

Biró Péter:

Kidney exchange programmes: computational, game theoretical, and economic aspects:

OTKA K-129086 projekt záróbeszámolója (2018-2021)

A vesecseriprogramok olyan beteg-donor párok segítésére jöttek létre, akik immunológiailag inkompatibilisek egymással, ezért a direkt élődonoros transzplantáció nem lehetséges közöttük. Egy vesecseriprogram keretében a regisztrált párok számára optimális csereköröket keres a koordinátor, amelynek révén a betegek kompatibilis vesékhez jutnak. Az orvosi szempontok mellett, optimalizálási, és egyéb koordinációs feladatok is kihívást jelentenek a szervezőknek. A vesecseriprogramok matematikai alapját egy hazai folyóiratban ismertettük [3].

Az OTKA projektünk szorosan kapcsolódott az európai ENCKEP COST Action projekthez [15], amely az európai vesecseriprogramok vizsgálatát és fejlesztését tűzte ki célként, és 2016 október -2021 március között 28 európai ország kutatóinak bevonásával működött. Az orvos szakemberek és koordinátorok mellett matematikusok, számítástudósok és közgazdász kutatók is részt vettek a közös munkában. Az első munkacsoport vezetőjeként, Biró Péter szervezte meg az európai alkalmazások feltérképezését, amely során egy részletes kérdőív alapján leírásra kerültek az Európában működő tíz nemzeti program tulajdonságai. Ezen eredmények egy kézikönyvben lettek publikálva [4], illetve a kivonata egy orvosi szaklapban is publikálásra került [6]. A munkacsoport második kézikönyve [1] a nemzeti vesecseriprogramok optimalizálási szempontrendszerét és módszereit mutatja be szintén egy átfogó felmérés eredményeire építve. Az európai programok párosításoknál használt feltételrendszere és optimalizálási célfüggvényei kerülnek bemutatásra és elemzésre az egészértékű programozással történő megoldásukat beleértve. Ennek összegzése egy folyóiratcikkben lett publikálva [9].

Az OTKA projektünk utolsó két évében a csoportunk minden tagja részt vett az ENCKEP projekt harmadik munkacsoportjának legfontosabb munkájában egy nemzetközi vesecseriprogramokat szimuláló szoftver kifejlesztésében. A szoftver célja, hogy valós, illetve realiztikusan generált adatsorokon tesztelje a nemzeti és nemzetközi programok hosszú távú hatékonyságát állítható feltételrendszer és optimalitási kritériumok mellett. A szimulátor kezdeti verzióját az INESC TEC portói kutatócsoportja fejlesztette, a mi munkánk ennek kibővítése volt új modulokkal Fleiner Rita és Biró Péter vezetése alatt. Példaként említhető a Kulcsár Fruzsina által fejlesztett beolvasó modul, amely tetszőleges részletességgel megadott nemzeti historikus adatokat dolgoz fel, egészít ki, több ország esetén összekapcsol, és a virtuális keresztpróbák után elkészíti a közös kompatibilitási gráfot. Az Európában alkalmazott nagy számú optimalitási kritérium implementációját Druzsinsz Kristóf végezte és tesztelte generált, valamint részben valós francia adatokra (ennek részleteit egy OTDK dolgozatban is megírta, mely különdíjat kapott). A szoftver nemzetközi együttműködésben történő fejlesztésének koordinációját Burka Dávid javaslatai alapján végeztük a SourceTree és GitLab platformokon. Gyetvai Márton a fejlesztésben való részvétel mellett használta is a szoftvert a nemzetközi együttműködések előnyeinek vizsgálatára [5]. A szoftver leírása megtalálható a harmadik és negyedik munkacsoport közös kézikönyvében [12], amelyből összegző folyóiratcikk is készül hamarosan. Fontos megjegyezni, hogy a fejlesztéseink elismeréseként a szoftver szerzői jogai is megosztásra kerültek a portói és a budapesti kutatóintézetek között.

A szoftver fejlesztésében az OTKA projekt lezárása után is részt veszünk. Egyrészt egy új adatbázis kidolgozásán dolgozunk, amely megkönnyíti a szimulációk eredményeinek elemzését. Másrészt egy webes interfész fejlesztése is folyamatban van, amely a szimulátort összeköti a negyedik munkacsoport által kifejlesztett elemző modullal és a közös adatbázissal megkönnyítve ezzel a felhasználók számára a szimulátor használatát. A szimulátor gyakorlati hasznosítására is vannak konkrét tervek, így például

egy formális megállapodás alapján a Scandiatransplant nemzetközi vese-csereprogramjának elemzését ezzel fogjuk elvégezni. Fontos azt is megemlíteni, hogy az ENCKEP COST Action sikeresen pályázott a COST Innovators Grant-ra, amely 2021 novemberétől kezdődően egy évig biztosít utazási forrást arra, hogy a szimulátorra építve egy olyan szoftvert fejlesszünk ki, amelyet az európai programok a gyakorlatban is használhatnak nemzeti és nemzetközi cserék koordinálására és optimalizálására.

