

FENO a potenciál jeho využití u astmatu

Petr Čáp

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Autor rekapituluje mechanismy vzniku FENO v epiteliálních buňkách sliznice dolních dýchacích cest a zaměřuje se na využití tohoto biomarkeru astmatu v klinické praxi i s ohledem na nově nastupující biologickou léčbu těžké formy onemocnění. Frakční vydechovaný oxid dusnatý (FeNO) je endogenní plynná molekula, reflektující neinfekční zánět dýchacích cest. Rozebírá recentní světové práce o významu FENO u omalizumabu, dále u léčby cílené na blokaci interleukinu IL-5, tedy mepolizumabu, reslizumabu nebo receptoru proti IL-5 benralizumabu, které jsou schválené jako přídatná léčba u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu dospělých. FENO jako marker astmatu ovlivnitelný biologickou léčbou, a tedy využitelný k hodnocení účinnosti léčby, se však zdá vhodný zejména u dupilumabu (anti-IL-4 a 13) a nejnověji u tezepelumabu (anti-TSLP). Biologická léčba zaměřená na IL-5 sice snižuje eozinofilní zánět, ale má omezený vliv na aktivaci epiteliálních buněk, kde se FENO tvoří. Testování FENO je nákladově efektivní a v kombinaci s klinickým hodnocením zlepšuje léčbu astmatu.

Klíčová slova: FENO, astma, biologická léčba.

FENO potential in asthma

Mechanisms of FENO production in epithelial cells in the area lower airways is being resumed. The author focuses on usage of this biomarker in clinical practice and with respect to new established upcoming biological treatment just in severe variants of the disease. Recent publications of FENO are analysed in omalizumab and other types of biological treatment such as mepolizumab and reslizumab, concentrated on IL-5 or receptor for IL-5 benralizumab. They have been approved as an additional treatment of severe refractory eosinophilic adult asthma. FENO as a marker of asthma influenceable by biological treatment can be used to evaluate the efficiency of therapy and it is mainly suitable in dupilumab (anti-IL-4 and 13) and the latest in tezepelumab (anti-TSLP). The biological treatment focused on IL-5 reduces eosinophilic inflammation, however has a limited influence to activate epithelial cells where FENO is being created. The cost to benefit ratio of FENO is advantageous and this biomarker in combination with other clinical assessment improves asthma treatment.

Key words: FENO, asthma, biological treatment.

Úvod

Astma je značně heterogenní onemocnění a účinnost jeho léčby vyžaduje přesnou diagnostiku. Pro její stanovení je rozhodující anamnéza, stále je důležité i fyzikální vyšetření a z pomocných metod je zlatým standardem i nadále spirometrie. Máme však ještě další možnosti k upřesnění diagnózy, a to jsou u astmatu některé biomarkery, jejichž významu se v posledních letech věnuje opět pozornost s nástupem biologické léčby indikované u těžkých forem onemocnění (1).

U astmatu byly k predikci léčebné odpovědi, hodnocení adherence a pro vedení optimální léčby navrženy klíčové biomarkery astmatu. Jde především o v praxi vyzkoušený a osvědčený vydechovaný oxid dusna-

tý, tzv. FENO (fractional exhaled nitric oxide), dále eozinofily (ve sputu a v periferní krvi) a celkové IgE (imunoglobuliny izotypu IgE). Vyšetření eozinofilů v indukovaném sputu je bohužel značně pracné a povahou semiinvasivní, a proto není v praxi rutinně používán. U eozinofilů v krvi se nehodnotí procentuální podíl, ale absolutní počet AEC (absolute eosinophil counts). Všechny uvedené ukazatele jsou cenné, nikoli však zcela rovnocenné. Není ani tak důležitá jejich korelace, ale jejich vzájemné doplnění, které poskytuje komplexnější obraz nemoci u konkrétního jedince. Kromě konvenčních biomarkerů astmatu (FENO, AEC a celkové IgE) existuje samozřejmě řada dalších indikátorů potenciálně využitelných u astmatu (cytokiny, prostaglandiny, leukotrieny, resolvin,

