

**A tudományos eredmények translációja a közérdeket szolgálja:
Hasnyálmirigy-gyulladástól a COVID-19-ig**

Ph.D. Tézis

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományok
Doktori Iskola, Szeged

Dr. Nagy Anikó

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet*

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet

Témavezető:

Dr. Párniczky Andrea, PhD

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet*

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet

Programvezető:

Prof. Dr. Hegyi Péter, PhD, DSc, MAE

*Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola*

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet

Szeged, 2021

TÉZISHEZ FELHASZNÁLT PUBLIKÁCIÓK

- I. Anikó Nagy, Márk Félix Juhász, Anikó Görbe, Alex Váradi, Ferenc Izbéki, et al. Glucose level independently and dose-dependently worsens acute pancreatitis: a prospective, international cohort analysis of 2250 acute pancreatitis cases. *Pancreatology* 2021. *nyomtatás alatt* IF: 3,799, Q1
- II. Gombos K, Herczeg R, Eröss B, Kovács SZ, Uzzoli A, Nagy T, Kiss S, Szakács Z, Imrei M, Szentesi A, Nagy A, Fábián A, Hegyi P, Gyenesei A. Translating Scientific Knowledge to Government Decision Makers Has Crucial Importance in the Management of the COVID-19 Pandemic. *Popul Health Manag.* 2021 Feb;24(1):35-45. doi: 10.1089/pop.2020.0159. Epub 2020 Sep 2. IF: 2,145, D1
- III. Eröss B, Molnár Z, Szakács Z, Zádori N, Szakó L, Váncsa S, Juhász MF, Ocskay K, Vörhendi N, Márta K, Szentesi A, Párniczky A, Hegyi PJ, Kiss S, Földi M, Dembrovszky F, Kanjo A, Pázmány P, Varró A, Csathó Á, Helyes Z, Péterfi Z, Czopf L, Kiss I, Zemplényi A, Czapári D, Hegyi E, Dobszai D, Miklós E, Márta A, Tóth D, Farkas R, Farkas N, Birkás B, Pintér E, Pethő G, Zsigmond B, Sárközi A, Nagy A, Hegyi P. Personalised health education against health damage of COVID-19 epidemic in the elderly Hungarian population (PROACTIVE-19): protocol of an adaptive randomized controlled clinical trial. *Trials.* 2020 Sep 29;21(1):809. doi: 10.1186/s13063-020-04733-0. IF: 2,063, Q1

TUDOMÁNYMETRIA

Tézishez felhasznált közlemények száma:	3 (1 első szerzős)
Tézishez felhasznált közlemények összesített impakt faktora:	8,007
D1: 1, Q1: 2, Q2: -, Q3: -, Q4: -	
Összes elfogadott/publikált közlemények száma:	8 (1 első szerzős)
Összes közlemény összesített impakt faktora:	11,385
D1: 1, Q1: 3, Q2: 3, Q3:1, Q4:-	
Idézetek száma MTM2 alapján:	273 független
https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=10054562	335
Hirsch Index:	4

I. BEVEZETÉS

Napjainkban a tudományos gondolkodásmód alkalmazása és a kutatási eredmények mihamarabbi felhasználása elkerülhetetlen, életünk majd minden területén. Azonban a tudományos közlemények száma gyorsan növekszik: míg 1995-ben összesen 291806 új publikáció vált elérhetővé a MEDLINE adatbázisban, a 2015-ös évben már 1064266 lett újonnan indexelve – ez kétségtelenül túl sok ahhoz, hogy személyes, vagy akár intézményi szinten kezelhető legyen. Égető szükség van egy központosított módszerre, mely segíti a tudományos tapasztalatok átültetését a klinikai gyakorlatba, s mely egy olyan nyelvre fordítja le ezen eredményeket, amin nem csak a szakemberek, hanem a kormányzati döntéshozók és az egészségügyben nem jártas ember számára is megérthetővé válnak.

A translációs medicina (TM) célja a tudományos eredmények átültetése, “transzlációja” a mindennapi használatba. Az orvostudomány területén, példának okán, ez az ígéretes laboratóriumi eredmények klinikai vizsgálatokkal való megerősítésével, tudományos módszertan standardizálásával, szakmai irányvonalak minél gyakoribb frissítésével és tudomány-alapú betegellátás népszerűsítésével érhető el. De nem csak az orvostudományban, az élet bármely területén fontos, hogy az ily módon megszerzett tudás eljusson a döntéshozókhoz és a társadalomhoz egyaránt, méghozzá általuk feldolgozható formában.

