



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-055 Olopatadin-Mometasonfuroat**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Olopatadin /Mometasonfuroat  
zur Behandlung der nasalen Symptome bei allergischer Rhinitis**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage I – OTC-Übersicht  
- Antihistaminika  
- nasale Glukokortikoide

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olopatadin/ Mometasonfuroat Ryaltris®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer nasaler Symptome im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis.
<b><i>Intranasale Antihistaminika (INAH)</i></b>	
Azelastin R01AC03 Vividrin®	Symptomatische Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.
Levocabastin R01AC02 Levocamed®	Zur symptomatischen Behandlung allergischer Rhinitis.
Cromoglicinsäure R01AC01 Cromo Nasenspray- 1A Pharma	Ganzjährige allergische Rhinitis, saisonale allergische Rhinitis (Heuschnupfen).
<b><i>Intranasale Kortikosteroide (INCS)</i></b>	
Beclometason R01AD01 Beclometason- ratiopharm®	Vorbeugung und Behandlung von jahreszeitlich bedingtem allergischem Schnupfen, einschließlich Heuschnupfen (saisonale allergische Rhinitis), allergischem Dauerschnupfen (perenniale allergische Rhinitis) bei Patienten, die auf andere Behandlungen nicht ausreichend ansprechen.
Budesonid R01AD05 Budes Hexal®	Behandlung und Vorbeugung von Anzeichen und Symptomen der saisonalen und ganzjährigen allergischen Rhinitis

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fluticason R01AD08 Avamys®	Zur Behandlung der Symptome allergischer Rhinitis bei Erwachsenen Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter).
Mometason R01AD09 Nasonex®	1. Symptomatische Behandlung einer saisonalen allergischen oder perennialen Rhinitis bei Erwachsenen und bei Kindern ab 3 Jahren.
Triamcinolon R01AD11 Nasacort®	Zur Behandlung der Symptome der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.
Flunisolid R01AD04 Syntaris®	Allergische Rhinitiden, ganzjährige und saisonale (Heuschnupfen).
<b>Orale Antihistaminika</b> (Hinweis GST: ausschließlich 2. Generation dargestellt)	
Cetirizin R06AE07 Zyrtec®	Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren: - zur Linderung von nasalen und okularen Symptomen bei saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis.
Loratadin R06AX13 Loratadin-1A Pharma	Zur symptomatischen Therapie der allergischer Rhinitis und der chronischen, idiopathischen Urtikaria.
Levocetirizin R06AE09 Levocetirizin-1A Pharma	Zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis (einschließlich der persistierenden allergische Rhinitis) und Urtikaria bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.
Fexofenadin R06AX26 Telfast®	Bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zur symptomatischen Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Desloratadin R06AX27 Aerius®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Besserung der Symptomatik bei: - allergischer Rhinitis - Urtikaria.
Ebastin R06AX22 Ebastel®	Zur symptomatischen Behandlung der saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis mit oder ohne allergischer Bindehautentzündung.
Rupatadin R06AX28 Rupafin®	Symptomatische Behandlung einer allergischen Rhinitis und Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren).
<b>Fixkombinationen INCS+INAH</b>	
Azelastin und Fluticason R01AD28 Dymista®	Zur Linderung der Symptome der mittelschweren bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis, wenn eine Monotherapie entweder mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe®

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-055 (Olopatadin HCl)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. April 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen.....	18

## **Abkürzungsverzeichnis**

AH	H1 antihistamine
AR	Allergic Rhinitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INAH	Intranasal Antihistamine
INCS	Inhaled Nasal Corticosteroids
INSS	Individual nasal symptom score
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OAH	Oral H1 antihistamine
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAR	Seasonal Allergic Rhinitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNSS	Total nasal symptom score
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization



## 1 Indikation

Behandlung mittelschwerer bis schwerer nasaler Symptome im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *allergische Rhinitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.03.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 578 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

Es liegen keine G-BA Beschlüsse vor.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review im AWG identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Du K et al., 2020 [2].**

