

## Válasz Prof. Dr. Holló Gábor bírálatára

Köszönöm, hogy Professzor Úr elvállalta MTA Doktori Értekezésem hivatalos bírálatát.

A következőkben összefoglalom a kérdéseire, megjegyzéseire adott válaszaimat.

*Sajnálatos, hogy a doktori disszertáció kizárólag "retrospektív" vizsgálatokat tartalmaz. Úgy tűnik, mintha a Jelölt a kevésbé jelentős munkákból állította volna össze azt.*

*Ez a bírálatot nem teszi lehetetlenné, de semmiképpen nem optimális a Jelölt számára.*

Köszönöm az észrevételt. A dolgozat valóban „csak” retrospektív tanulmányokat tartalmaz. Ugyanakkor a dolgozatban szereplő retrospektív tanulmányok sikerét mindenképpen jelzi jelentős idézettségük, illetve az, hogy ezekben a témákban mind a mai napig egyetlen prospektív tanulmány sem jelent meg az orvosi irodalomban.

Egyben szeretném megköszönni, hogy egykori mesterem, Süveges Professzornő pályám elején rendkívüli módon felkeltette érdeklődésemet a szaruhártya átültetések iránt. Ennek köszönhetem, hogy mind a mai napig elsősorban a szaruhártya és a szem elülső szegmentumának betegségeivel foglalkozom mind klinikai, mind tudományos munkám során.

*A statisztikai módszerek korrektek, megfelelően jelöltek. E tekintetben megjegyzem, hogy magyarul nem statisztikai teszteket (ahogyan a Jelölt konzekvensen írja), hanem statisztikai próbákat végzünk.*

Köszönöm az észrevételt és a dicséretet a konzekvens kifejezés használat tekintetében. Talán valóban helyesebb lett volna a „statisztikai próba” kifejezés használata. Ugyanakkor, a magyar nyelvű irodalomban számos alkalommal kerül sor a „statisztikai teszt” kifejezés használatára. Éppen ezért véleményem szerint mindkét kifejezés alkalmazása helyes lehet.

*A mű címe azonban nem szerencsés. Ilyen jellegű címmel történelmi és irodalomtörténeti munkákat szoktak megjelölni, ráadásul a hosszú cím első része a mű legkevésbé jelentős egységére utal.*

Köszönöm az észrevételt. A dolgozat címében igyekeztem pontosan megjelölni annak témáját, így azt is, hogy a dolgozat első részében a perforáló keratoplasztika indikációk változásával foglalkoztam. Véleményem szerint a keratoplasztika indikációk változásának

vizsgálata rendkívül sok érdekes adatot, megfelelő bevezetést és háttérrel ad a későbbi, refraktív eredményeket tagoló részekhez.

*Tartalmi tekintetben a Jelölt 5 kérdést igyekszik vizsgálni, ám az első, egyben terjedelmileg legjelentősebb egység nem értelmezhető tudományos tekintetben. A perforáló keratoplasztikák indikációi tekintetében valójában nincsen célkitűzés, és ennek megfelelően nincsen eredmény és következtetés sem. Nem tekinthető tudományos vagy alkalmazott tudományos célkitűzésnek az, hogy egyes klinikákon a PKP-k indikációit különböző időszakokra nézve az adatbázisok alapján leírják. Ez ESZKÖZE lehet egy (a disszertációban fel nem tett) valódi célkitűzésnek, tehát a Módszerek fejezetbe tartozik. Valódi tudományos kérdés lehetne példaként, hogy egy keloid képződés tekintetében kockázati népesség vs. egy nem kockázati népesség eltérő eredményt mutat-e. Ehhez értelemszerűen 2 különböző népesség (ország) eredményeit kell összehasonlítani, amiben a JELLEMZŐ adatok összehasonlításához 2 külön ország 2 klinikája alkalmas anyagot nyújthat (azaz a 2 anyag módszer, és nem célkitűzés). A Jelölt egy típusos un. kórházi gyakorisági vizsgálatot ("frequency study") végzett, amit nem explicit kimondva, de részben sejtetve epidemiológiai vizsgálatként ("epidemiology study") interpretál. Az hogy egy intézményben egy időperiódusban mennyi ilyen vagy olyan, retrospektív módon fellelt PKP indikáció van, nem alkalmas tudományos interpretációra, mert a körülmények széles köre ismeretlen és kontrollálatlan marad. Tudományosan megfogalmazva: a szelekciós torzítás értelmetlenné tesz bármiféle látszólagos eredményt. Az intézmények gyakorlata nem reprezentatív szükségszerűen, ezért a Jelölt nem is próbálja meg összehasonlítani a német és magyar eredményeket (noha korrekt vizsgálat esetén ennek lehetne értelme). A Műben megjelenő gyakorisági adatok vizsgálata egy intézetre nézve lehet gyakorlati értelmű, ha például minőségbiztosítási elemzést végeznek munkájuk jobbá tétele céljából, vagy pénzügyi igényeket kívánnak igazolni, de tudományos értelemben a Mű ezen része nem értelmezhető. A gyakoriságokra ugyanis nagy hatással lehet számos, a vizsgálatban fel sem merülő tényező, melyek közül néhány lehetségest most felsorolok: a beutalási terület változása, az egészségügyi szabályozók változása, a népesség változása (pl. bevándorlási hatás Németországban), a finanszírozás és az ennek megfelelő preferencia változása (milyen beavatkozást és mennyire finanszíroznak), az intézet működési gyakorlata és annak módosulása (szubjektív vezetői döntés vs. lefektetett protokollok használata), a beutaló orvosok szubjektív viszonyulása az intézményhez (milyen típusú betegséggel bíró beteget utal*