malonyldialdehyd aj.) detekovaných a kvantifikovaných v tzv. kondenzátu vydechovaného vzduchu. Ty jsou však stále jen předmětem výzkumu, a to nejen medicínského, ale i potravinářského a vojenského. Zkoumání exhalovaných biomarkerů dnes představuje velké interdisciplinární pole. Přes nespornou výhodu neinvazivního charakteru těchto biomarkerů však brání jejich zavedení do praxe chybějící standardizace. Fenotypizace astmatu rozlišuje stále astma eozinofilní (alergické a nealergické) a noneozinofilní. V rámci endotypizace se u astmatu nyní užívá označení slizniční zánět typu T2-low a T2-high. Th2 lymfocyty produkují interleukin IL-4, IL-5 a IL-13 a ty vedou k aktivaci B-lymfocytů (plazmacytů) tvořících IgE (imunoglobulin izotypu E), žírných buněk a bazofilů a eozinofilních granulocytů. Podle buněk regulujících eozinofilní astma se rozděluje skupina T2-high ještě na dvě podskupiny: první je zánět řízený pomocnými Th2 lymfocyty (zpravidla alergický, eozinofilní) a druhá je „ILC2-high“ řízený dominantně přirozenými lymfoidními buňkami ILC2 (innate lymphoid cells) (zpravidla nealergické, eozinofilní). Tyto ILC2 jsou aktivovány převážně epiteliálními cytokiny IL-25 a IL-33 a TSLP (thymickým stromálním lymfopoetinem). Obě tyto cesty T2-high se navzájem prolínají a vedou ke zvýšené infiltraci eozinofilů v dýchacích cestách.

Tzv. astma T2-low je spojeno se slizniční neutrofilíí DC či paucigranulocytárním profilem a často fixovanou obstrukcí. U neutrofilního zánětu mezi klíčové mediátory patří IL-8, IL-17 a IL-23. Tento typ astmatu na rozdíl od T2-high nereaguje na léčbu KS (kortikosteroidy). Zánět typu T2 reflektují z biomarkerů FENO a eozinofily sputa či AEC, pro noneozinofilní zánět není odpovídající biomarker zatím k dispozici.

Vydechovaný oxid dusnatý

Vyšetření frakčně exhalovaného oxidu dusnatého (FENO) je v současné době nepochybně významným pomocníkem v detekci a kvantifikaci slizničního eozinofilního zánětu dolních dýchacích cestách (DC) a má diagnostický význam jako doprovodný ukazatel bronchiálního astmatu a je užitečný v diferenciální diagnóze respiračních chorob. Po bezmála 15 letech zkušeností s měřením FENO jako užitečné neinvazivní a rychlé diagnostické metody užívané alergology a pneumology jako POCT (point of care testing) díky malému přenosnému přístroji s okamžitou dostupností bez závislosti na laboratoři máme k dispozici i řadu recentních přehledových textů světových periodik, které detailně popisují metodu i její souvislosti (2, 3). Využití FENO má za sebou již bohatou historii se všemi fázemi vývoje postojů k nové metodě uvedené nově na trh od nekritického nadšení, přes zklamání z nadměrného očekávání i relativní vyváženosti v přístupu dnes, které je samozřejmě dané nárůstem údajů z klinických studií a vlastních již značných zkušeností s měřením tohoto biomarkeru u různých stavů. Oxid dusnatý (NO)