Intranasal antihistamine is superior to oral H(1) antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis

#### **Fragestellung**

Combination of intranasal corticosteroid (INCS) plus oral H1 antihistamine (OAH) or intranasal H1 antihistamine (INAH) therapy is frequently used in the treatment of allergic rhinitis (AR). To identify the better of the 2 therapeutic strategies for treating AR.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with allergic rhinitis

##### Intervention:

- Concomitant OAH plus INCS OR concomitant INAH plus INCS

##### Komparator:

- INCS alone

##### Endpunkte:

- Total nasal symptom score (TNSS)
- Individual nasal symptom score (INSS) – nasal itching, rhinorrhea, nasal congestion, sneezing)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE, Cochrane Library up to February 10, 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool



Analysis of Individual Symptom Scores Comparing Intranasal Antihistamine Plus Intranasal Corticosteroid With Intranasal Corticosteroid Monotherapy					
NSS	WMD	(95% CI)	Heterogeneity	P for overall effect	Weighted mean RCI (range)
Congestion	-0.27	(-0.37, -0.18)	$I^2 = 43\%$ , $P = .14$	<.01	-27.20 (-132.0 to -18.20)
Rhinorrhoea	-0.14	(-0.25, 0.03)	$I^2 = 0\%$ , $P = .73$	.01	-11.29 (-30.77 to -7.69)
Sneezing	-0.28	(-0.40, -0.16)	$I^2 = 39\%$ , $P = .16$	<.01	-21.77 (-106 to -13.30)
Itching	-0.26	(-0.48, -0.04)	$I^2 = 58\%$ , $P = .05$	<.01	-24.77 (-247.0 to -8.33)

Abbreviations: CI, confidence interval; NSS, nasal symptom score; RCI, relative clinical impact; WMD, weight mean difference.

### Fazit der Autoren

INAH have an add-on effect on INCS, and the combination of INAH plus INCS is superior to that of OAH plus INCS in improving nasal symptoms for patients with AR

---

### Debbaneh PM et al., 2019 [1].

Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

Combination therapy with intranasal azelastine and fluticasone propionate is an option for treatment of allergic rhinitis. This systematic review and meta-analysis examines existing literature to determine efficacy in treating allergic rhinitis compared to monotherapy.

#### Methodik

##### Population:

- Patient with allergic rhinitis

##### Intervention/Komparator:

- combination intranasal azelastine and fluticasone spray for treatment of AR to that of either azelastine or fluticasone as monotherapy

##### Endpunkte:

- Total Nasal Symptom Score (TNSS),
- Total Ocular Symptom Score (TOSS), and
- Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases was performed on January 22, 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Level of evidence of each study was assigned according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2009 criteria.
- Risk of bias present in each study using the Cochrane Risk of Bias Tool

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=8 trials includes, meta-analysis used N = 6 trials

Charakteristika der Population:

- allergic rhinitis in males and females of all ages were included
- numerous sites across the United States and India.
- Combination AzeFlu was evaluated in each study, with 1 study comparing to placebo only, 2 studies comparing to fluticasone only, 1 study comparing to fluticasone and azelastine monotherapy, and 3 articles comparing to placebo, fluticasone, and azelastine monotherapy. One study compared combination AzeFlu to combination olopatadine and fluticasone.
- most studies required a history of AR with symptoms for at least 2 years and confirmation by positive skin-prick test using local or prevalent seasonal allergens

Qualität der Studien:

- The risk of bias was generally low
- overall level of evidence was 1b

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Berger 2016	+	+	+	+	-	-
Berger 2016 2b	+	-	-	-	+	+
Carr 2012a	+	+	+	+	+	+
Carr 2012b	+	+	+	+	+	+
Carr 2012c	+	+	+	+	+	+
Hampel 2010	+	?	?	?	-	+
LaForce 2010	+	?	?	?	+	+
Meltzer 2012	+	+	+	+	-	+
Price 2013	+	?	?	?	+	-
Ratner 2008	+	+	+	+	+	+

### Studienergebnisse:

#### SR

- analyses demonstrated significant superiority of AzeFlu in reducing TNSS compared to monotherapy by azelastine, fluticasone, or placebo.
- Superiority of AzeFlu in reduction of TOSS was statistically significant when compared with placebo but not with azelastine or fluticasone alone.

