

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Katarzyny Tyrak pt.: „*New diagnostic possibilities and impact of chronic aspirin treatment on biomarkers in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease*”
(„Nowe możliwości diagnostyczne oraz wpływ przewlekłego leczenia aspiryną na biomarkery u chorych na chorobę dróg oddechowych zaostrzaną przez niesteroidowe leki przeciwzapalne”)

Wprowadzenie

Przewlekłe przyjmowanie aspiryny po skutecznej desensytyzacji jest metodą leczenia o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie u chorych na chorobę dróg oddechowych zaostrzaną przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease*, N-ERD). Pomimo dość powszechnego stosowania tej metody, mechanizm leżący u podstaw jej skuteczności wciąż pozostaje niejasny. Poznanie swobodnego mechanizmu zachodzącego w trakcie przewlekłego podawania aspiryny w N-ERD pozwoliłoby wskazać chorych najlepiej odpowiadających na takie leczenie.

Wiarygodną metodą diagnostyczną nadwrażliwości na aspirynę pozostaje test prowokacyjny z aspiryną. Prowokacja doustna, będąca złotym standardem, jest czasochłonna i niesie ze sobą ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości na ten lek. W związku z tym poszukuje się innych bezpiecznych metod umożliwiających szybszą i skuteczną diagnostykę chorych na N-ERD. Ostatnio techniki uczenia maszynowego zyskują popularność w różnych dziedzinach medycyny, w tym jako metody diagnostyczne lub pozwalające określić prawdopodobieństwo występowania danej choroby na podstawie określonych cech chorego. Jedną z najczęściej stosowanych technik uczenia maszynowego jest sztuczna sieć neuronowa (ang. *artificial neural network*, ANN).

Cele pracy

1. Ocena wpływu przewlekłego leczenia aspiryną na wybrane wskaźniki kliniczne, biochemiczne i radiologiczne u chorych na N-ERD.
2. Próba stworzenia ANN pozwalającej na nieinwazyjną i szybką diagnostykę N-ERD.

Materiały i metody

Badanie zostało przeprowadzone odpowiednio u 15 (praca opublikowana w *Przeglądzie Lekarskim*) i 23 (praca opublikowana w *Respiratory Medicine*) dorosłych chorych na N-ERD. Podczas badania chorzy byli hospitalizowani czterokrotnie, tj. wyjściowo oraz w 8., 26. i 52. tygodniu. W trakcie pierwszej hospitalizacji wykonano szybką, jednodniową desensytyzację aspiryną, po której rozpoczęto przewlekłą terapię aspiryną w dawce 650 mg na dobę. U chorych przeprowadzono ocenę (1) kliniczną (zaostrzenia astmy, kontrola astmy, objawy nosowe, spirometria), (2) biochemiczną (eozynofilia krwi obwodowej, periostyna w surowicy i supernatancie płwociny indukowanej [ang. *induced sputum supernatant*, ISS], fenotyp zapalny w oparciu o skład komórkowy płwociny indukowanej [ang. *induced sputum*, IS], skład komórkowy w popłuczynach nosowych [ang. *nasal lavage*, NL], stężenie eikozanoidów w ISS, NL i moczu) oraz (3) radiologiczną (tomografia komputerowa zatok obocznych nosa).

Druga część badania została przeprowadzona u 121 chorych na N-ERD oraz 82 chorych na astmę, dobrze tolerujących aspirynę (praca opublikowana w *Allergy*). Do analizy metodami technik uczenia maszynowego, w tym ANN, włączono 18 parametrów klinicznych i biochemicznych, m.in. fenotyp zapalny w oparciu o skład komórkowy IS oraz stężenie wybranych eikozanoidów w ISS i moczu.

Podsumowanie wyników i wnioski

Potwierdzono skuteczność przewlekłego leczenia aspiryną po uprzedniej desensytyzacji w zakresie zmniejszenia liczby zaostrzeń choroby, poprawy kontroli astmy i objawów nosowych u chorych na N-ERD. Po raz pierwszy wykazano, że przewlekłe podawanie aspiryny prowadzi do zmniejszenia produkcji periostyny w ISS oraz zmniejszenia liczby eozynofili w IS. Wykazano także, że przewlekłe podawanie aspiryny nie wpływa na stężenie eikozanoidów pro- i przeciwzapalnych produkowanych lokalnie, tj. w ISS i NL, oraz ogólnoustrojowo w moczu.

