

# Kriterien zur Evaluation des Ansprechens auf Biologika bei schwerem Asthma – der Biologics Asthma Response Score (BARS)

## Criteria for evaluation of response to biologics in severe asthma – the Biologics Asthma Response Score (BARS)



### Authors

Katrin Milger<sup>1</sup>, Stephanie Korn<sup>2,3</sup>, Claudia Feder<sup>4</sup>, Jan Fuge<sup>5</sup>, Andreas Mühle<sup>6</sup>, Wolfgang Schütte<sup>7</sup>, Dirk Skowasch<sup>8</sup>, Hartmut Timmermann<sup>9</sup>, Hendrik Suhling<sup>10</sup>

### Institute

- 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, LMU Klinikum, München, Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
- 2 Institut für Klinische Forschung, Mainz
- 3 Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg
- 4 Klinik für Innere Medizin V, Universitätsklinikum Jena
- 5 Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Standort Hannover
- 6 Pneumologisches Facharztzentrum Teuchern
- 7 Klinik für Innere Medizin II, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
- 8 Medizinische Klinik und Poliklinik II – Pneumologie, Herzzentrum des Universitätsklinikums Bonn
- 9 Schwerpunktpraxis Colonnaden, Hamburg
- 10 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

### Schlüsselwörter

schweres Asthma, Biologika, Ansprechen, Kriterien, Score, Umstellung

### Keywords

severe asthma, biologics, response, criteria, score, switching

online publiziert 16.2.2023

### Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 220–232

DOI 10.1055/a-2014-4350

ISSN 0934-8387

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Dr. Katrin Milger, Medizinische Klinik und Poliklinik V, LMU Klinikum, München, Marchioninstr. 15, 81377 München, Deutschland  
Katrin.Milger@med.uni-muenchen.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Die Einführung monoklonaler Antikörper (Biologika) hat die Therapie des schweren Asthmas revolutioniert. Auch wenn die Mehrheit der Patienten ein Ansprechen zeigt, kann dieses unterschiedlich ausgeprägt sein. Bislang sind Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens auf Biologika nicht einheitlich definiert.

**Ziel** Definition von konkreten, einfachen und praxistauglichen Kriterien zur Bewertung des Ansprechens auf Biologika bei Patienten mit schwerem Asthma, um eine Entscheidungshilfe bzgl. Fortführung, Umstellung oder Beendigung der Therapie zu geben.

**Methoden** 8 Ärztinnen und Ärzte mit umfangreicher Erfahrung in dieser Indikation, unterstützt durch einen Data Scientist, erarbeiteten einen Experten-Konsens hinsichtlich Kriterien zur Evaluation des Ansprechens auf Biologika-Therapien bei Patienten mit schwerem Asthma.

**Ergebnis** Auf Basis aktueller Literatur, eigener Erfahrungen und Praktikabilität wurde ein kombinierter Score entwickelt. Dieser berücksichtigt als Hauptkriterien Exazerbationen, Dauertherapie mit oralen Steroiden (OCS) und Asthmakontrolle (Asthma Control Test, ACT). Schwellenwerte für die Einschätzung „gutes Ansprechen“, „Ansprechen“ und „unzureichendes Ansprechen“ wurden definiert und mit „2“, „1“ bzw. „0“ Punkten bewertet: jährliche Exazerbationen („0 oder Reduktion  $\geq 75\%$ “, „Reduktion 50–74%“, „Reduktion  $< 50\%$ “), Tagesdosis OCS („Absetzen oder Reduktion  $\geq 75\%$ “, „Reduktion 50–74%“, „Reduktion  $< 50\%$ “), Asthmakontrolle („ACT Anstieg  $\geq 6$  oder  $\geq 3$  mit Endwert  $\geq 20$ “, „ACT Anstieg 3–5 mit Endwert  $< 20$ “, „ACT Anstieg  $< 3$ “). Zusätzliche individuelle Kriterien, wie Lungenfunktion und Komorbiditäten, können für die Bewertung des Therapieansprechens wichtig sein. Verträglichkeit und Ansprechen sollten nach 3, 6 und 12 Monaten erfasst werden. Anhand des Scores wurde ein praxisnahes Schema für die Entscheidung erarbeitet, ob ein Wechsel des Biologikums erwogen werden sollte.

**Schlussfolgerung** Der **Biologics Asthma Response Score** dient zur objektiven und einfachen Einschätzung des Ansprechens auf Therapie mit Biologikum auf Grundlage einer strukturierten Bewertung der drei Hauptkriterien Exazerbationen, oraler Steroidverbrauch und Asthmakontrolle. Eine Validierung des Scores wurde initiiert.

## ABSTRACT

**Background** The introduction of monoclonal antibodies (biologics) has revolutionized the therapy of severe asthma. Even though there is a response in the majority of patients, the degree of response varies. To date criteria for assessment of response to biologics are not consistently defined.

**Aim** To define criteria for evaluation of response to biologics that are precise, simple and suitable for daily use in order to guide decision-making regarding continuation, switching or stopping of biological therapy.

**Methods** 8 physicians with large experience in this indication, supported by a data-scientist, developed a consensus on criteria to evaluate response to biologics in patients with severe asthma.

**Result** We developed a combined score based on current literature, own experience and practicability. It uses the main criteria exacerbations, oral corticosteroid (OCS) therapy and asthma control (asthma control test, ACT). We defined thresholds for “good response”, “response” and “insufficient response” rated with a score of “2”, “1” and “0” respectively: annual exacerbations (“0 or reduction  $\geq 75\%$ ”, reduction 50–74%“, „reductio  $< 50\%$ “), daily OCS dose („stopping or reduction  $\geq 75\%$ “, „reduction 50–74%“, „reduction  $< 50\%$ “), asthma control (ACT increase  $\geq 6$  or  $\geq 3$  with result  $\geq 20$ “, „ACT increase 3–5 with result  $< 20$ “, „ACT increase  $< 3$ “). Additional individual criteria like lung function and comorbidities may be important for evaluation of response. We propose 3, 6 and 12 months timepoint for assessment of tolerability and response. Using the combined score, we developed a scheme to guide the decision whether switching the biologic should be considered.

**Conclusion** The Biologic Asthma Response Score (BARS) serves as objective and simple tool to evaluate response to biologic therapy using the three main criteria exacerbations, OCS use and asthma control. A validation of the score was initiated.

## Einleitung

In Europa leiden ca. 3–4% der Erwachsenen mit Asthma an schwerem Asthma (Definition s. Kasten) [1, 2]. In Deutschland sind gemäß Verordnungsdaten 54.000 Patienten mit Asthma, die auf der Therapiestufe 4–5 behandelt werden, unkontrolliert [3]. Bei einem Teil der Patienten mit schwerem Asthma wird trotz optimierter, hochdosierter inhalativer Therapie keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung erreicht. Insbesondere bei Patienten, die wegen Exazerbationen häufig intermittierend oder dauerhaft orale Kortikosteroide benötigen, sind nach Ausschöpfen aller anderen Therapiemaßnahmen Biologika die erste Wahl vor oralen Kortikosteroiden (OCS) [1, 2]. Die aktuell zugelassenen Medikamente sind in ► **Tab. 1** aufgeführt [4–9]. Die Mehrheit der Patienten profitiert von der Behandlung mit einem Biologikum, wobei das Ansprechen individuell unterschiedlich ausfallen kann. Die Hintergründe für dieses unterschiedliche Ansprechen sind vielfältig.

So können mehrere Entzündungstreiber existieren, die von der selektiven Blockade nur eines Zielproteins nicht alle ausreichend erfasst werden. Auch ist eine Vorhersage, auf welches Biologikum ein Patient am besten ansprechen wird, bisher nicht sicher möglich, da direkte Vergleichsstudien fehlen und die zur Verfügung stehenden Biomarker zur Phänotypisierung und Prädiktion des Ansprechens für die verschiedenen Antikörper überlappen. Zudem zeigen die Biomarker im zeitlichen Verlauf Schwankungen, was die Einordnung erschweren kann. Auch können Komorbiditäten (mit oder ohne Typ-2-Infektion) bedeutsam sein.