#### Meta-Analysis

- Meta-analysis was performed on 3 comparisons: combination AzeFlu vs azelastine, AzeFlu vs fluticasone, and AzeFlu vs placebo
  - AzeFlu was favored over fluticasone monotherapy with a mean change in baseline of 20.74 (95% confidence interval [CI], 21.17 to 20.31; P\ .001; I2 = 12%; Fig).
  - AzeFlu was also favored over azelastine monotherapy with a mean change in baseline of 21.40 (95% CI, 21.82 to 20.98; P \ .001; I2 = 0%).
  -

#### **Fazit der Autoren**

Combination therapy with azelastine and fluticasone nasal spray produces relief of nasal symptoms that is superior to monotherapy with either agent alone. AzeFlu should be considered as second-line therapy for patients with AR that is not controlled with monotherapy.

#### *Kommentare zum Review*

Two studies analyzed children between the ages of 6 and 12 years..., whereas all other studies included only patients above the age of 12 years and symptomatic.

---

#### **Seresirikachorn K et al., 2018 [4].**

Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

A combination of H1 antihistamine (AH) with intranasal corticosteroid (INCS) is commonly prescribed to patients with allergic rhinitis (AR) who have an inadequate response to monotherapy. In this systematic review we aimed to determine the effects of AH combined with INCS (AH-INCS) for treating AR.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with allergic rhinitis

##### Intervention/Komparator:

- AH-INCS vs INCS monotherapy

##### Endpunkte:

- total nasal symptom scores (TNSS),
- total ocular symptom scores (TOSS),

- disease-specific quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase up to October 6, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias of the included studies was assessed according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- SR: Sixteen studies (4026 patients) included; thirteen studies were used for meta-analysis

Charakteristika der Population:

- 42% were male with the mean age of 35.1 years
- All patients were diagnosed as AR cases.
- Most patients were adults;
- One trial (n = 353) studied only a pediatric population (Berger W 2016 et al.);
- Nine trials included children and adults without reporting the number of pediatric patients; Eight of the 9 trials enrolled patients >12 years of age, and 1 trial enrolled patients of any age
- Thirteen trials studied patients with seasonal AR. One trial studied patients with perennial AR; Nine trials studied patients with severities ranging from moderate to severe.

Qualität der Studien:

