proporcionális kockázati, míg a többi fentebb említett eloszlással paraméterezett modellek AFT modellek voltak [12].

Gazdasági modell és érzékenységvizsgálat

A statisztikai modellt követően a gazdasági modellben meghatároztuk a költségek és egészségnyereségek paramétereit (átlagát és szórását) és azt, hogy milyen eloszlásból szimuláljuk azokat, majd elvégeztük az érzékenységvizsgálatot (Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA). Ekkor az eloszlásbecslést felhasználva meghatározott alkalommal egyedi betegutakat hoztunk létre. Ennek eredményeként a mintánkban lévő minden beteg, minden stratégia szerint bejár egy betegutat. A tanulmányban egy 1 000 elemű szimulációt alkalmaztunk. A szimuláció fontos paramétere a korábban már említett betegségciklus meghatározása.

A tanulmányban vizsgált, kórházban kezelt betegkör heterogén a tekintetben, hogy mennyi idő alatt mennek végig a definiált betegúton, így nehézségekbe ütközik egy olyan időszak meghatározása, ami általánosítható minden beteg esetére. A betegek fele kevesebb mint 3 hónap, háromnegyede kevesebb, mint 9 hónap alatt járta végig a betegutat, átlagosan 5 hónap alatt. Amennyiben az időszakot túl röviden választjuk meg, úgy a modell alulbecsülheti az események számát, míg túl hosszú időszak esetén felülbecsülheti. A szimulációs időszakot éppen ezért egy fél éves ciklussal definiáltuk.

A költséghatékonysági elemzésekben gyakori az ún. diszkontráta alkalmazása, ami a közgazdaságtan „pozitív időpreferencia” fogalmához köthető. Az egyes beavatkozása-

sokhoz kapcsolódó költségek és egészségügyi eredmények különböző jelen- vagy jövőbeli időpontokban jelentkeznek. A jelenbeli hasznokat azonban többre értékeli a jövőbelinél, ezért a nemzetközi ajánlások alapján a költséghatékonysági elemzésekben egy éves szintű 3-3,5 százalékos diszkontráta alkalmazandó mind a hasznot, mind a költségek becslése során, amit a cikk tárgyát képező elemzésbe is beépítettünk [16].

Döntésemzés

A szimuláció során létrehozott betegutakból összehasonlítani kívánt forgatókönyveket képeztünk, amit döntésemzéssel értékeltünk ki [13, 14, 15]. A szenárióképzés logikája arra épült, hogy a betegkörben 20 százalékkal növeltük a védettséggel rendelkezők számát, ezzel párhuzamosan csökkentettük a védettséggel nem rendelkezők számát. Az így képzett szenáriókat az 1. táblázat tartalmazza.

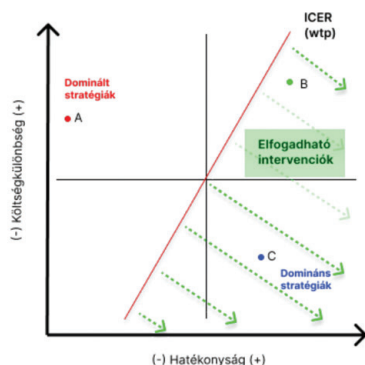
Szenáriók	Betegek száma (fő)	
	Védettek	Nem védettek
1. base-case szenárió	5000	5000
2. 20 százalékkal több védett	6000	4000
3. 40 százalékkal több védett	7000	3000
4. 60 százalékkal több védett	8000	2000
5. 80 százalékkal több védett	9000	1000
6. Teljes átoltottság	10000	0

1. táblázat

A költséghatékonysági elemzésben összehasonlított szenáriók (forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthcare Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletág)

A létrehozott szenáriók eseményszámaiból képezhető az egészségnyereség, amit az elemzésben elkerült eseményszámként határoztunk meg, amelyet a base-case szenárió, illetve az adott szenárió szerinti eseményszám különbségeként definiáltunk.

A döntésemzés első része egy leíró elemzés, amiben összegezzük a gazdasági modell három elemének eredményeit. A döntésemzés második része az eredmények összevetése a költséghatékonysági küszöbvel, amit az alábbi ábra vizualizál.



3. ábra

A költséghatékonysági sík (forrás: [17] alapján készítette a Healthcare Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

A költséghatékonysági síkon a szimulációs pontpárokat ábrázoljuk. Ezeket a pontokat más néven inkrementális költséghatékonysági aránynak (Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER) nevezzük, ami az egyik legfontosabb mutató a költséghatékonysági elemzésben. Az ICER megmutatja, hogy A terápia B terápiához képest mekkora egészségnyereség-többlettel jár és ez a növekmény mennyivel kerül többre.

Az ICER értékek mellett egy egyenes behúzásával ábrázoljuk a döntéshozó által meghatározott költséghatékonysági küszöböt is. A szimulációs pontpárokat összevetve a döntéshozó/finanszírozó fizetési hajlandóságával megállapítható, hogy melyik terápia kedvező költségvetési szempontból, azaz az adott forgatókönyv vonatkozásában számolt ICER értékek hol alacsonyabbak vagy egyeznek meg a döntéshozó fizetési hajlandóságával. „Nem dominált” az a stratégia, ami drágább, mint a referenciaterápia, de cserébe nagyobb hatékonyságot biztosít. Az egyenes alatt lévő pontok közül kiemelendő a C pont, amely a B ponthoz hasonlóan nagyobb hasznosságot biztosít, mint a referenciaterápia, de ezt kisebb költséggel biztosítja. Az ilyen pontot „domináns” stratégiának nevezzük. Az egyenes felett lévő pontokat a döntéshozó nem valósítja meg, mert azok nagyobb költséggel járnak, mint amennyi a fizetési korlátja. Ezen a területen kiemelendő az A stratégia, ami dominált, mert alacsonyabb hatékonyságot eredményez és költségesebb, mint a referenciaterápia.

Az ICER mellett további fontos mutató a nettó monetáris haszon (Net Monetary Benefit – NMB), ami a pénzben kifejezett várható hasznot reprezentálja.

A költséghatékonysági elemzésben az NMB-t az alábbiak szerint alkalmaztuk:

- Az egyes szenáriók és a referenciaterápia NMB értéke közötti különbséget véve megkapjuk a várható haszonnövekményt (Expected Incremental Benefit – EIB), ami arról tájékoztat, hogy egy szenárió választása során mekkora haszonnövekményt érhet el a döntéshozó pénzben kifejezve.
- Az NMB segítségével vizsgálhatjuk, hogy az egyes stratégiák a szimulációs minták hány százalékában költséghatékonyak, azaz a szenáriók a szimulációk hány százalékában nyújtanak maximális NMB. Ezt ábrázolja a költséghatékonyság elfogadási görbe (Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC).
- Frontier elemzés: a szimulációs minták átlagát tekintve melyik szenárió maximalizálja az NMB-t. Ezt ábrázolja a költséghatékonyság elfogadási határ (Cost-Effectiveness Acceptability Frontier – CEAF). A CEAF görbe fontos kiegészítése a CEAC görbének, mert ami a CEAC görbe alapján magas valószínűséggel mutatkozik költséghatékonynak, nem biztos, hogy a legmagasabb átlagos NMB-t fogja eredményezni.
- A becsült veszteség/elmaradt haszon (Expected Loss Curve – ELC), ami azt mutatja meg, hogy mekkora a döntéshozó vesztesége abban az esetben, ha egy adott

fizetési hajlandóság mellett egy szuboptimális (adott fizetési hajlandóság mellett nem költséghatékony) stratégiát választ.

Az utolsó lépés annak meghatározása, hogy a fentiek együttes értékelése alapján melyik stratégia tekinthető az optimális választásnak egy adott fizetési hajlandóság mellett. Az elemzést az R 4.1.2. verziójával hajtottuk végre. A költséghatékonsági elemzéshez a hesim (0.5.3) és dampack (1.0.1) csomag nyújtotta modellezési keretrendszert alkalmaztuk.

EREDMÉNYEK

A karok alapvető leíró elemzését a 2. táblázat mutatja. A betegkörben a védettséggel rendelkező betegek átlagéletkora néhány évvel magasabb, mint a védettséggel nem rendelkező betegek átlagéletkora. Emellett lényegesen magasabb a védettek körében a negyedik hullámban kórházba került betegek aránya (közel 50 százalékponttal), csakúgy, mint a középsúlyos és súlyos Charlson-komorbiditási index-szel rendelkező betegek aránya (körülbelül 10-10 százalékponttal).

Változók	Teljes populáció		Minta	
	Védettséggel rendelkezik (n=78 062)	nem Védettséggel rendelkezik (n=6367)	Védettséggel nem rendelkezik (n=5000)	Védettséggel rendelkezik (n=5000)
Kor (átlag (+/- szórás))	61.31 (16.46)	66.77 (15.95)	60.81 (16.60)	66.83 (15.91)
Nők aránya ((fő, (%))	39 224 (50.2)	3167 (49.7)	2442 (48.8)	2519 (50.4)
Negyedik hullám ((fő, (%))	19 951 (25.6)	4563 (71.7)	1263 (25.3)	3595 (71.9)
Charlson-komorbiditási index ((fő, (%))				
Enyhe	45 420 (58.2)	2597 (40.8)	2908 (58.2)	2058 (41.2)
Közepes	22 620 (29.0)	2383 (37.4)	1443 (28.9)	1876 (37.5)
Súlyos	10 022 (12.8)	1387 (21.8)	649 (13.0)	1066 (21.3)

2. táblázat

A karok összehasonlítása a teljes populációban és a mintában (forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthcare Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága).

A függelékben megtalálható ábra mutatja be az empirikus Kaplan-Meier görbe és az egyes eloszlásokkal paraméterezett modellekből számolt átmenetvalószínűségeket.

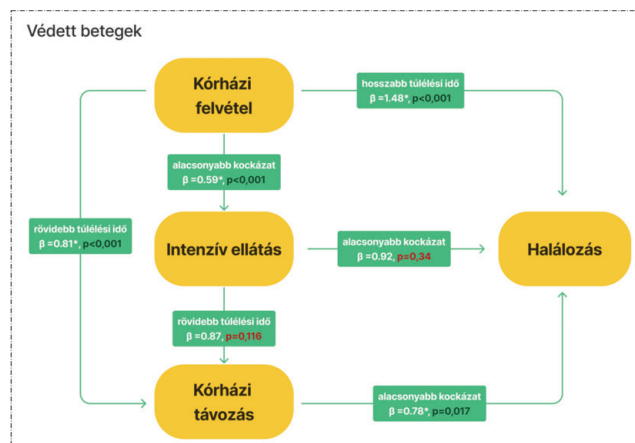
Átmenet	Választott eloszlás
1. Kórházi felvétel -> Intenzív ellátás	Gompertz
2. Kórházi felvétel -> Kórházi távozás	Log-logisztikus
3. Kórházi felvétel -> Halálozás	Log-logisztikus
4. Intenzív ellátás -> Kórházi távozás	Log-logisztikus
5. Intenzív ellátás -> Halálozás	Gompertz
6. Kórházi távozás -> Halálozás	Gompertz

3. táblázat

A modelledmények vizuális értékelése során választott eloszlások (forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthcare Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

A vizuális értékelés alapján az egyes átmenetekre a 3. táblázatban szereplő eloszlásokkal futtatott modelleket találtuk a leginkább illeszkedőnek. Abban az esetben, ha a vizuális értékelés alapján nem lehetett egyértelműen dönteni az eloszlásról, figyelembe vettük az AIC értéket is, amit a függelékben található táblázat foglal össze.

A kiválasztott eloszlásokkal becsült modellek eredményei alapján megállapítható, hogy a védettség a legtöbb átmenetben jobb kilátásokat jelent a kórházba került COVID-19 betegek számára, lásd a 4. ábrán). A védett betegek hamarabb hagyják el a kórházat, mint a védettséggel nem rendelkező betegek, alacsonyabb kockázattal kerülnek intenzív ellátásba, valamint hosszabb idő telik a kórházi felvételt követő halálozásig. Ha intenzív ellátásba kerül az adott beteg és védettséggel rendelkezik, akkor hamarabb távozik a kórházból, mint egy védettséggel nem rendelkező beteg. Az intenzív ellátásban bekövetkezett halálozásra szintén kisebb a védett betegek kockázata, csakúgy, mint a kórházi távozást követő halálozás esetén. A kar változó együttthatója a legtöbb átmenetben szignifikáns (kivéve: Intenzív ellátás -> Kórházi távozás és Intenzív ellátás -> Halálozás).



4. ábra

A modellek eredményei (Forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthcare Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

A modellek minden magyarázó változóra vonatkozó eredményeit a függelékben található 9. ábra mutatja be. Összegezve a nők és a fiatalabb betegek a legtöbb átmenetben kedvezőbb kilátásokkal rendelkeznek. A Charlson-komorbiditási index alapján középsúlyos és súlyos besorolású betegek nagyobb kockázattal kerülnek intenzív osztályra, továbbá hosszabb időbe telik míg a kórházi ellátást követően (legyen az alap kórházi ellátás vagy intenzív) távoznak a kórházból. A negyedik hullámban kórházba került betegek nagyobb kockázattal kerülnek intenzív ellátásba, valamint rosszabb a kilátásuk a mortalitásra vonatkozóan is.

4. táblázat a féléves szimulációs időszakra becsült eseményszámokat mutatja, amennyiben a védettség alakulása az eredeti állapot szerint alakul, azaz a betegek egyik fele

rendelkezik, másik fele nem rendelkezik védelemmel. Ez az ún. base-case scenárió, ehhez fogjuk viszonyítani a többi forgatókönyv szerint mutatkozó eseményszámokat és költségeket.

Állapot	Eseményszám (fő)	Költség (forint)
1. Intenzív ellátás	1265	1 448 451
2. Kórházi távozás	7753	465 355,4
3. Halálozás	2926	5 759,6

4. táblázat

A base-case scenárió eseményszámai és költségei (forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

Az 5. táblázat foglalja össze állapotonként az egyes scenáriók szerinti elkerült eseményszámokat és a költségeket. A táblázat ezen felül tartalmazza azt is, hogy a forgatókönyvek milyen státuszt vesznek fel a referenciaforgatókönyvhöz képest.