v orálně vydechovaném vzduchu pochází hlavně z respiračního epitelu. Plyn NO je produkován indukovatelnou (zánětotvornou) NO-syntázou (iNOS), která je regulována transkripčním faktorem STAT-1, pod vlivem homeostatického interferonu gama. U pacientů s astmatem je exprese iNOS zvýšena interleukinem IL-4 a IL-13 prostřednictvím aktivace STAT-6 v bronchiálním epitelu. Vydechovaný NO tedy primárně signalizuje lokální T-pomocnými buňkami typu 2 řízený zánět v bronchiální sliznici. S těmito charakteristikami je vydechovaný NO vhodným markerem pro predikci odpovědi na inhalační KS a pro sledování protizánětlivého účinku. Metodika měření vydechovaného NO byla standardizována na základě mezinárodního konsenzu (4, 5). Současně doporučované mezní hodnoty jsou uvedeny v přehledné tabulce 1. Relativizujícími faktory hodnot FENO jsou kromě jiných asi nejvýznamnější věk a výška, kouření, expozice alergenů u senzibilizovaných jedinců a samozřejmě terapie KS. Stále konsenzus ATS z r 2011 zohledňuje tyto četné faktory v doporučení používat spíše mezní body (zvláště pro děti a dospělé) než stanovení referenčních rozsahů (Tab. 1). To nové, co v poslední době ještě více oživilo zájem o FENO, je nebývalý vzestup nabídky biologické léčby, včetně té zaměřené na těžké astma, která však potřebuje objektivizovat a kvantifikovat zánět v dolních DC. Ten je ovšem u astmatu značně heterogenní. Úspěšnost léčby je přitom dosti závislá na imunofenotypizaci slizničního zánětu, k čemuž FENO významně přispívá, nikoli však exkluzivně. Poslední poznatky doporučují používat ho v kombinaci s ostatními metodami v zájmu vyšší výpovědní hodnoty, tedy v klinickém kontextu (ACQ-asthma control questionnaire) a s AEC. Zájemce o hlubší ponor do dané problematiky nezbyvá pro omezený publikační prostor odkázat na články z recentních světových periodik (6, 7).

Další biomarkery u astmatu

Dle recentních doporučení využívat FENO v kombinaci s ostatními metodami je nezbytné alespoň krátce zmínit ostatní v praxi užívané biomarkery astmatu. Stanovení AEC je levné, snadno měřitelné a re-produkovatelné a do jisté míry koreluje s počtem eozinofilů ve sputu. Zvýšení AEC je spojeno se závažností astmatu i zvýšeným rizikem astmatických exacerbací. Rozpětí AEC $\geq 300\text{--}400/\mu\text{l}$ ($\geq 0,3\text{--}0,4 \times 10^9/\text{l}$) se obvykle používá jako mezní hodnota pro identifikaci zvýšeného počtu těchto buněk. Léčba systémovými KS snižuje AEC. Tento počet se může v průběhu času měnit, což vyžaduje opakovaná vyšetření. Navíc počet eozinofilů v rozmezí od 150 do 400 buněk/ μl může také predikovat odpověď na biologickou léčbu cílenou na dráhu IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab). Kromě AEC je v praxi dostupné jako biomarker astmatu celkové IgE. Protože terapeutická účinnost omalizumabu je srovnatelná u pacientů s výchozími hodnotami IgE mezi 30 a 700 UI/ml,

Tab. 1. Tabulka mezních hodnot FENO dle různých směrnic

Mezní hodnoty FENO podle různých doporučení		
	Dospělí	Děti
ATS (2011) (Americká hrudní společnost)	Vysoká: > 50 ppb Střední: $25\text{--}50$ ppb Nízká: < 25 ppb	Vysoká: > 35 ppb Střední: $20\text{--}35$ ppb Nízká: < 20 ppb
NICE (2017) (National Institute for Health and Care Excellence UK)	> 40 ppb	> 35 ppb

Inzerce

nelze proto celkové IgE spolehlivě využít jako biomarker predikce odpovědi na léčbu omalizumabem. Bez ohledu na to, že existují důkazy o imunologickém dopadu omalizumabu, nebyla dosud využitelnost IgE jako biomarkeru alergického zánětu objasněna zcela beze zbytku. Hodnoty celkového IgE však mohou být využity v monitorování produkce IgE i k úpravě léčby na individuální úrovni. Celkové IgE koreluje se závažností astmatu a se zvýšeným rizikem ztráty kontroly, včetně těžkých exacerbací. Naopak stanovení antigen-specifických IgE (sIgE) na aeroalergeny prokázalo relativně vysokou citlivost pro diagnózu astmatu. Navíc bylo prokázáno, že hladiny specifických IgE byly spojeny se závažnějším astmatem u velké kohorty mladých astmatiků. Vzhledem k tomu, že celkové sérové IgE není specifické pro alergeny a může být ovlivněno řadou faktorů (atopická dermatitida či jiná atopická onemocnění), je specifické IgE považováno za spolehlivější biomarker jak pro diagnostiku astmatu, tak pro hodnocení závažnosti onemocnění. Podrobnější rozbor problematiky těchto dalších biomarkerů astmatu by nepochybně vyžadoval samostatné sdělení.