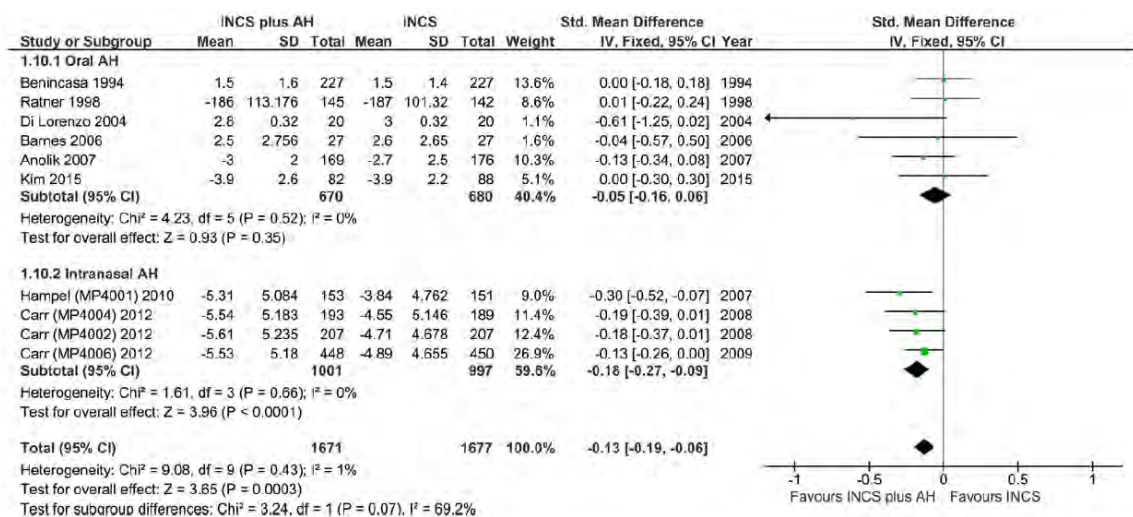
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Anolik 2007	+	+	+	+	+
Barnes 2006	+	+	+	+	+
Benincasa 1994	+	+	+	+	+
Berger 2016	+	+	-	+	-
Brooks 1996	+	+	+	+	-
Carr (MP4002) 2012	+	+	+	+	+
Carr (MP4004) 2012	+	+	+	+	+
Carr (MP4006) 2012	+	+	+	+	+
DI Lorenzo 2004	+	+	+	+	+
Hampal (MP4001) 2010	+	+	-	+	+
Horak 2003	+	+	+	+	-
Juniper 1989	+	+	+	+	+
Klin 2015	+	+	-	+	+
Rahner 1998	+	+	+	+	+
Simpson 1994	+	+	-	+	+
Tatar 2013	-	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- All AH used were second generation.
  - Oral AH (10 RCTs) used included levocetirizine (5 mg/d), cetirizine (10 mg/d), loratadine (10 mg/d), astemizole (10 mg/d), and terfenadine (120 mg/d).
  - Intranasal AH (5 RCTs): all 5 studies used azelastine (548 mg/d) added to fluticasone propionate in a single-delivery nasal spray device.
  - Intraocular AH (1 RCT): ketotifen eye drop was used.



- **TNSS**
  - Fourteen RCTs
  - cumulative meta-analysis of 10 RCTs revealed that combination therapy with AH-INCS was superior to INCS alone in improving TNSS (SMD, -0.13; 95% CI, -0.19 to -0.06;  $p < 0.001$ ;  $n = 3348$ ). An  $I^2$  of 1% represents low heterogeneity
- **INSS (nasal obstruction, rhinorrhea, itching, sneezing)**
  - The meta-analysis revealed no difference between groups for improvement of nasal obstruction
- **TOSS**
  - The meta-analysis of 6 RCTs revealed that AH-INCS was superior to INCS alone in improving total ocular symptom scores (SMD, -0.12; 95% CI, -0.20 to -0.04;  $p = 0.003$ ;  $n = 2378$ ). An  $I^2$  of 0% represents low heterogeneity



**FIGURE 2.** Improvement on total nasal symptom score at endpoint and subgroup analysis by route of antihistamine: intranasal corticosteroid plus antihistamine vs intranasal corticosteroid. AH = antihistamine; CI = confidence interval;  $\text{df}$  = degrees of freedom; INCS = intranasal corticosteroid; IV = inverse variance; Random = random effects; Std. mean difference = standardized mean difference.

### Fazit der Autoren

Intranasal AH-INCS has benefit over INCS on nasal and ocular symptom improvement for treating AR. Oral AH-INCS is not recommended.

### Kommentare zum Review

1 trial included children and adults without reporting the number of pediatric patients, 1 trial included children between 4-12 years.

## 3.4 Leitlinien

Dykewicz MS et al., 2017 [3]; siehe auch Wallace DV et al. 2017 [5].

Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI), the American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI), and the Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology



## Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update

### Fragestellung

Ultimately, the objective of this guideline document is to highlight several quality improvement opportunities for clinicians in the care of AR and reduce unnecessary cost and variations in care; this document is intended to provide guidance to health care professionals for treatment of adult and adolescent patients ( $\geq 12$ -15 years of age) with AR.

