

**A COVID-19 betegség patomechanizmusának és
lefolrásának vizsgálata: epidemiológiai,
diagnosztikai, klinikai és intenzív osztályos
vonatkozások**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Hamar Ágoston László

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila

Témavezető: Dr. Gombos Katalin, egyetemi docens, Laboratóriumi Medicina Intézet



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs, 2024

I. Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírust 2019 decemberében észlelték először Vuhan (Kína) városában. Az első megfertőződött betegeket ismeretlen eredetű tüdőgyulladás diagnózisával szállították kórházba, esetükben a közös kapcsolódási pont a vuhani élőállat- és halpiac volt. A vírus megjelenése óta eltelt több, mint 4 év alatt a halálozás jelentős ingadozást mutatott mind variánstól, mind országos adatoktól függően. A WHO definíciója alapján a VOC (Variant of Concern)-k közül az európai régióban az alfa (B.1.1.7), delta (B.1.617.2), omikron (B.1.1.529) és ezen variánsok sublineage-ai terjedtek el leginkább. A disszertáció írásakor a worldometers.info alapján a világon több, mint 704 millió fertőzés, és több, mint 7 millió halál igazolódott.

A SARS-CoV-2 genomja közel 30 kilobázis méretű, 29 fehérjét kódol, 4 struktúrfehérjével: S (tüskefehérje), M (membránfehérje), E (burokfehérje), N (nukleokapszid) proteinek. A nem struktúrfehérjék (pl. RNS-függő RNS polimeráz, RdRp) az RNS-replikációban, immunrendszer kikerülésében játszanak szerepet, a kiegészítő fehérjék pedig a fertőzésben, túlélésben, gazdasejtek közötti kapcsolatban vesznek részt.

A SARS-CoV-2 fertőzés diagnosztikájának leggyakrabban alkalmazott módszere – gold standard – a valós idejű, reverz transzkripción alapuló kvantitatív polimeráz láncreakció (RT-qPCR), mely kiemelkedően magas szenzitivitással és specificitással rendelkezik.

Az antigéntesztek – melyek többsége a lateral flow immunoassay (LFIA) technikán alapul – szintén fontos szerepet játszanak a diagnosztikában, pozitívításuk az aktuális fertőzést megbízhatóan jelzik (magas specificitás), a negatív teszt viszont nem zárja ki a fertőzést (alacsonyabb szenzitivitás). A SARS-CoV-2 rapid antigén tesztek (RAT) többsége a légúti mintákban található SARS-CoV-2 N protein kimutatását célozza meg (köztük a disszertációban vizsgált Abbott Panbio RAT is).

Az antitest / szerológiai tesztek képviselik a SARS-CoV-2 diagnosztika harmadik fő csoportját, amelyekkel a fertőzések megjelenő antinukleokapszid-IgM és -IgG, illetve szerológiai módszerekkel az immunizálás hatására kialakuló anti-spikeRBD-protein-IgG humorális immunválasz mérhető.

A SARS-CoV-2 vírus által kiváltott fertőzés következtében kialakuló COVID-19 betegség klinikai spektruma a tünetmentességtől a kritikusan súlyos (légzési elégtelenség, szепtikus sokk és/vagy többszervi elégtelenség) állapotig terjed. A legtöbb komorbiditás amely a COVID-19 betegséggel egyidejűleg fennáll, fokozott hospitalizációval és halálozási rizikóval társul. Az intenzív osztályos laboratóriumi- és klinikai paraméterek közül kiemelendő az alacsony limfocitaszám, magas összfehérvérsejtszám, emelkedett prokalcitonin (PCT), C-reaktív protein (CRP) és ferritin szintek, alacsonyabb PaO₂/FiO₂ arány (Horovitz-index) és magasabb mellkas CT severity score (CTSS), amelyek leginkább befolyásolták a kedvezőtlen kimenetelt.

A gépi tanulás (machine learning) egy gyorsan növekvő tudományterület, ami hasznos és alkalmas a nagy mennyiségű, összetett egészségügyi adatok elemzésére és az orvosi döntéshozatal támogatására. A fertőző betegségek kimenetelének előrejelzésében a gépi tanulási modellek képesek olyan (akár rejtett) összefüggéseket felfedni az adatokban, amelyek segítenek a betegségek súlyosságának, a kimenetelnek és a túlélés valószínűségének előrejelzésében. A COVID-19 járvány kitörése óta számos tanulmány vizsgálta a gépi tanulási módszerek alkalmazását a betegek halálozási kockázatának előrejelzésére. A gépi tanulási módszereket komplexitás alapján két nagy csoportra oszthatjuk: sekély (shallow) és mély (deep) tanulási módszerek. Előbbi egyszerűbb szerkezetű, könnyebben tanítható, kevesebb réteget tartalmaz, emiatt a kutatások jelentős része is ezen módszereket alkalmazza. A mély tanulás (pl. neurális hálók) komplex struktúrákat és kiemelkedően nagy mennyiségű adatot, számítógépes erőforrást igényel, ami miatt feltehetően kevésbé elérhető a kutatók, különálló egészségügyi intézmények számára. Az irodalomban a SARS-CoV-2 intenzív osztályos kutatásokra vonatkoztatva a gépi tanulási módszerek közül a sekély tanulás „standalone” csoportjához tartozó módszereket alkalmazták a leggyakrabban (Viderman et al., 2023). Ezek jellegzetessége, hogy nem egy nagyobb algoritmus részei, hanem más modellektől függetlenül működnek, és képesek önállóan a bemenetek alapján előrejelzéseket / osztályzásokat végezni. Ilyen módszerek például a random forest (RF), a logisztikus regresszió, a decision tree, és a support vector machine. A RF az egyik leggyakrabban alkalmazott gépi tanulási algoritmus, népszerűsége annak köszönhető, hogy kevésbé hajlamos a „túltanulásra” (az új, ismeretlen adatok előrejelzésében is megbízható teljesítményt nyújt, nem csak a tanuló adathalmazon), képes számos paraméter egyidejű figyelembevételére, és többszörös

döntési fák kombinációján alapul (Breiman et al., 2001). A RF a SARS-CoV-2 intenzív osztályos beteganyagot érintő kutatásokban is kiemelt szerepet kap.

II. Célkitűzések

II/1. A dinamikus, interaktív epidemiológiai térkép fejlesztésére vonatkozó célkitűzések

A Baltimore városához tartozó, neves amerikai Johns Hopkins egyetem munkatársai voltak az elsők, akik egy dinamikus térképet hoztak létre, melyen hétről hétre nyomon lehetett követni először az USA különböző államaiban, illetve később világszerte aktuális fertőzéseket. Munkacsoportunk célja egy ehhez hasonló, digitális, dinamikus, idővonalaszerű térkép létrehozása volt a dél-dunántúli (Baranya, Somogy, Tolna megye) régióban, mely részletesebb információkkal szolgál, és szinkód alkalmazásával egy populáció-arányos epidemiológiai áttekintést ad. Itt megjelenítjük a nyers és népsűrűségekre vetített adatokat a tesztekre vonatkozóan – különös tekintettel a pozitív esetekre -, illetve egyéb adatokat is bemutatunk: átlagéletkor, tünet jelenléte, a PCR tesztek cycle threshold (Ct) értéke, a vírusvariánsok előfordulása. Ezáltal a regionális adatok, tendenciák láthatóvá válnak, és a későbbiekben a térkép alapját más célokra is fel lehet használni, pl. más fertőző betegség felbukkanása esetén, vagy akár egyéb, nem fertőző betegségek regionális vizualizációja kapcsán is, amennyiben elegendő és megfelelő adat rendelkezésre áll. Célunk volt továbbá az azonosított vírusvariánsok analízise is.

II/2. A Panbio rapid antigén teszt analitikai teljesítményének vizsgálatára vonatkozó célkitűzések

A SARS-CoV-2 vírus azonosítására a gold standard a RT-qPCR vizsgálat, azonban a különböző rapid antigén tesztek is egyre népszerűbbé váltak. Retrospektív vizsgálatunk célja a PTE KK-ban egy adott időintervallumban kizárólag egyedül elérhető, Panbio (Abbott Rapid Diagnostics, Jena, Németország) rapid antigén teszt diagnosztikus teljesítményének megállapítása volt, elsősorban a RT-qPCR-rel összehasonlítva, klinikai körülmények között.

II/3. A súlyos kimenetelű SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló klinikai, laboratóriumi és molekuláris genetikai paraméterek vizsgálata

A COVID-19 járvány legnagyobb terhelése az intenzív osztályra összpontosult. Kutatásunk célja a vírusgenom-szekvenálási eredmények alapján a három fő vírusvariáns (alfa, delta, omikron) összehasonlítása volt, számos különböző klinikai- és laboratóriumi paraméter segítségével. A fókuszban a halálozás, társbetegségek szerepeltek. Ezenkívül egy gépi tanulási modell, a random forest (RF) algoritmus alkalmazása, mellyel a halálozás előrejelzése, illetve az előrejelzéshez legfontosabb klinikai- és laboratóriumi paraméterek meghatározása volt a cél.

III. Anyagok és módszerek

III/1. A dinamikus, interaktív epidemiológiai térképre vonatkozó anyag- és módszertan

A betegektől egy orrgarati minta került levételre az Országos Mentőszolgálat (OMSZ) képzett munkatársai, vagy önkéntes orvos-/egészségtudományi hallgatók által, illetve a kórházakban ápoló- és orvosszemélyzet segítségével. Az orrsövény ellentétes oldaláról, az orrnyálkahártya felszínére enyhe nyomást helyezve történt a mintavételezés, majd a mintavevő pálca a vírus transzport médiumot (VTM) tartalmazó csőbe került belemosásra. Az orr- és/vagy szájgarat mintát tartalmazó mintavételi swab VTM csőbe helyezve, kupakkal szorosan lezárva, és kétszeres, légmentesen zárt csomagolásban, 4°C-os hőmérsékleten történő szállítást követően került a mintafeldolgozás helyszínéül szolgáló laboratóriumba.

Az adatgyűjtés a 2020.08.19. és 2022.02.13. közötti időintervallumot öleli fel, és 271,849 darab COVID-19 tesztre vonatkozó adatot tartalmaz, melyek Baranya-, Somogy-, és Tolna megyéből származnak.