FENO a biologická léčba astmatu

V rámci biologické léčby špatně kontrolovaného těžkého astmatu existuje několik monoklonálních protilátek, z nichž všechny se zaměřují na dráhy typu Th 2, vhodné jako přídatná terapie u těžkého astmatu. Použití biomarkerů, včetně FENO, může významně napomoci selektovat jedince, kteří pravděpodobně budou odpovídat na léčbu. První biologická léčba schválená jako přídatná léčba těžkého nekontrolovaného alergického astmatu, omalizumab, je anti-IgE monoklonální protilátka, povolená u dětí a dospělých pacientů ve věku ≥ 6 let. Studie EXTRA použila post hoc analýzu k vyhodnocení účinků hodnot FENO v odpovědi na omalizumab. Pacienti byli zařazeni do podskupiny s nízkým FENO ($< 19,5$ ppb) nebo s vysokým FENO ($\geq 19,5$ ppb) podle jejich výchozích hodnot. V podskupině s vysokým FENO došlo ke snížení exacerbací o 53 %, ve skupině léčené omalizumabem oproti placebo ve srovnání s 16% snížením v podskupině s nízkým FENO po 48 týdnech léčby (8). Nicméně velká observační studie omalizumabu odhalila pozitivní odpověď u 87 % jedinců (podle míry klinických exacerbací, plicních funkcí nebo skóre ACT) bez ohledu na hladinu FENO (9). Úloha FENO jako biomarkeru pro omalizumab proto zůstává nejasná. Biomarker FENO je mediován prostřednictvím signalizace IL-13, zatímco eozinofily jsou řízeny IL-5. Protilátky anti-IL-5 mepolizumab a reslizumab a proti receptoru IL-5 benralizumab jsou schváleny jako přídatná léčba u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a pro mepolizumab u dětí ve věku ≥ 6 let. Počáteční studie ukázaly, že tyto tři biologické léky snižují exacerbace se současným poklesem krevních eozinofilů, ale neprokázaly významný pokles hladin FENO. Ani se zde neprokázalo, že FENO, na rozdíl od krevních eozinofilů, je prediktorem odpovědi. Post hoc analýza studie fáze 2 b DREAM však zjistila, že léčba mepolizumabem u pacientů s vysokým FENO (≥ 25 ppb) a zvýšenými eozinofily v krvi (≥ 300 buněk/ μ l) má větší snížení počtu exacerbací než nemocní s nízkým FENO (< 25 ppb) a zvýšenými eozinofily v krvi (62 vs. 34 %). U mepolizumabu a nízkého počtu eozinofilů v krvi (< 300 buněk/ μ l) nedošlo k žádné významné změně v míře exacerbace bez ohledu na FENO (10). Nedávná retro-

