

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% snížení 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 eozinofylech 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-