*oda), az intézmények (vezetők) PR tevékenysége és annak változása, a donor cornea hozzáférhetőségének különbsége és változása (szükség esetén a sürgős/súlyos eset számára van csak anyag), a kapacitás szabályozásának változása, stb., stb., stb.*

Köszönöm a Professzor Úr által felsorolt számtalan kérdést, amelyre a PKP indikáció változásának vizsgálata során még választ kell találnunk. Bízom benne, hogy a jövőben lehetőségünk lesz további vizsgálatok során majd minden feltett kérdésre választ adni.

A keratoplasztika indikációk változásának tekintetében számos közlemény jelent már meg magas színvonalú lapokban az orvosi irodalomban. A disszertációban szereplő két publikáció szintén a nemzetközi irodalomban megjelent közlemények felépítését és módszerét követve dolgozott, tehát a szövettani diagnózisok figyelembevételével határozta meg a keratoplasztikák indikációját. A PKP indikációk változását megfigyelve az alkalmazott módszer alapján a világ különböző részein számos trend láthatóvá vált. Éppen ezért tudjuk, hogy az ázsiai országokban a fertőzőes keratitisek miatt gyakrabban kerül sor PKP-ra, vagy hogy az észak-európai országokban gyakrabban végeznek keratoconus miatt szaruhártya átültetést. A hozzánk hasonló módszert alkalmazó nagy számú publikációt, természetesen nagy számuk miatt a teljesség igénye nélkül, a dolgozat irodalomjegyzékében is feltüntettük. Kiemelném ezek közül Matthaei et al. alábbi jelentős közleményét:

Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, Heindl LM (2017) Changing indications in penetrating keratoplasty: a systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation* 2017; 101: 1387-1399

*A többi célkitűzés azonban releváns, kár, hogy még a prospektív tervezésű és kivitelezésű vizsgálatokat is retrospektíven elemezte a Jelölt. E tekintetben probléma, hogy 1) a nyilvánvalóan prospektív és invazív vizsgálatok etikai engedély nélkül készültek; 2) még a retrospektív vizsgálatok közzétételére sem kértek etikai bizottsági engedélyt. E tekintetben a Jelöltnek tisztázni kell a 2., 3., 4. és 5. vizsgálatra vonatkozóan egyenként, hogy hol végezték a vizsgálatot (Németországban vagy Magyarországon), és ahol végezték, ott kellett-e a nyilvánvalóan prospektív vizsgálati elrendezésű beavatkozásokhoz (azok megkezdésének és lefolytatásának idején), valamint a valóban retrospektív vizsgálatok esetén (az adatok gyűjtésének és publikálásának idején) etikai engedély. Saját tudomásom szerint*

*Magyarországon a módszer fejezetben jelzett vizsgálati időkben a kérdéses tevékenységek etikai engedély kötelesek voltak.*

Köszönöm az észrevételt. Ahogyan az első kérdésnél már felmerült, a doktori disszertáció kizárólag "retrospektív" vizsgálatokat tartalmaz, ezt a publikációkban és a disszertációban is feltüntettem.