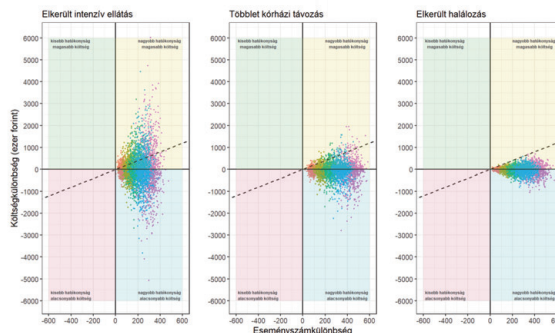
Scenárió	Eseményszám-különbség	Átlag-költség (ezer forint)	ICER (forint/elkerült eseményszám)	Státusz
INTENZÍV ELLÁTÁS				
1. base-case scenárió	0	1448,5	-	-
2. 20 százalékkal több védett	61	1454,6	100,8	Nem dominált
3. 40 százalékkal több védett	122	1461,6	113,8	Nem dominált
4. 60 százalékkal több védett	183	1469,6	130,6	Nem dominált
5. 80 százalékkal több védett	245	1478,5	145,8	Nem dominált
6. Teljes áttoltottság	305	1489,0	173,3	Nem dominált
KÓRHÁZI TÁVOZÁS				
1. base-case scenárió	0	465,4	-	-
2. 20 százalékkal több védett	88	455,2	-115,2	Dominált
3. 40 százalékkal több védett	172	445,2	-118,8	Dominált
4. 60 százalékkal több védett	258	435,4	-114,2	Dominált
5. 80 százalékkal több védett	346	426,0	-106,1	Dominált
6. Teljes áttoltottság	432	416,7	-109,5	Domináns
HALÁLOZÁS				
1. base-case scenárió	-	575,9	-	-
2. 20 százalékkal több védett	82	569,5	-77,9	Dominált
3. 40 százalékkal több védett	161	563,0	-82,6	Dominált
4. 60 százalékkal több védett	241	555,8	-89,4	Dominált
5. 80 százalékkal több védett	323	548,2	-92,6	Dominált
6. Teljes áttoltottság	402	540,3	-99,4	Domináns

5. táblázat

A scenáriók elkerült eseményszámai és költségei (forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

Az intenzív ellátás állapotában egyik stratégia sem dominált vagy domináns, mivel ahogy egyre több lesz a védett a populációban, annak egyre növekszik a költségvonzata, de többen kerülnek el az intenzív ellátást. A kórházi távozás és a halálozás esetén azt látjuk, hogy folyamatosan növekszik az egészségnyereség, ahogy egyre több a védelemmel rendelkező egyén, azonban ennek a költsége egyre csökken. Ez mutatkozik meg a csökkenő ICER-ben. A base-case scenárióhoz képest mindegyik stratégia jobb, de van egy legnagyobb hasznot, legalacsonyabb költséggel biztosító scenárió, ami dominánssá válik. Ez a scenárió mindkét esetben a teljes áttoltottság.

A költséghatékonysági síkon ábrázolt szimulációs párok elhelyezkedése alapján a teljes áttoltottság nyújtja minden állapot esetén a legnagyobb elkerült eseményszámot. Az ábrában látható egyenesek a költségvetési korlátot reprezentálják, amit k=2000 forint/elkerült eseményszámban határoztunk meg, lásd 5. ábra.



5. ábra

Költséghatékonysági sík állapotonként (forrás: a COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

A 6. táblázatból kiolvasható, hogy az 1000 mintában a költség- és eseményszámkülönbség pontpárok hány százaléka esik a költségvetési korlát egyenesé alá az egyes scenáriókban, azaz, hogy mekkora a költséghatékonyság valószínűsége a megadott fizetési hajlandóság mellett.

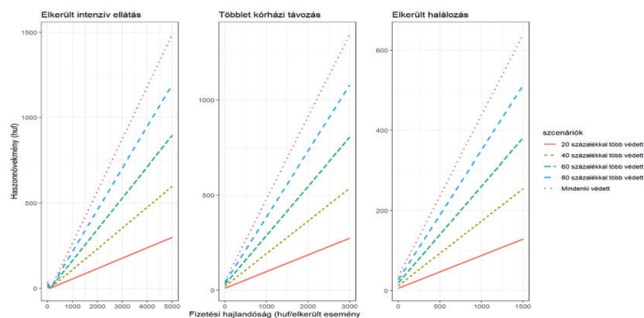
scenárió	Költséghatékonyság valószínűsége (%)		
	Intenzív ellátás	Kórházi távozás	Halálozás
20 százalékkal több védett	79,2	96,4	99,8
40 százalékkal több védett	78,3	96,2	99,9
60 százalékkal több védett	77,7	96,4	100,0
80 százalékkal több védett	76,6	96,5	100,0
Mindenki védett	75,7	96,6	99,9

6. táblázat

Az egyes scenáriók költséghatékonyságának valószínűsége (forrás: a COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

A védelemmel rendelkezők számának növekedésével a haszonnövekmény egyre nagyobb és a teljes áttoltottság esetén a legmagasabb minden átmenetben. Másrészt a fizetési hajlandóság növelésével növekszik az eredeti védelem szerinti felálláshoz képest az egyes scenáriók által nyújtott monetáris többlet, lásd 6. ábra.

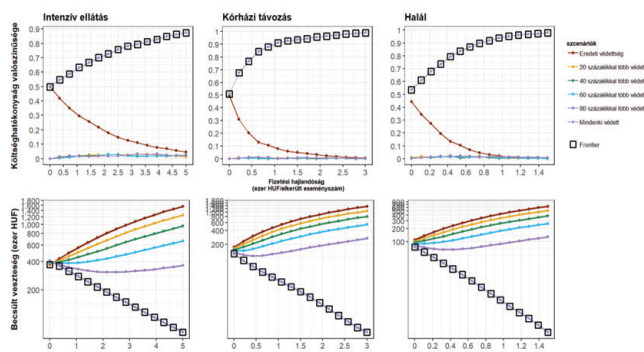
A 7. ábra alapján a költséghatékonyság valószínűsége minden egyes átmenetben és fizetési hajlandóság mellett a teljes áttoltottság esetén a legmagasabb (CEAC, felső ábra). Például az intenzív ellátás állapotában k=2.5 ezer forint fizetési hajlandóság mellett az 1000 elemű szimulációs minták 75 százalékában a teljes áttoltottság költséghatékonny. Fontos megjegyezni, hogy 25 százalékban viszont nem költséghatékonny, aminek később, a várható veszteség kiértékelésekor van jelentősége. Azt is láthatjuk, hogy a teljes áttoltottság végig a legmagasabb átlagos NMB-t nyújtó



6. ábra
A haszonnövekmény állapotonként (forrás: COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

szcenárió (CEAF, felső ábrán lévő négyzetek). Ha a döntéshozó a teljes átoltottságot választja $k=2,5$ ezer forint fizetési hajlandóság mellett, akkor azzal kell számolnia, hogy az esetek 25 százalékában ez a scenárió nem költséghatékony, így, ha rosszul dönt, akkor körülbelül 200 ezer forint várható vesztesége származhat (ELC, alsó ábra).

A várható veszteség a teljes átoltottság esetén a legalacsonyabb. Számításba véve tehát azt, hogy a teljes átoltottság a leginkább költséghatékony stratégia a szimulációk döntő hányadában és a szuboptimális döntéssel járó veszteség e stratégia esetén a legalacsonyabb, az optimális választás a teljes átoltottság a 18 év feletti lakosságban.



7. ábra
Az optimális választás állapotonként (forrás: a COVID-19 regiszter adatai alapján készítette a Healthware Kft. Kutatási és Adatelemzési üzletága)

DISZKUSSZIÓ

A cikkben bemutatott költséghatékonyági elemzés eredményei alapján 50 százalékos átoltottságról tovább növelve a védettek számát, csökkent az intenzív ellátásban kezelték és a halálozások száma, miközben többen távoztak a kórházból úgy, hogy nem jelentek meg az előbbi nemkívánatos események. Ezzel párhuzamosan a költséghatékonyág valószínűsége és a finanszírozó haszonnövekménye növekedést mutatott. Minél nagyobb az átoltottság, annál nagyobbak az elkerült eseményszámok és annál nagyobb a költséghatékonyág is, miközben a döntéssel járó várható veszteség csökken.

A cikkben bemutatott elemzés tudomásunk szerint az első Magyarországon, ami az oltás költséghatékonyágát vizsgálta. Elemzésünkben arra kerestük a választ, hogy a 18 év feletti lakosság körében a COVID-19 fertőzés elleni oltás vajon finanszírozói oldalról is olyan hatékonyan bizonyul-e, mint a klinikai vizsgálatok alapján. Az elemzésünk egy olyan időszakban vizsgálta a fenti kérdést, amikor az oltással megszerezhető védetség már széleskörben elérhetővé vált, így egy olyan helyzetet választottunk viszonyítás alapnak, ahol a populáció fele már védett.

Kutatásunk hasonló eredményre jutott, mint a korábban már említett elemzések [1, 2, 3, 4], amelyek rávilágítottak, hogy az oltás költséghatékony. Fontos különbség azonban, hogy ezek a kutatások az oltási program megkezdését tették meg kiinduló helyzetnek, amikor még az oltások szűkös rendelkezésre állása és az oltási kapacitások megfelelő allokációja jelentett kihívást. Elemzésünk eredménye, hogy az oltás nem csak az oltási program megkezdésekor költséghatékony, hanem viszonylag magas lefedettség mellett is megéri tovább oltani. Noha az eredményeink alapján a teljes átoltottság mutatkozott a leginkább költséghatékonynak, a költségvetési források végesek, ezért a lefedettség megválasztása továbbra is kulcsfontosságú. Már az említett kutatások is kimutatták, hogy a társadalom különböző csoportjaiban az oltás költséghatékonyága eltérő és ezért az oltandókat érdemes prioritizálni. Ez magasabb lefedettség mellett is szükséges lehet. Ennek vizsgálata nem képezte a jelenlegi kutatás célját, ami limitációnak tekinthető. A modell fontos jövőbeli fejlesztési területe a költséghatékonyági elemzés kiterjesztése a magas kockázatú csoportokra, mint például idősekre, súlyosabb komorbidity státusszal rendelkezőkre, egészségügyi dolgozókra.

A költséghatékonyági elemzés széleskörűen alkalmazott eszköz az egészségügyi döntéshozatalban. Sokféleképpen elvégezhető, azonban a leggyakrabban használt technikák között olyan módszerek is fellelhetők, amelyek már nem felelnek meg teljes mértékben a költséghatékonyági elemzésekkel szemben napjainkban támasztott követelményeknek. Elemzésünk erőssége is abban rejlik, hogy a felvetett kutatási kérdést a korszerű módszertani háttér és vizualizációs eszközök alkalmazásával több szempontból is megvizsgáltuk. A felhozott ellenérvek közé tartozik többek között az átláthatóság hiánya, a hibázási lehetőségek, a számítási korlátok. A számítási korlátok kompromisszumot követelnek a modellezésben, ugyanis csak kevésbé komplex, több megkötéssel élő modelleket lehet felállítani, ami csökkenti az eredmények megbízhatóságát és relevanciáját a döntéshozók számára. Az utóbbi években a költséghatékonyági elemzésekben használt gazdasági modellek területén elkezdődött és jelenleg is tartó módszertani fejlesztések szofisztikáltabb és realiztikusabb modelleket tesznek lehetővé, azonban a korábbi programok a szükséges számítási igényeknek nem tudnak megfelelni. Tanulmányunk egy új modellezési keretrendszert mutatott be az ilyen típusú elemzések elvégzésére, ami rugalmasabb és komplexebb modellezést tesz lehetővé.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

[1] Marcellusi A, Fabiano G, Sciattella P, et al.: The impact of Covid-19 vaccination on the Italian health-care system: a scenario analysis. *Clinical Drug Investigation*, 2022, 42(3), 237-242.

[2] Orlewska K, Wierzba W, Śliwczynski A: Cost-effectiveness analysis of COVID-19 vaccination in Poland. *Archives of Medical Science: AMS*, 2022, 18(4), 1021.

[3] Orangi S, Ojal J, Brand SP et al.: Epidemiological impact and cost-effectiveness analysis of COVID-19 vaccination in Kenya. *BMJ Global Health*, 2022, 7(8), e009430.

[4] Utami AM, Rendrayani F, Khoiry QA et al.: Cost-Effectiveness Analysis of COVID-19 Vaccination in Low-and Middle-Income Countries. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2022, 2067-2076.

[5] Incerti D, Thom H, Baio G, Jansen J: R you still using excel? The advantages of modern software tools for health technology assessment. *Value in Health*, 2019, 22(5), 575-579.

[6] Baio G: Bayesian methods in health economics. Boca Raton: 2013, CRC Press.

[7] Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF: Cost-effectiveness analysis in R using a multi-state modeling survival analysis framework: a tutorial. *Medical Decision Making*, 2017, 37(4), 340-352.

[8] de Wreede LC, Fiocco M, Putter H: mstate: an R package for the analysis of competing risks and multi-state models. *Journal of Statistical Software*, 2011, 38, 1-30.

[9] Meira-Machado L, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK: Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Statistical Methods in Medical Research*, 2009, 18(2), 195-222.

[10] Therneau T, Crowson C, Atkinson E: Multi-state models and competing risks. CRAN-R 2020 <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/compete.pdf>.

[11] Akaike H: A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974, 19(6), 716-723.

[12] Wei LJ: The accelerated failure time model: a useful alternative to the Cox regression model in survival analysis. *Statistics in Medicine*, 1992, 11(14 15), 1871-1879.

[13] Incerti D, Jansen JP: Hesim: health economic simulation modelling and decision analysis. arXiv preprint arXiv: 2102.09437. 2021

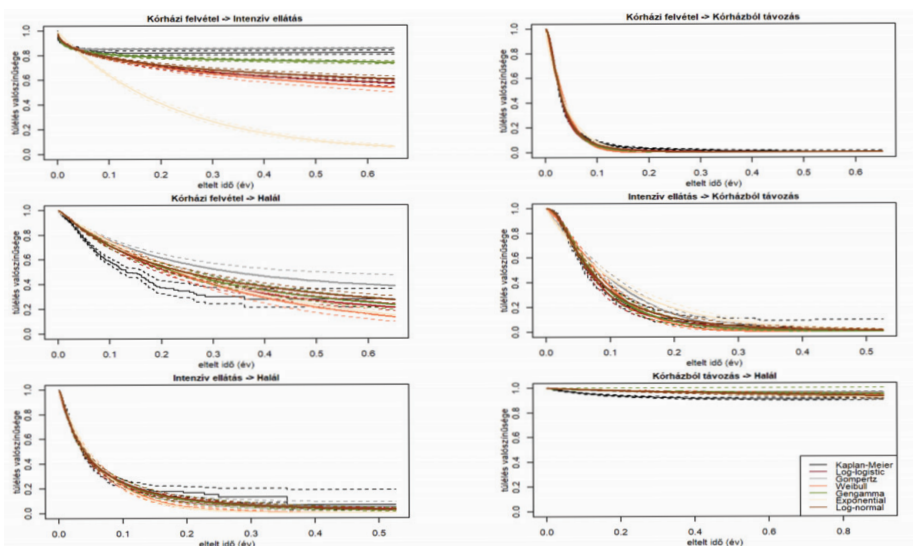
[14] Sun X, Faunce T: Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *The European Journal of Health Economics*. 2008, 9(4), 313-323.

[15] Alarid-Escudero F, Enns EA, Kuntz KM et al.: "Time traveling is just too dangerous" but some methods are worth revisiting: the advantages of expected loss curves over cost-effectiveness acceptability curves and frontier. *Value in Health*, 2019, 22(5), 611-618.

[16] Severens JL, Milne RJ: Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. *Value in Health*, 2004, 7(4), 397-401.

