

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 nereflakuje 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 biomarkery (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 biomarkery astmatu v klinické praxi je shrnuto na obrázku 1 (6). Využití FENO jako doprovodného biomarkery 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 specificitu, protože mohou být zvýšeny u několika autoimunitních či atopických onemocnění. Specificitu 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 biomarkery 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 biomarkery tak složité onemocnění je naprosto nespelnitelná. Může však v kombinaci s ostatními biomarkery být velmi užitečný. U astmatiků s alergickou rýmou upozorňuje vysoké FENO také na nekontrované 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.