A etikai engedélyek tekintetében a félreértést talán az okozta, hogy excimer lézeres keratoplasztika témában az első publikáció valóban prospektív tanulmányként látott napvilágot, Naumann Professor Úr tollából, természetesen megfelelő etikai engedély birtokában (a citációt az alábbiakban feltüntettem). A jelen dolgozatban szereplő tanulmányok azonban egy később készült access adatbank (Erlangeni Keratoplasztika Regiszter) adatait, retrospektív módon elemezték, prospektív tanulmány elvégzésére nem került sor.

A 2. Vizsgálat tekintetében a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (RKEB) nem talált kifogásolni valót.

A 3., 4. és 5. vizsgálat kapcsán fontos kiemelnem, hogy Regiszterben található adatok elemzése esetén speciális eljárásrend alkalmazandó Németországban. Ilyenkor a regionális Etikai Bizottságnak kell döntést hoznia, hogy Etikai Engedély köteles-e egy adott vizsgálat. Az Erlangeni Keratoplasztika Regiszterben szereplő adatok retrospektív kiértékelésének tekintetében a Regionális Kutatásetikai Bizottság, Bajorországban a 2000-es évek elején a etikai kérelmet/engedélyt nem talált szükségesnek.

A 2., 3., 4. és 5. vizsgálatok esetén a módszer azonos volt. A betegek adatai access adatbankban pseudonymizálva (Keratoplasztika Regiszter) kerültek rögzítésre, ezek rögzítését nem a jelölt végezte. A kész adatbankból a megfelelő beválogatási és kizárási kritériumok alkalmazását követően tudtuk az adatokat retrospektív módon kiértékelni. A dolgozat témáját adó publikációk mellett az access adatbank adatainak elemzésével a későbbiekben további retrospektív tanulmányok születtek, melyekben a Jelölt már nem vett részt.

Számomra példa értékű, hogy összefogás segítségével, akár ritka betegségek tekintetében is ilyen módon sokkal több adat elemzésére sor kerülhet, hiszen lehetőség van mindig újabb és újabb kérdéseket megfogalmaznunk és megválaszolni, akár retrospektív módon. Természetesen bármely vizsgálat megkezdése előtt az Etikai Bizottság írásos engedélyére van szükség, legyen szó bármely országról.

Naumann GO, Seitz B, Lang GK, Langenbacher A, Kus MM. Excimer-Laser-193 nm-Trepanation bei der perforierenden Keratoplastik. Bericht über die ersten 70 Patienten [193 excimer laser trepanation in perforating keratoplasty. Report of 70 patients]. Klin Monbl Augenheilkd. 1993 Oct;203(4):252-61.

*A kézi vs. excimer lézeres trepanációra, a motoros vs. excimer lézeres trepanációra, az elliptikus excimer lézeres trepanációra és a nagyfokú astigmia miatt végzett excimer lézeres re-keratoplasztikára vonatkozó vizsgálatban a Jelölt minden releváns paramétert korrekten és részletesen vizsgált, a megbeszélésben a következtetések szintén relevánsak, kritikusan értékelték és előremutatók. Ezért a fenti vizsgálatokat részletesen nem írom le, csupán a releváns kérdéseimet sorolom fel velük kapcsolatban.*

*Kérdéseim a jelölthöz:*

*1) A kézi vs. excimer lézeres trepanáció vizsgálatot (2. vizsgálat) Jelölt végezte, méghozzá a 46. oldalon lévő 9. táblázat alapján nyilvánvalóan prospektív módon. Miért lett a vizsgálat végül "retrospektív"? Nem kértek hozzá etikai engedélyt a megkezdés előtt? Ha így van, akkor miért nem? Ez súlyos probléma, kielégítő magyarázatra van szükség. Ugyanebben a vizsgálatban a két csoport összehasonlításán túlmenően mind a manuális, mind az excimer lézeres csoportban célszerű lett volna külön megvizsgálni a BCVA változását is. A többi érték tekintetében a két csoport összehasonlítása az egyes postoperatív időkben elégséges, de a kimenetelt a BVCA jellemzi a beteg számára legjobban, tehát a longitudinális vizsgálat is indokolt lett volna. A 9. táblázat persze a csoporton belüli változásról is némi információt, de célszerű lett volna emellé korrekt statisztikát is adni.*