A fejlesztési munkák mellett számos elméleti kutatást is végeztünk a projekt keretében, melyet a továbbiakban foglalunk össze.

A nemzetközi vese-csereprogramokban az országok együttműködése többelhasznót hoz, de ennek a megfelelő, igazságos elosztása fontos lehet a kooperációk hosszú távú fennmaradásának érdekében. Az igazságos elosztás egy lehetséges módja a kredit-rendszerek használata, amely egy ország rövid távú kárát kompenzálja hosszú távon. Ennek megértéséhez képzeljünk el egy egyszerű esetet, ahol a valóságban is működő Bécs-Prága együttműködésben az osztrák oldalon van egy páros cserelehetőség két pár között, de az egyik osztrák pár felhasználható egy hármas cserében is két prágai párral együtt. Az országok közti teljes kooperáció esetén a hármas csere lesz kiválasztva, mint optimális megoldás, amivel Ausztria eggyel kevesebb transzplantációhoz jut, mint egy önálló program esetén jutott volna. Ezt kompenzálhatja egy kredit-rendszer, amely egy későbbi döntési helyzetben az optimális megoldás kiválasztásánál Ausztriának kedvez. Az egyik ilyen témájú cikkünkben Gyetvai Márton használta az ENCKEP szimulátort a kredit-rendszer tesztelésére portói vendégkutatói látogatása alatt [5]. Egy másik elméleti cikkben Biró és külföldi szerzőtársai elemezték a kapcsolódó matematikai feladatokat páros cserék esetén [7]. Egy olyan átváltható hasznosságú kooperatív játékot definiáltunk, ahol az országok a játékosok és egy koalíció értéke az országok által megvalósítható transzplantációk száma. Beláttuk, hogy egy mag-beli megoldás megtalálása NP-nehéz feladat, de ha adott egy cél-allokáció, amelyben az országoknak járó transzplantációk szerepelnek, akkor egy ehhez közeli transzplantációszámot biztosító párosítás kiszámítása hatékonyan elvégezhető. Ennek a kutatásnak folytatásaként Benedek Márton végzett szimulációkat különböző cél-allokációkra, például a játékelméletben legtöbbször használt nukleolusz és Shapley-érték alapján, és összehasonlította, hogy nagy országlétszám esetén a kredit-rendszer mennyire ad stabil eredményeket [2]. Egy másik cikkben román és indiai kollégákkal a nemzetközi csereprogramok megoldhatóságát vizsgáltuk egészértékű programozással speciális feltételek mellett, és szimulációs segítségével megvizsgáltuk, hogy mekkora nyereség várható a kollaborációból a résztvevő országok vese-csereprogramjainak mérete szerint [13].

Az elméleti kutatásaink egy másik vonala, az egyéni igazságosság mentén definiált stabil (avagy mag-beli) megoldások vizsgálata. Ebben a modellben azt feltételezzük, hogy a kompatibilis vesék közt jelentős minőségbeli eltérések lehetnek, amit a donor kora, a donor és a beteg immunológiai kompatibilitása (HLA-párosítás) és egyéb szempontok határoznak meg. Egy megoldást stabilnak nevezünk, ha nem létezik olyan blokkoló koalíció, amelyben egy alternatív cserekör révén mindenki kedvezőbb veséhez juthatna. Portugál kollégákkal közösen [11] egészértékű programozási modelleket adtunk korlátos hosszú körök esetén stabil megoldások megtalálására, és realisztikus adatokon teszteltük azt a kérdést, hogy a stabilitás megkövetelése mennyire csökkenti a transzplantációk száma, vagyis a tradicionális célfüggvény-maximumot. Ez a cikk jelenleg revízió alatt van az EJOR folyóiratnál. Egy másik cikkben Flip Klijn bevonásával kiterjesztettük ezt a vizsgálatot korlát nélküli cserék esetére, amely a klasszikus Shapley-Scarf házcseré piactól jelenti [8]. Új egészértékű programozási modelleket adtunk az erős és gyenge magbéli megoldások kiszámítására, és a kettő között lévő úgynevezett versenyegyensúlyi megoldásokra is, és ezeket szintén teszteltük szimulációk segítségével. Emellett fontos elméleti tételként beláttuk, hogy az erős magra teljesül a jobbat-a-jobbnak (respecting improvement) tulajdonság, miszerint, ha valaki jobb donort regisztrál, vagy plusz donort hoz, akkor csak jobban járhat az új megoldásban. A cikk egy elméleti közgazdasági folyóiratba került benyújtásra. Végül