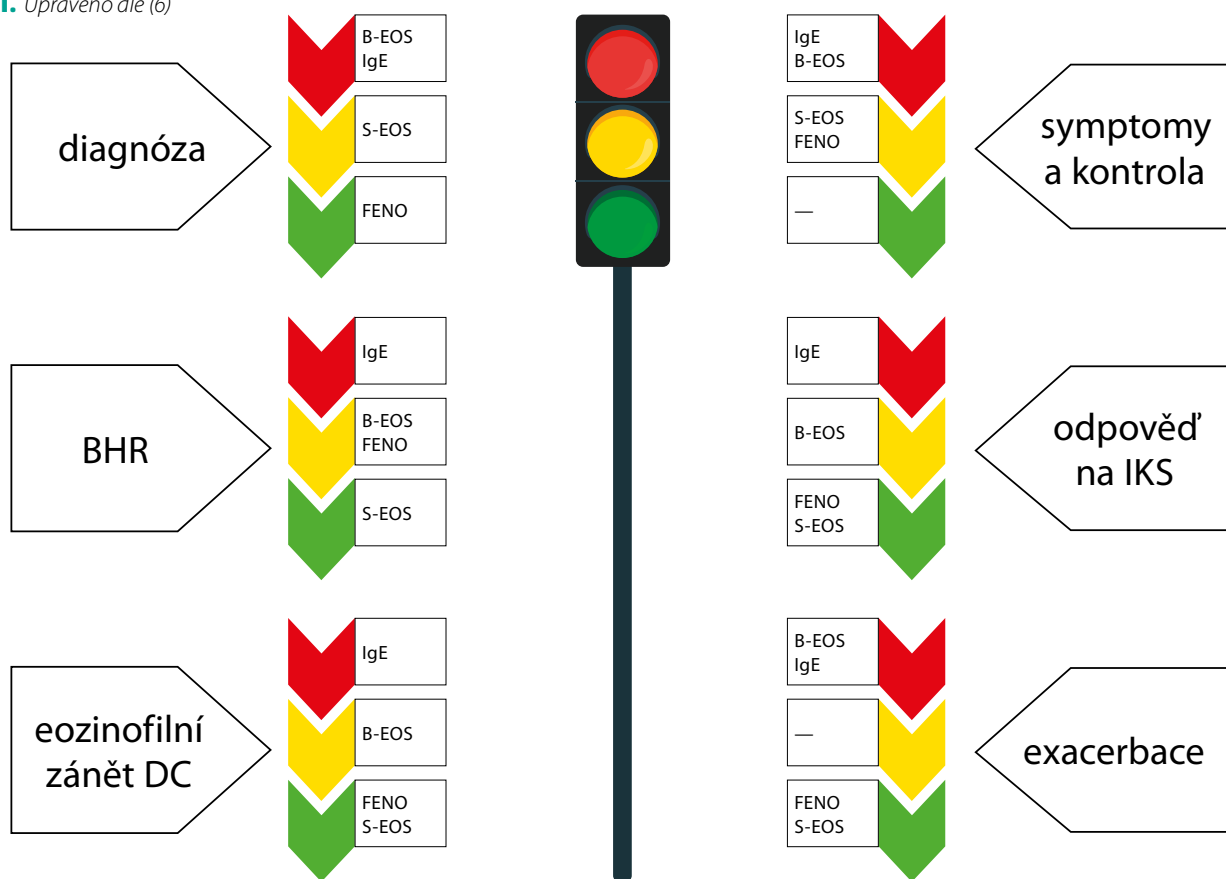
spektivní studie z reálného života navíc zjistila, že jedinci s vysokou výchozí hodnotou FENO (≥ 75 ppb) měli po 1 roce léčby benralizumabem významný pokles hladin FENO ze 100 ppb na 58 ppb, což naznačuje, že buňky exprimující IL-5R, včetně eozinofilů a bazofilů, mohou být důležitým zdrojem IL-13 (11). Bylo prokázáno, že FENO je produkt zánětu indukovaného IL-13, což je doloženo jeho reakcí na léčbu dupilumabem, monoklonální protilátkou proti receptoru pro IL-4 a 13. Ve fázi 2 b klinické studie se ukázalo, že vede k významnému a trvalému snížení FENO spolu se snížením dalších biomarkerů typu 2, jako je IgE (12). Sice došlo ke zvýšení počtu eozinofilů v krvi, ale přechodnému (12). Předem navržená analýza podskupin ze studie fáze 3 ukázala, že zvýšené výchozí hladiny FENO (≥ 25 ppb) předpovídají snížení četnosti exacerbací a zvýšení FEV1 (13). Významná byla také velikost výchozího FENO; například pokud jde o změnu FEV1 oproti výchozí hodnotě, pacienti s vysokým FENO (≥ 50 ppb) na 300 mg dupilumabu vykázali zlepšení o 0,39 l (95 % CI: 0,26–0,52) ve srovnání s odpovídajícím placebem, zatímco ti se středním FENO (≥ 25 až < 50 ppb) prokázali zlepšení o 0,12 l (95 % CI: 0,03–0,21) ve srovnání s placebem (13). Léčba dupilumabem snížila hladiny FENO velmi rychle do 