Köszönöm a kérdést. Etikai engedély tekintetében visszautalok előző válaszomra. A jelölt nem végzett prospektív vizsgálatot sem a Saar-vidéki Egyetem Szemészeti Klinikáján, sem a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján, mindössze a „munkáját végezte” mindkét Intézetben. Németországban a rutin keratoplasztikák excimer lézeres trepanációval történtek, Magyarországon mindez kézi trepanációval történik az esetek többségében, mind a mai napig. Ezt követően történt meg az adatok retrospektív feldolgozása. A vizsgálat retrospektív jellegét jól mutatja a BCVA tekintetében mutatkozó hiányosság: bizonyos vizsgálati időpontokban a

vizsgált személyek teljes korrekciója nem volt kigyűjthető az orvosi dokumentációból (mivel nem állt rendelkezésre), így nem szerepelt ez az adat az access adatbankban sem és nem volt kiértékelhető. A két trepanációs csoportba tartozó különféle értékeket Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze, a p értékeket a táblázatban tüntettük fel. Az adatok longitudinális elemzésének, az adatok hiányossága miatt a második vizsgálati időpontban (lásd 10. táblázat), nem láttuk értelmét retrospektív vizsgálatunk során.

*2) A motoros vs. excimer lézeres trepanáció összehasonlítása (3. vizsgálat) korrekt és hasznos vizsgálat. Szintén egy személy végezte a műtéteket a disszertáció 3.3. pontja szerint (Prof. Naumann). Az elrendezés egyértelműen prospektív, beavatkozásos vizsgálati elrendezés, etika engedély azonban a disszertációban foglaltak szerint. Hasonlóan a 2. vizsgálatához, ez súlyos probléma, tisztázása nem kerülhető el. A demográfiai táblázat (21. oldal, 1. táblázat) korrekt leíró statisztikát ad a csoportokról, ám a csoportok összehasonlítása (P-érték) hiányzik. Miért? Különbözött-e szignifikánsan a két csoport a táblázatban megadott paraméterek tekintetében? Az eredményekben a 2. vizsgálatához hasonlóan célszerű lett volna a csoporton belüli longitudinális BCVA változást is vizsgálni.*

Etikai engedély tekintetében szintén visszautalok korábbi válaszomra. A demográfiai adatok feltüntetésekor csupán leíró adatok közlése volt a célom, statisztikai összehasonlítást nem végeztem. A további tanulmányokban már ezeknek az adatoknak a statisztikai elemzésével is kiegészítettem az adatokat. Sajnos az akkori adatok már nem állnak rendelkezésemre, ezért ezek statisztikai elemzését jelenleg nem tudom pótolni. Ugyanakkor a 3. tanulmányban a demográfiai faktorokat leíró adatok tekintetében az excimer lézeres és motoros trepanációs csoport között különbség nem látszik. A csoporton belüli longitudinális BCVA vizsgálata szintén kimaradt ebből a tanulmányból.

*3) Az elliptikus excimer lézeres perforáló keratoplasztika (PKP) szövődményei (4. vizsgálat) és az excimer lézeres rePKP (5. vizsgálat) tekintetében a retrospektív jelleg indokolt, csupán az etikai engedély kérésének hiánya igényel magyarázatot. Ezt, kérem, tisztázza a Jelölt.*

Ebben a kérdésben ismételten a korábbi válaszra hivatkozom.

4) *Jól ismert, hogy a donor cornea állapota a PKP sikerességét, a graft átlátszóságát és a rejectiot jelentősen befolyásolja. A 2. vizsgálatban eltérő tárolású donor corneát használt a Jelölt a kétféle beavatkozáshoz. Ennek kapcsán általánosságban is kérdés, hogy a donor cornea tárolásának jellemzőivel mutat-e bármiféle összefüggést a refraktív eredmény manuális, motoros és excimer lézeres sebészítés kapcsán, tiszta korong esetén.*

Tudomásom szerint ilyen összehasonlító vizsgálat elvégzésére még nem került sor. A különböző tárolási módok a szaruhártya vastagságát befolyásolhatják a szaruhártya átültetés időpontjában. Véleményem szerint megfelelő predescemetalis varratok alkalmazása esetén a különféle tárolási módok refraktív eredmény tekintetében nem különböznenek egymástól, azonban ezt egy jövőbeli vizsgálatnak kell megerősítenie vagy megcáfolnia.

Végezetül még egyszer köszönöm, hogy Holló Professzor Úr MTA Doktori Értekezésem bírálatát elvállalta és kérném, hogy válaszaimat elfogadni szíveskedjék.

Budapest, 2022. augusztus 15.



Dr. Szentmáry Nóra

klinikai kutatóprofesszor