Bereits 2017 wurde von Buhl et al. ein Ampelschema entwickelt, das Super-, Intermediate- und Non-Responder unterschied [10]. Mit der zunehmenden Anzahl an zugelassenen Bio-

logika (aktuell 6), kommt der Bewertung des Ansprechens eine immer größere Bedeutung zu. Das Ziel, den Patienten möglichst optimal zu behandeln, steht dabei im Vordergrund. Jedoch fehlt bislang eine einheitliche Definition von Parametern und Zeitpunkten zur Einordnung in diese Response-Gruppen.

Eine Herausforderung in der Praxis stellt insbesondere die zahlenmäßig größte Gruppe der Patienten dar, die in dem Ampel-Schema als „Intermediate Responder“ bezeichnet werden. Bei ihnen stellt sich die Frage, anhand welcher Kriterien und zu welchem Zeitpunkt beurteilt werden soll, ob der Therapieerfolg als ausreichend eingestuft und das begonnene Biologikum fortgeführt wird oder ob die Therapie beendet oder umgestellt werden sollte.

In der Literatur der letzten Jahre finden sich verschiedene Vorschläge für Parameter und Schwellenwerte, anhand derer das Ansprechen bewertet wurde. Sie dienen jeweils der Untersuchung spezieller Fragestellungen (z. B. Ansprechen auf IL5-Antikörper unter Praxisbedingungen). Zu den verwendeten Parametern gehören Exazerbationen, der OCS-Verbrauch, die Symptomlast (gemessen mittels Asthma Control Test (ACT) oder Asthma Control Questionnaire [ACQ]), die Lungenfunktion (gemessen mittels Einsekundenkapazität [FEV<sub>1</sub>]), das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO), die Anzahl der Bluteosinophilen, die ärztliche Bewertung und die subjektive Einschätzung der Patienten. Alle Vorschläge beruhen auf Kombinationen dieser Parameter, setzen sich aber unterschiedlich zusammen und verwenden verschiedene Schwellenwerte. Manche Vorschläge unterscheiden nur zwischen Ansprechen und Nicht-Ansprechen auf die Therapie, andere definieren auch ein Teil-Ansprechen und wieder andere eine Super-Response (► **Tab. 2**) [10–19]. Kürzlich hat eine spanische Expertengruppe einen ersten Vorschlag für einen eigens zur Evaluation des Therapie-

► **Tab. 1** Übersicht über zugelassene Biologika in der Indikation schweres Asthma und zugehörige Phase-3-Zulassungsstudien [4–8]. Tabelle modifiziert nach [42].

Effektivität in Phase-3-Asthma-Studien: Verbesserung im Vergleich zu Placebo (aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen kein direkter Vergleich zwischen den Präparaten möglich)								
Biologikum	Zielprotein	Indikation Asthmaphänotyp	Administration	Ann. Exazerbationsrate	FEV <sub>1</sub>	Symptome ACQ	OCS-Reduktion (in dezidiertem Phase-3-Studie)	Zulassung bei anderen Erkrankungen
Omalizumab	IgE	„schweres allergisches Asthma mit Sensibilisierung gegen ein ganzjähriges Allergen“	alle 2–4Wo. s. c.	Reduktion ca. 25–50 %	geringe Verbesserung	geringe Verbesserung	nicht untersucht	CSU, CRSwNP
Mepolizumab	IL-5	„schweres eosinophiles Asthma“	alle 4Wo. s. c.	Reduktion ca. 50 %	Verbesserung ca. 100ml	geringe Verbesserung	50 % median	CRSwNP, HES, EGPA
Reslizumab	IL-5	„schweres eosinophiles Asthma“	alle 4 Wochen i. v.	Reduktion ca. 50–60 %	Verbesserung ca. 110ml	geringe Verbesserung	nicht untersucht	–
Benralizumab	IL5-Rezeptor α	„schweres eosinophiles Asthma“	3 × alle 4 Wochen, dann alle 8 Wochen s. c.	Reduktion ca. 25–60 %	Verbesserung ca. 100–160 ml	geringe Verbesserung	50 % median	–
Dupilumab	IL4-Rezeptor α	„schweres Asthma mit Typ-2 Inflammation“	alle 2 Wochen s. c.	Reduktion ca. 50–70 %	Verbesserung ca. 130–140 ml	geringe Verbesserung	50 % median	AD, CRSwNP
Tezepelumab	TSLP	„schweres Asthma“	alle 4 Wochen s. c.	Reduktion ca. 50–70 %	Verbesserung ca. 130ml	geringe Verbesserung	nicht signifikant (wird mit geändertem Studiendesign erneut untersucht)	–

ACQ – Asthma Control Questionnaire; Ig – Immunglobulin; IL – Interleukin; i. v. = intravenös; OCS – orale Kortikosteroide; s. c. – subkutan; TSLP – Thymus-Stroma-Lymphopoietin; AD – Atopische Dermatitis; CRSwNP – Chron. Rhinosinusitis mit Nasalpolypen; HES – Hypereosinophiles Syndrom; EGPA – Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

ansprechens auf Biologika entwickelten Score veröffentlicht. Dieser beruht auf den Parametern Einsekundenkapazität, Reduktion schwerer Exazerbationen, Reduktion von OCS sowie Symptomlast mit jeweils gewichteten Schwellenwerten [20, 21].

Die Autoren dieser Publikation verfügen über umfangreiche Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma. Eine Erhebung unter den Teilnehmern zu Beginn der Arbeit ergab, dass kein einheitliches Vorgehen zur Bewertung des Therapieansprechens verwendet wird. Bei der Entscheidung über das Fortführen oder Umstellen einer Therapie spielt die subjektive Einschätzung bislang eine wichtige Rolle, die auf Erfahrungen in der Biologika-Behandlung sowie der Kenntnis der individuellen Patientenhistorie beruht.

In zwei persönlichen Arbeitstreffen und einer anschließenden schriftlichen Abstimmung entwickelten die Autoren daher den hier vorgestellten Experten-Konsens. Dieser liefert konkrete, einheitliche, einfache und praxistaugliche Kriterien zur objektiven Bewertung des Ansprechens auf Biologika zu bestimmten Zeitpunkten sowie Anhaltspunkte zur Entscheidung, ob auf ein anderes Biologikum umgestellt werden sollte. Dieses Schema soll einerseits als Orientierung für Ärzte dienen, die weniger Erfahrung in der Behandlung des schweren Asthmas mit Biologika haben, und andererseits eine Vereinheitlichung der Bewertung des Ansprechens fördern. Die individuelle Beurteilung der Patienten durch den behandelnden Arzt bleibt unerlässlich.

### SCHWERES ASTHMA

Ein schweres Asthma liegt gemäß der Definition der Nationalen VersorgungsLeitlinie vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) in Höchstdosis und mind. einem zusätzlichen Langzeitmedikament oder oralen Kortikosteroiden (OCS) für mehr als 6 Monate/Jahr mind. einer der folgenden Punkte zutrifft oder bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:

- Atemwegsobstruktion: Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ )  $< 80\%$  ( $FEV_1/FVC < LLN$ )
- häufige Exazerbationen:  $\geq 2$  kortikosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
- schwere Exazerbationen:  $\geq 1$  schwere Exazerbationen mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten
- teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma [NVL].