2. týdne v kombinaci s významným snížením užívání perorálních KS. Snížení počtu exacerbací a zlepšení FEV1 byly také výraznější se zvýšeným FENO a/nebo počtem eozinofilů (14). Tezepelumab, se kterým je zatím nejméně zkušeností, je lidská monoklonální protilátka, která blokuje TSLP (thymický stromální lymfopoetin). Ve studiích PATHWAY a NAVIGATOR vedla intervence touto léčbou ke snížení četnosti exacerbací a zlepšení plicních funkcí se současným a trvalým snížením FENO a krevních eozinofilů spolu s postupným poklesem IgE během 52 týdnů (15, 16). Ve studii fáze 3 NAVIGATOR vedlo podávání tezepelumabu k poklesu počtu eozinofilů a hodnot FENO v krvi do 2. týdne a přetrvávalo 52 týdnů studie. Snížení počtu exacerbací bylo zjištěno nezávisle na krevních eozinofilech nebo FENO. Snížení počtu exacerbací za rok při této léčbě však bylo výraznější při vysoké (≥ 25 ppb) výchozí hodnotě FENO. Léčba tezepelumabem vedla k poměru četností exacerbací 0,68 (95 % CI: 0,51–0,92) u jedinců s počáteční hodnotou FENO < 25 ppb, která se snížila na 0,32 (95 % CI: 0,25–0,42) s vysokou výchozí hodnotou FENO ve srovnání s placebem. Toto současné snížení FENO, eozinofilů v krvi a IgE naznačuje, že tato biologická intervence potlačuje různé zánětlivé dráhy a může mít i širší účinek než cílení na jednotlivé cytokiny 2. typu.