ennek a kutatásnak egy folytatásaként Schlotter Ildikóval és Fleiner Tamással megvizsgáltuk a gyenge magbéli megoldásokat is [14]. Beláttuk, hogy a legjobb megoldásokra vonatkozóan erre is teljesül a jobbat-a-jobbnak tulajdonság. Vannak viszont olyan optimalizálási feladatok, például a maximális méretű gyenge magbéli megoldás keresése, ami NP-nehéz. A cikk elfogadásra került a rangos WINE-2021 interdiszciplináris konferenciára.

Irodalom

- [1] T. Andersson, P. Biró, M Calderon, et al.: Modelling and Optimisation in European Kidney Exchange Programmes, Second Handbook of the COST Action CA15210: European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes (ENCKEP) 2019. (https://www.enckep-cost.eu/assets/content/156/enckep_wg1_handbook2-20210407142449-156.pdf)
- [2] M. Benedek, P. Biró, D. Paulusma, W. Kern: Computing Balanced Solutions for Large International Kidney Exchange Schemes. arXiv preprint 2109.06788 (2021)
- [3] P. Biró: Vesezsereprogramok matematikája (Mathematics of Kidney Exchange Programmes), Alkalmazott Matematikai Lapok 36:15-23 (2019)
- [4] P. Biró, L. Burnapp, B. Haase, et al. Kidney Exchange Practices in Europe, First Handbook of the COST Action CA15210: European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes (ENCKEP) 2017. (http://www.enckep-cost.eu/assets/content/57/handbook1_28july2017-20170731121404-57.pdf)
- [5] P. Biró, M. Gyetvai, X. Klimentova, J.-P. Pedroso, W. Pettersson, A. Viana: Compensation scheme with Shapley value for multi-country kidney exchange programmes, In the Proceedings of the 34th International ECMS Conference on Modelling and Simulation - ECMS 2020, European Council for Modelling and Simulation (ECMS) pp. 129-136 (2020)
- [6] P. Biró, B. Haase, J. vd Klunder. et.al.: Building kidney exchange programmes in Europe - An overview of exchange practice and activities. Transplantation, 103(7):1514-1522 (2019)
- [7] P. Biró, W. Kern, D. Pálvölgyi, and D. Paulusma: Generalized matching games for international kidney exchange. In Proceedings of AAMAS-2019, pp. 413-421 (2019)
- [8] P. Biró, F. Klijn, X. Klimentova, A. Viana: Shapley-Scarf housing markets: Respecting improvement, integer programming, and kidney exchange. arXiv preprint arXiv:2102.00167 (2021)
- [9] P. Biró, J. vd Klunder, D.F. Manlove. et.al.: Modelling and optimisation in European Kidney Exchange Programmes. European Journal of Operations Research, 291:447-456 (2020)
- [10] P. Biró, Á. Rempert, S. Mihály, L. Illésy, B. Nemes: Élődonoros vesezsereprogramok Európában. Hol tart Magyarország? Összefoglaló tanulmány az ENCKEP (European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes) COST Action eddigi eredményei alapján, Orvosi Hetilap 159: (46):1905-1912 (2018)
- [11] X. Klimentova, P. Biró, A. Viana, V. Costa, and J.P. Pedroso: Novel Integer Programming models for the stable kidney exchange problem. arXiv preprint arXiv:2012.04918 (2020)
- [12] X. Klimentova et al.: International Kidney Exchange Programmes in Europe: Practice, Solution Models, Simulation and Evaluation tools, Handbook of Working Group 3 and 4 of the ENCKEP COST Action: European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes (ENCKEP) (<https://www.enckep-cost.eu/news/news-wg3-wg4-handbook-of-the-cost-action-ca15210-159>)
- [13] R.S. Mincu, P. Biró, M. Gyetvai, A. Popa, U. Verma: IP solutions for international kidney exchange programmes. Central European Journal of Operations Research, 29(2), 403-423. (2021)
- [14] I. Schlotter, P. Biró and T. Fleiner. The core of housing markets from an agent's perspective: Is it worth sprucing up your home? To appear in the Proceedings of WINE-21 - The 17th Conference on Web and Internet Economics (2021)
- [15] Website of the CA15210 COST Action : European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes. http://www.cost.eu/COST_Actions/ca/CA15210