## Methoden und Ergebnisse

### Vorgehen bei der Erarbeitung des Experten-Konsenses

1. Priorisierung relevanter Parameter für das Ansprechen auf eine Biologikatherapie auf Basis der Literatur, eigener Erfahrung und Praktikabilität
2. Diskussion und Einigung auf konkrete Schwellenwerte für jeden Parameter sowie Zeitpunkte zur Einschätzung, ob ein

gutes Ansprechen, ein Ansprechen oder ein unzureichendes Ansprechen vorliegt

3. Entwicklung und Diskussion von Ideen für einen aus den einzelnen Parametern zusammengesetzten Score zur strukturierten Evaluierung des Therapieansprechens auf Biologika (z. B. Summenscore, Mittelwert, visuell); Einigung auf die Verwendung des Mittelwerts
4. klinische Plausibilitätsprüfung des neuen Scores auf der Basis von ausgewählten Patientenfällen der Expertengruppe
5. Im nächsten Schritt soll der vorgeschlagene Score validiert werden.

### Festlegung der Bewertungskriterien

In einer Erhebung im Vorfeld des ersten Treffens wurden die 8 Teilnehmer gebeten, die aus ihrer Sicht 4 wichtigsten Parameter zur Bewertung des Therapieansprechens zu nennen. Mit Abstand am häufigsten genannt wurden

1. Reduktion von Exazerbationen (6 Nennungen)
2. Reduktion von OCS und (7 Nennungen)
3. Verbesserung der Asthmakontrolle (7 Nennungen)

Die Verbesserung der Lebensqualität und Tolerabilität/Verträglichkeit wurden jeweils 4×, die Verbesserung der Lungenfunktion 1× genannt.

Im persönlichen Treffen bestätigten die Asthmaexperten die 3 Parameter Reduktion der Exazerbationen, Reduktion von OCS und Verbesserung der Asthmakontrolle als Hauptkriterien für die Bewertung des Therapieansprechens. Es bestand Einigkeit darin, dass weitere Kriterien wie die Lungenfunktion, Komorbiditäten, Belastbarkeit und Patientenzufriedenheit ergänzend zur Bewertung des Therapieansprechens berücksichtigt werden sollen.

Während für die Hauptkriterien Schwellenwerte erarbeitet wurden, die (a) ein gutes Ansprechen, (b) ein Ansprechen und (c) ein unzureichendes Ansprechen definieren, erfolgt die Beurteilung der zusätzlichen Kriterien auf individueller Basis.

### 1. Hauptkriterium: Reduktion von Exazerbationen

Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma werden Exazerbationen definiert als „Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion [...], welche über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen“ [2].

Die Reduktion von Exazerbationen ist von vordringlicher klinischer Relevanz, um Prognose und Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Dies betrifft neben schweren Exazerbationen (Notwendigkeit stationärer Therapie, ggf. Beatmungspflichtigkeit) auch die moderaten (OCS-Bedarf). Allerdings ist nicht wissenschaftlich belegt, wie groß die Reduktion der Exazerbationen sein muss, um einen klinisch relevanten Unterschied (MCID, minimal clinically important difference) zu bewirken. Vielmehr finden sich in der Literatur verschiedene Vorschläge für Schwellenwerte für die Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate zur Bewertung des Therapieansprechens (► **Tab. 2**).

► **Tab. 2** Publierte Kriterien zur Evaluation des Ansprechens von Patienten mit schwerem Asthma auf Biologika

Nicht-Ansprechen	Teil-Ansprechen	Ansprechen	Exzellentes Ansprechen/ „Super-Response“	Referenz
<50% Reduktion der schweren Exazerbationen UND <50% Reduktion der OCS-Dosis UND <3 Punkte ACT-Verbesserung ODER Verschlechterung der Symptome (d. h. Zunahme von schweren Exazerbationen und eine Verschlechterung des ACT) bei Ausschleichen der OCS		≥50% Reduktion der schweren Exazerbationen im Durchschnitt der letzten 12 Monate UND ≥50% Reduktion der OCS-Dosis UND Verbesserung des ACT um ≥3 Punkte (MCID)		[18]
Absetzen der IL5-Therapie vor Ablauf von 2 Jahren aufgrund von Zunahme der Symptome ODER Verringerung der FEV <sub>1</sub> ODER Zunahme des OCS-Verbrauchs	Patienten, die weder die Kriterien für ein Nicht-Ansprechen noch für eine Super-Response erfüllen		kein chronischer OCS-Verbrauch, keine OCS-Stöße in den letzten drei Monaten, ACQ < 1,5, FEV <sub>1</sub> ≥ 80% des Sollwerts, FeNO < 50 ppb, und vollständige Kontrolle der Komorbiditäten (chronische Rhinosinosis, Nasenpolypen, chronische Otitis, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis)	[15]
Keine relevante Verbesserung in einem der 3 Kriterien oder relevante Verschlechterung in einem Kriterium: (1) FEV <sub>1</sub> -Verlust ≥ 150 ml, (2) Abfall ACT ≥ 3 Punkte, (3) jeglicher Anstieg der OCS-Dosis (Dauer > 2 Wochen)		Relevante Verbesserung in einem von 3 Kriterien ohne Verschlechterung in einem der anderen (1) FEV <sub>1</sub> -Anstieg ≥ 150 mL, (2) Anstieg ACT-Score ≥ 3 Punkte, (3) Reduktion der OCS ≥ 50 %		[13]
		≥ 50% Reduktion der jährlichen Asthmaexazerbationsrate ODE ≥ 50% Reduktion der dauerhaften OCS bei Patienten, die dauerhaft OCS benötigen (nach 48 Wochen)	keine Exazerbationen UND keine dauerhaften OCS	[16]
		Zwei der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verbesserung der FEV<sub>1</sub> (≥ 12 % oder ≥ 200 ml)</li> <li>▪ Reduktion der Bluteosinophilen (&lt; 150/μl oder &lt; 80 %)</li> <li>▪ Verbesserung des subjektiven Zustands nach Eindruck des Patienten</li> </ul>		[11]
			mind. 3 der folgenden Kriterien erfüllt (davon mind. 2 Hauptkriterien): Hauptkriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Exazerbationen</li> <li>▪ deutliche Verbesserung der Asthmakontrolle (≥ 2 × MCID)</li> <li>▪ Absetzen der OCS (oder Verschlechterung der Nebenniereninsuffizienz)</li> </ul> Nebenkriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 75% Reduktion der Exazerbationen</li> <li>▪ Gut kontrolliertes Asthma (ACQ &lt; 1,0 oder ACT &gt; 19)</li> <li>▪ ≥ 500 ml Verbesserung FEV<sub>1</sub></li> </ul>	[19]
<50% Reduktion der schweren Exazerbationen ODER <50%-Reduktion OCS-Dosis	quantitative Beurteilung mittels FEOS-Score (FEV <sub>1</sub> , schwere Exazerbationen, OCS-Verbrauch, Symptomkontrolle)	vollständiges Ansprechen: keine schweren Exazerbationen UND kein OCS-Bedarf UND ACT ≥ 20 UND FEV <sub>1</sub> > 80 % (OCS ≤ 5 mg Predison-Äquivalent bei Nebenniereninsuffizienz, ACT < 20 bei Komorbiditäten, FEV <sub>1</sub> < 80 % bei fixierter Bronchialobstruktion)		[20, 21]

► **Tab. 3** Hauptkriterien und Schwellenwerte zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Biologikatherapie bei Patienten mit schwerem Asthma.