Az adatokat részben manuálisan, a Laboratóriumi Medicina Intézet adminisztrátorai rögzítették a vizsgálati kérőlapok alapján, részben pedig a helyi kórházi informatikai rendszerből (e-MedSolution, T-Systems, Magyarország) nyertük ki. A végleges adatbázist egy anonimizált Excel-táblázatban (Microsoft, Redmond, WA, USA) tároltuk, az alábbi adatokkal: tesztelés dátuma, születési idő, életkor, nem, irányítószám, megye, lakóhely (település), PCR vizsgálat eredménye (pozitív /

negatív), tünet jelenléte (igen / nem), a pozitív PCR vizsgálat cycle threshold értéke, illetve a vírusvariáns típusa, ha történt vírusgenom-szekvenálás. Az anonim adatok feldolgozását, weboldalon történő vizualizációját a PCSUNIQ Kft.-vel közös pályázat keretében végeztük., A végeredmény a <https://covid-pte.vercel.app/dashboard> weboldalon megtekinthető. a településenkénti pozitív esetek előfordulása (fertőzöttség) színkódolás alapján van megjelenítve: az összes pozitív eset egy településen el van osztva a százezer főre vonatkoztatott lakosságszámmal. A maximum érték 0-20%-a, 20-40%-a, 40-60%-a, 60-80%-a, és 80-100%-a alapján zöldtől mélyvörösre terjedő színskálán jelenítettük meg a településeket. A weboldal alján megtekinthető és kereshető az összesített tesztszám, pozitív esetszám, tünetes és tünetmentes esetek száma településre lebontva.

A fő vírusvariánsok (európai, alfa, delta, omikron) szintén településre és esetszámmal lebontva megtalálhatóak a <https://covid-19-spread-map-nuxt.vercel.app/> weboldalon.

III/2. A Panbio rapid antigén teszt analitikai teljesítményének vizsgálatára vonatkozó anyag- és módszertan

Retrospektív vizsgálatunkban 2021. január 21. és 2021. április 30. közötti időszakban gyűjtött adatokat elemeztük. A vizsgálati protokoll során minden Panbio RAT-tel vizsgált betegnél párhuzamosan SARS-CoV-2 RT-qPCR vizsgálatot is végeztek. A vizsgálatba való bekerülés kritériuma a SARS-CoV-2 Panbio teszt eredményének megléte volt RT-qPCR teszteredménnyel kombinálva, mindkettő 24 órán belül elvégezve. A Panbio tesztekét képzett egészségügyi szakemberek végezték és értékelték. A diagnosztikai PCR-teszteket a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben végeztük a Nemzeti Akkreditációs Hatóság által akkreditált protokoll szerint (NAH-9/0008/2021, L7/6 MLMB 06 2020.4-1).

A tézisfüzet korlátozott terjedelme miatt a mintagyűjtés és a RT-qPCR vizsgálat részletes leírása a disszertációban olvasható.

Összesen 5,136 párhuzamos Panbio RAT és RT-qPCR mintát vontunk be a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának (PTE KK) valamennyi osztályáról. A rapid antigén teszthez tartozó adatok a MedSol informatikai rendszerből lettek kinyerve. A végleges adatbázis egy anonimizált Excel-táblázatban tartalmazza az alábbi adatokat: nem, életkor, vizsgálat időpontja és helye (osztály), összes tesztelés száma, egyedi

azonosító, halálozás (igen / nem), Panbio teszteredmény, PCR teszteredmény, cycle threshold érték, negatív tesztig eltelt napok száma, tünet jelenléte (igen / nem).

III/3. A súlyos kimenetelű SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló klinikai, laboratóriumi és molekuláris genetikai paraméterek vizsgálata

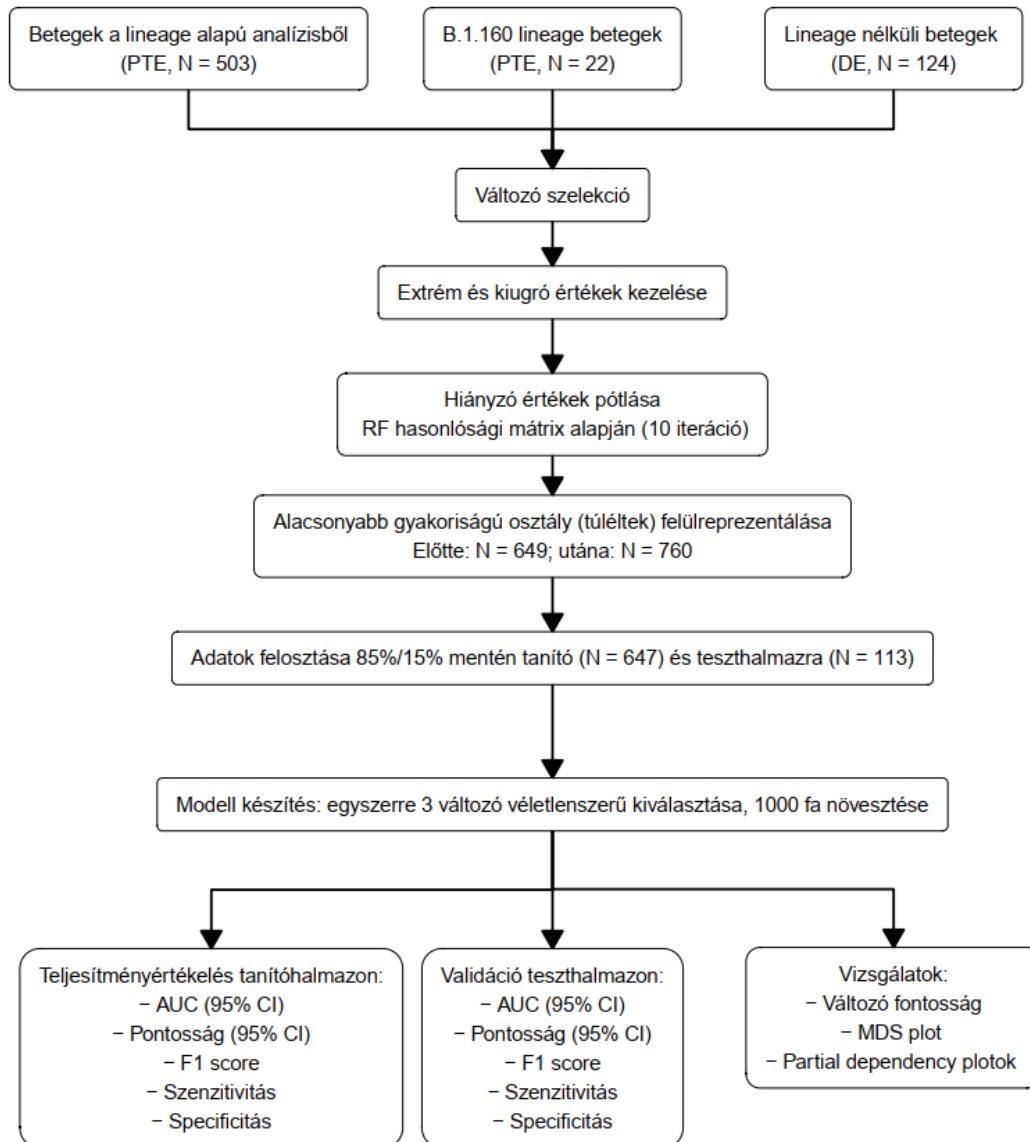
Retrospektív vizsgálatunk 503 COVID-19 ITO-n kezelt páciens klinikai és laboratóriumi paramétereinek adataiból áll, mely 2021 januárja és 2022 novembere közötti időintervallumot foglalja magában. Ebben az időszakban az alfa (B.1.1.7), delta (B.1.617.2) és omikron (B.1.1.529) fő variánsok, illetve az ezek alá tartozó sublineage-ok domináltak Magyarországon, elsősorban a dél-dunántúli régióban. Az 'Eredmények' részben az alfa variáns alatt kizárólag a B.1.1.7-et, a delta variáns alatt a B.1.617.2-t és az AY. jelzésű sublineage-okat, az omikron variáns alatt a B.1.1.529-et és a BA. jelzésű sublineage-okat kell érteni. Olyan intenzív osztályos betegeket vontunk be, akiknek pozitív SARS-CoV-2 RT-qPCR teszteredménye volt, és COVID-19 betegség miatt kerültek felvételre. Kizáró kritériumok voltak azok a SARS-CoV-2 pozitív betegek, akiket nem a COVID-19 betegség, vagy ahhoz kapcsolódó szövődmények miatt vettek fel az intenzív osztályra (pl. politrauma, traumás agysérülés, diabéteszes ketoacidózis stb.), a hematológiai malignitásban szenvedő betegek és más SARS-CoV-2 variánsok, mint például a B.1.160 (20A.EU2). 201 beteg rendelkezett WGS (teljes genomszekvenálás) eredménnyel, a további 302 beteg egy 95%-os intervallumbecslést követően lett besorolva, ami a disszertáció első részében található epidemiológiai térkép regionális vírusszekvenálási adatbázisán alapul. Eredetileg 510 beteg volt a vizsgálatunkban, azonban 7 beteg kizárásra került, mert a delta és omikron variánsok közti átmeneti időszakában voltak hospitalizálva (2022. december utolsó- és 2023. január első hete), és nem lehetett az intervallumbecslést kellő megbízhatósággal elvégezni.

Az intenzív osztályos betegadatokat a kórházi informatikai rendszerekben voltak eredetileg dokumentálva (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia-Philips Medical Systems, USA, és MedSolution), a vírus szekvenálási eredményei pedig a Szentágotthai Kutatóközpont Genomikai és Bioinformatikai Core Facility részlegén. Összesített adatbázisunk az alábbi paramétereket tartalmazza: anonim azonosító, nem, életkor, a tesztelés időpontja, cycle threshold érték, vírusvariáns típusa, intenzív osztályon töltött napok száma, mellkas CT súlyossági score (a tüdőlebenyek

érintettsége alapján 1-5 skálán osztályzás lebenyenként, maximum érték 25), ITO-s halálozás, COVID vakcina-anamnézis, első mért oxigénszaturáció és az ahhoz tartozó modalitás (körlevegő, orrszonda, 50-es maszk, 100-as maszk, HFNO₂, NIV maszk, intubáció), Horovitz-index (az ITO-s felvételt követő legelső érték, illetve a felvételt követő 24 órán belüli legalacsonyabb érték), a legsúlyosabb szükséges oxigén-szupplementáció típusa, az ITO-t elhagyást követő 28 napos utánkövetés kimenetele (túlélés / halál), laborparaméterek (az ITO-s felvételt követő első CRP, PCT, ferritin, IL-6, limfocita-, fehérvérsejt-, neutrofil granulocitaszám, D-dimer), komorbiditások (hipertónia, diabétesz, krónikus obstruktív tüdőbetegség [inhalációs kortikoszteroidhasználat], krónikus vesebetegség). A C-reaktív protein, prokalcitonin, ferritin, IL-6 és D-dimer esetén az elsődleges mérési tartományok maximum értékénél állapítottunk meg egy határt, az efeletti értékeket a kiugró adatok torzításának csökkentése érdekében egységesen a maximum értéknek vettük, így az ábrákon tisztább módon láthatóak.