[17] Briggs A, Tambour M: The design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies for the evaluation of health care interventions. *Drug Information Journal: DIJ/Drug Information Association*, 2001, 35, 1455-1468.

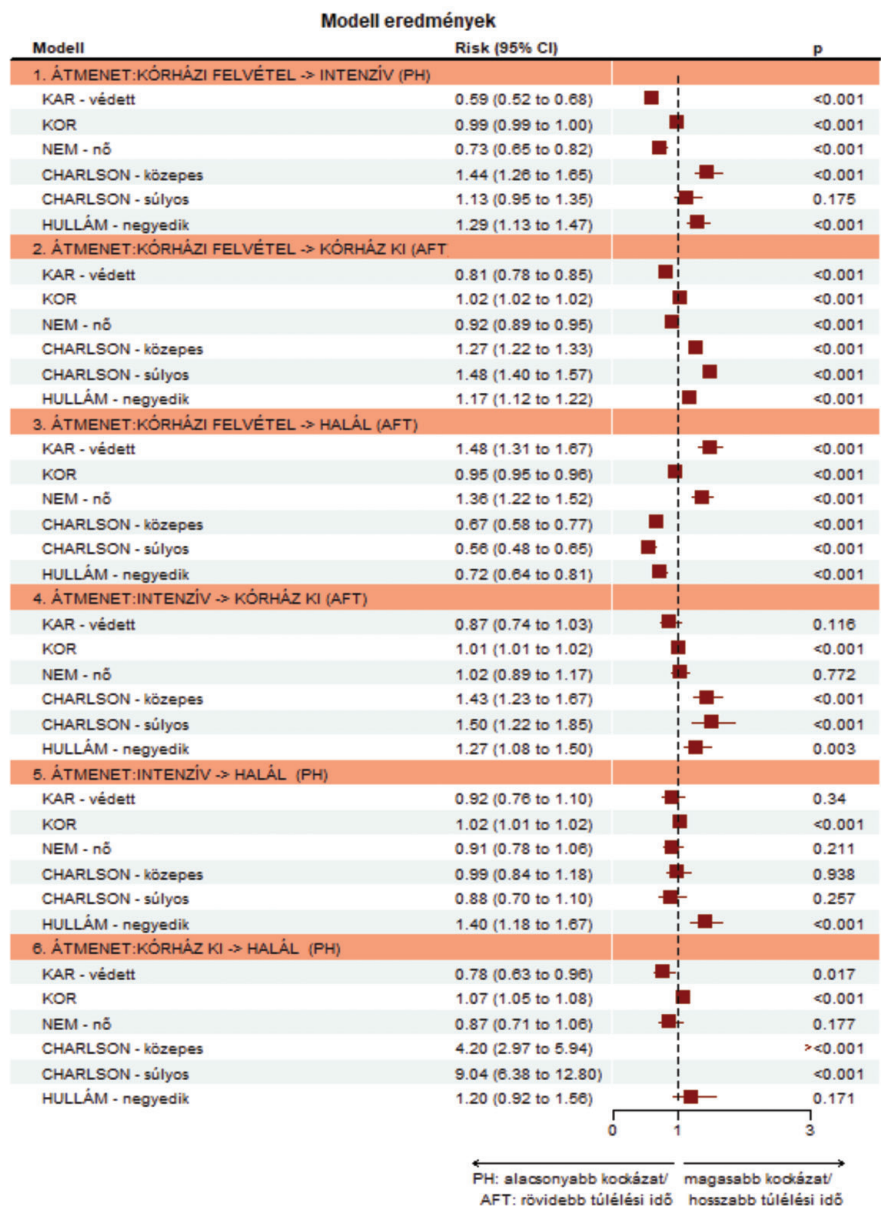
FÜGGELÉK



8. ábra
Az átmenetvalószínűségek alakulása
(forrás: saját szerkesztés)

Eloszlás	AIC					
	1. átmenet	2. átmenet	3. átmenet	4. átmenet	5. átmenet	6. átmenet
Log-logisztikus	-2444.3	-34176.4	-2332.8	-1295.3	-2641.9	1660.6
Gompertz	-2566.1	-32161.7	-2266.6	-1121.6	-2619.2	1573.6
Weibull	-2403.9	-32757.5	-2239.5	-1216.6	-2573.9	1665.2
Általánosított gamma	-3803.9	-33918.1	-2339.6	-1276.1	-2641.8	1681.2
Exponenciális	-1305.4	-32155.4	-2240.8	-1113.5	-2569.7	1836.4
Log-normális	-2593.9	-33875.5	-2330.0	-1266.9	-2643.6	1671.4

7. táblázat
A modellek AIC értékeinek alakulása (forrás: saját szerkesztés)



9. ábra
Modelleredmények (forrás: saját szerkesztés)

Kutatási eredmények blokklánccal támogatott követése a forrásbevonás elősegítésével

Tóth László¹, Tóth Gergely², Gacsal Károly², Dr. Bacskai Miklós¹

¹ Healthware Tanácsadó Kft. ² Routologic Kft.,

Az e-Xpert platform nem csak egy kutatás asszisztált végrehajtásához járul hozzá, de innovatív megoldásokat kínál a keletkezett szellemi tulajdon (IP) blokklánccal alapú nyilvántartáshoz, a vagyoni értékelést biztosító pontozási eljárásokhoz, támogatva a forrásbevonási műveleteket, amelyhez a svájci BiocapX biotechnológiai és tőkepiaci csoport befektetési platformjának pilot illesztése is megtörtént. A technológiai összefoglalóban röviden bemutatásra kerül az e-Xpert eredménytermék követő IP Tracker modulja, az eredmények hasznossági és vagyoni értékelését támogató döntéskohéziós eljárások, valamint a minősített döntések dokumentációját kezelő blokklánccal és NFT alapú megoldások. Az e-Xpert kutatási keretrendszer továbbfejlesztésével a jövőben kialakítandó támogató üzleti funkciókra a BiocapX platform bemutatásán keresztül mutatunk be egy mintapéldát.

The e-Xpert platform not only contributes to the supported implementation of a research project, but also offers innovative approaches for blockchain-based registration of established intellectual property (IP), asset valuation scoring procedures, support for resource acquisition operations, in which the investment platform of the Swiss biotech and capital markets group BiocapX has been integrated on a pilot basis. In this technology overview, we briefly present the IP Tracker module of the e-Xpert results monitoring solution, the decision cohesion procedures supporting the utility and asset valuation of results, and the blockchain and NFT-based tools for managing the documentation of validated decisions. Through the demonstration of the BiocapX platform, we illustrate a possible business functional example of the e-Xpert research framework to be developed in the future.

AZ E-XPERT ÉS IP TRACKER KAPCSOLATA

Az IP Tracker (Intellectual Property Tracker Network) egy keretmodul az e-Xpert platformon belül, amelynek célja monitorozni a kutatások hatékonyságát, megkönnyíteni az egyes eredménytermékekhez kapcsolódó munkafolyamatokat, szerzői és vagyoni jogok, az ehhez kapcsolódó finanszírozási tételek és döntések átláthatóságát, ezáltal ösztönözve további potenciális tőkeforrások bevonását. A szellemi termékek követése integrált része az e-Xpert rendszernek, kiterjedt kapcsolatban áll a többi üzleti modullal, ami lehetővé teszi a kutatók számára, hogy könnyebben nyomon követhessék az időben elhúzódó, projekt szinten paralel és szerteágazó kutatási lépések mellett születő

eredményeik nyilvántartását, időszakos kiegészítését, iteratív újraértékelését, azok lehetséges továbbfejlesztésére vonatkozó terveket és elérhető forrásokat, amelyeket a vizsgálataikhoz és elemzéseikhez felhasználhatnak.

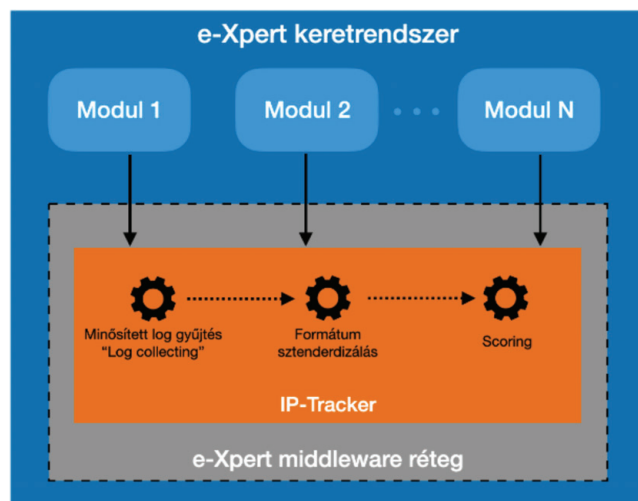
Az IP Tracker mellett az e-Xpert számos tervező, elemző, értékelő, modellező modul és platform szinten integrált fejlesztői eszközöket kínál a kutatók számára, mint a R Studio, R Shiny, Oracle BI, Oracle Apex, Python és egyéb low-code, no-code tudáskomponensek, amelyek segítségével a kutatók gyorsabban és hatékonyabban tudnak egy-egy témakör mentén dolgozni, s a születő klinikai eredmények és evidenciák megosztásával, hálózatos együttműködések kialakításával hatékonyabban kutatni napjaink egészségügyi és népegészségügyi problémáit. A platform interfészein keresztül európai szinten is egyedülálló, országos egészségügyi "valós világ adatokhoz" nyújthat személyre szabható, biztonságos és skálázható hozzáférést, ami tovább növeli az e-Xpert felhasználási értékét a kutatók számára. A megfelelő transzformációkkal előkészített forrásadatbázisok folyamatos elemzése és értékelése nagyban hozzájárulhat egy-egy betegség és egészségügyi probléma átfogó feltérképezéséhez az adatok tisztításával, a kulcsindikátorok és kiemelt vizsgálati esetek rendszerezésével, a megosztható összefüggések és több nézőponti értékelések eredményeinek bemutatásával.

AZ IP TRACKER KONCEPCIÓJA

Az IP Tracker általános koncepciója az, hogy gyűjtse össze az e-Xpert platform alatt verzió szinten rögzített és visszakereshető összes felhasználói interakciót, kiemelten, ha azok egy-egy kutatási eredmény létrejöttéhez, hasznossági elemzéséhez vagy a projekt tagok erről szóló vélemény nyilvánításához és minősítő értékeléséhez kapcsolódnak. Ezáltal, bármilyen változás nyomon követhető egy kutatásban, és a modul segítségével előkészíthető az annak megítéléséhez szükséges döntési folyamat az érintett felhasználók, projekt események és információk összerendezésével. Mindez segíti a kutatások állapotának nyomon követését és azt is, hogy a kutatásban résztvevők pontos képet kapjanak arról, hogy ki, mikor és milyen hozzájárulást tett az adott munkához.

A logger egy olyan része az IP Tracker rendszernek, amely a felhasználók által elvégzett tevékenységeket rögzíti a kutatási folyamatban. Ez lehet például egy elemzési termékkel támogatott új kutatási ötlet, új módszertan, megközelítés és megoldás, annak végrehajtása, vagy akár már meglévő kutatási eredmények hasznosságának újraértékelése. A rögzített információk hitelesített logba íród-

nak, amely segítségével bizonyítható erővel bíró nyilván-
tartás építhető fel. Természetesen a logger feladata a
munkamegosztás és munkavégzés követése is, ki végezte
el melyik feladatot, monitorozva a munka előrehaladását
és megosztását a csoport tagjai között, lásd az 1. ábrán. A
csoport által hitelesített logok szolgálják a bemenetet a
döntéselőkészítő és döntéskohéziós szavazások során,
amikor a projekt értékelése időszakosan vagy az egy-
másra épülő kimutatások segítségével több lépésben
megtörténik.



1. ábra
Az e-Xpert IP Tracker logger funkciójának lényegi elemei (forrás:
saját szerkesztés)

Az IP Tracker fontos része a döntéstámogatás is, amely
segít a felhasználóknak abban, hogy meghozzák a legjobb
döntéseket a kutatásaikra. A modul olyan algorit-
musokat használ, amelyek segítenek megállapítani a
kutatások értékét és relevanciáját, valamint a hozzájárul-
ások mértékét. A minősített döntésekkel elismert ered-
ménytermékek szerzői és vagyoni jogai különállóan is
kezelhetők. A nevesített eredmények blokklánc technoló-
gia segítségével hitelesítve tárolhatók, hozzájuk a vagyoni
értéket is kifejező IP pontok rendelhetők. Az IP pontok
olyan digitális eszközként működnek, amelyekkel a kuta-
tási eredmények becsült értéke és a hozzájárulások mér-
téke is rögzíthető.

Az IP pontok használatával egy folyó kutatás erre
vonatkozó információi transzparenssé és ellenőrizhetően
rögzíthetők, ami segít egy elhúzódó projekt fenntartásá-
ban, iteratív bővítésében, ciklikus értékeléseiben a szüksé-
ges adatok hitelességének és átláthatóságának biztosítá-
sával. A szellemi termékekhez rendelt IP pont egyfajta vir-
tuális valutának felel meg, amelyeket a felhasználók a
kutatásaikban nyújtott hozzájárulásukért kapnak, ame-
lyeket egymás között és külső befektetők számára értéke-
síthetnek, sőt közös döntések mentén a projekt érdekében
likvid vagy tőke jellegű forrásbevonásra is felhasználhat-
nak.

INTERAKTÍV DÖNTÉSTÁMOGATÁS

A döntéstámogató modul egy olyan része az IP Tracker
rendszernek, amely segít a kutatási csoportnak a külön-
böző ötletek, elképzelések és javaslatok összehasonlításá-
ban és a legjobb döntések meghozatalában. Ennek része
egy kutatási projekt során keletkező fő- és járulékos ered-
mények, elemzések és termékek hasznosságának megíté-
lése is, ami sokszor egy következő projekt vagy projektlé-
pés előtt történik. A döntéstámogató modul többféle mód-
szertan és eszköztár segítségével segíti a csoportot a dön-
tések meghozatalában, a fontosságra és hasznosságra
vonatkozó jövőkutatások vagy záróértékelések döntésko-
héziós szavazásai során.

A Delphi típusú felmérésnél kérdések küldhetők ki a
projekt tagoknak és szakértőknek, akik válaszaikat ano-
nim módon adhatják le, elkerülve a közvetlen nyomásokat
és a csoportnyomás hatását. A szavazásokat újra és újra
megismétlik, míg el nem éri az egyetértést. A Delphi sza-
vazást általában a döntések előkészítésénél használjuk, és
többesintű szavazás eljárásával kombináljuk. Az MCDM
(Multi Criteria Decision Making) módszer segítségével az
előkészítést követően már fókuszba helyezett kritériumok
alapján megítélt döntések hozhatók meg, amikor a dön-
tészhozók mérlegelendő kérdéshez kapcsolódóan rele-
vánsnak ítélt lehetőségek közül kell válasszanak. Ezáltal
kvalitatív és kvantitatív kutatási eszközök kombinációja
történik meg, hogy egy kérdés, probléma megválaszolásá-
hoz – ami pl. egy eredménytermék hasznosságához
kapcsolódik – a fontosnak ítélt összefüggések figyelem-
bevételével konkrét, számszaki értékelést hozhassunk
létre.