Kriterium	Messparameter	Schwelle für gutes Ansprechen	Schwelle für Ansprechen	Schwelle für unzureichendes Ansprechen
Reduktion von Exazerbationen	patientenberichtete Exazerbationen gemäß LL mit Erfordernis OCS-Therapie über mehrere Tage	0 Exazerbationen oder Reduktion der Exazerbationen $\geq 75\%$ <sup>1</sup>	Reduktion der Exazerbationen 50–74%	Reduktion der Exazerbationen $< 50\%$
Reduktion oraler Kortikosteroide	Tagesdosis oraler Steroiddauertherapie	Absetzen der Kortisontherapie oder Reduktion $\geq 75\%$ <sup>2</sup>	Reduktion der Tagesdosis 50–74%	Reduktion der Tagesdosis $< 50\%$
Verbesserung der Asthmakontrolle	Asthmakontrolltest ACT	Verbesserung um $\geq 3$ Punkte und Ergebnis $\geq 20$ oder Verbesserung $\geq 6$ Punkte	Verbesserung um 3–5 Punkte und Ergebnis $< 20$	keine klinisch relevante Verbesserung ( $< 3$ Punkte)

**Hinweis:** Die Kriterien dienen zur Orientierung und können als Hilfestellung zur Bewertung des Therapieansprechens genutzt werden. Eine individuelle Beurteilung der Patienten bleibt unerlässlich.

<sup>1</sup> Die Vermeidung von Exazerbation ist ein wichtiges Therapieziel. Bei Patienten mit häufigen Exazerbationen in der Vorgeschichte kann eine Reduktion um  $\geq 75\%$  bereits ein gutes Ansprechen bedeuten. Die Ursache der verbleibenden Exazerbationen sollte identifiziert werden.

<sup>2</sup> Bei Patienten, die aufgrund bestehender hochdosierter OCS-Therapie zu Beginn der Biologikatherapie einen ACT  $\geq 20$  aufweisen und keine Verbesserung  $> 3$  Punkte erreichen, aber trotzdem weiterhin bei  $\geq 20$  liegen, entfällt dieser Parameter

## Experten-Konsens

Auf Basis der Evidenz sowie eigener praktischer Erfahrung schlagen die Autoren folgendes konkretes Kriterium und Schwellenwerte vor:

- Messparameter: Rate dokumentierter oder patientenberichteter Exazerbationen pro Jahr, die eine Einnahme von  $\geq 20$  mg Prednisolon über mehrere Tage erforderlich machten
- Schwellenwerte:
  - gutes Ansprechen auf Biologikatherapie: Reduktion der Exazerbationen um  $\geq 75\%$  oder 0 Exazerbationen
  - Ansprechen auf Biologikatherapie: Reduktion der Exazerbationen um 50–74%
  - unzureichendes Ansprechen auf Biologikatherapie: Reduktion der Exazerbationen um  $< 50\%$  (► **Tab. 3**)

## Erläuterung

Als Zielwert für ein gutes Ansprechen wurde eine Reduktion von Exazerbationen um mindestens 75% pro Jahr angesehen.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit häufigen Exazerbationen pro Jahr auch von einer 50%igen Reduktion (z. B. von 4 auf 2) klar profitieren, sodass als Schwellenwert für ein Ansprechen eine 50–74%ige Reduktion der Exazerbationen vorgeschlagen wird. Bei einer Reduktion um weniger als 50% liegt dementsprechend ein unzureichendes Ansprechen vor.

## 2. Hauptkriterium: Reduktion oraler Kortikosteroide

Laut medikamentösem Stufenschema der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma soll in der Stufe 5 vorrangig eine Biologikatherapie eingesetzt werden; der Einsatz von oralen Kortikosteroiden in der Erhaltungstherapie soll nur noch zusätzlich oder als Alternative in begründeten Fällen erfolgen [2]. Ziel ist die Vermeidung von Nebenwirkungen, wie Infektionen, kardiovas-

kuläre Ereignisse, Diabetes, Katarakt, Osteoporose, Gewichtszunahme und Depression [2, 22, 23].

In der Praxis erhalten jedoch noch viele Patienten mit schwerem Asthma dauerhaft OCS [23–26]. Es hat sich gezeigt, dass ein gutes Ansprechen auf bzw. der Bedarf für eine OCS-Erhaltungstherapie ein starker Prädiktor für ein Therapieansprechen auf Biologikatherapien ist, bspw. gezeigt für anti-IL5-Rezeptor Antikörper [27]. In Phase-3-Studien wurde gezeigt, dass es unter Biologikatherapien möglich ist, die bisherige Erhaltungstherapie mit OCS zu reduzieren oder sogar ganz abzusetzen [28–30].

Auch für die OCS-Reduktion ist die MCID nicht validiert. Vorgeschlagene Schwellenwerte zur Bewertung des Therapieansprechens in der Literatur variieren (► **Tab. 2**). In dezidierten Phase-3-OCS-Reduktionsstudien wurde für Mepolizumab, Benralizumab und Dupilumab eine mittlere OCS-Reduktion von 50% erreicht, wobei hier das Ausmaß der möglichen OCS-Reduktion durch die Studiendauer begrenzt war [28–30]. Dagegen gelang in Open-Label-Studien eine noch weitergehende OCS-Reduktion und häufig sogar ein komplettes Absetzen der Therapie [31, 32].

## Experten-Konsens

Auf Basis der genannten Evidenz sowie eigener praktischer Erfahrung schlagen die Autoren folgendes Kriterium und Schwellenwerte vor:

- Messparameter: Tagesdosis oraler Kortikosteroiddauertherapie
- Schwellenwerte:
  - gutes Ansprechen auf Biologikatherapie: Absetzen der OCS oder Reduktion der Tagesdosis um  $\geq 75\%$  (bei Nebenniereninsuffizienz: max. 5 mg/d Prednisolon-Äquivalent bzw. Hydrokortison nach endokrinologischer Maßgabe)



- Ansprechen auf Biologikatherapie: Reduktion der Tagesdosis um 50–74%
- unzureichendes Ansprechen auf die Biologikatherapie: Reduktion der Tagesdosis um <50% (► **Tab. 3**)

### Erläuterung

Bei der Bewertung des Therapieansprechens anhand der Reduktion von OCS ist zwischen Patienten mit und ohne OCS-Dauertherapie zu unterscheiden. Bei Patienten mit OCS-Dauertherapie ist das Ziel ein vollständiges Absetzen der OCS; allerdings ist insbesondere bei hohen Ausgangsdosen auch eine starke Reduktion (z. B. von 20 mg auf 5 mg) als Erfolg einzustufen. Ein gutes Ansprechen sahen die Autoren daher bei einer Reduktion der täglichen OCS-Dosis um  $\geq 75\%$  oder mehr und ein Ansprechen bei einer Reduktion um 50–74%; ein nicht-ausreichendes Ansprechen liegt dementsprechend bei Reduktion der Tagesdosis um weniger als 50% vor.

Patienten ohne OCS-Dauertherapie können sich bezüglich dieses Parameters nicht weiter verbessern, sodass dieses Kriterium bei ihnen nicht für die Bewertung des Ansprechens berücksichtigt werden kann (s. auch Entwicklung des Scores).

Wenn auch das primäre Ziel die vollständige Beendigung einer OCS-Therapie ist, ist dies nicht immer möglich wie z. B. bei Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz, Vorliegen von Komorbiditäten (Typ-2-Erkrankungen, aber auch z. B. rheumatische Erkrankungen) oder Verlust der Asthmakontrolle. In diesem Fall, kann eine low-dose OCS-Therapie  $\leq 5$  mg/d Prednisolonäquivalent als sekundäres Therapieziel definiert werden, um das Ausmaß der OCS-Nebenwirkungen akzeptabel zu halten. Allerdings sind die Autoren der Meinung, dass eine fortbestehende low-dose OCS-Therapie vom Pneumologen nur dann primär akzeptiert werden sollte, wenn eine NNR-Insuffizienz klar die Ursache ist. Ist hingegen eine unzureichende Asthmakontrolle oder eine Typ-2-Komorbidität ursächlich, so sollte eine weitere Therapieoptimierung angestrebt werden, z. B. durch Umstellung der Biologikatherapie.