A debreceni adatbázis a 124 vizsgálatunkba bevont beteg vonatkozásában az alábbi adatokat tartalmazta: nem, életkor, tesztelés időpontja, ITO-n töltött napok száma, mellkas CTSS, Horovitz-index, laborparaméterek, komorbiditások.

Az intenzív osztályos vizsgálatunk második fele egy gépi tanulási algoritmuson alapuló módszert tartalmaz, melynek neve random forest (RF) analízis. Az 503 pécsi beteg elsődleges vizsgálata kis esetszámúnak bizonyult, és alacsony megbízhatóságú értékeket kaptunk a komplex statisztikai módszerek használatánál, emiatt kollaborációhoz folyamodtunk. A Debreceni Egyetem ITO-jairól további 124 páciens sikerült bevonnunk. Ezen betegeknél nem állt rendelkezésre adat a vírusvariánsról, így a korábbi három fő variáns (alfa, delta, omikron) kívül még bevontunk további 22, pécsi centrumban lévő, B.1.160 variánssal rendelkező beteget is, így összesen 649 beteg állt rendelkezésre ehhez a vizsgálatához. Az analízis lépéseit bemutató grafikon az 1. ábrán látható.



1. ábra: A random forest analízis lépései

A halálozás-becsléshez kiválasztottunk néhány potenciális prediktort, illetve azokat a faktorokat, melyek egymással jelentős mértékben korreláltak, kizártuk. Egyes paraméterek esetén voltak hiányzó adatpontok (pl. a Horovitz-indexnél az adatok 16%-a), emiatt imputációra volt szükség. A RF közelítési mátrixok segítségével (ami az adatpontok hasonlóságát méri) kiegészíti a hiányzó adatokat. Tekintettel arra, hogy a halálozás kimenetele nem volt kiegyensúlyozott (59% elhunyt – 41% túlél), egy kiegyenlítési (balancing) lépést kellett végrehajtani. A kiegyenlítésre, azaz a kisebbségi osztály (túléltek) felülreprezentációjára (oversampling) azért volt szükség, hogy elérjük a 0.5-ös arányt (50% túlél, 50% elhunyt), ugyanis ez teszi lehetővé a modell hatékony tanulását és pontosabb becslését. Kiegyenlítés nélkül a modellt az

elhunyt esetek dominálnák, ha ezen tanulna a modell, akkor egy torzítás valósulna meg, és a modell a későbbiekben hajlamos lenne túlbecsülni a halálozás valószínűségét egy új, még a modell által korábban nem látott ismeretlen csoporton. Az imputáció és kiegyenlítésről több részlet a disszertációban elérhető. Az oversampling után 760 adatpont lett az eredeti 649 beteghez képest. Ezt véletlenszerűen szétválasztottuk egy training (n = 647) és teszt (n = 113) adathalmazra, majd a training adathalmazt felhasználtuk az RF modell illesztésére. A modell illesztése után megvizsgáltuk a RF modell teljesítményét először a training adathalmazon (amin tanult a modell), majd a teszt (egy új, a modell által még korábban nem látott) adathalmazon, a leggyakrabban használt metrikus paraméterekkel jellemezve: pontosság (95%-os konfidencia intervallummal), szenzitivitás, specificitás, görbe alatti terület (AUC). A változók fontosságának sorrendjét is meghatároztuk, az átlagos Gini score csökkenése és az átlagos pontosságcsökkenés alapján.

A teljes genomszekvenálás (WGS) technikai részletei, illetve az etikai vonatkozások a disszertációban olvashatóak.

Az eredményekben bemutatott összes ábra, statisztika és táblázat (a weboldalt leszámítva) az R Statistics (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) 4.3.2-es verziójával készült. A 0,05-nél kisebb p-érték volt kétoldali szignifikanciaszintként meghatározva.

IV. Eredmények

IV/1. A dinamikus, interaktív epidemiológiai térképre vonatkozó analízis

A vizsgálatunk 271,849 tesztre vonatkozó adatot tartalmazott 2020.08.19 és 2022.02.13 között. Egyénekre lebontva ez 158,036 személy, aki Baranya-, Somogy-, és Tolna megyéhez tartozott. Az összesített medián életkor 44 év volt (IQR 27-61), a férfi-női megoszlás 43,3% / 56,7%. A tesztelt egyének százalékos lebontása megyékre nézve az alábbi volt: Baranya – 55,26%, Somogy – 22,05%, Tolna – 22,69%. A pozitív PCR tesztek legmagasabb százalékban Somogy (26,1%), Tolna (23,3%), míg legalacsonyabb százalékban Baranya megyében (16,8%) fordultak elő. A tünetes egyének megoszlása szintén Somogy megyében volt a legmagasabb (72,2%), ezt

követte Tolna megye (62,9%), és Baranya megyében volt a legalacsonyabb (47,3%). A három megyében jelenlévő 656 településre vetített összesített tesztszám, pozitív tesztszámok, a tünetmentes és tünetes esetek száma a covid-pte.vercel.app/dashboard weboldalon megtekinthető. Két kiemelő adat: A vizsgált személyek átlagéletkora Pécsen 2020 augusztus 31-ig 26,3 év volt. 2020 december 31-ig Cserénfán az átlagéletkor 80,1 év volt, az átlagos cycle threshold érték pedig 24,54.

Szekvenálási eredmények

A vizsgált időintervallumban 77 különböző SARS-CoV-2 lineaget azonosítottunk 2,975 egyéntől, melyek túlnyomó többsége besorolható az európai, alfa, delta és omikron variánsok közé. A pontos lineage-ok időintervallumonként a disszertációban olvashatóak. Ha a szekvenált lineage-okat csoportosítjuk a fő vírusvariánsok alapján, négy csoportot kapunk: európai, alfa, delta és omikron csoportok. A medián életkorban szignifikáns különbség ($p < 0,001$) volt az egyes csoportok között: európai – 65 év, alfa – 54 év, delta – 46 év, omikron – 40 év. Ha az életkort 5 különböző csoportra osztjuk, szintén szignifikáns különbséget ($p < 0,001$) figyelhetünk meg a csoportok között. A nemi megoszlásnál nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,249$). A tünetek jelenléte esetén is szignifikáns különbség volt jelen ($p < 0,001$) a négy vírusvariáns csoportjai közt. A medián cycle threshold értékek esetén szintén szignifikáns különbség ($p = 0,003$) megfigyelhető a csoportok között: legalacsonyabb a delta (25,3), alfa (25,5), ezt követően az európai (26,0) és az omikron (26,2).

IV/2. A Panbio RAT diagnosztikus teljesítményére vonatkozó vizsgálatok

5,136 párhuzamosan elvégzett Panbio RAT és SARS-CoV-2 RT-qPCR mintát dolgoztunk fel 4,440 olyan személytől, akik a PTE KK osztályain kerültek tesztelésre 2021. január 21. és 2021. április 30. között. A tesztelt egyének életkora 0 – 101 év között volt (medián: 53 év, IQR 30 – 72 év). A nemi megoszlás 57,2% nő / 42,8% férfi volt. A medián Ct-érték szignifikánsan alacsonyabb volt a tünetes csoportban, a tünetmentessel szemben (28,2 vs. 35,0, $p < 0,001$). A rétegzett statisztikai elemzés elvégzéséhez a torzítás elkerülése érdekében kizártuk az összes ismétlődő vizsgálatot, így ebben az elemzésben minden egyén SARS-Cov-2 Panbio és RT-qPCR mintája csak egyszer szerepel (a legelső vizsgálat). Így összesen 696 mintát zártunk ki, 4,440 minta

maradt meg, az eredmények a következő, 1. táblázatban láthatóak. A 4,440 mintából 609 volt pozitív RT-qPCR esetén, tehát a prevalencia 13,7% volt. A Panbio 251 (5,7%) pozitív esetet észlelt. Ebben az esetben a szenzitivitás 41,2% volt, a specificitás 99,7%-nak bizonyult. A pozitív prediktív érték (PPV) 95,1%, a negatív prediktív érték (NPV) 91,4% volt.

	Panbio pozitív	Panbio negatív	
PCR pozitív	251 (5,7%)	358 (8,1%)	Szenzitivitás: 41,2% (95% CI 37,4-45,2%)
PCR negatív	13 (0,3%)	3,818 (86,0%)	Specificitás: 99,7% (95% CI 99,4-99,8%)
	PPV: 95,1% (95% CI 91,8-97,1%)	NPV: 91,4% (95% CI 90,5-92,2%)	

1. táblázat: Panbio RAT analitikus teljesítménye, az ismétlődő tesztek (696 db) kizárásával

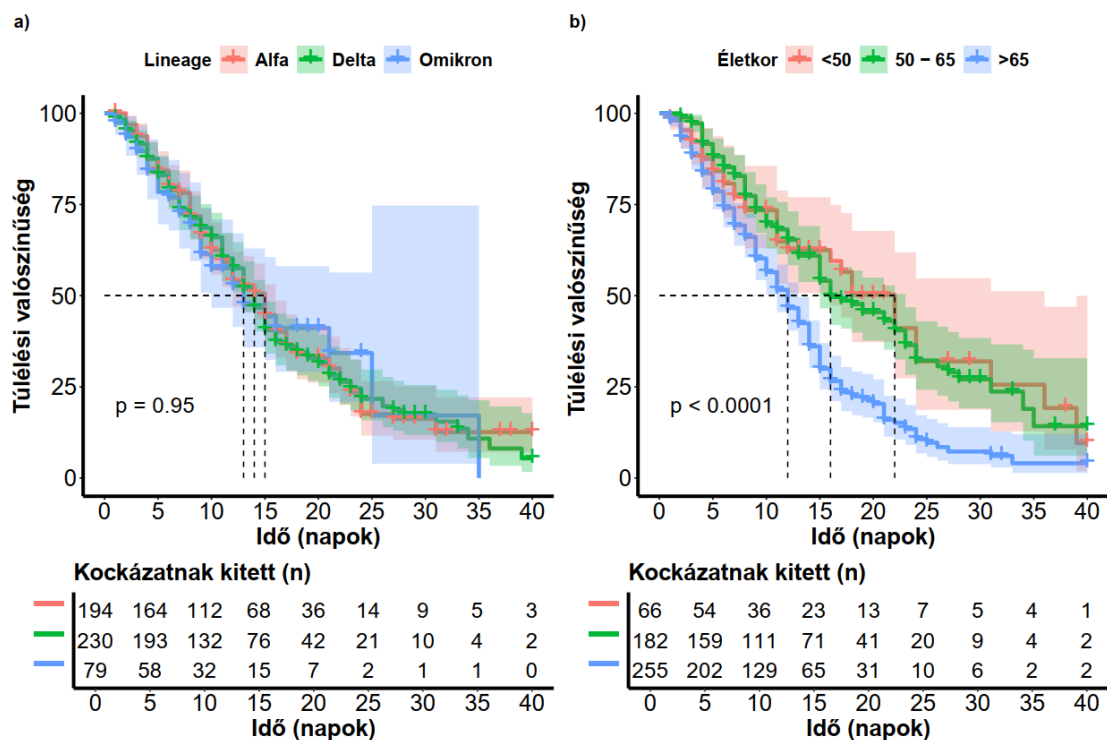
Amikor a Cycle threshold (Ct) csoportok szerint vizsgáltuk a Panbio RAT szenzitivitását, az alábbiak szerint alakult: a $Ct \leq 20$ csoportban 91,2%, Ct 20-25 közt 68,6%, Ct 25-30 közt 47,9%, Ct 30 és 35 közt pedig 12,6% volt.