A MCDM egy olyan tervezési eszköz, amely több szem-
pontból elemzi és értékeli a lehetséges döntéseket, hogy
megtalálja a legjobb megoldást. A MCDM rendszer általá-
ban több objektív kritériumot és hozzájuk rendelt súlyszá-
mot használ, hogy számítógépes algoritmussal meghatá-
rozza a legjobb döntést, de egy projekt belső értékelése
kapcsán a tagok önálló nézőpontokat és preferenciákat is
rendelhetnek egy döntéshez. Mindez több lépcsőben is
megvalósulhat, a tagok akár eltérő befolyási mérték mel-
lett dönthetnek a napirendről, az értékelés lényegi elemeiről,
azok súlyáról, a döntést hozók, tagok és külső szakértők
személyéről. A döntésre kijelöltek az előírt preferenciák és
nézőpontok mentén dolgozzák ki azokat a kritériumokat,
amik a döntéshez szükséges részletek feltárásában fel-
használásra kerülnek. Meghatározzák adott nézőpont
vonatkozásában hozzáértésük mértékét, a felhasználandó
kritériumok fontossági sorrendjét, a kritériumokat meg-
testesítő eldöntendő kérdéseket. Mindezek segítségével
egy problémakörre javasolt megoldás hasznosságának
mértéke az objektív és szubjektív tényezők előre megha-
tározott listái alapján megítélhető, az értékelés a szabályok
alapján megismételhető, ami által egy értékítélet specifi-
kussága és érzékenysége, pontossága és általánosítható-
sága is felmérhető.

Az IP Trackerben a Delphi és MCDM eszköztár támogatja a felhasználókat, hogy az innovációs környezet adta újdonságból fakadó bizonytalanság ellenére – lehetőség szerint objektív módon – döntsenek a kutatási témák és az egyéb kérdések kapcsán. Emellett ezek a módszerek lehetővé teszik a rendszerben résztvevők számára, hogy a saját véleményüket és preferenciáikat tartósan fenntartsák és megosszák, így hozzájárulva a döntések folyamatos és ciklikus meghozatalához.

Az IP Tracker modulok integrálása a rendszerbe lehetővé teszi, hogy az adatok és információk egy munkakörnyezetben gyűljenek össze, így egyszerűbbé téve a döntéshozatalt és annak nyomon követését. A döntéstámogató modul segít a kutatócsoportnak a legjobb döntéseket hozni az ötletek és elképzelések közül, összetett riportokat társtíva az űrlapos felmérésekhez, akár modellezési eredmények mentén összehasonlítva az alternatívákat. A döntéskohéziós szavazásban a logger által rögzített tevékenységek több szintű betekintést adhatnak az elvégzett munkáról, az adatbeviteltől az alkalmazott módszerekig és eredményekig. A csoport tagjai megtekinthetik az adatokat, rész- és végleges eredményeket a rendszerben, követhetik azok változását, s akár időszakonként szavazhatnak is arról, hogy melyeket tartják a legértékesebbeknek. A döntések eredményeit az elvégzett munka értékét és a közreműködők személyét az IP pontok segítségével követhetjük. Az IP pontok általában a kutatók projekt hozzájárulásainak mértékével arányosak, de a modulban lehetőség van a pontokat mások számára is kiosztani, ami lehetőséget ad több platformon belüli és kívüli kutatási projekt egyesítésére adott cél mentén. A célhoz kötött felhasználás érdekében a kutatók által bevitt adatok és információk, illetve a tagok pénzügyi hozzájárulásai alapján egy projekt kezdő és záró IP pontjai, valamint annak megosztása dinamikusan alakítható és követhető.

A TULAJDONI ÉS SZELLEMI JOGOK ÉRTÉKET KIFEJEZŐ TOKENEK NYILVÁNTARTÁSI MEGOLDÁSAI

A különböző döntések és azok körülményeinek rögzítése kiemelt jelentőséggel bír egy több szereplős projekt végrehajtása során. A kutatási konzorcium döntéseinek, a

tagok közötti tranzakciók és kapcsolódó dokumentumok rögzítésének és követésének két alapvető kihívása van:

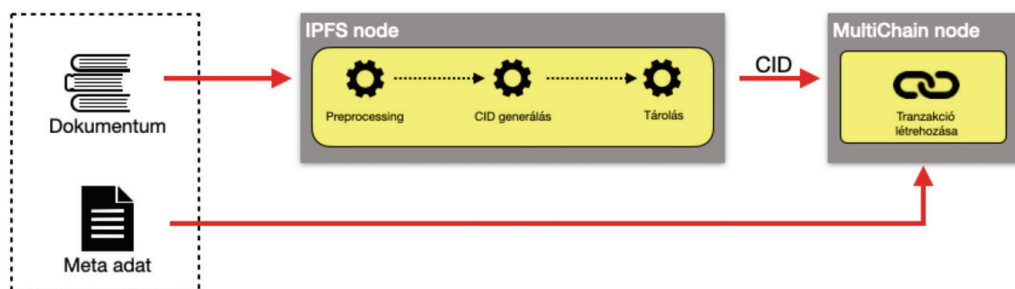
- a projekt előrehaladtával maguk az eredménytermékek és a hozzájuk fűződő szerzői jogok, a jogokat birtokló felhasználók részesedése folyamatosan változhatnak, amelyeket prudens módon kell követni, illetve
- az eredményekhez kapcsolódó, valamint a részesedestranszfereket alátámasztó dokumentumok és digitális tartalmak igen nagy számságúak és méretűek lehetnek.

A prudens tárolás követelményeinek teljesítéséhez a blokklánc technológiát hívtuk segítségül, példaként a MultiChain eszköz használatával [1]. A blokklánc egy digitális adattároló technológia, ami lehetővé teszi, hogy az érintettek bármilyen adatot, információt vagy eseményt biztonságosan, hitelesítve és ellenőrizhetően rögzítsenek és megosszanak. A blokklánc egy olyan adatbázis, amiben a rögzített információkat nem lehet hamisítani vagy módosítani, mert az összes adatot ellenőrzik és hitelesítik a rendszerben részt vevő számítógépek. A blokklánc egy decentralizált rendszer, ami azt jelenti, hogy nincs egyetlen központi szerver vagy irányító központ, hanem a rendszerben részt vevő számítógépek együtt működtetik a blokkláncot. A blokklánc technológia számos területen használható, például a digitális pénzügyi tranzakciókban, a szerzői jogok védelmében, a hitelesített nyilvántartásokban vagy az ügyviteli folyamatokban.

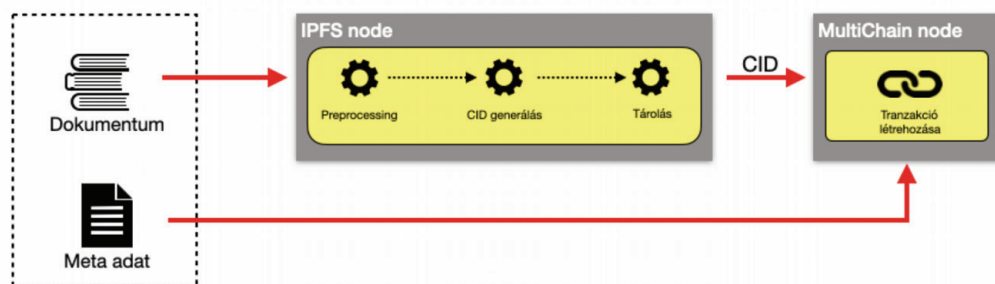
A nagy mennyiségű adat és dokumentum tárolásához több megoldás is szóba jöhet, a lényeg, hogy az adott adattároló rendszer képes legyen egy adott dokumentumból és a hozzá tartozó meta-adatokból egy olyan digitális lenyomat (pl. hash) készítésére, amely egyedi a dokumentum a meta-adatok adott állapotára nézve. Ez azért kell, mert a blokkláncon a teljes adatmennyiség helyett csak ezt a digitális lenyomatot tároljuk el. A dokumentumok tárolására például az ún. IPFS infrastruktúrát használhatjuk [2].

Egy dokumentum tárolásának lépései az alábbiak, lásd 2. ábra:

- A tárolandó dokumentum és a hozzá tartozó meta-adatok (szerző, cím, verzió, stb.) beviteli szempontból egy egységet képeznek.



2. ábra
Egy dokumentum tárolása IPFS módszerrel (forrás: saját szerkesztés)



3. ábra
Egy IPFS tárolt dokumentum visszakeresése (forrás: saját szerkesztés)

- Mivel a dokumentum mérete igen nagy is lehet, ezért magát a dokumentumot egy IPFS node-ra töltjük fel.
- Az IPFS ezt követően feldolgozza a dokumentumot:
 - „preprocessálja” (kisebb egységekre darabolja, kriptográfiai módszerekkel hasheli),
 - egyedi ún. CID-et (Content Identifier) generál hozzá,
 - ténylegesen tárolja.
- Az IPFS-ben előálló CID ezután átadásra kerül a MultiChain node-nak, ahol hozzárendeljük a kapcsolódó meta-adatokhoz és e két információval létrehozunk egy új blokklánc tranzakciót (tovább fűzzük a láncot).

Egy dokumentum visszakeresésének lépései az alábbiak, lásd 3. ábra:

- Egy dokumentum visszakeresésére a hozzá tartozó metaadatok (egy részének) ismeretében van lehetőség. A MultiChain API-ja biztosítja azokat a kereső algoritmusokat, melyekkel hatékonyan lehet keresni a blokklánc tranzakciói között.
- Amennyiben a metaadatok alapján indított keresés eredményes, akkor az adott blokklánc tranzakcióhoz letárolt CID ismeretében fellelhető az IPFS-ben az adott CID-hez tartozó tényleges tartalom is.
- Az IPFS-ben ilyen módon azonosított dokumentum letölthetővé válik.

A kutatási dokumentumokban rögzített IP pontok vagyonezelésére több megoldás létezik, ami külső félnek történő kijárlás esetén módot biztosít a kutatásokba történő forrás- és tőkebevonásra. Az NFT, azaz Non-Fungible Token olyan digitális aktívum, ami egyedi, különleges, nem cserélhető értékkel bíró tárgyakat vagy szolgáltatásokat képvisel, megfeleltetve ezáltal a kutatási projektben létrejövő szellemi tulajdon logikájának is. [3]

Az NFT-ben lehet bármilyen digitális tartalom, például képek, videók, zenék, szoftverek, játékok, oktatóanyagok, dokumentumok vagy bármi más, ami digitális formában létezik. Lehetnek önálló, egyedi tárgyak, de lehetnek csak más, meglévő digitális tárgyak bizonyítékai is, ezáltal biztosítva egy hosszabb időszak egymással összefüggésbe hozható kutatási eredményeinek egybeszámítását. Az NFT-k általában a blokklánc technológián alapulnak, ami lehetővé teszi a nem cserélhetőségük és egyediségük bizonyítását, valamint a tulajdonjog és a származás nyomon-

követését, akár a szabadalmi védelemben nem részesülő szellemi tulajdonjogok nyilvántartására is.

Így az NFT-k kiváló eszközök lehetnek a változatos kiterjedésű szellemi tulajdonjogok, akár csak az ötlet és know-how szintű szellemi termékek személyhez köthető bizonyítására is. Ez az IP pontok esetében is hasonló módon működik, az IP pontok kutatási hozzájárulásokat jelölnek meg, a pénzügyi és szerzői részvétel alapján megjelölt mértékben. Ha valaki ötleteivel, korábbi eredményeivel, elvégzett munkájával, befektetéseivel hozzájárul egy kutatáshoz, azért cserébe IP pontot kaphat, ami azt a tulajdont és szellemi jogot bizonyítja, hogy ő részt nyert a kutatásban létrejött szellemi termék hasznosításából. Az IP pontok NFT-ként vannak kibocsátva, ami lehetővé teszi, hogy az IP pontok tulajdonjogát egyedi módon rögzítsük a blokkláncban, és a hozzájárulásokat transzparenzen nyomon kövessük.

Az e-Xpert keretrendszerben az egyes felhasználók által szerzett ún. IP-pontokat mint blokkláncban tárolt adatstruktúrákat (tokeneket) születésük pillanatában felhasználókhoz rendeljük. Ez a MultiChain platformon a felhasználói „pénztárcák”, azaz ún. wallet-ek segítségével valósul meg. A MultiChain platform saját wallet menedzser funkcionálisával rendelkezik, és lehetőséget biztosít arra, hogy létrehozunk tetszőleges számú ún. „wallet address”, amelyek egy adott felhasználó személyes wallet-jeként funkcionálhatnak, azaz egy wallet address-ről indíthatunk és fogadhatunk tranzakciókat. A megszerzett IP pontokat a kutatók az e-Xpert platformtól függetlenül, önállóan kezelhetik, például akár saját Metamask wallet-jükbe is áthelyezhetik, ami egy olyan digitális tárca, amely lehetővé teszi a kriptográfiai eszközök tárolását és használatát. [4] Így az IP pontok teljes mértékben az ő tulajdonukat képezik, és ők dönthetnek arról, hogyan használják azokat a kutatási és egyéb tevékenységeik során. Az IP pontok használatával a kutatók közvetlenül részesülhetnek a kutatási tevékenységekben való részvételükért, ami ösztönzi őket a saját és további kutatásokban való aktív közreműködésre.

Jelenleg a különböző blokklánc platformokon nyilvántartott NFT-k nem automatikusan átjárhatóak a platformok között. Az e-Xpert saját, MultiChain-alapú blokkláncán nyilvántartott IP pont alapú NFT-eket az Ethereum blokklánc platformjára „átteni” és ezáltal az NFT-k Ethereum-

alapú kereskedettségét megteremteni, egy ún. blockchain-bridge thirdparty alkalmazással lehet. Egy ilyen blockchain híd az ún. mint-and-burn protokoll szerint működik. Ez első lépésben átcsomagolja az eredeti NFT-t és ezt a becsomagolt NFT-t bocsátja ki új NFT-ként a cél blokkláncon, majd a forrás blokkláncon megsemmisíti az eredeti NFT-t, ezzel biztosítva, hogy a tokenből globálisan csak egy példány létezhessen. [5] A leggyakoribb blokkláncon technológiák közötti átjárások érdekében zajló fejlesztések felgyorsulása várható a jövőben, és elképzelhető, hogy a közeljövőben az NFT tokenek különböző blokkláncon közötti transzferálása sokat egyszerűsödik majd. Nem csak a jelenlegi crypto és NFT tőzsdék továbbfejlődése várható a jövőben, de egyre nagyobb igény mutatkozik a specializált fizető és érték token eszközök célirányos felhasználását támogató technikai megoldásokra is, mint ahogy azt az e-Xpert kutatási platformmal pilot szinten társított BiocapX befektetői és finanszírozói platform példája is mutatja.