Az akut pankreatitisz (AP) a hasnyálmirigy heveny gyulladása, gyakori ok a felnőtt sürgősségi ambulanciákon prezentálódó hasfájások hátterében. Az esetek 25-30%-ban a betegség súlyos lefolyású lesz, a mortalitás, ekkor akár a 40%-ot is elérheti. Mind a súlyosság, mind a mortalitás csökkenthető lenne a betegellátás javításával. Az elmúlt évek alap- és klinikai kutatásai többek között hangsúlyt fektetnek a pankreatotoxikus ágensekre, melyek olyan a napi rutinban gyakran használt laboratóriumi és anamnesztikus paraméterek, melyek segíthetnek az AP prognózisának megítélésében és a legjobb terápiás lehetőség megválasztásában kórházi felvételnél. A pankreatotoxicitás, azaz a dózis-függő kapcsolat a romló klinikai AP végpontokkal, már kimutatott az epesavak, az alkohol és bomlástermékei a zsírsavak és zsírsav etil-észterek esetében, valamint feltételezett a dohányzásnál és egyes gyógyszereknél. Figyelembe véve, hogy az elmúlt évek alapkutatói tapasztalatai felvetik a hiperglikémia által kiváltott pankreatotoxicitás lehetőségét – a TM szellemében – célunk annak a vizsgálata volt hogy fennáll-e hasonló, dózis-függő kapcsolat az emelkedő szérumban a glükóz szintek esetében.

Azonban, 2019 decemberében csapásként érkezett az ‘akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus 2’ (SARS-CoV-2) világjárvány, valamint az általa okozott koronavírus-betegség 2019 (COVID-19). Kicsit több mint egy év alatt világszerte több mint 120 millió

COVID-19 eset került igazolásra, közel 3 millió halálesetet eredményezve, főként légzési elégtelenség miatt. Világunkat felkészületlenül érte egy ekkora léptékű járvány és az általa keltett zűrzavar. Ez az eddiginél is még szükségesebbé tette a TM-t: a tudományos evidencia, melyet rohamtempóban szolgáltatott az elhivatott szakemberek, sürgősen feldolgozásra kellett kerüljön annak érdekében, hogy a kormány gyorsan és megfelelően cselekedhessen, csökkentve a pandémia pusztító következményeit. Emellett szintén kiemelkedő jelentőségűvé vált, a járvánnyal kapcsolatos ismereteinkben lévő hézagok gyors azonosítása, és klinikai vizsgálatok tervezése ezen hézagok betöltésére. Ezért figyelmünk részben a TM COVID-19 járvány javításában való felhasználására terelődött.

II. PHD MUNKA CÉLJAI

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Főigazgatójaként és mint volt Egészségügyért Felelős Államtitkár, kulcsfontosságú számomra, hogy a tudományos eredmények mihamarabb bekerüljenek a betegellátásba. Ez nem pusztán az ellátás minőségét javítja és az elkerülhető halálesetek számát csökkenti, de segítségével költséghatékonyabb ellátási rendszert alakíthatunk ki, mely a további fejlődés és javuló munkakörülmények záloga.

PhD munkában a TM különböző aspektusaira fókuszáltam. Egy prospektív, nemzetközi AP kohorszon meghatároztuk az emelkedő vércukorszint és az AP végpontjai, szövődményei közötti, ezidáig ismeretlen kapcsolatot. A COVID-19 pandémia ideje alatt szisztematikus irodalmi áttekintésekkel, valamint a járvány matematikai modellezésével segítettük a kormány döntéshozóit. Az áttekintések során azonosított hiányosságok betöltésére terveztünk és elindítottunk egy randomizált kontrollált vizsgálatot (RCT), a 'Personalized Health Education Against COVID-19'-t (PROACTIVE-19), mely elsőként fogja vizsgálni egy telefonon keresztül nyújtott, személyre szabott, többkomponensű, életmódi-tanácsadás program jelentőségét a fertőzés, illetve a súlyos COVID-19 lefolyás elkerülésében.

III. VÉRCUKORSZINT FÜGGETLEN ÉS DÓZIS-FÜGGŐ MÓDON ASSZOCIÁL A ROSSZABB AP KIMENETELLEL: KOHORSZ ANALÍZIS

III.1. Bevezetés

Az AP a hasnyálmirigy heveny gyulladása, melyet leggyakrabban a túlzott mértékű alkoholfogyasztás, illetve epeköves obstrukció vált ki. Az AP előfordulása fokozatosan növekszik világszerte, aktuálisan 4,6-100/100000-nek becsült.

A hiperglikémia számos betegségben leírásra került, mint rizikófaktor. Az akut vércukorszint emelkedésén kívül, a krónikus szénhidrátháztartás diszreguláció prognosztikus szereppel bír akut miokardiális infarktusbán, diabétesz jelenlététől függetlenül. AP-ben a glükóz diszreguláció és laboratóriumi indikátorainak szerepe egyelőre tisztázatlan.

Célunk annak feltérképezése volt, fennáll-e dózis-függő kapcsolat a glükóz diszreguláció és az AP klinikailag fontos végpontjai között, egy nagy, multicentrikus, nemzetközi, prospektív kohorsz segítségével.

III.2. Módszerek

Vizsgálatunk a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által működtetett prospektív, nemzetközi, multicentrikus AP regiszter post hoc analízise. Jelen analízisben 2461 olyan beteg adatait használtuk fel, akik esetében elérhető volt: (1) glikozilált hemoglobin (HbA1c) mérés bármikor az AP-el való hospitalizáció során és/vagy (2) felvételi szérumban vércukor-mérés és/vagy (3) legalább két vércukor meghatározás a hospitalizáció során. Első 24 órában mért glükóz értéket fogadtunk el felvételinek. A bennfekvés során bármikor mért HbA1c elfogadásra került analízisünkben.