Összehasonlítottunk demográfiai és klinikai adatokat 80 olyan beteg esetén, akik elhunytak a SARS-CoV-2 fertőzés / annak szövődményei kapcsán, az általánosan tesztelt populációval szemben. Szignifikáns különbség volt a nemi megoszlásban: az általános populációban 57,5% volt a nők aránya, míg az elhunyt csoportban 41,2% ($p = 0,004$). A medián életkorban is szignifikáns ($p < 0,001$) különbség mutatkozott: 52 év (IQR 30-71) volt az általános populációban, míg az elhunyt csoportban 78 év (IQR 70 – 87) volt.

IV/3. A súlyos kimenetelű SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló klinikai, laboratóriumi és molekuláris genetikai paraméterek vizsgálata

Az 503 ITO-s beteg közül 317 hunyt el az intenzív osztályon. Az alfa csoportban a halálozás 65,5% volt (127/194 beteg), a delta csoportban 66,1% (152/230 beteg), az

omikron csoportban 48,1% (38/79 beteg). A Kaplan-Meier túlélési görbe az egyik legjobb módszer a kezelés után adott ideig élő betegek követésére, amely esetünkben az intenzív osztályos felvétellel kezdődik. A 2. ábra a) része bemutatja a variáns szerint ábrázolt túlélési görbéket. Az 50%-os túlélési valószínűséget a 15., 14., és 13. napon érték el az alfa, delta és omikron csoportba tartozó betegek. A variánsok között nem volt szignifikáns ($p=0,95$) különbség. A három életkorcsoport (<50 év, 50-65 év, >65 év) összehasonlítására is Kaplan-Meier túlélési görbét alkalmaztunk, mely a 2. ábra b) részén megfigyelhető. Az 50 év alatti csoport az 50%-os túlélési valószínűséget a 22. napon érte el, az 50-65 év közötti csoport a 16. napon, míg a 65 év feletti csoport 50%-a a 12. napon. A korcsoportok és az 50%-os túlélés között kiemelkedően szignifikáns ($p<0,0001$) összefüggés volt jelen.



2. ábra: Kaplan-Meier görbe, a túlélési valószínűségekre vonatkoztatva

a) Alfa, delta, omikron csoportok közötti 50%-os túlélési valószínűség

b) 50 év alatti, 50-65 év közötti, 65 év feletti korcsoportok közötti 50%-os túlélési valószínűség

Oltási adatok

Az 503 betegből 339 nem rendelkezett SARS-CoV-2 elleni védőoltással. A nem oltott betegek 65,5%-a hunyt el (222/339 beteg). Harmincöt beteg rendelkezett egy dózissal, ebben a csoportban a halálozás 68,6% volt (24/35 beteg). Azon betegeket, akik 2 oltási

dózissal rendelkeztek, és legalább 14 nap eltelt a második oltás felvétele óta, a „teljes oltás” (azaz befejezett teljes oltási protokoll) kategóriába soroltuk. Ide 82 beteg tartozott, 64,6%-uk hunyt el (53/82 beteg). 47 beteg rendelkezett 3 oltással, 38,3%-uk hunyt el (18/47 beteg). Azon betegeket, akik teljes oltással rendelkeztek és/vagy egy harmadik, booster oltással rendelkeztek, a kórházi felvétel és az oltás között 6 hónapnál kevesebb idő telt el, „védett” kategóriába soroltuk. Ehhez a betegcsoporthoz 55 beteg tartozott, a 49,1%-uk hunyt el (26/49 beteg). A 437 nem védett beteg 64,3%-a (281 beteg) hunyt el. Említésre méltó, hogy volt 11 beteg, aki a teljes oltás kategóriába tartozott, azonban nem állt rendelkezésre információ az oltás időpontjáról. A 11 betegből 9 elhunyt. A chí-négyzet próba elvégzését követően a védett csoportba tartozó betegeknek szignifikánsan ($p=0,028$) alacsonyabb volt a halálozásuk, mint a nem védett betegeknek.

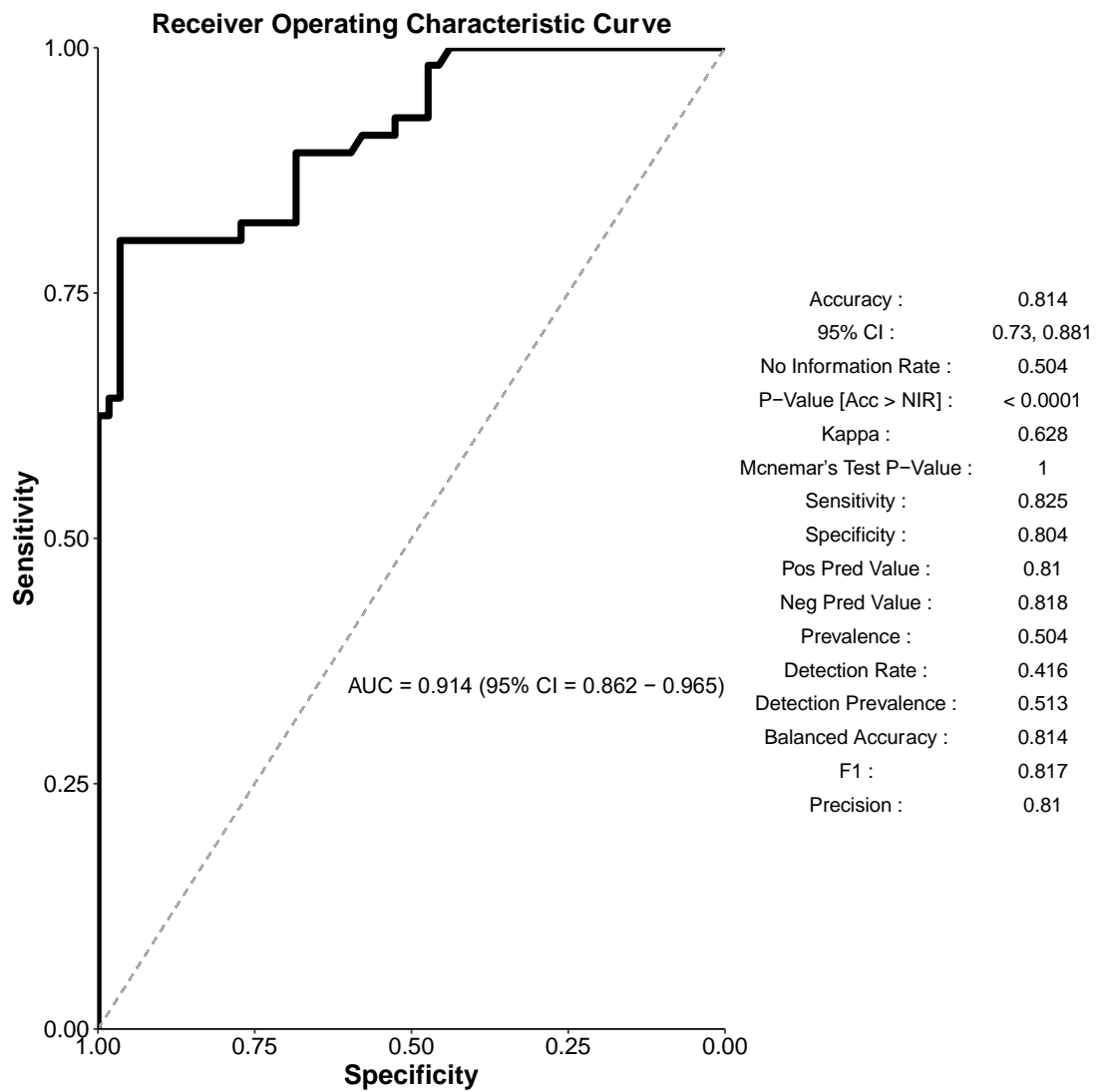
Változók	Oltási dózis				Total	p-érték	Védett		Összes	p-érték
	Nulla	Egy	Kettő (teljes)	Három			Nem	Igen		
Letalítás						0,003¹				0,028¹
Túlél	117 (35%)	11 (31%)	29 (35%)	29 (62%)	186 (37%)		156 (36%)	28 (51%)	184 (37%)	
Elhunyt	222 (65%)	24 (69%)	53 (65%)	18 (38%)	317 (63%)		281 (64%)	27 (49%)	308 (63%)	
Összes, n (%)	339 (100%)	35 (100%)	82 (100%)	47 (100%)	503 (100%)		437 (100%)	55 (100%)	492 (100%)	