BIOCAPX: BEFEKTETŐI PLATFORM A KUTATÁSOK ÉS KLINIKAI VIZSGÁLATOK FORRÁSBEVONÁSÁHOZ

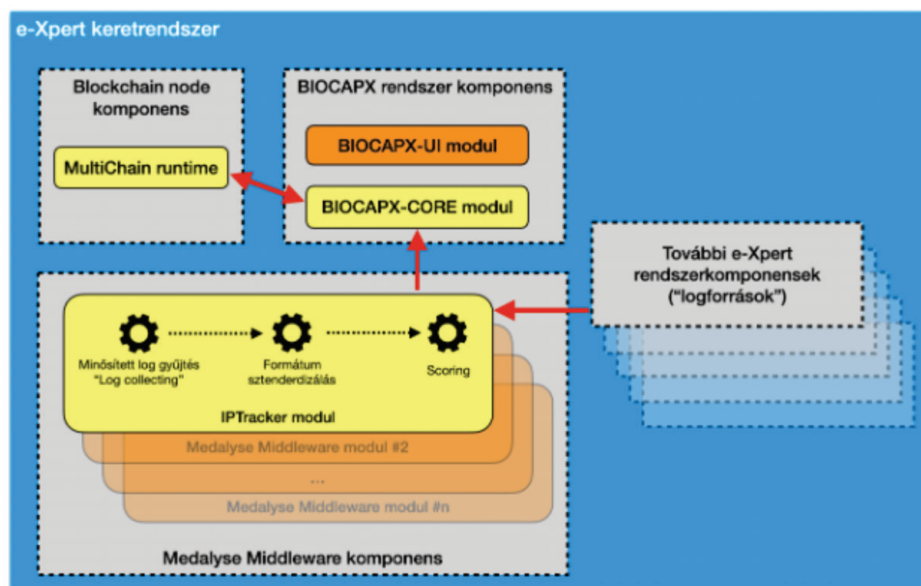
A BiocapX egy tőkepiaci műveletekre optimalizált befektetési platform, ami lehetővé teszi egyes biotechnológiai termékek fejlesztésében való részvételt az egészségipari befektetők számára. Az e-Xpert és BiocapX keretfunkcióinak társításával egy olyan technikai együttműködés jött létre, ami megteremtette a lehetőségét, hogy az e-Xpertben kezelt és IP követett kutatási projektek során felhalmozott IP pontok beszámításra, apportálásra kerülhessenek a BiocapX rendszerben indított projektek önrészeiben, lásd 4. ábra. Tulajdonképpen egy e-Xpert projekt során keletkezett kutatási eredmény által megalapozott klinikai vizsgálat BiocapX rendszerben való indításakor mód van a korábbi projektrészek IP pontjainak felhasználására a projekt összértékének és tervezett termék tulajdonjogainak meghatározásánál a projekttagok által elfogadott átváltási, beszámítási áron. Ez a fejlesztendő termék piaci értékét emeli a projekt tényleges finanszírozását biztosító befektetési jegyek kibocsátása mellett.

Az e-Xpert önmagában is támogatja egy projekt eredménytermékeihez tartozó NFT-k meghatározásakor a tulajdonosok közötti IP pont cserét pénzügyi alapon, de nem bír letét- és tőkealap kezelési funkciókkal. Egyes professzionális kockázati tőke társaságok, befektetési alapok biztosította elszámolási háttérrel azonban mód nyílik ezen funkciók intézményi szintű társítására is. Mindez lehetővé teszi, hogy az IP pontok kereskedése ne csak az e-Xpert rendszeren belüli K+F projektek finanszírozását jelentse, azon túl, hogy az e-Xpert NFT tokenek kereskedése elvileg bármelyik NFT tőzsdén megoldható, s az így megszerzett pénzeszköz akár kutatásokra is fordítható. A folyamat azonban megfelelő technológiai szakértelemet, több áttétet és transzformációt igényel az eltérő blokkláncon technológiák között a korábbiakban kifejtett módon.

Az e-Xpert projektek és az BiocapX rendszer integrálása azt is lehetővé teszi, hogy a BiocapX rendszeren keresztül gyűjtött források az e-Xpert platform alatt zajló kutatásokra fordítódjanak, ami által az alapkezelő által monitorozott projektben újabb IP pontok születnek, hozzásegítve az alap és projekt auditorait is egy projekt sikerességének követéséhez és objektív megítéléséhez. Ez azt is jelenti, hogy az IP pontok kibocsátása és kereskedése közvetlenül az BiocapX platformon keresztül is megtörténhet, és emiatt e-Xpert projektek forgalomképes, megosztani kívánt kutatási eredményei is elérhetőek lesznek a BiocapX platformon. Ezek segítségével adott esetben piaci befektetők is megtekinthetik az önálló és a két platform által közösen menedzselt e-Xpert projektekkel kapcsolatos tájékoztatókat és riportokat, hogy segítsék őket a befektetési döntéshozatalban. Amennyiben döntést születik egy nyilvánossá tett e-Xpert projekt eredménytermékeinek megszerzéséről, akkor annak teljes vagy részes IP pontjainak megvásárlására a BiocapX platformon keresztül is módja lehet a befektetőnek. Így az üzleti anyagok és K+F alapok részt vehetnek a kutatásokban, a projektek sikereinek előmozdításában, miközben a kutatásvezetőknek lehetőségük nyílik folyamatosan forrásokat bevonnai a projektjeikbe.

Feltételek között megoldható az is, hogy kriptovalutával is lehessen IP pontot vásárolni a BiocapX-en keresztül. A kriptovaluta vásárlásához először egy kriptotőzsdére kell regisztrálni, ahol készpénzt lehet befizetni és cserébe kriptovalutát vásárolni, amit használhatunk az IP pontok megvásárlásához. Amikor a fizetés megtörtént, az IP pont a felhasználó "tőzsdépénztárában" fog megjelenni, amit azután tovább lehet használni, értékesíteni vagy más célra felhasználni a rendszeren belül. Eladás esetén a folyamat fordítva történik, azaz a BiocapX-en kell eladni az IP pontokat, amiért kriptovalutát kap az eladó, amit készpénzre lehet váltani a kriptotőzsdén. Az egyik leghíresebb kriptotőzsde a Coinbase, amely többek között Bitcoin, Ethereum, Litecoin és más kriptopénzek kereskedelmére szolgál. További kriptotőzsdék közé tartozik a Binance, az OKEx, a Kraken és a Bitfinex, ahol a kriptopénzek valós idejű, online vásárlását, eladását és tárolását az interneten keresztül végezhetjük.

A későbbiek során cél az e-Xpert keretrendszer bővítése a finanszírozás és befektetés kezelés magasabb funkcióival, a BiocapX rendszer letétkezelői és elszámolási képességeinek biztosításával, speciális „K+F információs és kriptotőzsdéi” lehetőségeinek rendszeren belüli továbbfejlesztésével. Mindezt kiegészítené az eltérő blokkláncon alapú fizető eszközök elfogadásának szélesítése, az ún. közösségi fund jellegű kutatások elterjedését támogató letét és alapkezelői háttérrel biztosító partnerek számának növelésével. Az elmúlt időszak kriptovalutáinak és kriptotőzsdéinek válsága rámutatott, hogy egy fizetőeszköz iránti kereslet önmagában nem elegendő és átmeneti értékmentartó hatással bír, s a bizalmatlanság az NFT piacra is áttért a digitális eszközök világában. Ellenben



4. ábra
Az e-Xpert IP pontok kezelése a BiocapX rendszerrel közös MultiChain runtime komponens segítségével (forrás: saját szerkesztés)

egy adott szellemi termék tulajdonlására és hasznosítására vonatkozó kereslet várhatóan ettől függetlenné teszi az IP pont alapú NFT-eket, különösen, ha annak kereskedését biztosító platformok nem tipikus értéktőzsdei, hanem tudás alapú K+F projektek értékesítésére szolgáló információs tőzsdéként működnek az adott projektekkel, céljakkal és sikereikkel azonosuló érdeklődők és intézményi befektetők számára.

A kutatási projektek információs tőzsdéjének kialakításával olyan projektek rendszerbe történő katalogizálása is megtörténhet, amelyek csak ezt követően kerülnek indításra, illetve korábban még nem érték el azt a méretet, hogy egy összetett, hálózatos együttműködéseket támogató, felhő alapú kutatási keretrendszer használatát igényelték volna. Ezáltal az emelt funkciójú e-Xpert rendszer hasznos kiegészítője és virtuális partnere lehet az egyes kutatóhelyek és egyetemek mellett szerveződő inkubátorházaknak, spin-off cégeknek és hasznosító vállalkozásoknak.

ÖSSZEFOGLALÁS

A jövőben a továbbfejlesztett IP Tracker és integrált BiocapX modulok segítségével a jelenlegi alulfinanszírozott állapotokhoz képest nagymértékben nőhet egy-egy probléma megoldásának érdekében indított kutatások száma, lehetővé válik egyes kiterjedt, vagy éppen ritka eseményekre épülő kutatások több lépcsős tervezése, folytatásgos végrehajtása. A tervek szerint mindez jelentősen ösztönözhető a forrásbevonási formák lehetőségeinek kiszélesítésével, a tulajdoni viszonyok egyértelműsítésének és a kutatások monetizálásának egyszerűsítésével. Az e-Xpert fejlesztési stratégiájának középpontjában a kutatási keretrendszer betegség és probléma specifikus, új típusú eljárásainak létrehozása mellett, a szellemi tulajdon nyilvántartás és tökeműveletek továbbfejlesztése áll, amelyek összességükben jövőálló tudományos és műszaki megoldásokat eredményeznek az egészségügygel, szociális és társadalmi összefüggésekkel foglalkozó kutatói kérdések megválaszolásához.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] <https://www.multichain.com>
- [2] <https://ipfs.tech>
- [3] Mezei P.: NFT-k a szerzői jog világában, Iparjogvédelmi és Szerzői Jogi Szemle, 17. (127.) évfolyam 3. szám, 2022. június
- [4] <https://en.wikipedia.org/wiki/MetaMask>
- [5] Gáll P: Blokklánc hidak: a hálózatok közötti átjárhatóság eszközei. <https://cryptofalka.hu/blokklanc-hidak-bridge-halozaatok-kozotti-atjarhatosag-eszkozoe/>

Az SARS-CoV-2 vírus ellenes vakcinák eredményességének vizsgálata betegkör homogenizáló eljárások felhasználásával magyarországi obszervációs adatokon

Miklós-Kovács Janka

Jelen kutatásban a SARS-CoV-2 vírus elleni védőoltások eredményességét vizsgáltuk magyarországi egészségügyi ellátási adatok felhasználásával. Az oltott és nem oltott betegkart, vagyis a SARS-CoV-2 fertőzést megelőző oltások hatását a propenzitás pontszám szerinti súlyozást követően egy Cox-féle arányos kockázat modellel vizsgáltuk. A modellben a fertőzést megelőzően felvett oltások hatásán kívül a fertőzést követően beadott oltások hatását is figyelembe vettük mindkét vizsgált betegkaron. A SARS-CoV-2 fertőzés után beadott oltások esetén megvizsgáltuk, hogy van-e jelentősége a fertőzéstől az oltásig eltelt időnek, valamint elemeztük az oltások hatásának időbeli változását. Kimutattuk, hogy a fertőzés előtt felvett oltások elősegítik a halálozás elkerülését, valamint alacsonyabb halálozási rizikó jelentkezett azon pácienseknél, akik legalább 2 hónappal a megfertőződés előtt kaptak oltást. A mortalitás kockázatának további csökkenését okozták a fertőzést követően beadott oltások, amik esetén közel szignifikáns védő hatása volt annak, ha az oltás beadásáig a fertőzéstől legalább 2 hónap eltelt ahhoz viszonyítva, ha 2 hónapon belül adták be az oltást.

In this research, we examined the effectiveness of vaccinations against the SARS-CoV-2 virus using Hungarian health care data. We examined the effect of the vaccinations before SARS-CoV-2 infection on the propensity score weighted patient arms using a Cox proportional hazard model. In both patient arms the model examined not only the effect of the vaccinations given before the infection, but also the effect of the vaccinations administered after the infection. In the case of vaccinations given after SARS-CoV-2 infection, we examined whether the time elapsed from infection to vaccination is important. Furthermore, we analysed changes over time in the effects of vaccinations given after SARS-CoV-2 infection. We have shown that vaccinations taken before infection help to avoid death, and a lower risk of death was observed in patients who received vaccinations at least 2 months before infection. A further reduction in mortality risk, with almost significant effect, was found when vaccination was administered more than 2 months after the infection, compared to patients receiving vaccination in the 2 month window.

BEVEZETŐ

A SARS-CoV-2 vírus elleni védőoltások klinikai vizsgálatokkal bizonyítottan csökkentik a COVID-19 szövődményeként bekövetkezett halálozás kockázatát [1-5]. Továbbá számos országban készítették már olyan elemzést, amelyben real-world adatok felhasználásával vizsgálták a vakcinák eredményességét [6-8]. A publikáció célja ezen vakcinák eredményességének elemzése magyarországi egészségügyi ellátási adatok felhasználásával. Az SARS-CoV-2 vírus elleni védőoltással oltottak és nem oltottak COVID-19 megbetegedése következményeként jelentkező mortalitás kockázatán kívül az elemzésben azt is megvizsgáljuk, hogy a megbetegedést követő vakcináció hatása hogyan alakul az oltásig, illetve az oltást követően eltelt idő függvényében.

CÉLKITŰZÉSEK

A kutatás elsődleges célja magyarországi megfigyelési adatokkal alátámasztani a SARS-CoV-2 vírus ellenes vakcinák eredményességét a fertőzést követő halálozás elkerülésében. Az elemzésnek célja továbbá, hogy a fertőzést megelőző oltásokon kívül azt is feltárjuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés után bekövetkezett események hogyan befolyásolják a halálozás kockázatát. A fertőzést követő események közül elsősorban az oltásokra koncentráltunk. Egyrészt megvizsgáltuk, hogy a betegségen átesettek oltása hogyan befolyásolja a túlélési esélyeiket az oltást követő különböző időszakokban (első 2 hónap, 2-6 hónap között, illetve 6 hónapon túl), másrészt, hogy a halálozás előfordulásában milyen szerepet játszik a SARS-CoV-2 megbetegedés után a védőoltásig eltelt idő (a 60 napon belül, illetve 60 napon túl beadott oltásokat hasonlítottuk össze).

MÓDSZERTAN

Az alábbiakban egy olyan retrospektív obszervációs vizsgálatot mutatunk be, amelyet a Healthware Tanácsadó Kft. végzett 2020. március 1. és december 31. között keletkezett adatok felhasználásával a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFI alaphól megvalósuló projektjének keretein belül 2022-ben.