Három változót vettünk figyelembe populációnk alcsoportokra osztásában. A felvételt megelőző szénhidrát háztartás ('before AP' - BAP) megfigyelésére a résztvevőket öt csoportra osztottuk HbA1c értékeik alapján: ≤ 6.50 ; 6.51-7.00; 7.01-8.00; 8.01-9.00; $\geq 9.01\%$ (1-5-ös csoportok). A felvételi állapot megítélésére ('on-admission AP' – OAP) hét csoportra osztottuk a résztvevőket felvételi vércukor értékeik alapján: ≤ 3.99 , 4.00-5.99, 6.00-7.79, 7.80-11.09, 11.10-14.99, 15.00-19.99, ≥ 20.00 mmol/L (1-7-es csoportok). Illetve hét csoportot alkottunk a betegek legmagasabb hospitalizáció alatti vércukor értéke alapján ('during AP' – DAP, legalább két mérés alapján): ≤ 3.99 , 4.00-5.99, 6.00-7.79, 7.80-11.09, 11.10-14.99, 15.00-19.99, ≥ 20.00 mmol/L (1-7-es csoportok). Ezen küszöbértékeket nemzetközileg elismert határértékek, arányos növekedés és csoportméretek figyelembe vételével határoztuk meg, az önkényes választási lehetőségek elkerülése érdekében.

A kategórikus változók deskriptív analíziséhez esetszámokat és százalékokat kalkuláltunk, folytonos változók esetén pedig esetszámokat, átlagot, standard deviációt (SD), mediánt, interkvartilis terjedelmet (IQR) számítottunk. A három alkohorsz (BAP, OAP, DAP) reprezentativitásának megítélésére Khi-négyzet tesztet használtunk a kategórikus változókhoz, egymintás t-próbát a normál eloszlású, Mann-Whitney U-tesztet a nem normális eloszlású folytonos változókhoz. A HbA1c, felvételi és maximális glükóz szintek dózis-függő hatásának

meghatározásához Cochran-Armitage (kategorikus változók) és Jonckheere-Terpstra (folytonos változók) trend tesztekkel használtunk.

A változók mortalitásra és súlyos AP-re prediktív pontosságának kimutatására 'Receiver Operating Characteristic' (ROC) görbéket készítettünk. Az AP mortalitásra, súlyosságra esélyhányadost (OR) kalkuláltunk 95% konfidencia intervallumokkal (CI). Bináris logisztikus regressziót végeztünk, a három változó és AP súlyosság/mortalitás közötti kapcsolat más változóktól való függetlenségének vizsgálatára. Minden számítás az R statisztikai szoftver 4.0.2-es verziójával történt (R Core Team, 2020, Vienna, Austria) a coin (v1.3-4; Hothorn et. al., 2008), rcompanion (v2.3.27; Mangiafico, 2021), DescTools (v0.99.39; Signorell et. al., 2020), PMCMRplus (v1.9.0; Pohlert, 2021) and pROC (v1.17.0.1; Robin et. al. 2011) csomagok használatával.

A regiszter 2012-ben kapta meg etikai engedélyét az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságától (22254–1/2012/EKU). Minden résztvevő tájékozott beleegyezést adott a vizsgálatban való részvételre.

III.3. Eredmények

BAP: Krónikus glükóz diszreguláció mértéke tendenciát mutat az AP növekvő súlyosságával és lokális szövődmények előfordulásával.

Bár nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget ($p=0,394$), HbA1c-vel párhuzamosan növekvő AP súlyosság tendencia volt megfigyelhető. A súlyosság a 4-es csoportban volt a legmagasabb (21,4% középsúlyos, 5,8% súlyos). A HbA1c növekvő szintje asszociációt mutatott a hospitalizáció hosszával (LOH) ($p<0,001$) és a maximális C-reaktív proteinnel (CRP) ($p<0,001$), mindkettő a 4-es csoportban érte el csúcsertékét, ez valószínűleg a nagyobb arányban előforduló középsúlyos eseteknek köszönhető. Nem mutatott azonban összefüggést a mortalitással, mely a 2-es csoportban volt a legmagasabb (7.1%).

OAP és DAP: Felvételi és csúcs szérumban glükóz értékek dóziszfüggő asszociációt mutatnak romló AP végpontokkal (súlyosság, mortalitás, szövődmények, LOH, maximális CRP).

Dózis-dependens összefüggést mutattunk ki a felvételi vércukorszint, bennfekvés során mért csúcs vércukorszint és az alábbiak között: súlyosság ($p<0,001$ OAP és DAP csoportokban egyaránt), mortalitás ($p<0,001$ OAP és DAP), maximális CRP ($p<0,001$ OAP és DAP), szisztémás szövődmények ($p<0,001$ OAP és DAP; 3. ábra) és lokális szövődmények ($p<0,001$ OAP és DAP).