**Box 1. Key Questions Addressed by This Systematic Review on Seasonal Allergic Rhinitis (SAR)**

1. For the initial treatment of moderate to severe SAR in patients who are  $\geq 12$  years of age, is there any clinical benefit of using a combination of an oral antihistamine and an intranasal corticosteroid compared with monotherapy with an intranasal corticosteroid?
2. For the initial treatment of moderate to severe SAR in patients who are  $\geq 15$  years of age, how does montelukast compare with an intranasal corticosteroid in terms of clinical benefit.
3. For the initial management of moderate to severe SAR in patients who are  $\geq 12$  years of age, is there any clinical benefit to using combination therapy with an intranasal corticosteroid and an intranasal antihistamine compared with monotherapy with either agent?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The updated literature search (dates inclusive of July 18, 2012, to June 29, 2016) used by the Rhinitis Workgroup for the 3 questions considered in this focused systematic review was based on the same search criteria, databases, and inclusion criteria that had been used by the AHRQ's search review up to July 18, 2012.

#### LoE / GoR

- GRADE Approach und Delphi
  - High: The team is very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect.
  - Moderate: The team is moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

- Low: The team confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- Very low: The team has very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

#### Sonstige methodische Hinweise

- keine

#### **Recommendations**

##### **Box 2.** Key Clinical Advice.

For initial treatment of nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis in patients  $\geq 12$  years of age, clinicians:

- Should routinely prescribe monotherapy with an intranasal corticosteroid rather than a combination of an intranasal corticosteroid with an oral antihistamine.
- Should recommend an intranasal corticosteroid over a leukotriene receptor antagonist (for  $\geq 15$  years of age).
- For moderate to severe symptoms, may recommend the combination of an intranasal corticosteroid and an intranasal antihistamine.

#### Question 1

##### *Summary of analysis*

For the treatment of SAR in patients who are 12 years or older, there is no clinical benefit of using a combination of an oral antihistamine and an INCS compared with monotherapy with an INCS.

##### *Clinical Statement Profile for question 1*

Clinical statement: For initial treatment of nasal symptoms of SAR in patients 12 years or older, clinicians should routinely prescribe monotherapy with an INCS rather than a combination of oral antihistamines and INCSs. Strength of recommendation as determined by the JTFPP: Strong (by Delphi, 7 voted strong and 1 voted weak).

Quality improvement opportunity: To promote a consistent, systematic, and cost-effective approach for the treatment of the patient with SAR.

GRADE evidence of quality as determined by the JTFPP: Medium (by Delphi, 7 voted medium and 1 voted low).

#### Question 2

##### *Summary of analysis*

When comparing montelukast with INCSs in patients with SAR who are 15 years or older, INCSs have a greater clinical benefit (see [Figs 17–25 in Appendix B](#)) over montelukast based on the reduction of nasal symptoms.

#### *Clinical Statement Profile for question 2*

Clinical statement: For initial treatment of moderate to severe SAR in patients 15 years and older, the clinician should recommend an INCS over an LTRA.

Strength of recommendation as determined by the JTFPP: Strong (by Delphi, 8 of 8 voted for strong).

Quality improvement opportunity: Reduced use of a less effective agent and increased use of a more effective agent.

GRADE evidence of quality as determined by the JTFPP: High (by Delphi, 8 of 8 voted for high).

### Question 3

#### *Summary of analysis*

There appears to be a clinical benefit of using the combination of an INAH<sup>91</sup> and an INCS compared with monotherapy with an INCS as shown in [Figures 4](#) and [5](#) below based on the reduction of total nasal symptoms. Similarly, there appears to be a clinical benefit of using the combination of an INAH and an INCS compared with monotherapy with an INAH as shown in [Figures 6](#) and [7](#) below based on the reduction of total nasal symptoms. Although not a primary end point, one study demonstrated reduction of ocular symptoms and improvement in quality of life ([Figs 30, 31, 34](#) and [35](#) in [Appendix B](#)). The primary adverse events identified for the combination therapy were headache, bitter taste, and epistaxis; the combination product contributed to more adverse events than did monotherapy with the INCS or the INAH. Clinicians should discuss with the patient whether the addition of an INAH increased the odds of experiencing an adverse event ([Fig 8](#)).