¹ Pearson-féle chí négyzet próba

1. táblázat: Letalítás az oltási adatok függvényében

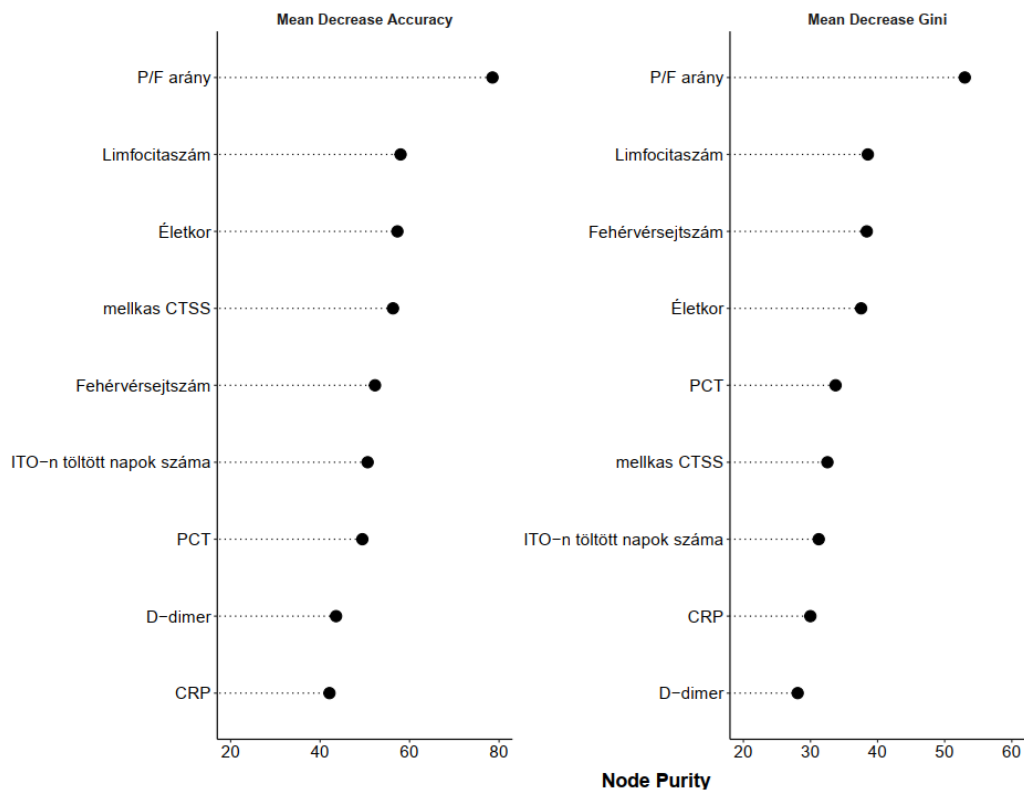
Random forest

Az RF analízis 649 ITO-s beteg adatát tartalmazza: 503 beteg az eredeti, lineage-alapú analízisből, 22 beteg, aki B.1.160 lineage-val rendelkezett, és 124 beteg a DE COVID-ITO adatbázisából. Imputációt és kiegyenlítést követően 760 adatpontunk volt. A tesztmodell pontossága 0.814 (95% CI 0.73-0.881) volt, $0,0001 < p$ -érték mellett. A szenzitivitás 0.825, a specificitás 0.804 volt.



3. ábra: A tesztmodell teljesítmény mérőszámai az ROC görbével

A legfontosabb paraméterek MeanDecreaseAccuracy (MDA), és MeanDecreaseGini (MDG) értékei a 4. ábrán láthatóak.



4. ábra: A legfontosabb paraméterek MDA és MDG értékei

A klinikai- és laborparaméterekre vonatkozó részletes statisztikák, variánsokra és túlél / elhunyt csoportokra lebontásuk a disszertációban elérhetők.

V. Megbeszélés

V/1. A dinamikus, interaktív epidemiológiai térkép

Ha megnézzük a pécsi adatokat 2020.09.02 előtt, a vizsgált időintervallumunk legelső két hetében az átlagéletkor mindössze 25,9 év volt. Ennek oka az, hogy a legelső tesztek a PTE különböző gólyatáborából származtak, itt detektáltuk az első pozitív eseteket. Ezt követően már fokozatosan emelkedett az átlagéletkor (a csúcs 50,9 év volt), majd a magasabb kontagiozitású omikron variáns megjelenésével kezdett el a fertőzöttek átlagéletkora ismét csökkenni, mely vizsgálatunk végén 48,4 év volt. Egy másik figyelemre méltó jelenség a sajátos demográfiai adatokkal jellemezhető járványügyi gócek azonosítása a térképünkön, pl. az egyes településeken működő időszotthonoknak megfelelően. Cserénfa egy mindössze 217 lélekszámú település

Somogy megyében, ahol kiemelkedően sok pozitív esetet azonosítottunk. Az első tesztek 2020 novemberében érkeztek: egy hónap alatt 26 pozitív tesztet azonosítottunk, az átlagéletkor 80,1 év volt, az átlagos cycle threshold érték pedig 24,54 volt, mely egy meglehetősen magas vírus kópiaszámot jelöl. A SARS-CoV-2 magyarországi megjelenését követően a vad típus által dominált járványperiódus rövid felfutó szakaszában az idősothtonok és krónikus betegellátó intézmények jól azonosítható járványügyi gócként szerepeltek. Baranya megyében jelentősen alacsonyabb volt a tünetes betegek előfordulása (47,3%), mint Somogy- (72,2%) vagy Tolna (62,9%) megyében. A pozitív esetek aránya is hasonló tendenciát mutat: Baranya megyében 16,8%, szemben a Somogy- és Tolna megyei 26,1% és 23,3%-kal. Ezen különbségek oka nagy valószínűséggel Baranya megye (és elsősorban a PTE KK) magasabb szűrési kapacitásában keresendő, ami magában foglalta az egészségügyi szakdolgozókat, hallgatókat, míg a másik két megyében a tesztelés inkább tünet-orientált volt. Ami az esetek előfordulását illeti, a vizsgálati időszakunkban régióinkban megfigyelt esetek idővonalszerű hullámozása tökéletesen ráilleszhető a teljes Magyarországot reprezentáló adatsorra, illetve egyes trendek - pl. a nyári drasztikus esetszámcsökkenés, melyre előzetesen is több kutatás utalt - (Aboubakr et al., 2021)(Chen et al., 2021) is megfigyelhetőek voltak.

A molekuláris epidemiológiára reflektálva, az általunk detektált 77-féle sublineage nem kirívó, egy szlovén kutatás (Janezic et al., 2023), mely 2021 első 9 hónapját vizsgálta genomikailag, 64 sublineage-t azonosított, és a vizsgálatban idővonalszerűen megjelenő variánsok, tendenciák (köztük a nyári alacsony esetszám) is a nálunk észlelt változásokkal azonosak.

V/2. A Panbio RAT diagnosztikus teljesítménye

A Panbio RAT előzetes klinikai vizsgálatokban magas specificitást (94,9-100% között) mutatott (Fenollar et al., 2021)(Gremmels et al., 2021). Egy heidelbergi tanulmány 95,8%-os érzékenységet mutatott ki <25 Ct-értékek és a tünetek megjelenésétől számított 7 napon belül (Krüger et al., 2021). Nagyobb vizsgálati populációkban a Panbio szenzitivitás 33,3% (Masiá et al., 2021) és 55,3% (Landaas et al., 2021) között volt tünetmentes betegeknél. Egy több, mint 1,000 fős német tanulmány 46,7%-os összesített szenzitivitást írt le (Wagenhäuser et al., 2021), míg egy olasz, 4,167 főt magában foglaló kutatás 66,8%-os szenzitivitásról számolt be (Treggiari et al., 2022).

Tanulmányunk 5,136 teszt adatait tartalmazza, amelyben a SARS-CoV-2 Panbio RAT általános szenzitivitását alacsonynak, 36,1%-nak találtuk. A teszt érzékenysége 41,2%-ra javult, amikor az ismétlődő követéses vizsgálatokat kizártuk az elemzésből, ami elsősorban a fenntartott cut-off szinthez és a qPCR legalacsonyabb kimutatási határához közeli alacsony víruskópiával rendelkező minták kizárásának köszönhető.

Egy Kölnből származó tanulmány (Platten et al., 2021) szerint a pozitív esetek 52,6%-át, amelyek Ct-értéke > 28 volt, nem detektálták a rapid antigén tesztekkel. Eredményeink összhangban vannak a fent említett tanulmányban foglaltakkal: a SARS-CoV-2 szövődményei miatt elhunyt 80 beteg Ct-értékének mediánja 27,0 volt, a Panbio érzékenysége pedig esetükben 47,5%. Klinikai vizsgálatunk eredményei rávilágítanak a SARS-CoV-2 RT-qPCR-rel kapcsolatos egyetemes megfigyelésre: ez a legmegbízhatóbb eszköz az aktív SARS-CoV-2 fertőzés kimutatására. Bár a SARS-CoV-2 RAT számos előnyt kínál a SARS-CoV-2 RT-qPCR-rel szemben még klinikai körülmények között is, az ellátás helyén történő tesztelés (POCT) alkalmazása és a gyors átfutási idő miatt, ezek a tesztek kevésbé érzékenyek a fertőzés kritikusan alacsony prevalenciája esetén, és a pontos vizsgálat és az ebből következő diagnózis tekintetében nem tekinthetők kielégítőnek.

A szimultán SARS-CoV-2 Panbio és RT-qPCR által vizsgált populációban 80 halálos kimenetelű esetet figyeltünk meg a vizsgálati időszak alatt. Az elhunyt populáció csoportjának statisztikai értékelése során jelentős különbségeket állapítottunk meg a(z) (később betegségből felépülő) általános populációhoz képest a nem, az életkor és a tünetek jelenlétét illetően az első teszt és a PCR Ct csoportok szerinti beosztása során. Az idősebb életkor, a férfi nem, a klinikai tünetekkel járó státusz és az alacsonyabb Ct-tartomány szignifikánsan korrelált a betegség halálozásával. Hangsúlyozzuk azonban, hogy a betegek közül hatnak (7,5%) nem voltak COVID-19 betegséggel összefüggő klinikai tünetei az első teszt során, és a SARS-CoV-2 Panbio RAT 38 személynél, a halálos kimenetelű esetek 47,5%-ánál negatív volt. Ezek a számok azt sugallják, hogy a RAT nem lehet az egyetlen vizsgálat, amelyet a súlyos betegség kialakulásának magas kockázatának kitett populációkban alkalmaznak.

A tünetek megjelenésére vonatkozóan nem volt ismert információnk, amit figyelembe kell venni a diagnosztikai teljesítménnyel való összehasonlításakor. A folyamatos nagy napi aktivitás miatt nem volt lehetőség a rapid antigén- vagy RT-qPCR-tesztek

megismétlésére ugyanazon mintákból, ami miatt fennállhat az emberi hiba lehetőségét (pl. a RAT értékelése az ajánlott időkereten túl), annak ellenére, hogy azt kizárólag egészségügyi szakemberek végezték és értékelték.