A ≥ 20 mmol/L-es csúcs glükóz csoportban (7-es csoport) találtuk a legmagasabb AP súlyosságot (37,5% középsúlyos, 25,0% súlyos), mortalitást (12,5%), szisztémás (43,8%) és

lokális komplikációkat (62,5%). Míg a felvételi vércukor esetén hasonlóan, a 7-es csoportban fordult elő a legtöbb lokális szövődmény (36,6%), a 6-os csoportban (15 – 19.99 mmol/L) volt a legmagasabb a súlyosság (38,2% középsúlyos, 8,8% súlyos), mortalitás (8,8%) és a szisztémás szövődmények aránya (14,7%).

A bináris logisztikus regresszió eredményei alapján mind a felvételi, mind a csúcs vércukorszint független asszociációt mutat a mortalitással (OR=1,133 (95% CI: 1,064-1,204), $p<0,001$ illetve OR=1,089 (95% CI: 1,020-1,161), $p=0,006$) és a súlyossággal (OR=1,131 (95% CI: 1,078-1,186), $p<0,001$ és OR=1,093 (95% CI: 1,039-1,152), $p<0,001$). A ROC-analízis alapján a felvételi vércukorszint gyenge előre jelzője a mortalitásnak (AUC=0,636 10,635 mmol/l-es határértékre) és súlyosságnak (AUC=0,671; 9,435 mmol/l-es határértékre). A 10 mmol/l feletti felvételi glükóz esetén 3,140-es OR-t (95% CI: 2,106-4,682) kalkuláltunk súlyos AP kialakulására és 2,666-os OR-t (95% CI: 1,587-4,478) mortalitásra. A ROC-analízis eredményeinek megfelelően a csúcs vércukorszint elfogadható előre jelzője a mortalitásnak (AUC=0,703 6,665 mmol/l-es határértékkel) és a súlyosságnak egyaránt (AUC=0,732 7,355 mmol/l-es határértékkel). A 7 mmol/l feletti csúcs vércukorral rendelkező páciensek esetén 14,490-es OR-t (95% CI: 4,443-47,264) kalkuláltunk súlyos AP-re és 4,750-es OR-t (95% CI: 1,370-16,476) mortalitásra.

III.3. Diskusszió

Vizsgálatunkkal elsőként analizáltuk, miként befolyásolják a szénhidrát-háztartás eltérései az AP klinikailag releváns végpontjait. Mind a felvételi, mind a csúcs bennfekvés során mért vércukor esetén statisztikailag szignifikáns, dózisfüggő kapcsolatot sikerült kimutatnunk az AP súlyosságával, mortalitással, LOH-val, maximális CRP-vel, szisztémás és lokális komplikációkkal. Mindkét változó független (DM-ra, korra, nemre, és etiológiára korrigálva) asszociációt mutatott az AP epizód súlyosságával és mortalitásával, emellett a 7 mmol/l feletti csúcs vércukorszintek esetén közel 15-szörösre nőtt a súlyos lefolyás, közel ötszörösre a mortalitás esélye. Bár a HbA1c esetén csak az AP LOH-nál és maximális CRP-nél mutattunk ki statisztikailag szignifikáns dózisfüggő kapcsolatot, súlyosság és lokális szövődmények tekintetében és növekvő tendenciát tapasztaltunk. A témáról aktuálisan elérhető tudományos evidencia fényében, eredményeink erősen sejtetik a vércukor pancreatotoxikus mivoltát.

Következtetések, gyakorlati vonatkozás

Prevenció: Emelkedett HbA1c fokozott súlyossággal és lokális komplikációkkal asszociál. Egészséges cukorháztartás fenntartása segíthet ezen események megelőzésében.

Prognózis: Az emelkedő felvételi vércukorszint dóziszfüggő kapcsolatot mutat az AP növekvő súlyosságával, mortalitásával, LOH-val, és komplikációkkal.

Pontos kezelés: Bennfekvés során mért csúcs vércukorszint dóziszfüggő kapcsolatot mutat súlyos lefolyással, mortalitással, szisztémás komplikációkkal és LOH-val. Hiperglikémia nem feltétlenül felvételnél jelentkezik, monitorizálása az epizód során esszenciális. A vércukorszint adekvát kontrollja bennfekvés alatt nagyban hozzájárulhat az AP kezeléséhez.

IV. TRANSZLÁCIÓS MEDICINA A COVID-19 PANDÉMIA IDEJÉN

A COVID-19 pandémia beköszönte és az ezt követő humanitárius krízis megkövetelte figyelmünk átirányítását. Rendkívüli erőfeszítések árán kialakítottunk egy interdiszciplináris, TM módszertanát alkalmazó csapatot. Fő célunk a Magyar kormány segítése volt ezen kétségbeejtő és látszólag reménytelen helyzetben, hogy a támogatásunkkal elérhető legyen a járvány lehető legjobb kezelése, mind egészségügyi, mind gazdasági szempontból. Matematikai modellek segítségével előre jeleztük az intenzív osztályos (ITO) kapacitást, regionális különbségeket, várható kiesést a bruttó hazai termékben (GDP), stb. és továbbítottuk ezen információkat az illetékes törvényhozó testületnek. Az elérhető szakirodalom szisztematikus áttekintése során, észleltük a telefon-alapú életmódbeli tanácsadással foglalkozó RCT-k hiányát. Megterveztük és elindítottuk a PROACTIVE-19 vizsgálatot ezen úr betöltésére.