Zaprojektowana ANN umożliwia przewidywanie diagnozy N-ERD u chorych na astmę. Czułość ANN dla prognozowania N-ERD wynosi 94%, a swoistość 73%. W odróżnieniu od doustnego testu prowokacyjnego z aspiryną, diagnostyka z wykorzystaniem zaproponowanej ANN nie wymaga hospitalizacji chorego oraz może zostać przeprowadzona u osób z niską wartością FEV₁ (minimum 50% vs minimum 70% – w przypadku doustnej prowokacji aspiryną). Ponadto, procedury przeprowadzane w celu uzyskania danych niezbędnych do ANN nie wiążą się z ryzykiem ciężkich reakcji nadwrażliwości zagrażających życiu chorego.

Summary

Introduction

Chronic aspirin intake after successful desensitization is an effective and safe treatment method for patients with nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease (N-ERD). Although the treatment is quite common, the mechanism underlying its beneficial effects remains unclear. The knowledge about this specific mechanism would allow an identification of patients with the best response to such treatment.

Aspirin provocation test remains a reliable diagnostic method of aspirin hypersensitivity. Oral provocation test, which is a gold standard, is time-consuming and carries a risk of severe hypersensitivity reactions. Therefore, other safe methods that would allow a quick and effective diagnosis of N-ERD are being sought. Machine learning techniques have recently become popular in various medical areas as tools for diagnosing or predicting the presence of a disease on the basis of certain patient characteristics. One of the most commonly used machine learning techniques is an artificial neural network (ANN).

Objectives

1. The assessment of the impact of chronic aspirin therapy on selected clinical, biochemical and radiological factors in patients with N-ERD.
2. An attempt to create an ANN that would allow a noninvasive and rapid diagnosis of N-ERD.

Materials and methods

The study was conducted in 15 (paper published in *Przegląd Lekarski*) and 23 (paper published in *Respiratory Medicine*) adult patients with N-ERD. During the study patients were hospitalized 4 times, that is, at baseline and at 8, 26, and 52 weeks. During the first hospitalization, acute one-day aspirin desensitization was performed, following which chronic aspirin intake at a dose of 650 mg/d was initiated. Patients were subjected to the following assessment: 1) clinical (asthma exacerbations, asthma control, nasal symptoms, spirometry); 2) biochemical (blood eosinophil count, blood and induced sputum supernatant [ISS] periostin; cell phenotypes based on induced sputum [IS]; cell count in nasal lavage [NL]; ISS, NL, and urinary concentrations of eicosanoids); and 3) radiological (computed tomography of the sinuses).

The second part of the study was conducted in 121 patients with N-ERD and 82 patients with asthma, who tolerated aspirin well (paper published in *Allergy*). The machine learning

analysis, including the ANN, comprised 18 clinical and biochemical parameters, such as phenotypes based on IS and the concentrations of selected eicosanoids in ISS and urine.

Results and conclusions

The study confirmed the efficacy of chronic aspirin intake after desensitization in terms of decreasing asthma exacerbation rate as well as improving asthma control and nasal symptoms in patients with N-ERD. It was shown for the first time that chronic aspirin intake leads to a decrease in ISS periostin biosynthesis and IS eosinophil count. It was also demonstrated that chronic aspirin intake does not affect the levels of pro- and anti-inflammatory eicosanoids produced locally (ie, in ISS and NL) and systemically (ie, in urine).

The ANN can be used to predict the diagnosis of N-ERD in patients with asthma. The sensitivity of the ANN for the prediction of N-ERD was 94% and the specificity was 73%. Unlike the oral aspirin challenge test, the diagnostic process with the proposed ANN does not require patient hospitalization and could be performed in patients with low baseline levels of forced expiratory volume in 1 second (a minimum of 50% vs a minimum of 70% in the case of oral challenge aspirin test with aspirin). Additionally, the procedures necessary to obtain data for the ANN do not carry a risk of severe life-threatening hypersensitivity reactions.