V/3. A súlyos kimenetelű SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló klinikai, laboratóriumi és molekuláris genetikai paraméterek vizsgálata

Az életkor bizonyult a legnagyobb kockázati tényezőnek, amely feltételezhetően az összes molekuláris mechanizmust befolyásolja az immunválaszoktól, mitokondriális funkcióktól, az endoplazmatikus retikulum transzportmechanizmusaitól a proteinek szerkezetváltozásán át egészen az oxidatív stresszig és különböző jelátviteli utakig (ACE2- és Toll-like receptor aktiváció, transzkripciók faktorok stb.)(Chatterjee et al., 2023).

Az intenzív osztályos halálozás tág határok között (28,8%-75,9%) mozgott a szakirodalomban vizsgált tanulmányokban. Eredményeink 63,0%-os kemény végpontú (az ITO-n tapasztalt) letalitást mutatnak, ami megegyezik az eddig egyetlen, Magyarországról publikált COVID-19 intenzív osztályos tanulmány összesített halálozási adataival (Nagy et al., 2023). Az omikron sublineage-ok nagyjából ugyanannyi ideig cirkuláltak vizsgálatunk idejét tekintve (2022 január – 2022 november), mint az alfa és delta csoport együttvéve (2021 január – 2021 december). Ennek ellenére az omikron variáns miatt az intenzív osztályra felvett betegek az összes esetnek csak 15,7%-át teszik ki, ami azt jelenti, hogy az omikron variáns esetében az intenzív osztályra való felvétel jelentősen alacsonyabb volt. Ez feltételezhetően a vakcinációból fakadó védettség és az enyhébb lineage együttes hatásával magyarázható. Az omikron variáns kevésbé súlyos, azonban az intenzív osztályra való felvétel után még mindig potenciálisan halálos variánsnak tűnik, mert a túlélési arány tekintetében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a lineage-ok között (2. ábra, a) rész).

A magyar lakosságot illetően a vakcinákat 2020 decemberének végén kezdték be. Az elsődleges oltás a teljes lakosság 63,2%-ára terjedt ki, az első emlékeztető oltást 39,8%, a második emlékeztető oltást pedig 4,3% vette fel 2023 október 5-ig. A vizsgálati időszak alatt ITO-ra felvett betegek 35%-a volt beoltva, 65%-a pedig nem rendelkezett COVID-19 oltással. A védett csoportba sorolt betegek 49%-a hunyt el, a nem védett csoportban 64% volt a halálozás, tehát a megfelelő vakcinázás

szignifikánsan csökkentette a halálozást. Eredményeink alapján a 65 év feletti, és társbetegségekkel rendelkező betegek esetén mindenképp javasolt az oltás felvétele.

A RF analízis alapján demonstrálni tudjuk a gépi tanulós módszer prediktív kapacitását az intenzív osztályos betegek COVID-19 letalítására vonatkozóan. Az elemzés, amely 649 beteg adatait tartalmazza, 86,24%-os pontosságot ért el a gyakorló (training)- és 81,4%-ot a még sosem látott, teszt adathalmazon, ami megbízható eredménynek minősül. A legfontosabb előrejelzőknek a Horovitz-index, limfocitaszám, mellkas CTSS bizonyultak, ami jelzi a légzési állapot, immunválasz és a tüdőérintettség jelentőségét a betegek kimenetelének meghatározásában. Modellünk másik kulcsfontosságú előrejelzője az intenzív osztályon kezelt betegek életkora volt - egy olasz tanulmányban szintén az életkor bizonyult a legjobb prediktornak (Lorenzoni et al., 2021).

Az elmúlt években különböző gépi tanulós módszereket alkalmaztak a COVID-19 halálozás előrejelzésére, az intenzív osztályt is ideértve. Egy kínai tanulmány szerint a RF rendelkezik a legjobb teljesítménnyel a COVID-19 betegek halálozási kockázatának előrejelzésében (Shen, 2023). Technikai szempontból a leggyakrabban használt gépi tanulós módszerek a RF, a logisztikus regresszió és a döntési fa (általában gradiens-booster, pl. XGBoost)(Viderman et al., 2024). Egyes tanulmányok a gépi tanulós módszerek teljesítményének összehasonlítására fókuszáltak, míg mások inkább a klinikai szempontokra, különböző demográfiai- és/vagy klinikai és laboratóriumi paramétereket, valamint társbetegségeket vizsgálva modelljeikben (Elhazmi et al., 2022)(D. Li et al., 2020). Egy kínai kutatás kimutatta, hogy három gépi tanulási modell közül az RF mutatta a legjobb teljesítményt a COVID-19 halálozás előrejelzésére, a három legfontosabb változó az átlagos artériás nyomás, az életkor és a PCT volt (Shi et al., 2023). Egy görög tanulmány szintén a RF-et találta a legjobb kimenetel-előrejelzőnek a COVID-19 intenzív osztályos betegeknél, ahol a karbamid, az életkor, a hemoglobinn, a CRP, a vérlemezkeszám és a limfocitaszám volt a hat legfontosabb változó (Sakagianni et al., 2023). Egy szaúdi vizsgálat (Jamshidi et al., 2022) több gépi tanulási algoritmust hasonlított össze a halálozás előrejelzésére a 0. napi intenzív osztályos betegek esetében, 15 tényezővel, főként laboratóriumi paraméterekkel. A RF felülmúlta a többi modellt, és jobb hatékonysággal működött; az egyes betegek halálozási valószínűségéről a legtöbb információt adó paraméterek az albumin, a karbamid, a vörösvértest-eloszlás szélessége és az életkor voltak. Egy

másik iráni tanulmány az RF-elemzésében az életkort találta a legfontosabb változónak a halálozás előrejelzésében (Najafi-Vosough et al., 2023).

Ellentétben számos hagyományos modellel, amelyek kevesebb változót vizsgálnak, a RF megközelítés lehetővé teszi a klinikai paraméterek széles körének integrálását, ami fokozza predikciós képességét (Ovcharenko et al., 2023), (C. Zhan et al., 2021), (Zhao et al., 2022). Tanulmányunk gyakorlati jelentősége abban rejlik, hogy a klinikai döntéshozatalt támogathatja, mivel olyan modellt kínál, amely a nagy előrejelzési pontosságot gyakorlati alkalmazhatósággal ötvözi, amelyben a védőoltás és az újabb VOC-k hatásait egy jól meghatározott, egyértelmű kizárási kritériumokkal rendelkező intenzív osztályos populációban veszik figyelembe. A betegek kimenetelének pontos előrejelzésével az intenzív osztály szakemberei hatékonyabban megválaszthatják a beavatkozásokat, és javíthatják a betegellátást, az erőforrás-elosztást. Egy példát említve, a magas kockázatúként azonosított betegeket agresszívebb kezelés vagy megfigyelés céljából prioritásként lehet kezelni. Az RF további előnye, hogy a modell képes kezelni a változók közötti nem lineáris kapcsolatokat és kölcsönhatásokat, ami fokozza predikciós képességét különböző klinikai helyzetekben. Az RF továbbá ismert arról, hogy ellenáll a túlillesztésnek (overfitting) a számos különböző „fa” használatával, ami biztosítja a gyakorlati alkalmazások megbízhatóságát.

Mivel csak magyar betegek adatai álltak rendelkezésünkre a modell létrehozásakor, és nem validáltuk eredményünket más, „külső” eredetű adathalmazon, nem tudjuk, hogy az eredmény általánosítható-e más országokra, vagy csak a magyar betegpopulációra alkalmazható. Ugyanakkor széles körben használt klinikai paramétereket választottunk (pl. életkor, P/F arány, limfocitaszám), ezért úgy gondoljuk, hogy előrejelzéseink hasznosak lehetnek más kutatók és klinikusok számára is. Egy másik limitáló tényező a modell értelmezhetősége: bár az RF nagy pontosságot kínál, természeténél fogva összetettebb és nehezebben értelmezhető, mint az egyszerűbb modellek, ami kihívást jelenthet a klinikai kommunikáció számára, annak ellenére, hogy a paraméterek fontosságának alkalmazásával igyekeztünk növelni az átláthatóságot. A modell teljesítménye nagymértékben függ a bemeneti adatok minőségétől és teljességétől, így érzékenyebbé válik a jelenlévő torzításokra vagy pontatlanságokra, amelyeket a vizsgálat retrospektív jellege befolyásolhat. Ezek az erősségek és korlátok hangsúlyozzák a RF analízisben rejlő lehetőségeket klinikai körülmények között, miközben rávilágítanak a jövőbeli kutatások során javításra és

gondos mérlegelésre szoruló területekre. Összefoglalva, a gépi tanulási algoritmus alkalmazását figyelembe véve tanulmányunk elősegítette a mechanizmusok megértését, és hierarchikusan megbecsülte a demográfiai tényezők, valamint a patofiziológiai és patobiokémiai paraméterek kockázatmódosító hatását a SARS-CoV-2 fertőzés súlyos lefolyásával küzdő betegek körében. A klinikai adatokra vonatkozó fejlett bioinformatikai elemzés potenciálisan lehetővé teszi a klinikusok számára az iránymutatások testreszabását, valamint az intenzív ellátásban részesülő legveszélyeztetettebb populációknak megfelelő gondozási stratégiák és kezelési alternatívák kidolgozását, és potenciálisan személyre szabottabb, időben történő beavatkozásokat irányíthat. A jövőbeli tanulmányok további változók, például genetikai markerek vagy részletes klinikai kórtörténet integrálását vizsgálhatják nagyobb, külsőleg validált, multicentrikus vizsgálatokban, különböző nemzetiségű és származású betegek bevonásával, a modell előrejelzési pontosságának finomítása érdekében. Ezen túlmenően a modell alkalmazása prospektív klinikai vizsgálatokban értékes rálátást nyújt majd a modell valós hatékonyságára és a betegek kimenetelére gyakorolt hatására.

VI. Összefoglalás

Az epidemiológiai térképelemzés és a Panbio rapid antigén teszt tanulmányozása során szerzett eredmények átfogó képet adnak a COVID-19 járvány alatti epidemiológiai és diagnosztikai kihívásokról, valamint az alkalmazott módszerek hatékonyságáról és korlátairól. A járványügyi góccok időben történő azonosítása, a magas fertőzési arányt mutató települések, az ezek háttérében álló intézményi infrastruktúra hangsúlyozza mind a regionális mind pedig az intézményi szintű, rugalmasan irányított járványügyi kontroll fontosságát. A Pécs központú Baranya megyében a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ molekuláris diagnosztikai feladatok ellátására specializált egységei magasabb szűrési kapacitást tettek lehetővé, emiatt összességében alacsonyabb volt a pozitív esetek és a tünetekkel rendelkezők aránya. Ez rámutat arra, hogy a szűrési kapacitás növelése hatékonyan csökkentheti a járvány terjedését és javíthatja a járványkezelés hatékonyságát. Az adataink alapján a dél-dunántúli régió pozitív esetszámainak hullámozása megfelelt az országos

trendeknek, ami megerősíti, hogy a helyi járványügyi helyzet szorosan összefügg az országos tendenciákkal.

