Katowice 06.07.2020 r

Ocena pracy doktorskiej lek. Katarzyny Holcman pt.: „Wartość diagnostyczna badania scyntygrafii znakowanych technetem-99m autologicznych leukocytów (99mTc-HMPAO-WBC) w grupie pacjentów z podejrzeniem infekcyjnego zapalenia wsierdzia

Infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW) to schorzenie o wielu obliczach klinicznych, wymagające nierzadko zastosowania różnych metod diagnostycznych, obarczone ryzykiem powikłań i zgonu. Klinicysta posługując się w diagnostyce IZW zmodyfikowanymi kryteriami Duke wg rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego odczuwa nierzadko niedostatek efektywnych metod diagnostycznych pozwalających zamienić rozpoznanie z prawdopodobnego na pewne. Utrudnieniem w diagnostyce jest włączenie antybiotykoterapii przed wykonaniem niezbędnych badań diagnostycznych, obecność zapalnych chorób współistniejących a także obecność wszczepionych do układu krążenia ciał obcych, np. sztucznych zastawek, układów stymulujących czy okluderów. Jedną z metod stosowanych rutynowo w diagnostyce IZW jest echokardiografia przezklatkowa (TTE) i przezprzełykowa (TEE). Metody te posiadają jednak ograniczoną zdolność diagnostyczną, która staje się bardziej ograniczona w przypadkach podejrzenia IZW u chorego z wszczepionymi elementami terapeutycznymi. W ostatnich rekomendacjach ESC pojawiły się zalecenia wykorzystywania w diagnostyce IZW u chorych z wszczepioną zastawką serca, metody scyntygraficznej SPECT/CT z zastosowaniem znakowanych technetem leukocytów autologicznych oraz metody z oceną aktywności ^{18}F-fluorodeoksyglukozy przy obrazowaniu PET-CT. Słabą klasę rekomendacji (IIb) przeznaczono dla tych metod w diagnostyce IZW u chorych z wszczepionym układem stymulującym serca z uwagi na zbyt małe dowody naukowe zdolności diagnostycznej tych metod w takim wskazaniu. Lek. Katarzyna Rita Holcman postanowiła zwalidować wartość zastosowania znakowanych technetem-99m autologicznych leukocytów w hybrydowym badaniu

tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów oraz tomografii komputerowej (99Tc-HMPAO-SPECT/CT) w diagnostyce IZW porównując skuteczność diagnostyczną tej metody z metodą echokardiograficzną oraz oceniając wpływ wyniku z zastosowaniem tej metody na wartość diagnostyczną zmodyfikowanych kryteriów Duke oraz na rokowanie chorych z wszczepionym układem do elektroterapii serca. Podjęcie się takiej oceny uważam za bardzo celowe a jednocześnie nowatorskie z uwagi na nieliczne doniesienia naukowe dotyczące tej grupy chorych.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska powstała w oparciu o monotematyczny cykl 3 artykułów opublikowanych w recenzowanych renomowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu. Sumaryczny Impact Factor trzech czasopism, w których doktorantka opublikowała wyniki swoich badań wynosi 18,005 punktów. Każdy z prezentowanych artykułów jest pracą zbiorową, w każdej z publikacji doktorantka jest pierwszym autorem. W każdej z prac zastosowano taką samą wystandaryzowaną metodykę badania SPECT/CT.

Pierwsza praca opublikowana w czasopiśmie *The International Journal of Cardiovascular Imaging* w 2019 roku (IF 1,860) zawiera wyniki badań 40 kolejnych chorych z podejrzeniem IZW oraz porównanie wartości diagnostycznej badania SPECT/CT z zastosowaniem autologicznych znakowanych technetem leukocytów w porównaniu z przezklatkową echokardiografią (TTE), a metodą referencyjną była ocena kliniczna po 6 miesiącach od przeprowadzonych badań. Znakowanie leukocytów z krwi pobranej od pacjenta odbywało się za pomocą eksametazymu po oznakowaniu technetem 99m tworzącym lipofilny kompleks. Wykazano, że badanie scyntygraficzne posiada wysoką czułość (93%) i swoistość (88%), 96% ujemną wartość predykcyjną i 81% dodatnią wartość predykcyjną. Badanie TTE natomiast przy identycznej swoistości ma stosunkowo małą swoistość (42%). Badanie scyntygraficzne charakteryzowało się więc w porównaniu z badaniem TTE znacznie lepszą trafnością (93% vs 60%) i znacznie mniejszą liczbą wyników fałszywie dodatnich. Należy dodać, że grupa badana złożona była z chorych w 80% z wszczepionym układem do elektroterapii, w 22,5% z wszczepioną zastawką serca.