IV.1. TUDOMÁNYOS ISMERETEK TRANSZLÁCIÓJA KORMÁNYZATI DÖNTÉSHOZÓK SZÁMÁRA: MATEMATIKAI MODELLEZÉS

IV.1.1. Módszerek

Az epidemiológiai döntéshozó folyamat támogatására számos adatelemzést végeztünk, melyeket három részre osztva prezentáltunk: 1) eredmények, 2) problémák, 3) javaslatok.

A magyarországi COVID-19 járvány matematikai modellezése

A különböző R értékek esetén lehetséges járvány lefolyás megjósolására 2020. április 8-án kértünk le adatokat a hivatalos magyar forrásoldalról (koronavirus.gov.hu). Ezek alapján modelleket hoztunk létre, országos szinten, illetve külön-külön egyes főbb régiókra.

Regionális eltérések modellezése Magyarországon: Egészségügyi Távolság Index (CHDI)

Magyarország régiói között előforduló egészségügyi állapotbeli eltérések vizsgálatára a közgazdaságtani analitikában használt funkcionális távolság index megközelítést adaptáltuk és újrastrukturáltuk.

GDP kiesés modellezése, gazdasági krízis menedzsment, versenyképesség

Matematikai modellünk kvantifikálható gazdasági változókra fókuszált, az idei és előző évekből származó adatokat is figyelembe véve. A GDP kiesés modellezésre az öt fő magyarországi régióban korrigáltuk és normalizáltuk a GDP-t a becsült halálozási rátára.

Általános iskola bezárás és újranyitás hatásának modellezés

Klasszikus SIR (fogékony-fertőződött-felépült) szimulációval, az EpiFire 3.34 API szoftver segítségével modelleztük az epidémia transzmisszió kontakt-hálózatát, a ‘small-world-like’ modell használatával, így összehasonlítva a járvány különböző lehetséges állapotait az általános iskolák bezárása és újranyitása esetén a COVID-19 pandémia jelen helyzetének megfelelően.

Optimális szűrési stratégia modellezése Magyarországon

Egy Magyarország-specifikus modellt fejlesztettünk, hogy felmérjük az optimális szűrési stratégiát, azaz a napi ajánlott elvégezendő diagnosztikus teszt mennyiségét, amivel a R érték a megfelelő szint alatt tartható. A kalkulációkat az R stratégiai szoftver segítségével végeztük.

IV.1.3. Eredmények

Első körben különböző szituációkat modelleztünk a kormányzati döntéshozóknak, melyekben megbecsültük a halálesetek számát, annak kapcsolatát a becsült új esetszámmal (megfertőződött emberek szám), illetve a modellezett ITO ágykapacitással. A lehető legjobb esetben az ország számára, 2020. április 8-án becsült R érték alapján, a korlátozások fenntartása várhatóan 20000 eset kialakulásához vezetne a járvány csúcán, így elegendő ITO ágy állna rendelkezésre a súlyosabb esetek ellátására, a halálesetek száma 1500 alatt tartható. A lehető legrosszabb eset modellezéshez magasabb R értéket használtunk ($R=2.2$). Ezen értékkel három héten belül elérnénk az ITO ágykapacitást, körülbelül 40000-es esetszámmal a járvány csúcán, összesen közel 550000 fertőzöttel, 70000-et elérő halálesettel.

Ezután a regionális különbségeket vizsgáltuk Magyarországon belül. Matematikai modelljeink tisztán mutatták, hogy adekvátabb megközelítés az országot nem egészében kezelni, hanem a regionális különbségeket is számba venni a járvány modellezésében. Ezt a következtetést a 65 évnél idősebbek regionális eloszlásában való különbségek, az ITO kapacitásban és becsült GDP kiesésben lévő eltérések és a CHDI-beli egyenlőtlenségek tették nyilvánvalóvá. Így a korábban említett “lehető legjobb és legrosszabb” járvány lefolyást újramodelleztük, külön-külön, az egyes régiókra. A legrosszabb eshetőség regionális modellezése alapján egyik régióban sem megfelelő az ITO ágykapacitás ezen terhelés kielégítésére.

Munkacsoportunk emellett járvány transzmissziós szimulációkat végzett, az általános iskolák bezárási / újranyitási döntésének elősegítésére. Számításaink alapján Budapesten 2.2-es vagy magasabb R érték esetén gyors transzmisszió várható, nagy esetszámmal. Ebben az esetben jóval alacsonyabb az esélye, hogy egy egészségügyi rendelet effektíven elnyomja, csökkentes az epidémiái ciklust. Tehát nem javasoljuk az általános iskolai korlátozások korai, vagy teljeskörű feloldását, ehelyett az elnyújtott, lépcsőzetes újranyitási stratégiát támogatjuk.