Diskuze

V současné době neexistuje univerzálně sdílený algoritmus pro aplikaci biomarkerů. Očekávání vkládaná do univerzální využitelnosti samotného FENO u astmatu jsou nyní stále poněkud nadhodnocená a naopak ta, která byla spatřována v AEC, už jsou méně podhodnocená, a to zejména u těžké formy onemocnění.

Vyšetření AEC jako biomarkeru zvláště těžkého astmatu se na rozdíl od nedávné doby jeví jako velmi praktické, protože je rychlé, levné a snadno opakovatelné ve srovnání např. s eozinofily ve sputu. Naproti tomu FENO má několik relativizujících faktorů více či méně zkreslujících interpretaci (kouření, léčbu KS, expozici aeroalergenům, souběžnou infekci DC, případně i dietu apod.). Je také nutné připo-

Obr. 1. Upraveno dle (6)



BHR – bronchiální hyperreaktivita, DC – dýchací cesty. Vysvětlivky barev: červená: chabé důkazy, žlutá: diskutabilní, zelená: dostatečné důkazy

Inzerce

menout, že až 25 % pacientů trpí astmatem neutrofilním, spouštěným většinou virovou infekcí, a zde FENO jako marker alergického procesu ve sliznici DC tento typ zánětlivého děje nereflkuje vůbec. Nic také neplatí v rámci fenotypizace absolutně vyhraněně a často je slizniční zánět smíšený. Rozlišení typu zánětu (fenotypů a podskupin endotypů) u astmatu není tedy vždy černobílé, nálezy se mohou prolínat. Dále musíme vzít v úvahu, že většina údajů o biomarkerech včetně FENO je publikována na základě randomizovaných klinických studií (RCT – randomised clinical trials) a méně dle studií z reálného života (RWE – real world evidence), a nelze tedy všechny poznatky RCT převést automaticky na obecnou (neselektovanou) populaci. Ani studie typu RWE však neodpovídají zdaleka na všechny otázky. I zde platí, že pacienti nutně nestonají dle učebnic. V literatuře o FENO se mnohdy zmiňují různá zvýšení či snížení naměřených hodnot. Není však vždy upřesněno, zda jde o jednotky ppb nebo desítky. Text je pak pro čtenáře nejen poněkud nepřesný, ale v myšlenkových důsledcích může být až zavádějící. Mírná zvýšení nízkých hodnot mohou být prakticky málo významná a ta kolem mezních bodů už nikoli. Některé nálezy zvýšených hodnot FENO perzistujících i při jinak efektivní protizánětlivé léčbě mohou mít různé příčiny, a to i v kombinaci. Může jít o špatnou adherenci, nedostatečnou kontrolu zvolenou léčbou, v ojedinělých detailech event. o polymorfismy NO syntázy aj.) Na každou výzvu triggerem nebo induktorem zánětu existuje heterogenní odpověď mezi astmatiky. Vyvozování závěrů o typu astmatu pouze na podkladě jednoho biomarkeru (FENO nebo AEC či sputu nebo celkového IgE) není možné vzhledem k omezené výpovědní hodnotě. Aktuálně se zdůrazňuje shoda v nezbytnosti biomarkery kombinovat a rozhodně nespolehat pouze na jeden vybraný. Proto nelze očekávat, že FENO bude univerzální ukazatel efektivity nebo dokonce marker délky biologické léčby. Přičemž biologická léčba astmatu se dosti liší svými zvolenými terči. Hodnoty FENO zřetelně reagují na dupilumab (anti-IL-4 a 13) a tezepelumab (antiTSLP), zatímco na mepolizumab, reslizumab a benralizumab (cílí na eozinofily) buď vůbec, nebo minimálně. Přesná role výběru správné biologické léčby a hodnocení odpovědi na ni u těžkého astmatu musí být ještě plně objasněna. Schematické zhodnocení síly biomarkerů astmatu v klinické praxi je shrnuto na obrázku 1 (6). Využití FENO jako doprovodného biomarkeru T2 zánětu u astmatu je mnohostranné. Např. vzhledem k tomu, že hodnoty FeNO u eozinofilního astmatu jsou vyšší u dosud KS neléčených pacientů, může být tento biomarker využit i jako indikátor špatné adherence k léčbě (3). Ve srovnání s FENO mají eozinofily jako biomarker (AEC) nízkou specifitu, protože mohou být zvýšeny u několika autoimunitních či atopických onemocnění. Specifitu FENO také snižují atopická dermatitida a rinitida. Avšak FENO na rozdíl od AEC není zpravidla ovlivňováno nemocemi mimo respirační systém. (3). Vysoké hodnoty FENO byly také spojeny s poklesem plicních funkcí u astmatu (17). Hodnoty FeNO byly využity pro vedení protizánětlivé léčby ICS. Tyto studie byly shrnuty v systematickém přehledu databáze Cochrane z roku 2018, který posoudil 16 studií hodnotících účinnost postupů v léčbě vedené dle FeNO. Algoritmy vedení léčby ICS dle hodnot FeNO se v jednotlivých studiích lišily, přičemž dávka ICS se zvyšovala,

pokud bylo FeNO zvýšené nad předem stanovenou mez, a analogicky snížena při FeNO pod předem stanovenou mezí. Léčebný postup založený na léčbě FeNO významně snížil podíl pacientů s exacerbací astmatu jak u dospělých, tak u dětí (18). Včasná a přesná diagnostika jako předpoklad účinné léčby s užitím biomarkerů by měla mít ambici časně detekce záchytu procesu u subklinických stavů s cílem minimalizovat riziko rozvoje bronchiální obstrukce s deteriorací plicních funkcí, jež určují prognózu onemocnění. Recentně je doporučováno kombinovat FENO a AEC s biomarkery funkčně plicními, jež slibují senzitivní detekci subtilních či časných změn v malých DC (19).