### 3. Hauptkriterium: Verbesserung der Asthmakontrolle

Die Asthmakontrolle ist als Maß für die Einschränkungen der Betroffenen durch die Erkrankung im Alltag für die Bewertung des Ansprechens essenziell. Die Autoren stimmen überein, dass bei allen Patienten mit schwerem Asthma die Asthmakontrolle regelmäßig mittels Fragebogen evaluiert werden sollte.

Am weitesten verbreitet in der Praxis ist der Asthma Control Test ACT (Auswertung: 0–15 Punkte: schlechte Asthmakontrolle; 16–19 Punkte: teilweise Asthmakontrolle; 20–25 Punkte: gute Asthmakontrolle) [33]. Ab einem Unterschied von 3 Punkten wird von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen [34]. Auch für die Asthmakontrolle finden sich unterschiedliche Schwellenwerte zur Bewertung des Therapieansprechens in der Literatur (► **Tab. 2**).

### Experten-Konsens

Auf Basis der genannten Evidenz sowie eigener praktischer Erfahrung schlagen die Autoren folgendes Kriterium und Schwellenwerte vor:

- Messparameter: ACT
- Schwellenwerte:
  - gutes Ansprechen auf Biologikatherapie: Verbesserung um  $\geq 6$  Punkte (doppelte MCID) oder Verbesserung  $\geq 3$  Punkte und Endwert  $\geq 20$  Punkte (gute Kontrolle)
  - Ansprechen auf Biologikatherapie: Verbesserung um  $\geq 3$  Punkte (MCID) und Endwert <20 Punkte
  - unzureichendes Ansprechen auf Biologikatherapie: Verbesserung um <3 Punkte (► **Tab. 3**)

### Erläuterung

In dem seltenen Fall, dass z. B. aufgrund einer hochdosierten OCS-Dauertherapie zu Beginn des Biologikums bereits eine gute Asthmakontrolle vorliegt, kann dieser Parameter ggf. in der Bewertung entfallen (Berechnung des Scores mit den verbleibenden 2 Parametern).

### Zusätzliche Patienten-individuelle Kriterien

Zusätzliche Kriterien (s. Kasten) können eine Rolle für individuelle Patienten spielen und unterstützend in die Bewertung des Therapieansprechens einfließen:

- Die Lungenfunktion sollte regelmäßig gemessen und evaluiert werden. Allerdings lassen sich aus Sicht der Autoren für diesen Parameter aufgrund der diversen, individuellen Konstellationen keine allgemein gültigen Schwellenwerte definieren: So kann etwa bei Patienten mit langjähriger Erkrankung und irreversiblen Atemwegsumbau bestenfalls eine geringe Verbesserung der Lungenfunktion durch die Therapie erwartet werden, auch wenn das Ansprechen ansonsten insgesamt durchaus zufriedenstellend ist. Zudem kann etwa eine gleichzeitig bestehende COPD eine Verbesserung der Lungenfunktion verhindern. Nach Ansicht der Autoren stellt die Lungenfunktion daher ein zusätzliches Kriterium zu den 3 Hauptkriterien dar, das besser qualitativ (normalisiert, verbessert, unverändert, verschlechtert) zu betrachten ist (► **Tab. 4**). Diesbzgl. ist zu beachten, dass nicht ausschließlich die  $FEV_1$  als Parameter betrachtet werden sollte, sondern auch Residualvolumen und Atemwegwiderstand. Diese können die Verbesserung der Funktion der kleinen Atemwege unter Biologikum besser abbilden und bei einem Teil der Patienten eine erhebliche Besserung anzeigen, auch wenn die  $FEV_1$  sich nur gering ändert [35].
- Die Lebensqualität kann unterschiedlich erhoben werden und reicht von patientenberichteten Einschränkungen des Alltags bis hin zur im Praxisalltag eher aufwändigen Erhebung von strukturierten Lebensqualitätsfragebögen wie dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) oder European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen (EQ5D).
- Die Patientenpräferenz und -zufriedenheit ist ein wichtiger Parameter, der aber schwierig zu objektivieren ist. Er sollte daher immer durch objektive Kriterien wie Exazerbationen, OCS-Verbrauch und/oder Asthmakontrolle ergänzt werden.
- Ein Patiententagebuch sollte idealerweise von allen Patienten mit schwerem Asthma geführt werden, insbesondere im zeitlichen Zusammenhang mit der Einleitung einer Therapie mit Biologikum.

► **Tab. 4** Lungenfunktion als wichtiges Nebenkriterium zur Bewertung des Therapieansprechens.

Kriterium	Messparameter	Schwelle für gutes Ansprechen	Schwelle für Ansprechen	Schwelle für unzureichendes Ansprechen
Verbesserung der Lungenfunktion	FEV <sub>1</sub>	Normalisierung	Verbesserung	keine Verbesserung oder Verschlechterung
	Residualvolumen			
	Atemwegswiderstand			

**Hinweis:** Eine Verbesserung der Lungenfunktion kann aufgrund der individuellen Patientenhistorie nicht bei allen Patienten erreicht werden. Daher darf eine fehlende Verbesserung der Lungenfunktion nicht als Ausschlusskriterium für ein gutes Ansprechen gewertet werden.

- Ausfallzeiten in Beruf oder Schule sowie die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit belasten viele Patienten mit schwerem Asthma stark. Daher kann ihre Reduktion bzw. Verbesserung individuell ein zentrales Therapieziel sein.
- Komorbiditäten wie z. B. chronische Rhinosinusitis mit Nasalpolypen (CRSwNP) oder atopische Dermatitis können eine zusätzliche Belastung für die Patienten darstellen und weitere Hinweise zur Phänotypisierung liefern. Bspw. liegt einer CRSwNP typischerweise eine Typ-2-Entzündung zu Grunde. Ein differenzielles Ansprechen von Asthma und Komorbidität kann vorkommen und ggf. Grund für eine Umstellung auf ein anderes Biologikum sein oder in seltenen Extremfällen für eine Therapie mit zwei Biologika [36].
- Verträglichkeit der Biologika-Therapie sollte regelhaft erfasst werden. Auch wenn alle Asthma-Biologika generell sehr gut vertragen werden, können vereinzelt Nebenwirkungen auftreten, die eine Therapie erfordern (z. B. Lokalthherapie bei Auftreten einer Konjunktivitis unter Dupilumab) oder in seltenen Fällen zum Beenden der Therapie führen.

#### PATIENTENINDIVIDUELLE OPTIONALE ZUSATZKRITERIEN

- Lungenfunktion
- Verbesserung der Lebensqualität
- Patientenpräferenz und -zufriedenheit
- Patiententagebuch und Peak-Flow-Protokoll
- Reduktion von Ausfallzeiten in Beruf oder Schule
- Körperliche Belastbarkeit
- Komorbiditäten
- Verträglichkeit

## Entwicklung eines Scores zur Bewertung des Therapieansprechens

Um einen in der Praxis leicht handhabbaren Score aus den 3 Hauptkriterien (Reduktion von Exazerbationen, Reduktion der OCS und Verbesserung der Asthmakontrolle) zu entwickeln, der ein insgesamt „gutes Ansprechen“, „Ansprechen“ bzw. „unzureichendes Ansprechen“ definiert, wurden in Zusammenarbeit mit einem beratenden Data Scientist verschiedene Methodiken, wie ein Summenscore, die Berechnung des Mittelwerts, das Erreichen von 2 von 3 Kriterien sowie ein visueller

Score diskutiert. Als Konsensus-Vorschlag setzte sich die Bildung des Mittelwerts aus den 3 Hauptkriterien mit Zuhilfenahme von Zusatzkriterien bei Unklarheiten bzw. besonderen Patienten-individuellen Konstellationen durch. Der Vorteil des Mittelwerts gegenüber anderen Methoden besteht darin, dass auch dann ein valides Score-Ergebnis erzielt wird, wenn für ein Hauptkriterium Werte fehlen. Das kann der Fall sein, wenn ein Hauptkriterium für individuelle Patienten nicht zutrifft (z. B. keine OCS-Erhaltungstherapie) oder wenn nicht alle 3 Hauptkriterien zur Evaluierung vorliegen (z. B. der ACT vor Initiierung des Biologikums nicht dokumentiert wurde).