A tömegszűrésre alkalmas rapid antigén teszt diagnosztikai teljesítménye, a teszt alacsony szenzitivitásából fakadóan alacsonynak bizonyult. Ez rámutat arra, hogy a teszt használata korlátozott lehet a fertőzés alacsony populációs prevalenciája esetén, valamint a fertőzés korai stádiumainak megfelelően és az alacsony víruskópiaszámot ürítő esetek kimutatásában. Ugyanakkor megfelelő és gyors alternatíva magas víruskoncentrációjú minták és a járvány közösségi szakaszában magas fertőzési prevalencia esetén. A SARS-CoV-2 örökítőanyaga legfeljebb 35 napig kimutatható volt, ami nem korrelált erősen a beteg fertőzöttségével. Ez arra utal, hogy a PCR-pozitivitás nem mindig jelenti a fertőzőképességet, és a diagnosztikai stratégiáknak figyelembe kell venniük ezt a tényezőt.

Az idősebb életkor, férfi nem, klinikai tünetek és a magas kópiaszámú vírusürítés szignifikánsan korreláltak a halálozással. Ez kiemeli az idősebb és krónikus betegségekkel küzdő populációk különös figyelemmel kísérésének fontosságát a járvány során. Az eredményeink szintén megerősítik, hogy a vakcináció szignifikánsan csökkentette a halálozást, különösen az idősebb és társbetegségekkel küzdő betegek körében. Ez alátámasztja a vakcináció fontosságát a súlyos betegségkimenetel megelőzésében. A RF analízis eredményei azt mutatták, hogy a gépi tanulási módszerek hatékony eszközei a COVID-19 súlyos eseteinek előrejelzésében. Ez a megközelítés lehetőséget kínál a klinikai döntéshozatal támogatására, különösen a magas kockázatú betegek azonosítása és kezelése terén.

A fentiek alapján számos irányvonalat és javaslatot lehet megfogalmazni a jövőbeni járványügyi és diagnosztikai stratégiák fejlesztésére: Az epidemiológiai adatok alapján világos, hogy a szűrési kapacitás növelése kulcsfontosságú a járvány hatékony kezelésében. A magas szűrési kapacitás segíthet az aszimptomatikus esetek azonosításában és a járvány terjedésének megfékezésében. A járványügyi intézkedéseket a regionális különbségek figyelembevételével ésszerű kialakítani. Az olyan megyékben, ahol alacsonyabb a szűrési kapacitás, érdemes fokozott figyelmet fordítani a szűrés bővítésére és a prevenció intézkedések erősítésére. A tesztelési protokollok finomítása és a kombinált diagnosztikai megközelítések alkalmazása segíthet a pontosabb eredmények elérésében. A gépi tanulási módszerek integrált

alkalmazása a járványügyi adatok elemzésében és a súlyos esetek előrejelzésében ígéretes irányvonal. A jövőbeni kutatások és fejlesztések irányát érdemes arra is összpontosítani, hogy tovább finomítsuk ezeket a modelleket és beépítsük őket a klinikai gyakorlatba.

Összességében a COVID-19 járvány kezelésében szerzett tapasztalatok és kutatási eredmények kiemelik az adaptív és dinamikus megközelítés fontosságát a járványügyi stratégiák, diagnosztikai módszerek és predikciós döntéstámogató eszközök fejlesztésében. A jelen tapasztalataink figyelembevételével a jövőben még hatékonyabb eszközök és stratégiák fejlesztésére nyílik lehetőség a járványfolyamatok megfékezésére.

VII. Új eredmények

A dinamikus, interaktív epidemiológiai térkép

- a) A diagnosztikus és demográfiai alapon dél-dunántúli régióra létrehozott specifikus térkép ábrázolása, mely megfelelően részletes adatok rendelkezésre állása esetén a jövőben akár más, járványügyi / egyéb közegészségügyi tematikájú aktualitások megjelenítésére is alkalmas.
- b) Idővonalon a napi járványügyi adatok (pozitív esetszámok, cycle threshold értékek, összesített tesztszám, átlagéletkor) bemutatása populációra vonatkoztatva.
- c) A regionális vírusvariánsok bemutatása a vizsgálati időintervallumban, településekre lebontva a térképen megjelenítve.

A Panbio RAT diagnosztikus teljesítménye

- a) Klinikai alkalmazásban végzett Panbio RAT diagnosztikai teljesítményének meghatározása 5,136 bevont esetre vonatkoztatva, amely a publikáció idején a legnagyobb klinikai körülmények között végzett COVID-19 Panbio RAT vizsgálat volt nemzetközileg is.
- b) A Panbio teszt teljesítményének értékelése alapján a kombinált (RAT + PCR) tesztelésre vonatkozó ajánlások megfogalmazása.

A súlyos kimenetelű SARS-CoV-2 infekcióhoz társuló klinikai, laboratóriumi és molekuláris genetikai paraméterek vizsgálata

- a) Az ITO-s felvételt követő 24 órán belüli első laboratóriumi paraméterek szerinti összehasonlítás a 3 COVID-19 vírusvariáns (alfa, delta, omikron) mentén, mely nemzetközi viszonylatban is újdonság.
- b) A COVID-19 vakcináltsági státusz és a halálozás közti vizsgálat magyar intenzív osztályos populációs körülmények között.
- c) Az ITO-n letalitással összefüggő legfontosabb faktorok meghatározása.
- d) Random Forest algoritmus kialakítása és létrehozása a letalitással legszorosabb összefüggést mutató laboratóriumi- és klinikai paraméterek mentén a klinikai döntéstámogatás érdekében.

VIII. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megragadni az alkalmat, hogy köszönetemet kifejezzem mindazoknak, akik hozzájárultak az értekezés létrejöttéhez, illetve az elmúlt évek során támogattak. Mindenekelőtt hálás köszönet dr. Gombos Katalin témavezetőmnek a belém vetett bizalomért, folyamatos támogatásáért. Kiemelkedő szakmai iránymutatása és emberi segítsége, hozzáállása pályafutásom végéig példát fog mutatni, sok lehetőségem volt tanulni tőle és mellette. Nagy köszönettel tartozom Váradi Alexnek, az ő biostatisztikus, informatikus háttérmunkája nélkül nem jöhetett volna létre egy tudományos közleményünk, illetve ez a disszertáció sem. Hálával tartozom dr. Filipánits Kristóf barátomnak és PhD-hallgatótársamnak, akivel hatodéves orvostanhallgató korunk óta rendkívül sokat dolgoztunk együtt közösen, és a PhD tanulmányaim alatt is számos jó ötlettel, tanáccsal látott el. Szeretném megköszönni Wágner Róbert (PCSUNIQ Kft.) gyermekkori barátomnak a közös munkát, nélküle nem jöhetett volna létre a dél-dunántúli interaktív térkép. Köszönettel tartozom a Laboratóriumi Medicina Intézet analitikusainak és PhD hallgatótársaimnak a segítségükért, támogatásukért. Köszönet illeti a PTE KK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet SARS-CoV-2 diagnosztikában részt vevő munkatársait is. A Szentágothai Kutatóközpont Molekuláris Medicina Munkacsoportjából szeretném megköszönni Daryan Jamal Mohammed kollégámnak a sok munkát, segítséget, eszmecserét, amit nyújtott az intenzív osztályos kutatásunk kapcsán. Köszönet illeti dr. Jáksó Krisztiánt az intenzív osztályos szakmai segítségért, valamint az SZKK Genomika és Bioinformatika Core Facilityből és a Debreceni Egyetemről

bekapcsolódó munkatársakat is a kollaborációért. Végezetül pedig szeretném megköszönni a családomnak és a közeli barátaimnak, akik mindvégig mellettem álltak, nélkülük nem jutottam volna idáig.

A disszertációhoz kapcsolódó kutatásokat és szerzőt az alábbiak szponzorálták:

- Tématerületi Kiválósági Program (TKP2021-EGA-13) projektje
- PTE Kutatási Alap Pályázat (009_2023_PTE_RK/25)
- Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-23-3-II-2085)

IX. Publikációs lista

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. Hamar Á, Filipánits K, Váradi A, Váradi-Rácz R, Gellén HO, Futács K, Urbán P, Kovacs GL and Gombos K (2022) Diagnostic accuracy of SARS-CoV-2 Panbio™ rapid antigen diagnostic tests in a 4,440-case clinical follow-up. *Front. Med.* 9:908127. doi: 10.3389/fmed.2022.908127

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.908127/full>

Frontiers in Medicine – Q1, IF: 3.9, független idézések száma: 6

2. Hamar, Á., Mohammed, D., Váradi, A. et al. COVID-19 mortality prediction in Hungarian ICU settings implementing random forest algorithm. *Sci Rep* 14, 11941 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62791-9>

Nature Scientific Reports – D1, Q1, IF: 3.8, független idézések száma: 2

Összesített Impakt Faktor érték: 7.7

Összesített Q érték: Q1: 100%, D1: 50%

Összesített független idézések száma: 8

Az értekezéshez kapcsolódó konferencia előadások/poszterek:

1. Hamar Á., Filipánits K., Glavativity A., Wágner R., Gombos K. Covid-19 pandemic in the Southern Transdanubia region depicted using a dynamic interactive map. X. Jubileumi Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia; Pécs, 2021.11.12-13. (előadás)
2. Hamar Á., Herczeg R., Wágner R., Filipánits K., Gombos K. SARS-CoV-2 PCR diagnostics and subsequent epidemiologic analysis implementing a dynamic interactive map depicting the southern Transdanubia region in Hungary. 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Lisszabon, Portugália, 2022.04.23-26. (poszter)
3. Hamar Á., Váradi A., Wágner R., Filipánits K., Gombos K. SARS-CoV-2 PCR diagnosztika és epidemiológiai analízis a dél-dunántúli régióban egy dinamikus, interaktív térkép segítségével. MOLSZE XVII. Nagygyűlése, Budapest, 2022.08.26-27. (előadás)
4. Hamar Á., Váradi A., Wágner R., Filipánits K., Gombos K. SARS-CoV-2 PCR diagnosztika és epidemiológiai analízis a dél-dunántúli régióban egy dinamikus, interaktív térkép segítségével. I. Romhányi György Szakkollégium Konferencia, Pécs, 2022.11.04-06. (előadás)
5. Hamar Á., Váradi A., Wágner R., Gombos K. SARS-CoV-2 PCR diagnostics and epidemiologic study depicted on a regional dynamic map. 19th International Medical Ph.D. Conference, Hradec Kralove, Csehország, 2022.11.23-25. (előadás)
6. Hamar Á., Mohammed D., Váradi A., Herczeg R., Jáksó K., Balázsfalvi N., Gombos K. COVID-19 letalitás predikció az intenzív osztályon: Random Forest algoritmus alkalmazása klinikai és laboratóriumi paraméterekkel. II. Romhányi György Szakkollégium Konferencia, Pécs, 2024.03.01-03. (előadás)