Mivel korábban felvetésre kerül, hogy a magasabb számú teszt alacsonyabb mortalitással jár együtt, összehasonlításnak vetettük alá a különböző országokban elvégzett tesztek számát. Levonhatjuk a következtetést, hogy a napi tesztszám erősen meghatározza a mortalitást.

Nemzetközileg elérhető adatok alapján Németország bizonyult az egyik legeredményesebb európai országnak a mortalitás alacsony szintet tartásában. A német adatokat alapul véve kiszámítottuk a Magyarországon szükséges tesztek számát (közel 6000/nap, 119-996/nap az egyes régiókban).

IV.1.3. Diskusszió

Itt leírt analíziseink, melyek eredményeit prezentáltuk a magyar Operatív Törzs számára, jelentős befolyással bírhattak a kormányzati döntéshozásra, hiszen számos javaslatunk érvényre jutott, már az analízisek kivitelezése előtt. Többek között:

(1) a korábban Húsvétra (2020. április 12-13.) tervezett korlátozás-enyhítések elutasításra kerültek, a kijárási korlátozást további egy hónappal elhalasztották,

(2) bemutatásra kerültek az epidémia regionális különbségei; a korlátozások enyhítése tervezett a kevésbé sűrűn lakott területeken, míg Budapesten és a környező területeken marad a szorosabb kontroll,

(3) a tesztszámok emelésének fontossága elismerésre került,

(4) egy reprezentativitást szolgáló szűrési vizsgálat indult, mely több mint 10000 önkéntest és a négy orvosi egyetem szoros együttműködését szükségeli.

Következtetésül, epidémiák idején a döntéshozók számára nélkülözhetetlen az interdiszciplináris kutatócsoportok létrehozása, hiszen egy diszciplina sem képes egymagában megfelelni az epidémia által keltett komplex feladatkörnek. A 'Koronavírus elleni transzlációs lakosságtámogató akció- és kutatócsoport' (KETLAK) megalkotása, kutatási aktivitása és részvételen a kormányzati döntéshozásban például szolgálhat egyéb országoknak, kutatóknak és döntéshozóknak a COVID-19 járvány által keltett problémák kezelésére és a jövőbeni pandémiák esetére egyaránt.

IV.2. EGYÉNRE SZABOTT ÉLETMÓDI TANÁCSADÁS COVID-19-CEL SZEMBEN (PROACTIV-19): RANDOMIZÁLT KONTROLLÁLT VIZSGÁLAT PROTOKOLLJA

Fő célunk egy személyre szabott, több komponensű életmódi intervenció hatásainak megítélése és ennek segítségével a COVID-19 végpontjainak javítása a 60 év feletti populációban egy RCT keretein belül. Fő hipotézisünk a PROACTIVE-19 vizsgálatban az, hogy a személyre szabott, többkomponensű életmódi intervenció csökkenti az intenzív terápiás kezeléssel, hospitalizációból és mortalitásból álló összetett végpontunk előfordulását a COVID-19-es populációban.

IV.2.2. Módszerek

Struktúra

Vizsgálatunk protokollját a SPIRIT 2013 ajánlások alapján állítottuk össze. A PROACTIVE-19 egy pragmatikus RCT, adaptív elemszám újrabecslési struktúrával. Interim elemzéseink után az addigi eredményeknek megfelelően újrabecsljük az elemszámot, mely szükséges ahhoz, hogy a vizsgálat adekvát statisztikai erővel bírjon. Etikai engedély: Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (IV/2428- 2 /2020/EKU).

Beválogatási és kizárási kritériumok

Primer prevenció programunkba való beválogatási kritériumaink: (1) 60 év feletti életkor (magas rizikójú egyének), (2) részvételbe való tájékozott beleegyezés. Kizárási kritériumaink: (1) igazolt COVID-19 fertőzés (aktív, vagy gyógyult); (2) hospitalizáció a beválogathatóság megítélésének időpontjában; (3) azonos háztartásból már beválogatásra került egyéb személy (a vizsgálat karjai közötti átjárást elkerülendő).

Intervenciók

Résztevőinket két csoportba randomizáljuk: (A) általános életmódi tanácsadás; (B) személyre szabott életmódi tanácsadás. Ezután a résztvevők az operátor segítségével kitöltnek egy kérdőívet, mely 5 területre tér ki: (1) mentális egészség, (2) dohányzás, (3) fizikai aktivitás, (4) táplálkozási szokások, (5) alkohol fogyasztás. Mindkét csoport egyező kérdéseket kap.

A csoport: A fenti sorrendben feltett kérdések után a résztvevők általános életmódi tanácsadásban részesülnek, melyek nem személyre szabott módon célozzák ezen tényezők javítását (átlagos hossz körülbelül 10 perc).

B csoport: A kérdések szintén a fenti sorrendben kerülnek feltevésre, azonban nem a kikérdezés végén, hanem az egyes területek után külön-külön személyre szabott tanácsadásban részesülnek (átlagos hossz körülbelül 20 perc).