### Berechnung des Biologics Asthma Response Scores

Um den Score zu berechnen, werden für jedes Hauptkriterium wie folgt Punkte vergeben

- Schwelle für gutes Ansprechen erreicht: 2 Punkte
- Schwelle für Ansprechen erreicht: 1 Punkt
- Schwelle für Ansprechen nicht erreicht: 0 Punkte

Sodann wird der Mittelwert berechnet und damit das Ansprechen auf die Biologikatherapie insgesamt beurteilt:

- Mittelwert  $\geq 1,5$ : gutes Ansprechen
- Mittelwert 0,5 bis  $< 1,5$ : Ansprechen
- Mittelwert  $< 0,5$ : unzureichendes Ansprechen

Die ► **Abb. 1** und ► **Abb. 2** zeigen die möglichen Ergebnisse bei 3 bzw. 2 zutreffenden/dokumentierten Hauptkriterien.

### Plausibilitätsprüfung

Der neu entwickelte Score wurde exemplarisch an 30 Patienten-Fällen der Expertengruppe auf Plausibilität getestet und dann bei 229 Patienten von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) weiter evaluiert. Wichtig war es Grenzwerte zu identifizieren und das aktuell uneinheitliche Vorgehen in Werte zu fassen. Der aktuelle Score ist das Ergebnis des Prozesses.

Wie eingangs erwähnt, sind insbesondere die Patienten von Interesse, die zwar ein Ansprechen, aber kein gutes Ansprechen zeigen, also im „gelben“ Bereich liegen. Hier kann potenziell eine weitere Verbesserung erreicht werden und es muss über die weitere Therapie entschieden werden. So sollte bspw. bei Patient 5 (► **Abb. 3**) die Ursache für die nur begrenzt mögliche OCS-Reduktion identifiziert und abgeklärt werden, ob der OCS-Bedarf aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz oder anderer Komorbiditäten besteht oder das Asthma die Ursache ist. Mög-



KRITERIUM_1	KRITERIUM_2	KRITERIUM_3	Mittelwert-Score	Beurteilung
2	2	2	2	gutes Ansprechen
2	2	1	1,7	
2	2	0	1,3	Ansprechen
2	1	1	1,3	
2	1	0	1	
1	1	1	1	
2	0	0	0,7	
1	1	0	0,7	
1	0	0	0,3	unzureichendes Ansprechen
0	0	0	0	

► **Abb. 1** Berechnung des Mittelwert-Scores bei 3 zutreffenden/dokumentierten Hauptkriterien.

KRITERIUM_1	KRITERIUM_2	KRITERIUM_3	Mittelwert-Score	Beurteilung
2	2		2	gutes Ansprechen
2	1		1,5	
1	1		1	Ansprechen
2	0		1	
1	0		0,5	
0	0		0	unzureichendes Ansprechen

► **Abb. 2** Berechnung des Mittelwert-Scores bei 2 zutreffenden/dokumentierten Hauptkriterien.

licherweise könnte dieser Patient von einer Therapieoptimierung und einem Wechsel auf ein anders Biologikum profitieren.

### Empfehlungen zum Zeitpunkt der Erhebung des Therapieansprechens

Bei den Schwellenwerten war darüber hinaus zu klären, zu welchem Zeitpunkt nach Therapiebeginn diese erreicht werden sollten. Da die Patienten routinemäßig quartalsweise gesehen werden, sollten nach Ansicht der Autoren diese Patientenkontakte genutzt werden, um das Ansprechen auf die Biologikatherapie zu evaluieren. So kann eine Erfassung der Verträglich-

keit i. d. R. bereits nach 3 Monaten erfolgen. Häufig zeichnet sich zu diesem Zeitpunkt auch das Ansprechen anhand der Symptomverbesserung bereits ab, jedoch ist es zu früh, um Exazerbationen und OCS-Bedarf ausreichend sicher zu beurteilen. Die erste Bewertung des Therapieansprechens mittels des Scores sollte daher nach 6 Monaten erfolgen. Bei unzureichendem Ansprechen sollte die Therapie bereits zu diesem Zeitpunkt beendet (► **Abb. 4**) und ggf. auf ein anderes Biologikum gewechselt werden. Bei mittlerem Ansprechen ist die Entscheidung, ob das Biologikum zunächst fortgeführt oder bereits umgestellt wird individuell zu treffen. Teils kann es zu früh sein, um die Exazerbationsrate gut zu beurteilen, z. B. wenn diese saiso-

	Hauptkriterien			Nebenkriterium	Mittelwert-Score	Beurteilung
	Reduktion der Exazerbationen	Reduktion der oralen Kortikosteroide	ACT-Verbesserung	Lungenfunktionsverbesserung		
Fall 1	100% (4 → 0)	keine OCS-Erhaltungstherapie	+8 (16 → 24)	stabil im Normbereich	2	gutes Ansprechen
Fall 2	67% (3 → 1)	100% (10 mg → 0 mg)	+18 (5 → 23)	keine Verbesserung	1,7	
Fall 3	100% (10 → 0)	100% (20 mg → 0 mg)	+4 (12 → 16)	keine Verbesserung	1,7	
Fall 4	75% (4 → 1)	keine OCS-Erhaltungstherapie	+5 (11 → 16)	Verbesserung	1,5	
Fall 5	100% (7 → 0)	25% (10mg → 7,5 mg)	+9 (7 → 16)	Normalisierung	1,3	Ansprechen
Fall 6	0% (2 → 2)	86% (17,5 mg → 2.5 mg)	+2 (20 → 22)	stabil im Normbereich	1	
Fall 7	40% (5 → 3)	keine OCS-Erhaltungstherapie	+3 (10 → 13)	Verbesserung	0,5	
Fall 8	0% (1 → 2)	64% (20 mg → 7,5 mg)	+2 (9 → 11)	keine Verbesserung	0,3	unzureichendes Ansprechen
Fall 9	33% (3 → 2)	20% (12,5 mg → 10 mg)	+1 (15 → 16)	Keine Verbesserung	0	

► Abb. 3 Beispiel-Berechnungen und Plausibilitätsprüfung auf Basis von Patientenbeispielen.



► Abb. 4 Vorgehen in Abhängigkeit des Therapieansprechens.

nal schwankt oder wenn die Reduktion der OCS-Therapie noch nicht abgeschlossen ist. Bei Fortführung des Biologikums sollte die finale Bewertung nach 12 Monaten erfolgen.

Eine Beurteilung des Ansprechens nach 4 Monaten, wie in den klinischen Studien geschehen und in die Leitlinie übernommen, erscheint den Autoren im Alltag wenig praktikabel.

## Therapieoptimierung

Bei Vorliegen eines Ansprechens, aber keines guten Ansprechens sollte zunächst überprüft werden, ob die Therapie optimiert werden kann. Dabei ist es wichtig, folgende Anhaltspunkte zu berücksichtigen:

- Fahndung nach möglichen Gründen für die verbleibenden Symptome wie z. B. Infektionen, unzureichend unterdrückte Typ-2-Entzündung (erkennbar an Persistenz erhöhter

Biomarker), Allergen-Exposition, Komorbiditäten wie gastro-ösophagealer Reflux und chronische Rhinosinusitis, Raucherstatus, Irritantien, psychische Faktoren

- Überprüfung der Adhärenz, Überprüfung und ggfs. Optimierung der Inhalationstechnik
- Überprüfung der Begleitmedikation inkl. Dosierung und ggf. Anpassung

Lassen sich keine Erklärungen für das nicht optimale Ansprechen finden, so sollte auch die Diagnose überprüft (u. a. Differenzialdiagnose COPD/Asthma, Vocal Cord Dysfunction, kardiale Erkrankung) und die ursprüngliche Asthma-Phänotypisierung reevaluiert werden.