ADATFORRÁSOK ÉS BETEGPOPULÁCIÓ BEMUTATÁSA

Az elemzéshez felhasznált adatok a Dél-Pesti Centrumkórház (DPC) Országos Hematológiai és Infektológiai

Intézete (OHII) által gondozott SARS-CoV-2 kutatási adatbázisból származtak, amely a koronavírus magyarországi megjelenésétől (2020. március 1.) a 2021-es év végéig koronavírusban érintettek egészségügyi ellátási adatai szerepelnek. Az adatbázis tartalmazza a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) által nyilvántartott járó- és fekvőbeteg ellátási, valamint gyógyszer kiváltási adatokat, a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) által kezelt oltási információkat, és az államilag finanszírozott pozitív SARS-CoV-2 teszteredményeket, illetve kiegészül az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térben (EESZT) tárolt kapcsolódó dokumentumokkal. Mivel az elemzés tárgya a SARS-CoV-2 elleni védőoltások eredményessége volt, ezért csak olyan páciensek adatait használtuk fel, akik a magyarországi oltási program keretében már részesülhettek oltásban a SARS-CoV-2 fertőzés előtt. A vizsgált betegpopulációba az országos szintű adatbázisból azok a páciensek kerültek be, akiknél 2021.02.01. (harmadik hullám kezdete) és 2021.12.31. között SARS-CoV-2 fertőzést diagnosztizáltak, azaz pozitív RT-PCR, vagy ellenanyagtesztel rendelkeztek, illetve az U0710 BNO kód alapján. A teljes adatbázisból (582 260 fő) a vizsgált időszakra való szűkítést követően 327 984 fő került bele az elemzésbe. A betegpopulációból más feltétel szerint nem zártunk ki pácienseket, mert nem tapasztaltunk olyan adathiányt, ami ezt indokolta volna.

Az elemzés kezdőpontja minden betegnél az első igazolt SARS-CoV-2 fertőzés napja volt, a kutatás fő végpontja pedig a mortalitás volt. Az elemzés kezdő időpontjához

viszonyítva a rendelkezésre álló adatok keletkezésük szerint két csoportba oszthatók:

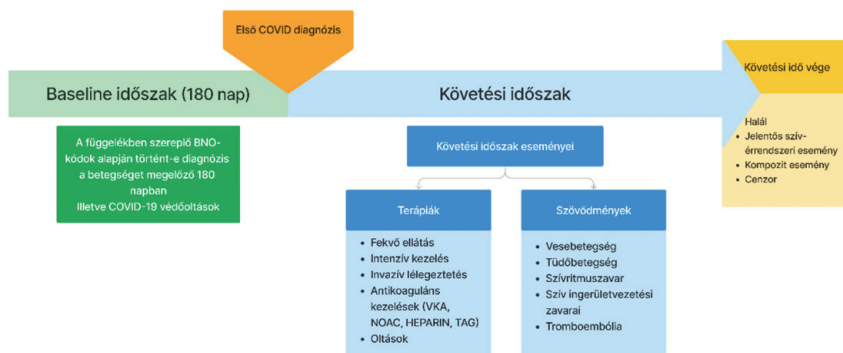
- baseline információk, amelyek az elemzés kezdetekor (első SARS-CoV-2 fertőzés) már ismertek voltak (pl. alapbetegségek), illetve
- a követési időszak információi, amelyek a SARS-CoV-2 fertőzés után keletkeztek, lásd 1. ábra.

A baseline információk közül a demográfiai adatokat, illetve a Charlson komorbiditási index szerinti súlyosságot az adatbázis kezdődátumán (2020.03.01.) aktuális értéken rögzítettük. Az első SARS-CoV-2 fertőzést megelőző teljes rendelkezésre álló időablakon vizsgáltuk, hogy a páciensek kaptak-e oltást (karképző változó), valamint az oltott karon külön figyelembe vettük, hogy az oltástól a fertőzésig eltelt-e legalább 2 hónap (2. ábra). A betegek társbetegségeit az első fertőzést megelőző 180 napos időablakban BNO kód lejelentések alapján határoztuk meg.

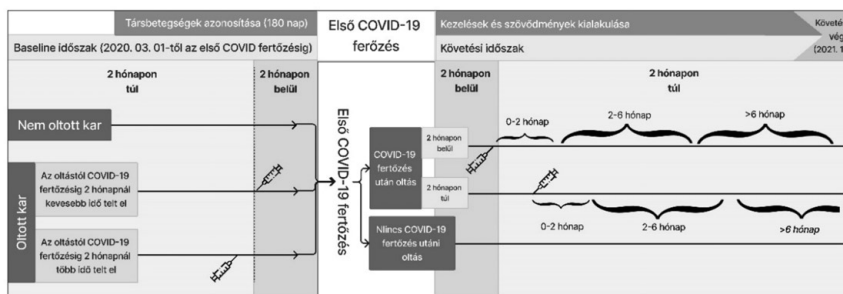
A beteg követési időszakában vizsgáltuk a SARS-CoV-2 szövődmények kialakulását (vesebetegség, tüdőbetegség, szívritmuszavar, szív ingerületvezetési zavarai, tromboembólia, jelentős szív-érrendszeri esemény), illetve a kapott ellátásokat (kórházi felvétel, intenzív osztályra kerülés, invazív lélegeztetés, antikoaguláns kezelések (vitamin K antagonist (VKA), új típusú orális antikoaguláns (NOAC), heparin, trombo-citaaggregáció-gátlók (TAG)).

A követési időszak során kapott vakcinák hatását mindkét karon egyaránt vizsgáltuk több szempont szerint:

- a beteg részesült-e a követési időszak során oltásban



1. ábra
A vizsgálati elrendezés (forrás: saját szerkesztés)



2. ábra
A modellben vizsgált oltási információk elrendezése (forrás: saját szerkesztés)

- ha részesült, akkor
 - a SARS-CoV-2 megbetegedés és az oltás között eltelt-e legalább 2 hónap
 - hogyan alakult a mortalitási kockázat az oltást követő különböző intervallumokban:
 - 2 hónapon belül
 - 2-6 hónap között
 - 6 hónapon túl

Az oltások és a SARS-CoV-2 fertőzés viszonya szerint számos különböző betegút elképzelhető, ezt szemlélteti a 2. ábra. Az elemzés kezdőpontjául szolgáló SARS-CoV-2 fertőzés (fehér sáv az ábrán) időpontjában két betegkarba soroltuk pácienseket aszerint, hogy kaptak-e oltást a fertőzést megelőzően (ábra bal széle – oltott kar és nem oltott kar). Az oltott karon belül két részre oszthatóak a páciensek az utolsó oltásuktól a SARS-CoV-2 fertőzésig eltelt idő alapján, ezt egy dichotóm változó formájában illesztjük be a modellbe. A fertőzést követően minden páciens (akár az oltott, akár a nem oltott karhoz tartoztak az elemzés kezdeténél) három fő betegút mentén haladhatott tovább (ábra jobb oldala). Ezek közül a legelső jelöli azon pácienseket, akik a követési idő alatt végig nem kaptak oltást, a két felső pedig a fertőzést követően oltásban részesülteket. A fertőzést követően oltást felvevők esetén megkülönböztettük azon páciensek betegútját, akik esetén a fertőzéstől az oltásig eltelt legalább 2 hónap (középső idővonal), illetve azokat, akik 2 hónapon belül kaptak oltást (legfelső idővonal). Szintén a fertőzést után oltottak körében vizsgáltuk a SARS-CoV-2 fertőzés utáni oltás hosszútávú hatását a különböző jelölt időszakokban (kapcsos zárójelek az egyes intervallumok mentén).

ALKALMAZOTT STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Az adatbázis obszervációs voltából fakadóan a két, összehasonlítható kivánt betegkar (oltott és nem oltott) kialakítása nem kontrollált körülmények között zajlott, a besorolás nem volt véletlenszerű, hanem számos egyéb tényező, mint például a kor vagy az egészségi állapot befolyásolta. A megfigyeléses kutatások esetén ebből kifolyólag a betegkarok tulajdonságai nagyon eltérőek lehetnek, ami torzíthatja a vizsgált hatást. Kiindulásként leíró statisztikák segítségével megvizsgáltuk a betegkarok közötti baseline időszakról származó adatok heterogenitását. A tapasztalt különbségeket statisztikai módszerekkel teszteltük, kategorikus változó esetén khi-négyzet próbát, folytonos változó esetén ANOVA tesztet alkalmaztunk.

Ezt követően homogenizálás céljából propenzitásmódellet használtunk, amely az egyes betegkarokba kerülés feltételes valószínűségét számítja ki egy logisztikus regresszió segítségével [9, 10]. A modell célváltozója ennek megfelelően az volt, hogy a páciens rendelkezett-e legalább egy SARS-CoV-2 védőoltással a megbetegedést megelőzően, míg magyarázó változóként a baseline időszak összes változóját (lásd megfelelő rész) használtuk. A logisztikus regresszió eredményét felhasználva kétféle pontszámot

rendeltünk a betegekhez. Az első a nyers propenzitás pontszám [9], amelyet szimplán a lineáris prediktor (a magyarázó változókból és regressziós együtthatókból képzett érték) felhasználásával határoztuk meg, míg a második a kovariáns kiegyensúlyozó propenzitás pontszám (covariate balancing propensity score, CBPS) [11] volt, amely abban különbözik a korábbi pontszámtól, hogy a kiszámításakor arra is törekszik az algoritmus, hogy a betegkarok minél homogénebbek legyenek. Ezt követően mindkét pontszám felhasználása esetén két módszer is megvizsgáltunk abból a szempontból, hogy milyen mértékben csökkentik a betegkarok közti heterogenitást. Az első módszer a pontszám alapján végzett párosítás (matching) technikája volt, a második módszer pedig a pontszám alapján történő súlyozás (weighting) volt. Az első eljárás előnye, hogy a csoportok homogénebbek lesznek a propenzitás pontszámra vonatkozólag, a betegkarok könnyen értelmezhetőek, hátránya viszont, hogy várhatóan bizonyos mértékű információvesztéssel jár. A második módszer esetén a pontszámra vonatkozóan inverse probability weighting (IPTW) módszerrel súlyoztuk a betegeket, amelynek előnye a párosítás eljáráshoz képest, hogy a betegpopuláció minden tagját felhasználja. Azt, hogy a 4 fajta lehetőség közül (2 fajta propenzitás pontszám és 2 fajta homogenizálási eljárás kombináció) melyik optimális, azt az adott eljárásnál a kovariánsokhoz tartozó standardizált különbségek ábrázolásával határoztuk meg. Az ábra megmondja, hogy a betegkarok között a kovariánsok átlagértékei milyen mértékben térnek el, figyelembe véve a csoporton belüli szórását is.

A választott homogenizálási eljárás alkalmazását követően Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával modelleztük a SARS-CoV-2 megbetegedést követő mortalitás kockázatát. Modellünkben felhasználtunk időben nem változó (statikus), valamint időben változható (dinamikus) magyarázó változókat.

Statikus kovariánsként szerepelt a modellben a beteg nem, életkora, a vizsgálati kar, valamint egy dichotóm változó formájában felhasználtuk, hogy az oltástól a SARS-CoV-2 megbetegedésig eltelt-e legalább 2 hónap. Statikus kovariánsként használtuk fel továbbá a baseline időszak alatt meghatározott Charlson komorbiditási index szerinti súlyosságot, és SARS-CoV-2 szempontjából kiemelkedően fontos baseline társbetegségek (szívinfarktus, stroke, tüdő-, illetve vesebetegség, jelentős szív-érrendszeri esemény) előfordulását.

Dinamikus kovariánsként szerepeltek a követési idő során kialakult szövődmények és kapott kezelések. Mindegyik dinamikus változó értéke csak abban az időpontban változott, amikor a követési időszak során először megjelent, azt követően egyik sem kumulálódott már. A modell együtthatóinak kiszámítását követően a baseline csoporttól eltérő alcsoportokra kontrasztvizsgálat alkalmazásával becsültük meg a rizikóbeli különbséget, amelyekhez konfidencia intervallum becslést is végeztünk. A modellekben a megbetegedést követő oltási esemény vizsgált hatásait egy többszintű dinamikus kategorikus változó

felhasználásával vettük figyelembe (SARS-CoV-2 fertőzés utáni oltás 2 hónapon belül vagy 2 hónapon túl).

EREDMÉNYEK

A vizsgált betegcsoportban a követési időszak kezdete-kor, vagyis az első koronavírus fertőzés idejében 111 881 személy rendelkezett legalább egy SARS-CoV-2 elleni védőoltással (oltott kar), közülük 5 516 fő az utolsó vakcina után legalább 2 hónappal később fertőződött meg. A kontroll kart, vagyis a nem oltott kart 216 103 fő alkotta. Az 1. táblázatban összefoglaltuk, hogy a baseline időszakból származó változók hogyan oszlottak meg a két csoportban.

Változók	Nem oltott (n = 216 103)	Oltott (n = 111 881)	p-érték
Nők száma	118 509 (54,8)	64 296 (57,5)	<0,001
Kor [átlag (±szórás)]	48,70 (±17,10)	52,66 (±18,44)	<0,001
Charlson komorbiditási index szerinti súlyosság:			<0,001
Enyhe [fő (%)]	179 654 (83,1)	87 462 (78,2)	
Közép-súlyos [fő (%)]	25 980 (12,0)	17 016 (15,2)	
Súlyos [fő (%)]	10 469 (4,8)	7 403 (6,6)	
Korábbi intenzív ellátás [fő (%)]	3 287 (1,5)	1 453 (1,3)	<0,001
Korábbi anémia [fő (%)]	8 787 (4,1)	6 150 (5,5)	<0,001
Korábbi asztma [fő (%)]	7 806 (3,6)	5 299 (4,7)	<0,001
Korábbi autoimmun betegség [fő (%)]	4 723 (2,2)	3 040 (2,7)	<0,001
Korábbi daganatos betegség [fő (%)]	4 774 (2,2)	3 317 (3,0)	<0,001
Korábbi áttétes daganatos megbetegedés [fő (%)]	1 667 (0,8)	1 029 (0,9)	<0,001
Korábbi ischémiás agyérbetegség [fő (%)]	1 511 (0,7)	1 196 (1,1)	<0,001
Korábbi COPD [fő (%)]	7 650 (3,5)	5 591 (5,0)	<0,001
Korábbi demencia [fő (%)]	2 756 (1,3)	2 310 (2,1)	<0,001
Korábbi depresszió [fő (%)]	12 501 (5,8)	9 301 (8,3)	<0,001
Korábbi diabétesz [fő (%)]	20 323 (9,4)	15 286 (13,7)	<0,001
Korábbi szívrizmuszavar [fő (%)]	6 573 (3,0)	5 483 (4,9)	<0,001
Korábbi szív ingerületvezetési problémái [fő (%)]	10 231 (4,7)	7 802 (7,0)	<0,001
Korábbi ischémiás szívbetegség [fő (%)]	12 878 (6,0)	9 926 (8,9)	<0,001
Korábbi HIV fertőzés [fő (%)]	94 (0,0)	84 (0,1)	<0,001
Korábbi magasvérnyomás betegség [fő (%)]	62 750 (29,0)	41 508 (37,1)	<0,001
Korábbi magasvérnyomás terápia [fő (%)]	71 055 (32,9)	47 751 (42,7)	<0,001
Korábbi intrakraniális vérzés [fő (%)]	256 (0,1)	178 (0,2)	0,003
Korábbi májfibrozis vagy -zsugor [fő (%)]	636 (0,3)	411 (0,4)	<0,001
Korábbi szepszis [fő (%)]	2 101 (1,0)	1 359 (1,2)	<0,001
Korábbi jelentős szív-érrendszeri esemény [fő (%)]	19 768 (9,1)	15 178 (13,6)	<0,001
Korábbi szívinfarktus [fő (%)]	2 495 (1,2)	1 840 (1,6)	<0,001
Korábbi tüdőbetegség [fő (%)]	13 923 (6,4)	9 568 (8,6)	<0,001
Korábbi stroke [fő (%)]	5 876 (2,7)	4 544 (4,1)	<0,001
Korábbi vesebetegség [fő (%)]	4 795 (2,2)	3 956 (3,5)	<0,001
Korábbi tromboticitaaggregáció-gátló (TAG) kezelés [fő (%)]	22 501 (10,4)	16 280 (14,6)	<0,001
Korábbi heparin kezelés [fő (%)]	8 143 (3,8)	5 032 (4,5)	<0,001
Korábbi K vitamin antagonistá (VKA) kezelés [fő (%)]	3 516 (1,6)	2 705 (2,4)	<0,001
Korábbi új típusú orális antikoaguláns (NOAC) kezelés [fő (%)]	4 361 (2,0)	4 008 (3,6)	<0,001

1. táblázat
Baseline változók megoszlása az oltott és nem oltott csoportban (forrás: saját szerkesztés)

A tesztek eredménye alapján minden vizsgált baseline változó szerint szignifikánsan különbözik a két csoport összetétele. Ez egybevág az elvárásainkkal, miszerint az oltott csoportban nagyobb arányban fordulnak elő a súlyosabb állapotú, több társbetegséggel diagnosztizált páciensek.