Závěr

Astma je natolik nestejnorodé onemocnění, že ambice vystihnout jedním jediným biomarkerem tak složité onemocnění je naprosto nespílitelná. Může však v kombinaci s ostatními biomarkery být velmi užitečný. U astmatiků s alergickou rýmou upozorňuje vysoké FENO také na nekontrolované nosní příznaky (léčba intranazálními KS naopak snižuje FENO u těchto pacientů). Hodnoty FENO jsou u kouřících astmatiků ve srovnání s nekouřícími sniženy (až o desítky %), ale stále vyšší než u kontrolních kuřáků bez astmatu. Vysoké hodnoty FENO u astmatiků pomáhají předvídat odpověď na inhalační kortikosteroidy (IKS) a míra poklesu FENO po intervenci IKS může umožnit odhalení či sledování adherence k léčbě (20). Výrazně zvýšené hodnoty FENO jsou také prediktorem rizika astmatu s vyšší četností exacerbací a rychlým poklesem plicních funkcí. Pro nedostatek dlouhodobých studií nelze FENO doporučit k ukončení léčby IKS. Ne všechny cílené terapie zaměřené na inhibici zánětu T2 ovlivňují hodnoty FENO. Hodnoty FeNO korelují s terapeutickou odpovědí na dupilumab, a naopak FeNO není ovlivněno biologickými léky zaměřenými na IL-5 jako mepolizumab. Bylo prokázáno, že mepolizumab konzistentně snižuje počet eozinofilů v krvi a sputu u pacientů s eozinofilním astmatem, bez vlivu na hodnoty FeNO. To není redukováno anti-IL-5 monoklonálními protilátkami, které sice účinně snižují eozinofilní zánět, ale mají zcela omezený vliv na aktivaci epitelálních buněk. Jiná situace je u anti-IL-4/IL-13 léčby (dupilumab), neboť FENO je produkt zánětu indukovaného IL-13. Léčba cílená na TSLP vedla k významnému poklesu FENO spolu s exacerbacemi astmatu jak u eozinofilních, tak i u neeozinofilních astmatiků. To naznačuje těsný vztah TSLP a FENO. Pro praxi internisty je důležité vědět, že FENO je jistě užitečný doprovodný biomarker Th-2 zánětu u astmatu, avšak v důsledku zkreslujících faktorů (hlavně kouření, léčba KS a expozice aeroalergenům aj.) je jeho interpretace silně závislá na anamnéze a příznacích konkrétního jednotlivce. Využitelnost FENO se na současné úrovni poznatků doporučuje v kombinaci s dalšími biomarkery astmatu, a to nejlépe s AEC. Eozinofily v indukovaném sputu sice přesněji reflektují slizniční eozinofilní zánět, nicméně vyšetření je semiinvasivní a dosti pracné a časově a personálně náročné. Testování FENO je nákladově efektivní a bylo prokázáno, že v kombinaci s klinickým hodnocením zlepšuje léčbu astmatu. Zmíněná problematika je velmi bohatá a poznatky narůstají. Pro detailnější analýzu poznatků z dalších studií s FENO nezbyvá než odkázat na recentní světové přehledové články s neomezenou literární citací.

LITERATURA

- Teřl M, Sedláč V, Krčmová I. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. GEUM 2023. ISBN 978-80-87969-64-9.
- Murugesan N, Saxena D, Dileep A, Adrish, et al. Update on the Role of FeNO in Asthma Management. *Diagnostics*. 2023(13):1428.
- Mormile M, Mormile I, Fuschillo S, et al. Eosinophilic Airway Diseases: From Pathophysiological Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7254.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-615.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: Diagnosis, Monitoring and Chronic Asthma Management. London: NICE; 2017. www.nice.org.uk/guidance/ng80
- Guida G, et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice." *Frontiers in medicine* vol. 9 969243. 10, 2022, doi:10.3389/fmed.2022.969243
- Fouka, Evangelia, et al. Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. *Frontiers in medicine* vol. 9 992565.26,2022.
- Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:804-811.
- Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:156-164.e1.
- Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1308-1312.
- Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, et al. The relationship between FENO and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2093-2096.e1
- Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2 b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44.
- Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.
- Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-1809.
- Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377:936-946.
- Couillard, Simon et al. Toward a Predict and Prevent Approach in Obstructive Airway Diseases. *JACI in practice*. 2023(11,3):704-712.
- Petsky, Helen L, et al. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (FENO or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018;12:1110-1119.
- Petusi N, et al. Measuring lung function in airway disease s\.. current and emerging techniques. *Thorax*. 2019;74,795-805.
- Heaney LG, Busby J, Bradding P, et al. Medical Research Council UK Refractory Asthma Stratification Programme (RASP-UK). Remotely Monitored Therapy and Nitric Oxide Suppression Identifies Nonadherence in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:454-464.