### Umstellung auf alternatives Biologikum

Eine Umstellung auf ein anderes Biologikum kommt infrage bei

- Unverträglichkeit/Biologika-assoziiertes nicht erwünschtes Wirkung
- unzureichendem Ansprechen („rot“)
- Ansprechen („gelb“),
  1. wenn die begründete Annahme besteht, dass die Umstellung eine weitere Verbesserung bewirken kann. Hier können Biomarker Hinweise liefern: Bspw. kann bei unter dem Biologikum weiterhin bestehenden Exazerbationen, welche mit erhöhten Eosinophilen im Blut und/oder Sputum einhergehen, ein Wechsel auf eine (andere) anti-eosinophile Therapie erwogen werden.
  2. bei mangelnder Patientenzufriedenheit
  3. bei zusätzlicher Komorbidität (z. B. Nasenpolypen), wenn diese durch die Verbesserung des schweren Asthmas zum vordergründigen Gesundheitsproblem für die Patienten wird. Ein Therapieversuch mit einem anderen Antikörper zur Behandlung beider Erkrankungen mit nur einem Medikament kann erwogen werden, wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass das Ansprechen auf ein anderes Biologikum eine weitere Verbesserung der Symptomatik bewirken kann.
  4. besonderen Patienten-individuellen Bedürfnissen

Erscheint bei Ansprechen („gelb“) nach 6 Monaten eine Verbesserung durch einen Wechsel des Biologikums wahrscheinlich, weil eine unvollständige Unterdrückung der Typ-2-Inflammation ursächlich ist, so ist Umstellung der Therapie zu diesem Zeitpunkt sinnvoll.

Wird die Therapie fortgeführt und es liegt nach 12 Monaten weiterhin kein gutes Ansprechen vor, sollte die Möglichkeiten zur Therapieoptimierung nochmals geprüft und bei Vorhandensein erfolgversprechender Alternativen auf ein anderes Biologikum gewechselt werden.

Das Ansprechen auf das zweite Biologikum sollte generell analog zum ersten Biologikum beurteilt werden. Kann mit dem zweiten Biologikum die vorhergehende Verbesserung eines Parameters erhalten werden, gilt dies ebenfalls als Ansprechen. Die Verbesserung der Parameter sollte idealerweise im Vergleich zur Situation vor dem ersten Biologikum evaluiert werden.

### Rolle von Biomarkern

Biomarker spielen bei der Evaluierung des klinischen Ansprechens auf eine Biologikatherapie gegenüber den klinischen Parametern eine untergeordnete Rolle. Jedoch sind sie bei der Wahl des initialen Biologikums, ebenso wie bei der Entscheidung für einen Wechsel, auf ein anderes Biologikum von Bedeutung. Eine umfassende Phänotypisierung aller Patienten mit schwerem Asthma ist daher vor Initiierung einer Biologikatherapie sowie bei Ausbleiben eines guten Therapieansprechens unerlässlich. Bei der Beurteilung der Biomarker unter Therapie müssen die verschiedenen Wirkmechanismen, die die Biomarker auf unterschiedliche Weise beeinflussen, berücksichtigt werden. Die Bestimmung der Eosinophilen im Blut nach Beginn der Biologika-Therapie kann einerseits den prinzipiellen Wirkungsmechanismus bestätigen (Abfall der Eosinophilenzahl bei anti-IL-5, anti-IL-5-Rezeptor und anti-TSLP) andererseits ein zwar seltenes, gleichwohl relevantes Nebenwirkungsrisiko anzeigen (Anstieg der Eosinophilenzahl bei anti-IL-4-Rezeptor). Ein Anstieg der FeNO-Werte nach Beginn der Biologika-Therapie insbesondere unter Präparaten, die das FeNO nicht direkt beeinflussen (anti-IL-5, anti-IL-5 Rezeptor, anti-IgE), kann ein Hinweis auf eine nachlassende ICS-Adhärenz sein. Der gemessene Anstieg der IgE-Spiegel im Serum nach Beginn der Omalizumab-Therapie ist Ausdruck der Bildung von IgE-anti-IgE-Komplexen und entspricht nicht dem Zielparameter des freien oder zellgebundenen IgE und ist kein Hinweis auf mangelnde Wirkung oder Nebenwirkungspotenzial.

Verschiedene Algorithmen zur Auswahl des initialen Biologikums und der Umstellung im Falle unzureichenden Therapieansprechens wurden publiziert und beruhen hauptsächlich auf den Zulassungskriterien sowie Phänotypen und Biomarkern, die ein Therapieansprechen vorhersagen [17,37,38] sowie retrospektiven Analysen zur Umstellung. In diesen retrospektiven Analysen profitierte im Falle eines unvollständigen Therapieansprechens unter dem aktuellen Biologikum jeweils eine Mehrzahl der Patienten von einer Umstellung von anti-IL5 auf anti-IL5R [39] bzw. von anti-IgE/anti-IL5/R auf anti-IL4R [13]. Kontrollierte Studien zum direkten Vergleich liegen nicht vor.

### Diskussion

Der Auswahl, Verlaufsbeurteilung und Anpassung der Biologika-Therapie kommt bei Zunahme der Anzahl von verfügbaren Therapien für das schwere Asthma ein immer größerer Stellenwert zu. Für die verordnenden Pneumologen ist es wichtig, den Krankheitsverlauf unter Therapie zu erfassen. Der hier vorgestellte BARS-Score hat den Anspruch einfach, nachvollziehbar und pragmatisch zu sein.

Die hier vorgestellten Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Biologikatherapie überlappen teilweise mit den kürzlich international vorgeschlagenen Remissionskriterien für Asthma [40,41]. Die klinische Remission als Konzept beschreibt den Zustand der Freiheit von Symptomen und Exazerbationen ohne Anwendung nebenwirkungsreicher Therapien wie OCS und gilt ebenfalls für Patienten mit leichtem und moderatem Asthma unter Behandlung mit inhalativen Therapien. Die Beur-

teilung des Ansprechens auf Biologika und die Remission sind komplementär zu sehen. Die Remission ist das übergeordnete Ziel, in die Beurteilung des Ansprechens auf Biologika geht der Zustand des Patienten mit schwerem Asthma vor Einleitung dieser Therapie ein und berücksichtigt den Umfang der Verbesserung der verschiedenen Parameter. Eine Evaluation des Ansprechens ist die Voraussetzung für die Entscheidung, ob eine Therapie fortgesetzt oder umgestellt wird, um dem Ziel einer Remission so nahe wie möglich zu kommen.

Die Erarbeitung der Schwellenwerte und des Scores erfolgte durch erfahrene Experten sowohl aus dem universitären als auch dem niedergelassenen Sektor.

Während fast alle bisherigen Vorschläge zur Bewertung des Therapieansprechens jeweils der Untersuchung spezieller Fragenstellungen dienten, hat eine Gruppe spanischer Experten kürzlich einen Vorschlag mit Anspruch auf Allgemeingültigkeit publiziert [20, 21]. Es erfolgt zuerst eine Unterscheidung zwischen Nicht-Ansprechen (<50% Reduktion schwerer Exazerbationen oder <50% Reduktion der OCS-Dosis) und vollständigem Ansprechen (keine schweren Exazerbationen und keine OCS und ACT  $\geq$  20 und FEV<sub>1</sub>  $\geq$  80%). Fällt der Patient in die Kategorie „Nicht-Ansprechen“ wird eine Therapieumstellung empfohlen, bei Ansprechen sollte diese beibehalten werden. Liegt er dazwischen („partielles Ansprechen“) wird der sog. FEOS-Score berechnet (FEV<sub>1</sub>, schwere Exazerbationen, OCS-Dosis und Symptomkontrolle). Die Parameter werden unterschiedlich gewichtet und je nach Parameter 4 oder 5 Schwellenwerte unterschieden. Schließlich wird die Summe gebildet mit einem möglichen Gesamtscore von 0–100.