Bár a magas betegszám miatt sok esetben kis különbségek is szignifikánsak lesznek, van néhány komorbiditás, ahol számottevő eltérések mutatkoznak. Elsősorban a kardiovaszkuláris megbetegedéseknél látunk nagy eltéréseket, több, mint 10 %-kal gyakoribb a magasvérnyomás, illetve az ehhez köthető terápiák előfordulása az oltott csoportban, valamint jelentős a különbség a szívrizmuszavarok, a szív ingerületvezetési zavarai, az ischémiás szívbetegség és a jelentős szív-érrendszeri események előfordulásában is. Ezen kívül a diabétesz is jóval gyakoribb az oltott csoportban, mint a nem oltott páciensek között.

A 2. táblázatban a követési időszak eseményeinek előfordulását foglaltuk össze a két karon.

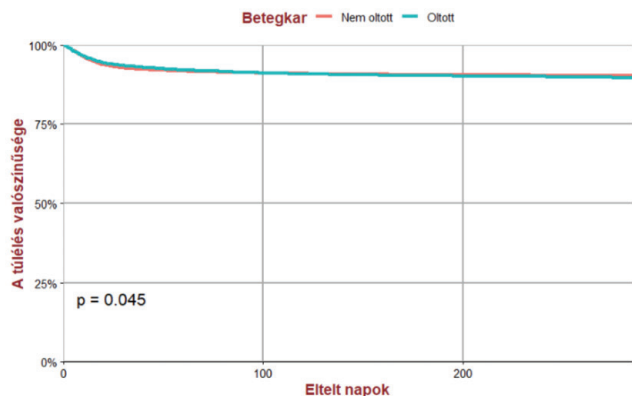
Változók	Nem oltott (n = 216 103)	Oltott (n = 111 881)	p-érték
SARS-CoV-2 betegség után felvett oltás [fő (%)]	79 594 (36,8)	21 382 (19,1)	<0,001
Antikoaguláns terápia a követési idő alatt [fő (%)]	54 649 (25,3)	24 590 (22,0)	<0,001
Kórházi ellátás a követési idő alatt [fő (%)]	33 671 (15,6)	12 177 (10,9)	<0,001
Intenzív ellátás a követési idő alatt [fő (%)]	9 111 (4,2)	2 814 (2,5)	<0,001
Invazív lélegeztetés a követési idő alatt [fő (%)]	6 601 (3,1)	1 912 (1,7)	<0,001
Szívrizmuszavar a követési idő alatt [fő (%)]	10 563 (4,9)	6 579 (5,9)	<0,001
Szív ingerületvezetési zavara a követési idő alatt [fő (%)]	939 (0,4)	507 (0,5)	0,462
Thromboembóliás betegség a követési időszak alatt [fő (%)]	6 049 (2,8)	2 344 (2,1)	<0,001
Tüdőbetegség kialakulása a követési idő alatt [fő (%)]	18 985 (8,8)	8 555 (7,6)	<0,001
Vesebetegség kialakulása a követési idő alatt [fő (%)]	6 217 (2,9)	4 045 (3,6)	<0,001
Jelentős szív-érrendszeri szövődmény [fő (%)]	21 327 (9,9)	12 455 (11,1)	<0,001
Halál bekövetkezése [fő (%)]	19 331 (8,9)	8 481 (7,6)	<0,001

2. táblázat
A követési időszak eseményváltozóinak előfordulása a betegpopulációban (forrás: saját szerkesztés)

Látható, hogy a követési időszak eseményei közül egyetlen kivétellel mindegyik szerint különböző a két betegkar összetétele. Érdekes azonban, hogy bár az oltott karon fordulnak elő nagyobb arányban a súlyosabb állapotú betegek, nem minden esetben az oltott karon figyelhető meg több súlyosabb lefolyásra utaló esemény.

A különböző ellátások (fekvőbeteg ellátás, intenzív osztályon történt kezelések, invazív lélegeztetés, valamint antikoaguláns terápiák) mindegyike szignifikánsan kevesebb embert érintett az oltott betegkaron, mint a nem oltotton. A kialakult szövődmények közül a szív ingerületvezetési zavarában nem volt szignifikáns a különbség, a szívrizmuszavar és a vesebetegség kialakulása az oltott csoportban volt gyakoribb, míg a tüdőbetegségek és a tromboembólia a nem oltottak körében fordult elő nagyobb arányban. A jelentős szív-érrendszeri esemény az oltott betegeknél fordult elő többször, a mortalitás viszont gyakoribb volt a nem oltott karon. A halálozás bekövetkezésének előfordulását a 3. ábra Kaplan-Meier túlélési görbéjén mutatjuk be.

A 3. ábrán látható, hogy a túlélés tekintetében ugyan szignifikáns a különbség a két kar között, de nem egyértelmű kinek a javára, rövid követési időknél ugyanis a nem oltott görbe van az oltottak görbéje alatt, hosszútávon viszont ez megfordul. Az ábrán látható jelenség valószínű-



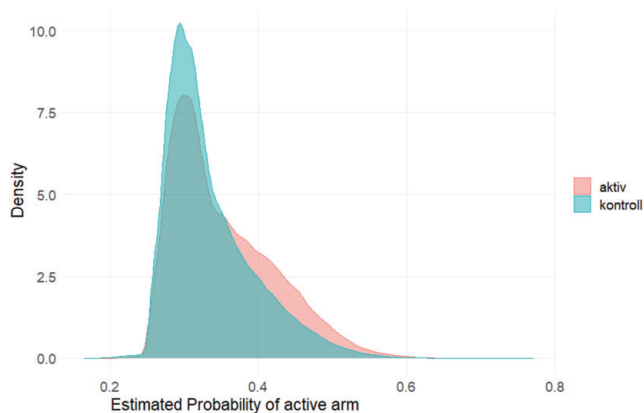
3. ábra
Az oltott és nem oltott kar túlélési görbéi (forrás: saját szerkesztés)

leg a karok összetételében kimutatható különbségekkel magyarázható, ezért is volt szükség a betegkarok homogenizálására.

A betegenkénti propenzitás pontszámok kiszámítását követően ábráztuk azok eloszlását, amivel a modell diagnosztikájáról kaphatunk képet, e szerint az a kívánatos, ha a két görbe minél jobban átfedi egymást, ekkor várható sikeresnek a homogenizálás, lásd 4. ábra.

Az oltott és nem oltott betegkarok esetén a két görbe jól átfed, ami alapján a homogenizálás sikeres lehet.

A homogenizálást követően a standardizált különbségeket ábráztuk. Az 5. ábra pontjainak pozitív eltérései jelölik azt az esetet, amikor az adott tulajdonság a nem oltott kar betegeinél fordul elő gyakrabban, míg a negatív eltérések utalnak arra, hogy a tényező előfordulása az oltott karon gyakoribb. A 0 körüli szaggatott vonalak jelölik, hogy mekkora eltérések elfogadhatóak a két kar között. Ez alapján minden módszerrel elég jól sikerült a homogenizálás,

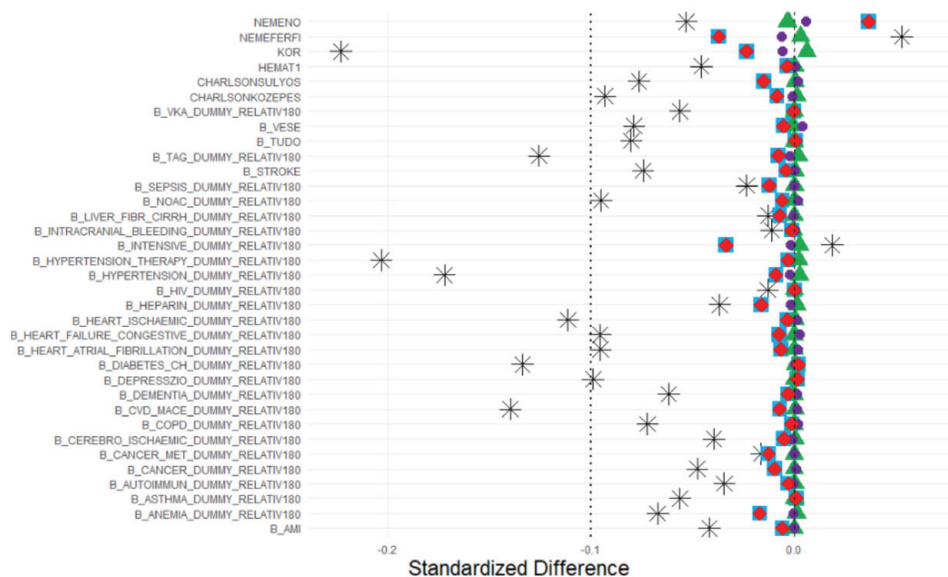


4. ábra
A propenzitás pontszámok eloszlása az oltott és nem oltott karon (forrás: saját szerkesztés)

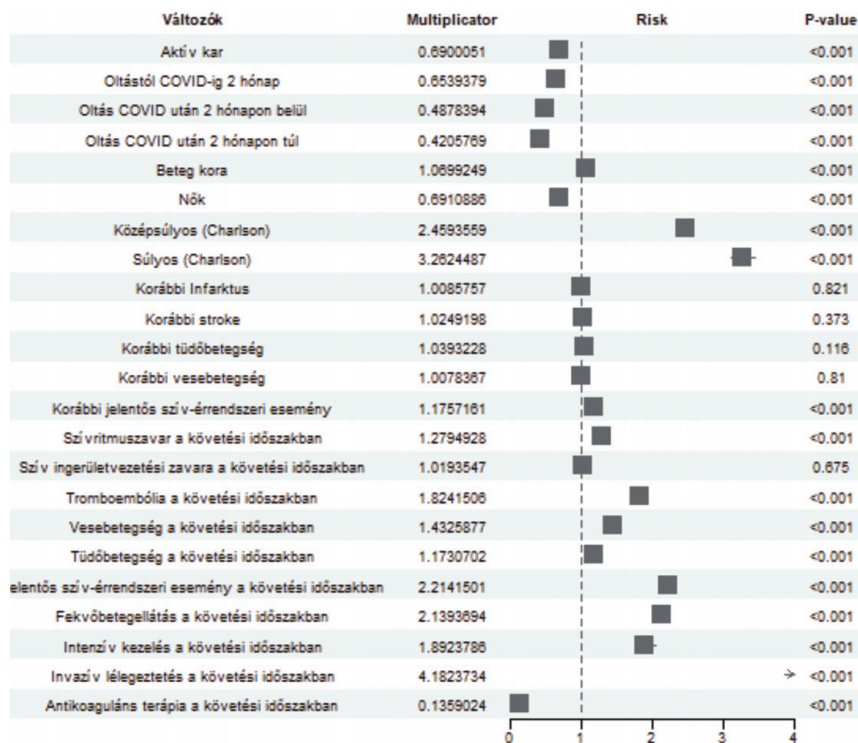
mivel – az eredeti megfigyelésekkel ellentétben – minden pont a szaggatott vonalakon belül helyezkedik el.

Az összes alkalmazott eljárás közül a CBPS IPTW módszer eredményeképpen kirajzolt pontok esetén minimális a távolság az optimális tartományt reprezentáló 0 vonaltól, a modellek illesztése során tehát ezen módszer súlyszámait vesszük figyelembe.

Az általunk vizsgálni kívánt jelenségek és hatások kimutatására nem volt elegendő egy modell, így egy lépészetes modellillesztés végeredményeit mutatjuk be. Első lépésként kimutattuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés után beadott oltások hatása az oltott és nem oltott karon egyformán érvényesül, mindkét kar betegeinél ugyanakkora mértékben csökkenti a halálozás kockázatát. A bemutatásra kerülő modellekben ennek fényében interakció nélkül vizsgáljuk a fertőzést követő oltás hatását egy olyan válto-



5. ábra
A standardizált különbségek ábrázolása az egyes homogenizálási eljárások használata mellett (forrás: saját szerkesztés)



6. ábra
 Az első Cox-féle arányos kockázati modell eredménye: a SARS-CoV-2 fertőzést követően 2 hónapon belül, illetve azon túl beadott oltások esetén (forrás: saját szerkesztés)

zóval, amiben már az oltás időpontját is figyelembe vesz-
 szük.

A két végső Cox-féle arányos kockázati modell eredménye szerint a SARS-CoV-2 fertőzést megelőzően kapott védő-
 oltások a halálozás kockázatát szignifikánsan 31%-kal ($p < 0,001$) csökkentették. A halálozás rizikója további 35%-kal ($p < 0,001$) alacsonyabb volt, ha legalább 2 hónap eltelt az oltástól a megbetegedésig.

Az első modellben – lásd 6. ábra - megvizsgáltuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzést követően oltások esetén milyen a hatása annak, hogy az oltás 2 hónapon belül vagy 2 hónapon túl lett beadva.