Druga publikacja prezentowana w *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* (IF 5,250) również w 2019 roku zawiera ocenę profilu diagnostycznego badania 99Tc-HMPAO-SPECT/CT wykonanego u 103 kolejnych chorych z wszczepionym układem do elektroterapii i z podejrzeniem IZW związanego z wszczepionym układem (CDRIE). W badanej grupie było 60 chorych z wszczepionym stymulatorem, 27 chorych z wszczepionym kardiowerterem/defibrylatorem serca oraz 16 chorych z układem do terapii resynchronizującej. Zadaniem autorów było zbadanie, czy dodanie wyniku badania SPECT/CT do zmodyfikowanych kryteriów Duke wpływa na wartość diagnostyczną takiej skojarzonej oceny. Trafność diagnostyczną określano po 6-miesięcznej prospektywnej obserwacji odległej uwzględniając wyniki badań mikrobiologicznych i echokardiograficznych. IZW rozpoznano finalnie u 31% chorych. Porównano wartość diagnostyczną klasyfikacji Duke oraz badania SPECT/CT. Badanie SPECT/CT charakteryzowało się wysoką trafnością (86%), podczas gdy klasyfikacja Duke wartością 83%. Skala mDuke-SPECT/CT wykazała znacznie lepszą trafność wynoszącą 88%. Dodanie w klasyfikacji Duke badania SPECT/CT zwiększyło jej czułość diagnostyczną z 48% do 87%; $p<0,001$ oraz zmniejszyło liczbę pacjentów zaklasyfikowanych pierwotnie jako „możliwe CDRIE".

Kolejne trzecie opracowanie przyjęte do druku w czasopiśmie *The Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* (IF 10,975) w 2020 roku zawiera ocenę wartości rokowniczej nieprawidłowego wyniku badania 99Tc-HMPAO-SPECT/CT. W badaniu uczestniczyło 103 chorych z podejrzeniem CDRIE, u 35 z nich wynik badania SPECT/CT okazał się dodatni. Prospektywną obserwację prowadzono przez średnio 17 miesięcy. Wyniki analizy wykazały brak różnicy w śmiertelności pomiędzy grupami z dodatnim i ujemnym wynikiem badania w obserwacji odległej, natomiast w grupie z dodatnim nieprawidłowym wynikiem stwierdzono znamiennie większą śmiertelność wewnątrzszpitalną oraz wyższą częstość wykonywania zabiegu całkowitego usunięcia układu do elektroterapii.

Zaprezentowane wyniki przeprowadzonych badań opublikowanych na łamach prestiżowych czasopism o światowym zasięgu świadczą o znaczeniu tych badań dla światowej nauki i dowodzą dużej wartości diagnostycznej metody SPECT/CT z użyciem

znakowanych leukocytów w rozszerzonych wskazaniach. Badania w diagnostyce CDRIE należą do unikalnych w literaturze światowej przeprowadzone w stosunkowo dużej grupie chorych z długoterminową obserwacją odległą. Autorka wykazała, że metoda ta przydatna jest nie tylko w ustaleniu samego rozpoznania IZW, ale także we wskazaniu miejsca infekcji, co ma fundamentalne znaczenie w różnicowaniu infekcji w loży od infekcji odelektrodowej lub przy różnicowaniu z infekcją wszczepionej zastawki u chorego z również wszczepionym układem do elektroterapii. Możliwość wykazania odległych ognisk zapalnych jest również unikalną cechą tej metody.
Ważnym elementem prezentowanych wyników jest analiza przypadków wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, przeprowadzona przez autorkę w opisie ograniczeń badania.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca doktorska lek. Katarzyny Rity Holcman w postaci cyklu monotematycznych publikacji stanowi nowatorską i unikalną w literaturze światowej prezentację wartości diagnostycznej oraz możliwości nowych zastosowań metody SPECT/CT z użyciem znakowanych technetem autologicznych leukocytów w podejrzeniu infekcyjnego zapalenia wsierdzia. Wykazana wysoka trafność diagnostyczna tej metody wskazuje, że wyniki badań mogą mieć wpływ na modyfikację nowych wskazań diagnostycznych w przyszłych rekomendacjach europejskich. Znaczenie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników dla codziennej praktyki klinicznej oraz ich unikalność w literaturze światowej stanowi dla mnie argumentację dla wnioskowania o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. Katarzyny Rity Holcman.

Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum o dopuszczenie lek. Katarzyny Holcman do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
KARDIOLOG
Nr ZUS 2768451