#### *Clinical Statement Profile for question 3*

Clinical statement: For treatment of nasal symptoms of moderate to severe SAR in patients 12 years or older, the clinician may recommend the combination of an INCS and an INAH for initial treatment.

Strength of recommendation as determined by the JTFPP: Weak (by Delphi, 8 of 8 voted for weak).

Quality improvement opportunity: To improve symptom control in patients for initial therapy, there is the potential for greater improvement of symptoms with a combination of an INCS and an INAH compared with monotherapy with either agent.

GRADE evidence of quality as determined by the JTFPP: High (by Delphi, 8 of 8 voted for high quality).

#### Referenzen aus Leitlinien

##### Question 1:

[61] Ngamphaiboon J. Montelukast in general pediatric practices. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:S348eS351.

[62] Can D, Tanac R, Demir E, Gulen F, Veral A. Is the usage of intranasal glucocorticosteroids alone in allergic rhinitis sufficient? *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27:248e253.

[63] Modgill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol.* 2010;32: 669e674.

[64] Brooks C, Francom S, Peel B, Chene B, Klatt K. Spectrum of seasonal allergic rhinitis symptom relief with topical corticoid and oral antihistamine given singly or in combination. *Am J Rhinol.* 1996;10:193e199.

[65] Anolik R. Clinical benefits of combination treatment with mometasone furoate nasal spray and loratadine vs monotherapy with mometasone furoate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:264e271.

[66] Barnes ML, Ward JH, Fardon TC, Lipworth BJ. Effects of levocetirizine as add-on therapy to fluticasone in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36:676e684 (1b).

[67] Benincasa C, Lloyd R. Evaluation of fluticasone propionate aqueous nasal spray taken alone and in combination with cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Drug Investig.* 1994;8:225e233.

[68] Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:259e267.

[69] Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract.* 1998;47:118e125 (Ib).

Question 2:

[70] Lu S, Malice MP, Dass SB, Reiss TF. Clinical studies of combination montelukast and loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Asthma.* 2009;46:878e883.

[71] Martin BG, Andrews CP, Van Bavel JH, et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:851e857.

[72] Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest.* 2005;128:1910e1920 (Ib).

[73] Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109: 949e955 (Ib).

[74] Ratner PH, Howland WC III, Arastu R, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:536e542 (Ib).

Question 3:

[75] Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:168e173.

[76] Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:324e332.

[77] Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:74e81.

[78] Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1282e1289.e10.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2021)  
am 17.03.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees
2	(pollenos* OR pollinos* OR (pollen NEXT allerg*) OR hayfever OR "hay fever" OR rhinallergos*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	MeSH descriptor: [Rhinitis] this term only
5	(rhinit* OR "nasal catarrh" OR rhinoconjunctivit*):ti,ab,kw
6	#3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.03.2021

#	Suchfrage
1	allergic rhinitis[mh]
2	pollenos*[tiab] OR pollinos*[tiab] OR pollen allerg*[tiab] OR hayfever[tiab] OR hay fever[tiab] OR rhinallergos*[tiab]
3	#1 OR #2
4	rhinitis[mh:noexp]
5	rhinit*[tiab] OR nasal catarrh[tiab] OR rhinoconjunctivit*[tiab]
6	#4 OR #5
7	hypersensitivity[mh:noexp] OR allergens[mh] OR pollen[mh]
8	allerg*[tiab] OR hypersensitiv*[tiab]
9	#6 AND (#7 OR #8)
10	#3 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of