A SARS-CoV-2 fertőzés után oltásban nem részesülő csoporthoz viszonyítva mind a SARS-CoV-2 fertőzést követő 2 hónapon belül ($HR = 0,49, p < 0,001$), mind a 2 hónapon túl kapott oltások ($HR = 0,42, p < 0,001$) esetében szignifikánsan alacsonyabb volt a mortalitás rizikója. Kontrasztvizsgálat segítségével megállapítottuk továbbá, hogy a 2 hónapon belül oltottakhoz képest a 2 hónapon túl kapott oltások esetén 14%-kal alacsonyabb a kockázat, a különbség pedig közel szignifikáns ($p = 0,051$).

A többi magyarázó változó hatása az elvártakkal egyező. A kor növekedésével szignifikánsan magasabb halálozási kockázat jár együtt ($HR = 1,07, p < 0,001$). A nőknél 31 %-kal szignifikánsan alacsonyabb a mortalitás rizikója, mint a férfiaknál ($p < 0,001$). A Charlson komorbiditási index szerint súlyosabb állapotú páciensek esetén szintén magasabb a halálozás kockázata ($HR_{középsúlyos} = 2,46, p < 0,001$; $HR_{súlyos} = 3,26, p < 0,001$). A baseline komorbiditási

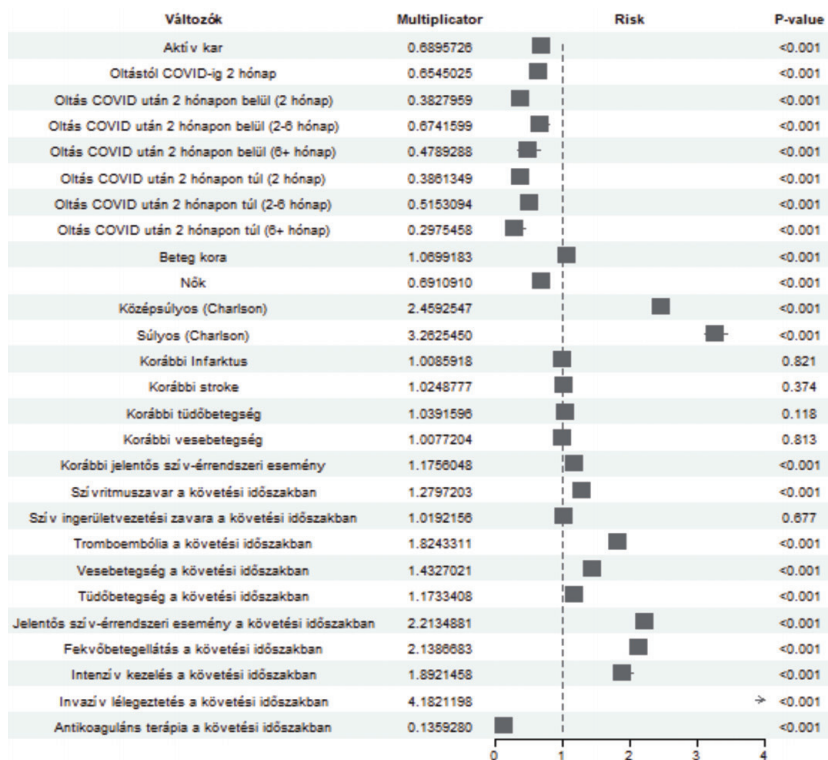
tások közül egyedül a jelentős szív-érrendszeri esemény korábbi megjelenése rontja szignifikánsan a túlélési esélyeket, a többi változó esetén nem kaptunk szignifikáns különbséget.

A követési idő alatt kialakult szövődmények közül a szív ingerületvezetési zavarain kívül mindegyik szignifikánsan növeli a halál bekövetkezésének rizikóját. A követési időszakban megjelent szívritmuszavar 28%-kal ($p < 0,001$), a tromboembólia 82%-kal ($p < 0,001$), a vesebetegségek 43%-kal ($p < 0,001$), a tüdőbetegségek 17%-kal ($p < 0,001$), a jelentős szív-érrendszeri esemény pedig 121%-kal növeli a halálozás kockázatát. Az is belátható a modell alapján, hogy a követési időszakban alkalmazott terápiák hatása is mind szignifikáns. A kórházban ápolt ($HR_{fekvő} = 2,14, p < 0,001$), illetve az intenzív ellátásban ($HR_{intenzív} = 1,89, p < 0,001$) vagy lélegeztetésen részesült páciensek ($HR_{lélegeztetés} = 4,18, p < 0,001$) kilátásai szignifikánsan rosszabbak a referenciacsoporténál, az antikoaguláns terápiák viszont csökkentik a mortalitás rizikóját ($HR_{antikoaguláns} = 0,14, p < 0,001$).

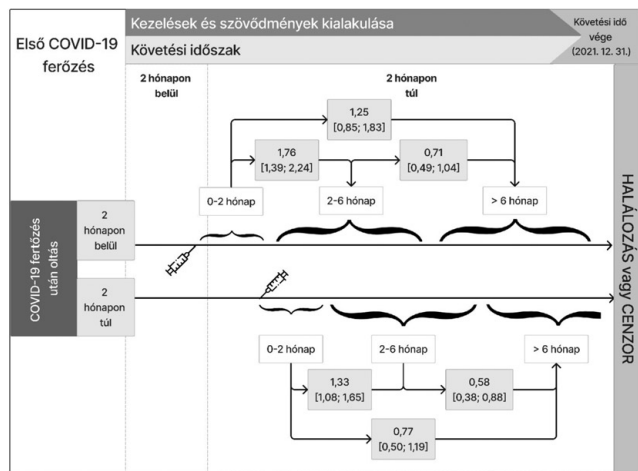
Ezután a betegséget követően beadott oltások hosszútávú hatását vizsgáltuk, ennek a modellnek az eredménye látható az alábbi ábrán.

Megállapítható, hogy mind a 2 hónapon belüli, mind a később beadott oltások korábban látott védő hatása megmarad minden vizsgált időszakon. Az időszakonkénti kockázatokat ezután kontrasztelemlés alkalmazásával is összehasonlítottuk, ennek eredménye olvasható a 8. ábrán.

A 2 hónapon belüli oltások esetén szignifikánsan 1,76-szor (95 %-os KI: [1,39; 2,24]) magasabb a halálozás koc-



7. ábra A második Cox-féle arányos kockázati modell eredménye: a SARS-CoV-2 fertőzést követően beadott oltások hosszútávú hatásainak vizsgálata (forrás: saját szerkesztés)



8. ábra A SARS-CoV-2 fertőzés után beadott oltások hosszútávú hatásának összehasonlítása az egyes intervallumok között (forrás: saját szerkesztés)

kázata az oltás utáni 2-6 hónapos időszakban, mint az oltás utáni 2 hónapban. Hasonló összefüggés áll fenn a SARS-CoV-2 fertőzés után 2 hónapon túl beadott oltások esetén is, a 2-6 hónappal későbbi időszakban 1,33-szoros (95 %-os KI: [1,08; 1,65]) a rizikó az első 2 hónaphoz képest. A SARS-CoV-2 fertőzés után 2 hónapon túl beadott oltások esetén azonban a 6. hónap után a kockázat 0,57-szorosára (95 %-os KI: [0,38; 0,89]) esik vissza a 2-6 hónapos idő-

szakhoz képest. A többi kontraszt eredménye nem utalt további szignifikáns különbségre.

DISZKUZZIÓ

Elemzésünkben először összehasonlítottuk, hogy a Magyarországon 2021. 02.01. és 2021. 12. 31. között SARS-CoV-2 vírussal megfertőződött páciensek körében milyen különbségek jelentkeznek a fertőzés előtt oltott, illetve oltásban nem részesült betegkarok között a demográfiai jellemzőikben és kórelőzményükben. Az elvégzett statisztikai elemzések kimutatták, hogy a megbetegedés előtt oltott betegeknél gyakrabban fordultak elő a vizsgált társbetegségek. Ez összhangban áll a magyarországi oltási program előírásaival, miszerint az idősebb, több társbetegséggel rendelkező páciensek előnyben részesültek a korlátozott számú oltás kiosztásakor.

A SARS-CoV-2 fertőzés szempontjából súlyosabb lefutásra utaló ellátási események és kialakult szövődmények azonban – a társbetegségek gyakoribb előfordulása ellenére – az oltott kar betegeit ritkábban érintették az egészségügyi ellátási adataik alapján.

A karokat a baseline kovariánsok alapján számított CBPS propenzitás pontszámuk szerint súlyoztuk, majd a kiegyensúlyozott betegkarokra Cox-féle arányos kockázati modellt illesztettünk, aminek az eredménye alapján a következő megállapításokra jutottunk. A SARS-CoV-2 fertőzés előtt kapott védőoltások eredményesen csökkentet-

ték a halálozás kockázatát. Szignifikáns védő hatása volt továbbá az oltott karon belül annak, ha a megbetegedés előtt legalább 2 hónappal kaptak oltást a páciensek.

A SARS-CoV-2 fertőzést követően 2 hónapon belül és 2 hónapon túl beadott oltások esetén egyaránt szignifikáns védőhatást tapasztaltunk. Kimutatható volt továbbá az is, hogy a fertőzés után kapott oltások esetén közel szignifikáns védőhatása volt annak, ha az oltás beadásáig eltelt legalább 2 hónap, ahhoz képest, ha nem telt el ennyi idő az oltás felvételéig. A fertőzést követően beadott oltások kockázatcsökkentő hatása mindvégig megmaradt az oltást követő időszakban. A modell eredményei alapján azonban megállapítható, hogy az oltást követő 2-6 hónapos időszakban megnövekszik a halálozás rizikója az oltást követő első 2 hónapos időszakhoz képest. A fertőzés után több, mint 2 hónappal beadott oltások esetén azonban 6 hónap elteltével szignifikánsan lecsökken ez a kockázat.

A modelljeink alapján megerősítést nyert az a feltételezés, hogy a betegséget megelőző, illetve a betegség szövődményeként kialakuló jelentős szív-érrendszeri események egyaránt szignifikánsan emelik a halálozás kockázatát. A többi vizsgált baseline társbetegség közül egyik sem növelte szignifikánsan a halálozás kockázatát. A SARS-CoV-2 megbetegedés szövődményeként kialakuló szívritmuszavar, tromboembólia, vese-, illetve tüdőbetegségek azonban szignifikánsan megemelték a mortalitás rizikóját.

Szignifikánsan magasabb halálozási kockázatot mutattunk ki továbbá azon páciensek esetén, akiknek az állapota fekvőbeteg ellátást, intenzív osztályon való kezelést, illetve invazív lélegeztetést igényelt. Az SARS-CoV-2 fertőzést követően antikoaguláns terápiában részesült betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a mortalitás kockázata.

Fontos kiemelni, hogy az elemzésben nem a védettség megszerzéséhez szükséges összes dózis beadásával definiáltuk az oltott csoportot, hanem azt tekintettük oltottnak, aki legalább egy vakcinát felvett a SARS-CoV-2 fertőzést megelőzően. Nem vettük figyelembe továbbá az oltások típusát, hatásmechanizmusát sem, így e két tényező limitálja a kapott eredményeket.

A társbetegségek diagnosztikájából fakadó limitáció, hogy a SARS-CoV-2 járvány alatt kevésbé voltak elérhetőek az egészségügyi szolgálatok, így elképzelhető, hogy voltak olyan páciensek, akik nem látogatták meg a kezelőorvosukat a járvány alatt, így nem rendelkezünk elegendő információval a társbetegségeikről. A követési időszak információival kapcsolatban limitáció lehet, hogy a járványhelyzet alatt érvényes kórházi protokollok adminisztrálása eltérhetett az egészségügyi finanszírozási rendszer korábbi eljárásrendjétől, így például intenzív osztályon kívül is részesülhettek páciensek intenzív ellátásban, vagy invazív lélegeztetésben.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al.: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 2021 397(10269), 99-111.
- [2] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England journal of medicine*, 2020, 383(27), 2603-2615.
- [3] Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al.: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England journal of medicine*, 2021, 384(5), 403-416.
- [4] Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Piorelli R et al.: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac-PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2020, 21, 1-3.
- [5] Logunov DY, Dolzhenkova IV, Shcheblyakov DV et al.: Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, 2021, 397(10275), 671-681.
- [6] Dagan N, Barda N, Kepten E et al.: BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *New England Journal of Medicine*. 2021 384:1412-1423 doi: 10.1056/NEJMoa2101765
- [7] Bernal JL, Andrews N, Gower C et al.: Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *bmj*, 2021, 373.
- [8] Zheng C, Shao W, Chen X et al.: Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2022, 114, 252-260.
- [9] Rosenbaum PR and Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 1983, 70, 41-55.
- [10] D'Agostino R: Tutorial in biostatistics: Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine*, 1998, 17, 2265-2281.
- [11] Imai K, Ratkovic M: Covariate balancing propensity score. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B: Statistical Methodology*, 2014, 243-263.

Adományozási lehetőség COVID-19 kutatásokra

A Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Transzlációs Medicina Kutató Központ (DPC-OHII TMKK) több multicentrikus klinikai vizsgálatban és obszervációs kutatásban vesz részt. A TMKK fő célkitűzésének megfelelően tématerületenként kiterjedt együttműködések és partnerségek kialakítására törekszik hazai és nemzetközi kutatóhelyekkel, továbbá az országos gyógyintézetek, egyetemi központok és egészségipari szereplők bevonásával az egészségügyi ellátás technológiai hátterének, minőségének és hatékonyságának fejlesztése érdekében.

DPC-OHII több területen, így a COVID-19 pandémiához kapcsolódóan kutatási adatbankot, betegség- és klinikai regisztereket hoz létre, amelyben gyűjtött és rendszerezett adatok a társított szakértői informatikai rendszerek segítségével hatékony elemző-értékelést és döntéstámogatást tesznek lehetővé az eljövendő járványhullámok, következményeik és szövődményeik megelőzésére és megfelelő kezelésére. A kutatási környezet az obszervált betegutak alapján célzott terápiás és betegség-menedzsment programok fejlesztéséhez is megfelelő alapot biztosít.

A kutatások jelenlegi elsődleges célja, hogy azonosítsa azokat a rizikócsoportokat, prognosztikai és prediktív faktorokat, labor diagnosztikai és terápiás lehetőségeket, amelyek a COVID-19 egymást követő hullámai esetén a súlyos poszt-COVID megbetegedések és halálozás szempontjából kiemelt kockázatú betegek ellátásához szükségesek. A kutatások támogathatóak, az erre a célra nyújtott adományok befizethetők az alábbi számlaszámra:

Szent László és Szent István Kórház Betegeiért, Dolgozóikért Alapítvány

Számlaszám: 11705008 – 29919907 – 00000000

IBAN: HU43 1170 5008 2991 9907 0000 0000

BIC (SWIFT) kód: OTPVHUBH

Kérjük a megjegyzés rovatban tüntesse fel „poszt-COVID kutatás”.

Hálasan köszönünk minden felajánlást!





ELEMZÉS

IT FEJLESZTÉS

ADATFELDOLGOZÁS

TANÁCSADÁS

KUTATÁS



1093 Budapest, Közraktár utca 32.
RiverPark Irodák, VII. emelet
iroda@healthware.hu
+36 1 324 2050