Az első kapcsolat után ismételt telefonhívásokra kerül sor mindkét csoportban, egyező beosztásban: minden héten az első hónapban, minden második héten a második hónapban, ezután havonta. Ezen beszélgetések során megítélésre kerül a legutóbbi kapcsolatfelvétel óta történt változások az öt területen.

Az operátorok egészségügyi szakképesítéssel rendelkeznek. Mielőtt részt vehetnek a betegek beválogatásában, egy standardizált oktatáson vesznek részt, mely szakemberek által tartott előadásokból és gyakorlati feladatokból áll. Az operátorok instrukciói közé tartozik, hogy az előre meghatározottakon kívül ne nyújtsanak további egészségügyi tanácsadást, nem használunk egyéb információ forrást, elektronikus vagy papír alapú dokumentációt.

Végpontok

Elérhető irodalmi adatok alapján **elsődleges végpontunk** az alábbi elemekből tevődik össze COVID-19 eseteknél (akkreditált laboratórium által igazolt):

1. ITO felvétel
2. kórházi felvétel (48 órát meghaladó) az alábbi okokból:
 - arrhythmia (hemodinamikai instabilitást okozó és folyamatos monitorozást és/vagy keringés támogatást igénylő 65 Hgmm alatti artériás vérnyomás, és/vagy 2 mmol/L feletti szérum laktát alapján) és/vagy
 - Akut légúti distressz szindróma (ARDS – súlyos hypoxemiás légzési elégtelenség 300 Hgmm alatti PaO_2/FiO_2 arány alapján, a Berlin definíciónak megfelelően) és/vagy
 - keringési sokk (folyamatos vazopresszor szükséglet az átlagos artériás nyomás 65 Hgmm felett és/vagy szérum laktát 2 mmol/L alatt tartása érdekében) és/vagy
3. mortalitás.

Másodlagos végpontok az alábbiak:

1. háziorvosi látogatások száma,
2. sürgősségi, kórházi és intenzív osztályos felvételek száma;
3. LOH, ITO bennfekvés hossza,
4. szervi diszfunkciók és elégtelenségek száma (központi idegrendszer, kardiovaszkuláris, légzőrendszeri, vese, máj, hematológiai),
5. mérhető életmódbeli változás (fizikai és mentális egészséget beleértve),
6. ellátás költsége.

Az elsődleges és másodlagos végpontokban bekövetkezett változásokat a vizsgálat bezárultával fogjuk kiértékelni, legalább 1 évvel az utolsó résztvevő beválogatása után.

IV.2.3. Diskusszió

Sem a COVID-19 pandémia tetőpontja, sem a a potenciális későbbi ismételt kitörések nem megjósolhatóak. A primer prevencióba fektetett erőfeszítések (pl. vakcina fejlesztés) ígéretesek, de várhatóan további 12-18 hónapra lehet szükség felhasználásukig. Az életmód minőségi javításának megkérdőjelezhetetlen előnyei vannak, nem csak infektív kórképek tekintetében, hanem krónikus megbetegedések, köztük cukorbetegség, krónikus szívelégtelenség, vagy rosszindulatú daganatok esetében is. A Magyarországon aktuálisan igazolt esetszámokat és a járvány lefolyását figyelembe véve úgy tűnik, még rendelkezésünkre áll idő, hogy személyre szabott és könnyen elérhető közegészségügyi intervenciókkal célozzuk a veszélyeztetett populációkat.

Míg az Egyesült Államokban a “távoli” beleegyezés telekommunikációs eszközökön keresztül lehetséges, Magyarországon hasonló folyamatnak ezidáig nem volt jogalapja. Emellett a járvány komoly akadályokat állított az etikai engedélyeztetés elé is. Kiemelkedő fontosságú az kutatók és etikai bizottságok gyors reakciókészsége, de egyúttal a tudományos tartalom validitásának prezervációja is.

Vizsgálatunk jövőbeni eredményei alapján hasonló stratégiák bevezetése lesz javasolható egyéb országokban. Életmódi tanácsadásunktól azt várjuk, hogy csökkenti a mentális distresszt, dohányzás és alkoholfogyasztás mennyiségét, növeli a fizikai aktivitást és kedvezően befolyásolja a BMI-t, testösszetételt. Ezek eredményeképp intervenciónk fokozza a test kardiovaszkuláris és pulmonáris tartalékait, elősegítve a COVID-19 által okozott károsodásokkal szembeni ellenállást. Emellett más, fenyegető állapotok kialakulását is kedvezően befolyásolva, összességében csökkentve a pandémia által okozott károkat az idősebb populáció körében.

V. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS ÚJ FELFEDEZÉSEK

III. fejezet: Vércukorszint független és dózis-függő módon asszociál rosszabb AP kimenetellel: kohorsz analízis

- Kimutattuk, hogy mind a felvételi, mind a csúcs vércukorszint növekvő értékei növekvő AP súlyossággal, mortalitással asszociálnak, kortól, nemtől, DM-től és etiológiától függetlenül.