#	Suchfrage
	care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.03.2021

#	Suchfrage
1	allergic rhinitis[mh]
2	pollenos*[tiab] OR pollinos*[tiab] OR pollen allerg*[tiab] OR hayfever[tiab] OR hay fever[tiab] OR rhinallergos*[tiab]
3	#1 OR #2
4	rhinitis[mh:noexp]
5	rhinit*[tiab] OR nasal catarrh[tiab] OR rhinoconjunctivit*[tiab]
6	#3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED.** Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;161(3):412-418.
2. **Du K, Qing H, Zheng M, Wang X, Zhang L.** Intranasal antihistamine is superior to oral H(1) antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125(5):589-596.
3. **Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al.** Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(6):489-511.
4. **Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Khattiyawittayakun L, Snidvongs K.** Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8(10):1083-1092.
5. **Wallace DV, Dykewicz MS, Oppenheimer J, Portnoy JM, Lang DM.** Pharmacologic treatment of seasonal allergic rhinitis: synopsis of guidance from the 2017 joint task force on practice parameters. *Ann Intern Med* 2017;167(12):876-881.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

**2021-B-055**

**Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)

Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer nasaler Symptome im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

***Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?***

Die LL „*Allergische Rhinokonjunktivitis*“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie <sup>1</sup> ist zukünftig maßgebend für die spezialärztlichen Behandlungsempfehlungen in Deutschland und orientiert sich an den Vorgaben der internationalen Expertengruppe „Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)“, welche eine medikamentöses Stufenschema zur Behandlung der AR vorschlägt <sup>2 3</sup>. Die neue Version der deutschen AWMF Leitlinie ist aktuell in Bearbeitung.

Zur Therapie der allergischen Rhinitis (AR) werden Allergenkarrenz, Arzneimitteltherapie und die Allergen Immuntherapie (AIT) empfohlen.

Die Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in der bisherigen Leitlinie <sup>1</sup> sind nicht mehr vollständig mit internationalen Empfehlungen im Einklang. Daher werden hier die Empfehlungen wiedergegeben, die den aktuellen Versionen der ARIA-Dokumente <sup>2 3 4</sup>, den kürzlich aktualisierten US-amerikanischen Leitlinien <sup>5</sup> und den EUFOREA-Empfehlungen <sup>6</sup> entsprechen.

Intranasale Glukocorticoesterioide oder nicht-sedierende orale Antihistaminika oder intranasale Antihistaminika werden als Erstlinienmedikamente empfohlen. Orale Leukotrienrezeptorantagonisten können ebenfalls eingesetzt werden. Bei mittelschweren bis schweren Symptomen wird die Fixkombination aus intranasalen Glukocorticoesteroiden und intranasalen Antihistaminika (INCS/INHA) empfohlen (entspricht derzeit nicht der deutschen Versorgungsrealität). Die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Medikamente sind gut belegt.



Dekongestiva können zur symptomatischen Linderung bei allergischer Rhinitis verwendet werden. Topische Dekongestiva sollen frei von Benzalkoniumchlorid sein. Dekongestiva sollten nicht länger als 10 Tage angewendet werden<sup>6 7</sup>.

Eine längerdauernde Anwendung von systemischen Steroiden und die Verwendung von Depot-Steroiden sollte aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht durchgeführt werden. Die kurzfristige Anwendung von systemischen (oralen) Steroiden kann in Einzelfällen als Zusatztherapie in Erwägung gezogen werden, wenn trotz einer Therapie mit INCS/INHA weiterhin sehr schwere Symptome bestehen.

Für den hausärztlichen bzw. primärversorgenden Bereich können zu einigen häufigen medikamentösen Therapieverfahren die entsprechenden Kapitel der S2k Leitlinie „Rhin sinusitis“ der AWMF<sup>7</sup> berücksichtigt werden. In Analogie zu dieser kann auch für die allergische Rhinitis gelten: *„Ein Wechsel auf die nächst höhere Versorgungsebene sollte erfolgen,... (wenn) eine weitere Diagnostik mit ausreichender Wahrscheinlichkeit zu besseren Therapieergebnissen führen kann bzw. wenn eine sinnvolle Therapie nur auf nächster Versorgungsebene möglich ist...“*

***Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mittelschweren bis schweren nasalen Symptomen im Zusammenhang mit allergischer Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?***