Während die auf quantitative Nachvollziehbarkeit bedachte Methodik bei der Entwicklung dieses Vorschlags zu begrüßen ist, erscheint die Berechnung des Scores im Alltag nicht simpel. Der hier vorgestellte BARS ist deutlich einfacher und praktikabler, da er einstufig ist, lediglich Werte zwischen 0 und 2 verwendet und ohne Score-Rechner anwendbar ist.

Auch der hier vorgeschlagene Score hat Limitationen: Er stellt ein stark vereinfachtes Abbild des Ansprechens auf Biologikatherapien dar. Die Hinzunahme weiterer Kriterien könnte zwar ein genaueres Bild liefern, wäre aber nicht bei jedem Patienten anwendbar und weniger praxistauglich. Eine individuelle Beurteilung jedes Patienten durch den Behandler bleibt daher unerlässlich. Eine Überprüfung des Scores erfolgte bisher nur anhand einer begrenzten Zahl von Fällen aus den Zentren, an denen die Autoren tätig sind. Eine Validierung anhand einer größeren Kohorte ist notwendig und aktuell noch in Arbeit. Der vorgeschlagene Score basiert auf der aktuellen Versorgungssituation, die entsprechend der Zulassungskriterien der Biologika zeigt, dass primär Patienten mit Exazerbationen und OCS-Erhaltungstherapie auf Biologikatherapien eingestellt werden.

Für einen Teil der Patienten mit schwerem Asthma ist es bereits heute unter Biologikatherapien möglich, eine Remission zu erreichen.

Ziel des hier vorgeschlagenen Scores zur Beurteilung des Ansprechens auf Biologikatherapien ist es, eine Hilfestellung zur objektiven Bewertung des Therapieansprechens zu liefern und dadurch Patienten mit Bedarf einer weiteren Therapieoptimierung zu identifizieren.

## Finanzielle Unterstützung

Die Expertentreffen wurden von AstraZeneca organisiert. Der Manuskriptentwurf wurde unter der Anleitung der Autoren von Dr. Anne Benckendorff (freiberufliche medizinische Journalistin) erstellt. Beides wurde von AstraZeneca finanziell unterstützt.

Die Festlegung des Inhalts des Manuskripts, Überarbeitung und Zustimmung erfolgte ausschließlich durch die Autoren.

## Interessenkonflikt

KM: Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit für AstraZeneca, GSK, Janssen, Novartis, Sanofi.  
SK: Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit für AstraZeneca, GSK, Chiesi, GSK, Novartis, Sanofi.  
CF: Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit für AstraZeneca, GSK, Sanofi, ALK.  
JF: Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit für AstraZeneca.  
AM: Nothing to disclose.  
WS: Nothing to disclose.  
DS: Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit für AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, Janssen, Novartis.  
HT: Speaker fees and lecturing, consulting activities and/or research grants from: AstraZeneca, Almirall, Astellas Pharma, Bayer, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie, GSK, Leti Pharma, Meda, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Sanofi, Takeda, Teva.  
HS: Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit für AstraZeneca, GSK, Novartis, Sanofi.

## Literatur

- [1] Global Initiative for Asthma – GINA. GINA Main Report 2022 [Internet]. Available at (accessed 01/23/2022): <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- [2] Nationale Versorgungsleitlinie NVL Asthma – Langfassung, 4. Auflage. 2020. Available at (accessed 02/10/2022): <https://www.leitlinien.de/mbd/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>
- [3] Bergmann KC, Skowasch D, Timmermann H et al. Prevalence of Patients with Uncontrolled Asthma Despite NVL/GINA Step 4/5 Treatment in Germany. *JAA* 2022; 15: 897–906
- [4] AstraZeneca. Fachinformation Fasenra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Available at (10/10/2022): [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [5] GSK. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Available at (10/10/2022): [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [6] Novartis Pharma. Fachinformation Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Available at (accessed 10/10/2022): [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [7] Sanofi-Aventis. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Available at (accessed 10/10/2022): [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [8] AstraZeneca. Fachinformation Tezpire 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Available at (10/20/2022): [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [9] TEVA. Fachinformation Cinquaero 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Available at (10/10/2022): [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)
- [10] Buhl R, Humbert M, Bjermer L et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700634



- [11] Drick N, Seeliger B, Welte T et al. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma – clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 119
- [12] Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN et al. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochemical Pharmacology* 2020; 179: 113978
- [13] Mümmler C, Munker D, Barnikel M et al. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 1177–1185.e4
- [14] Agache I, Akdis CA, Akdis M et al. EAAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021; 76: 14–44
- [15] Eger K, Kroes JA, ten Brinke A et al. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma – A Real-Life Evaluation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 1194–1200
- [16] Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* 2021; 159: 496–506
- [17] Brusselle GG, Koppelman GH, Taichman DB. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022; 386: 157–171
- [18] Abdo M, Trinkmann F, Kirsten AM et al. Small Airway Dysfunction Links Asthma Severity with Physical Activity and Symptom Control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3359–3368.e1
- [19] Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ et al. Defining a Severe Asthma Super-Responder: Findings from a Delphi Process. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 3997–4004
- [20] Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E et al. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma: The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 2725–2731
- [21] Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J et al. Response to monoclonal antibodies in asthma: definitions, potential reasons for failure and therapeutic options for suboptimal response. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2022; doi:10.18176/jiaci.0857. Online ahead of print
- [22] Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *All Asth Clin Immun* 2013; 9: 30
- [23] Price DB, Trudo F, Voorham J et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *JAA* 2018; 11: 193–204
- [24] Nan C, Schmidt O, Lindner R et al. German regional variation of acute and high oral corticosteroid use for asthma. *Journal of Asthma* 2022; 59: 791–800
- [25] Lommatzsch M, Sauerbeck IS, Wilmer C et al. Oral corticosteroid prescription for asthma by general practitioners: A three-year analysis in Germany. *Respiratory Medicine* 2021; 176: 106242
- [26] Christian T, Peter B, Annette H et al. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Res* 2019; doi:10.1183/23120541.00092-2019
- [27] Bleeker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800936
- [28] Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448–2458
- [29] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–1197
- [30] 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
- [31] Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multi-centre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 47–58
- [32] Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF et al. Dupilumab Reduces Oral Corticosteroid Use in Patients With Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: An Analysis of the Phase 3, Open-Label Extension TRAVERSE Trial. *CHEST* 2022; 162: 46–55
- [33] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65
- [34] Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 719–723.e1
- [35] Mümmler C, Suhling H, Walter J et al. Overall response to anti-IL5/anti-IL5R $\alpha$  treatment in severe asthma does not depend on initial bronchodilator responsiveness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; doi:10.1016/j.jaip.2022.07.007
- [36] Lommatzsch M, Suhling H, Korn S et al. Safety of combining biologics in severe asthma: Asthma-related and unrelated combinations. *Allergy* 2022; 77: 2839–2843
- [37] Pavord ID, Hanania NA, Corren J. Controversies in Allergy: Choosing a Biologic for Patients with Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 410–419
- [38] Papaioannou AI, Fouka E, Papakosta D et al. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy* 2021; 51: 221–227
- [39] Drick N, Milger K, Seeliger B et al. Switch from IL-5 to IL-5-Receptor  $\alpha$  Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma. *JAA* 2020; 13: 605–614
- [40] Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 145: 757–765
- [41] Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet* 2022; 399: 1664–1668
- [42] McGregor MC, Krings JG, Nair P et al. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433–445