X. Irodalomjegyzék

Aboubakr, H. A., Sharafeldin, T. A., & Goyal, S. M. (2021). Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(2), 296–312. <https://doi.org/10.1111/tbed.13707>

Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>

Chatterjee, S., Nalla, L. V., Sharma, M., Sharma, N., Singh, A. A., Malim, F. M., Ghatage, M., Mukarram, M., Pawar, A., Parihar, N., Arya, N., & Khairnar, A. (2023). Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 6(3), 334–354. <https://doi.org/10.1021/acspsci.2c00181>

Chen, S., Prettnner, K., Kuhn, M., Geldsetzer, P., Wang, C., Bärnighausen, T., & Bloom, D. E. (2021). Climate and the spread of COVID-19. *Scientific Reports*, 11(1), 9042. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87692-z>

Elhazmi, A., Al-Omari, A., Sallam, H., Mufti, H. N., Rabie, A. A., Alshahrani, M., Mady, A., Alghamdi, A., Altalaq, A., Azzam, M. H., Sindi, A., Kharaba, A., Al-Aseri, Z. A., Almekhlafi, G. A., Tashkandi, W., Alajmi, S. A., Faqihi, F., Alharthy, A., Al-Tawfiq, J. A., ... Arabi, Y. M. (2022). Machine learning decision tree algorithm role for predicting mortality in critically ill adult COVID-19 patients admitted to the ICU. *Journal of Infection and Public Health*, 15(7), 826–834. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.06.008>

Fenollar, F., Bouam, A., Ballouche, M., Fuster, L., Prudent, E., Colson, P., Tissot-Dupont, H., Million, M., Drancourt, M., Raoult, D., & Fournier, P.-E. (2021). Evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen Detection Test Device for the Screening of Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(2). <https://doi.org/10.1128/JCM.02589-20>

Gremmels, H., Winkel, B. M. F., Schuurman, R., Rosingh, A., Rigter, N. A. M., Rodriguez, O., Ubijaan, J., Wensing, A. M. J., Bonten, M. J. M., & Hofstra, L. M. (2021). Real-life validation of the Panbio™ COVID-19 antigen rapid test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection. *EclinicalMedicine*, 31, 100677. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100677>

Jamshidi, E., Asgary, A., Tavakoli, N., Zali, A., Setareh, S., Esmaily, H., Jamaldini, S. H., Daaee, A., Babajani, A., Sendani Kashi, M. A., Jamshidi, M., Jamal Rahi, S., & Mansouri, N. (2022). Using Machine Learning to Predict Mortality for COVID-19 Patients on Day 0 in the ICU. *Frontiers in Digital Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/fdgh.2021.681608>

Janezic, S., Mahnic, A., Kuhar, U., Kovač, J., Jenko Bizjan, B., Koritnik, T., Tesovnik, T., Šket, R., Krapež, U., Slavec, B., Malovrh, T., Battelino, T., Rupnik, M., & Zohar Cretnik, T. (2023). SARS-CoV-2 molecular epidemiology in Slovenia, January to September 2021. *Eurosurveillance*, 28(8). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2200451>

Krüger, L. J., Gaeddert, M., Tobian, F., Lainati, F., Gottschalk, C., Klein, J. A. F., Schnitzler, P., Kräusslich, H.-G., Nikolai, O., Lindner, A. K., Mockenhaupt, F. P., Seybold, J., Corman, V. M., Drosten, C., Pollock, N. R., Knorr, B., Welker, A., de Vos, M., Sacks, J. A., & Denking, C. M. (2021). The Abbott PanBio WHO emergency use listed, rapid, antigen-detecting point-of-care diagnostic test for SARS-CoV-2—Evaluation of the accuracy and ease-of-use. *PLOS ONE*, 16(5), e0247918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247918>

Landaas, E. T., Storm, M. L., Tollånes, M. C., Barlind, R., Kran, A.-M. B., Bragstad, K., Christensen, A., & Andreassen, T. (2021). Diagnostic performance of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in a large, Norwegian cohort. *Journal of Clinical Virology*, 137, 104789. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104789>

Li, D., Zhang, Q., Tan, Y., Feng, X., Yue, Y., Bai, Y., Li, J., Li, J., Xu, Y., Chen, S., Xiao, S.-Y., Sun, M., Li, X., & Zhu, F. (2020). Prediction of COVID-19 Severity Using Chest Computed Tomography and Laboratory Measurements: Evaluation Using a Machine Learning Approach. *JMIR Medical Informatics*, 8(11), e21604. <https://doi.org/10.2196/21604>

Lorenzoni, G., Sella, N., Boscolo, A., Azzolina, D., Bartolotta, P., Pasin, L., Pettenuzzo, T., De Cassai, A., Baratto, F., Toffoletto, F., De Rosa, S., Fullin, G., Peta, M., Rosi, P., Polati, E., Zanella, A., Grasselli, G., Pesenti, A., Navalesi, P., ... VENETO ICU Network. (2021). COVID-19 ICU mortality prediction: a machine learning approach using SuperLearner algorithm. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 1(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s44158-021-00002-x>

Masiá, M., Fernández-González, M., Sánchez, M., Carvajal, M., García, J. A., Gonzalo-Jiménez, N., Ortiz de la Tabla, V., Agulló, V., Candela, I., Guijarro, J., Gutiérrez, J. A., de Gregorio, C., & Gutiérrez, F. (2021). Nasopharyngeal Panbio COVID-19 Antigen Performed at Point-of-Care Has a High Sensitivity in Symptomatic and Asymptomatic Patients With Higher Risk for Transmission and Older Age. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(3). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab059>

Nagy, É., Golopencza, P., Barcs, I., & Ludwig, E. (2023). Comparison of COVID-19 Severity and Mortality Rates in the First Four Epidemic Waves in Hungary in a Single-Center Study with Special Regard to Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(3), 153. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8030153>

Najafi-Vosough, R., Bakhshaei, M. H., & Farzian, M. (2023). Predicting Mortality and ICUs Transfer in Hospitalized COVID-19 Patients Using Random Forest Model. *Archives of Anesthesia and Critical Care*. <https://doi.org/10.18502/aacc.v9i6.14444>

Ovcharenko, E., Kutikhin, A., Gruzdeva, O., Kuzmina, A., Slesareva, T., Brusina, E., Kudasheva, S., Bondarenko, T., Kuzmenko, S., Osyayev, N., Ivannikova, N., Vavin, G., Moses, V., Danilov, V., Komosky, E., & Klyshnikov, K. (2023). Cardiovascular and Renal Comorbidities Included into Neural Networks Predict the Outcome in COVID-19 Patients Admitted to an Intensive Care Unit: Three-Center, Cross-Validation, Age- and Sex-Matched Study. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/jcdd10020039>

Platten, M., Hoffmann, D., Grosser, R., Wisplinghoff, F., Wisplinghoff, H., Wiesmüller, G., Schildgen, O., & Schildgen, V. (2021). SARS-CoV-2, CT-Values, and Infectivity—Conclusions to Be Drawn from Side Observations. *Viruses*, 13(8), 1459. <https://doi.org/10.3390/v13081459>

Sakagianni, A., Koufopoulou, C., Verykios, V., Loupelis, E., Kalles, D., & Feretzakis, G. (2023). Prediction of COVID-19 Mortality in the Intensive Care Unit Using Machine Learning. <https://doi.org/10.3233/SHTI230200>

Shen, Q. (2023). Research of mortality risk prediction based on hospital admission data for COVID-19 patients. *Mathematical Biosciences and Engineering : MBE*, 20(3), 5333–5351. <https://doi.org/10.3934/mbe.2023247>

Shi, Y., Qin, Y., Zheng, Z., Wang, P., & Liu, J. (2023). Risk Factor Analysis and Multiple Predictive Machine Learning Models for Mortality in COVID-19: A Multicenter and Multi-Ethnic Cohort Study. *The Journal of Emergency Medicine*, 65(6), e584–e593. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2023.06.012>

Treggiari, D., Piubelli, C., Caldrer, S., Mistretta, M., Ragusa, A., Orza, P., Pajola, B., Piccoli, D., Conti, A., Lorenzi, C., Serafini, V., Boni, M., & Perandin, F. (2022). SARS-CoV-2 rapid antigen test in comparison to RT-PCR targeting different genes: A real-life evaluation among unselected patients in a regional hospital of Italy. *Journal of Medical Virology*, 94(3), 1190–1195. <https://doi.org/10.1002/jmv.27378>

Viderman, D., Kotov, A., Popov, M., & Abdildin, Y. (2024). Machine and deep learning methods for clinical outcome prediction based on physiological data of COVID-19 patients: a scoping review. *International Journal of Medical Informatics*, 182, 105308. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2023.105308>

Wagenhäuser, I., Knies, K., Rauschenberger, V., Eisenmann, M., McDonogh, M., Petri, N., Andres, O., Flemming, S., Gawlik, M., Papsdorf, M., Taurines, R., Böhm, H., Forster, J., Weismann, D., Weißbrich, B., Dölken, L., Liese, J., Kurzai, O., Vogel, U., & Krone, M. (2021). Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RT-qPCR. *EBioMedicine*, 69, 103455. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103455>

Zhan, C., Zheng, Y., Zhang, H., & Wen, Q. (2021). Random-Forest-Bagging Broad Learning System With Applications for COVID-19 Pandemic. *IEEE Internet of Things Journal*, 8(21), 15906–15918. <https://doi.org/10.1109/JIOT.2021.3066575>

Zhao, Y., Zhang, R., Zhong, Y., Wang, J., Weng, Z., Luo, H., & Chen, C. (2022). Statistical Analysis and Machine Learning Prediction of Disease Outcomes for COVID-19 and Pneumonia Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.838749>