Die AR wird aufgrund ihrer zeitlichen Ausprägung in eine „intermittierende“ und „persistierende“ Form sowie weiter anhand ihres Schweregrades (Ausprägung auf Lebensqualität und allgemeine tägliche Beeinträchtigung) in ein „leichtgradige“ oder „mittelschwere bis schwere“ Form unterteilt<sup>2 3 4</sup>. Die G-BA hat 2018 die folgende Einteilung empfohlen<sup>8</sup>: *„Schwerwiegende Formen der allergischen Rhinitis, die aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen, stellen eine schwerwiegende Erkrankung im Sinne der Arzneimittelrichtlinie § 12 Abs. 3 dar. Eine solche schwerwiegende Form der allergischen Rhinitis kann vorliegen, wenn es sich um eine persistierende allergische Rhinitis handelt, bei der die an mindestens 4 Tagen pro Woche und über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen auftretende Symptomatik als schwerwiegend einzustufen ist. Eine entsprechend schwerwiegende Symptomatik kann vorliegen, wenn die durch eine allergische Rhinitis ausgelösten Symptome Rhinorrhoe, nasale Obstruktion/Schwellung, nasaler Juckreiz, Niesreiz oder Fließschnupfen die Lebensqualität beispielsweise aufgrund von Schlafstörungen und Beschränkungen der Arbeitsfähigkeit oder alltäglicher Aktivitäten erheblich beeinträchtigen und die Ausprägung der Symptomatik*

nachhaltig und dauerhaft ist.“

Bei der milden intermittierenden AR werden intranasale Glukocorticoesterioide oder nicht-sedierende orale Antihistaminika oder intranasale Antihistaminika als Erstlinienmedikamente empfohlen. Orale Leukotrienrezeptorantagonisten können ebenfalls eingesetzt werden. Bei mittelschweren bis schweren Symptomen kann alternativ die Fixkombination aus intranasalen Glukocorticoesteroiden und intranasalen Antihistaminika empfohlen werden <sup>6</sup>.

Eine längerdauernde Anwendung von systemischen Steroiden und die Verwendung von Depot-Steroiden sollte aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht durchgeführt werden. Die kurzfristige Anwendung von systemischen (oralen) Steroiden kann in Einzelfällen als Zusatztherapie in Erwägung gezogen werden <sup>6</sup>.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang das Angebot einer Allergen-Immuntherapie (AIT) bei mittel-schwerer bis schwerer intermittierenden AR, einer milden sowie mittel-schweren bis schweren persistierenden AR <sup>4</sup>. Diese Therapieform ist die einzige Therapieoption, die die zugrunde-liegende Immundevidenz bei allergischen Erkrankungen umkehren und somit die Erkrankung auch kausal behandeln kann <sup>9,10</sup>.

Spezielle Abwandlungen dieser Empfehlungen für Kinder ab 12 Jahre existieren nicht, sondern dieselben Kriterien und Empfehlungen gelten auch für diese Altersgruppe.

#### Literatur

1. Bachert CB, U. Wedi, B. Klimek, L. Rasp, G. Riechelmann, H. Schultze-Werninghaus, G. Wahn, U. Ring, J. Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. *Journal of the German Society of Dermatology* 2003(4):11.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**(5 Suppl):S147-334.
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;**130**(5):1049-62.
4. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;**140**(4):950-958
5. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**146**(4):721-767
6. Hellings PW, Scadding G, Bachert C, Bjermer L, Canonica GW, Cardell LO, et al. EUFOREA treatment algorithm for allergic rhinitis. *Rhinology* 2020;**58**(6):618-622
7. Stuck et al. Rhinosinusitis - S2k-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-049\\_und\\_053-012I\\_S2k\\_Rhinosinusitis\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012I_S2k_Rhinosinusitis_2019-04.pdf)
8. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5190/2018-08-16\\_AM-RL-OTC\\_nasale-Glukokortikoide\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5190/2018-08-16_AM-RL-OTC_nasale-Glukokortikoide_TrG.pdf). Accessed per 27 Apr, 2021
9. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;**23**:282–319

10. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017;00:1–33. <https://doi.org/10.1111/all.13317>