- Dózis-függő kapcsolatot figyeltünk meg, nem csupán a súlyossággal és mortalitással, de LOH-el és szövődményekkel is. Jelen tudományos irodalom fényében ez erősen felveti a glükóz pancreatotoxikus jellegét.
- Tendenciát figyeltünk meg emelkedő HbA1c és AP súlyosság, szövődmények közt.
- Ezen eredmények alapján az alábbi következtetéseket fogalmaztuk meg:
 - o 1. Prevenció: Egészséges cukorháztartás fenntartása segíthet a súlyos AP lefolyás és szövődmények elkerülésében
 - o 2. Prognózis: Az emelkedő felvételi vércukorszint dóziszfüggő kapcsolatot mutat az AP növekvő súlyosságával, mortalitásával, LOH-val, és komplikációkkal.
 - o 3. Pontos kezelés: Bennefevés során mért csúcs vércukorszint dóziszfüggő kapcsolatot mutat súlyos lefolyással, mortalitással, szisztémás komplikációkkal és LOH-val. Hiperglikémia nem feltétlenül felvételtkor jelentkezik, monitorizálása az epizód során esszenciális. A vércukor szint adekvát kontrollja bennefevés alatt nagyban hozzájárulhat az AP kezeléséhez.

IV. fejezet: Transzlációs medicina a COVID-19 pandémia idején

- A COVID-19 pandémia biztonságos kereteken belül tartására létrehoztunk egy interdiszciplináris csapatot (KETLAK) – véleményünk szerint hasonló csapatok kulcsfontosságúak a kormány döntéshozóinak segítségével. Egyetlen diszciplína sem képes önmagában megoldani ezt az összetett és sokrétű problémát.
- Analizáltuk a COVID-19 pandémia nemzetközi állapotát, matematikai modelleket hoztunk létre a lefolyás és dinamika jobb átlátására, figyelembe véve a területi mintázatokat, gazdasági, társadalmi és egészségügyi faktorokat.
- Ezen információkat rendszeresen továbbítottuk a kormány és döntéshozók felé, a járványkezelés segítségének céljából.
- A KETLAK munkacsoport például szolgálhat más országoknak, a járványkezelés megközelítésében.
- Észrevéve egy hiányosságot az elérhető irodalomban, megterveztünk és elindítottunk egy RCT-t. A PROACTIVE-19 vizsgálat a telefonos, személyre szabott, többkomponensű életmódi tanácsadás hatását hivatott vizsgálni a COVID-19-re.
- Amennyiben eredményeink pozitívak, hasonló stratégia alkalmazását javasoljuk egyéb országokban, nem csak a COVID-19, de egyéb jövőbeni járványok tekintetében is.

VI. A SZERZŐ SAJÁT HOZZÁJÁRULÁSAI

Mindhárom a tézishez felhasznált közleményben a szerző kulcs szerepet játszott az eredeti ötlet, megtervezés és struktúra kialakításában, az analízisek kivitelezésében és a kézirat megírásában. Ezeken felül az alábbiakkal járult hozzá a tudományos munka

VI.1. Nagy et al. Pancreatology, 2021

A szerzőnek tulajdonítható továbbá az eredeti ötlet, az adatok interpretációja és a kézirat megírása.

VI.2. Gombos et al. Popul Health Manag, 2020

A szerző központi szerepet játszott az interdiszciplináris munkacsoport koordinálásában és az országos járványügyi bizottsággal való kommunikációs csatorna fenntartásában. Továbbá szignifikánsan hozzájárult az adatok elemzéséhez, az elemzések értelmezéséhez és a kézirat megírásához.

VI.3. Eröss et al. Trials, 2020

A struktúra kialakítás, írás és kritikus revízióban betöltött központi szerep mellett a szerző részt vett az elérhető irodalom és regisztrált klinikai vizsgálatok szisztematikus áttekintésében.

VII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, **Párniczky Andreának** a munkámba fektetett idejét és energiáját, felülmúlhatatlan módszertani tanácsadását. Szintén meg szeretném köszönni **Hegy Péternek**, aki nem csak az TM interdiszciplináris egység segítségét bocsátotta rendelkezésemre, emellett a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet TM centrumának kialakításában is pótolhatatlan szerepet töltött be. Hálás vagyok **Juhász Márk Félix** segítségével, aki Andrea másik PhD-hallgatójaként aktívan hozzájárult a cikkek elkészüléséhez, továbbá a tézis ábráinak, táblázatainak szerkesztésében is részt vett. Szintén nagy segítségemre volt **Körmendiné Pók Zsófia**, a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet könyvtárosa, publikációs listám összeállításával és szcientometriai adataim biztosításával. Nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak, hogy végig támogattak tudományos erőfeszítéseim során.

Társszerzőimmal együtt hálásak vagyunk mindazon közreműködők segítségéért, akik beteg-adatokat szolgáltatottak elemzéseinkhez, valamint minden kutatási adminisztrátornak, aki biztosította ezen adatok magas minőségét és minden betegnek, aki részt vett kutatásainkban, így lehetővé téve ezt a munkát.