

# ARIA-Leitlinie 2019: Behandlung der allergischen Rhinitis im deutschen Gesundheitssystem

LUDGER KLIMEK<sup>1</sup>, CLAUS BACHERT<sup>2</sup>, OLIVER PFAAR<sup>3</sup>, SVEN BECKER<sup>4</sup>, THOMAS BIEBER<sup>5</sup>, RANDOLF BREHLER<sup>6</sup>, ROLAND BUHL<sup>7</sup>, INGRID CASPER<sup>1</sup>, ADAM CHAKER<sup>8</sup>, WOLFGANG CZECH<sup>9</sup>, JÖRG FISCHER<sup>10</sup>, THOMAS FUCHS<sup>11</sup>, MICHAEL GERSTLAUER<sup>12</sup>, KARL HÖRMANN<sup>13</sup>, THILO JAKOB<sup>14</sup>, KIRSTEN JUNG<sup>15</sup>, MATTHIAS V. KOPP<sup>16</sup>, VERA MAHLER<sup>17</sup>, HANS MERK<sup>18</sup>, NORBERT MÜLLENEISEN<sup>19</sup>, KATJA NEMAT<sup>20</sup>, UTA RABE<sup>21</sup>, JOHANNES RING<sup>22</sup>, JOACHIM SALOGA<sup>23</sup>, WOLFGANG SCHLENTER<sup>24</sup>, CARSTEN SCHMIDT-WEBER<sup>25</sup>, HOLGER SEYFARTH<sup>26</sup>, ANNETTE SPERL<sup>1</sup>, THOMAS SPINDLER<sup>27</sup>, PETRA STAUBACH<sup>23</sup>, SEBASTIAN STRIETH<sup>28</sup>, REGINA TREUDLER<sup>29</sup>, CHRISTIAN VOGELBERG<sup>30</sup>, ANDREA WALLRAFEN<sup>31</sup>, WOLFGANG WEHRMANN<sup>32</sup>, HOLGER WREDE<sup>33</sup>, TORSTEN ZUBERBIER<sup>34</sup>, ANNA BEDBROOK<sup>35</sup>, GIORGIO W. CANONICA<sup>36</sup>, VICTORIA CARDONA<sup>37</sup>, THOMAS B. CASALE<sup>38</sup>, WIENCZYLAWA CZARLEWSKI<sup>39</sup>, WYTSKE J. FOKKENS<sup>40</sup>, ECKARD HAMELMANN<sup>41</sup>, PETER W. HELLINGS<sup>42</sup>, MAREK JUTEL<sup>43</sup>, DÉSIRÉE LARENAS-LINNEMANN<sup>44</sup>, JOAQUIM MULLOL<sup>45</sup>, NIKOLAOS G. PAPADOPOULOS<sup>46</sup>, SANNA TOPPILA-SALMI<sup>47</sup>, THOMAS WERFEL<sup>48</sup>, JEAN BOUSQUET<sup>49</sup>

**Schlüsselwörter**  
allergische  
Erkrankungen –  
allergisches  
Asthma –  
integrated care  
pathway – aller-  
genspezifische  
Immuntherapie,  
Gesundheits-  
system

<sup>1</sup>Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden, Deutschland; <sup>2</sup>Forschungslabor für obere Atemwege und Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universität Gent und Universitätsklinikum Gent, Belgien, Abteilung für HNO-Erkrankungen, CLINTEC, Karolinska-Institut, Universität Stockholm, Schweden; <sup>3</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Abteilung für Rhinologie und Allergologie, Universitätsklinikum Marburg, Philipps-Universität Marburg, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universität Tübingen, Deutschland; <sup>5</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn, Deutschland; Christine Kühne - Zentrum für Allergieforschung und -bildung (CK-CARE) Davos-Augsburg-Bonn-St. Gallen-Zürich, St. Gallen, Schweiz; <sup>6</sup>Universitätsklinikum Münster, Klinik für Allergologie, Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Münster, Deutschland; <sup>7</sup>Lungenabteilung, Universitätsklinikum Mainz, Deutschland; <sup>8</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Zentrum für Allergie & Umwelt (ZAUM), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität und Helmholtz-Zentrum München, Deutschland; <sup>9</sup>Klinik für Dermatologie, Universität Freiburg Deutschland; <sup>10</sup>Klinik für Dermatologie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutschland; <sup>11</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland; <sup>12</sup>Abteilung für Kinderpneumologie und Allergologie, Medizinische Universität Augsburg, Deutschland; <sup>13</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Mannheim, Deutschland; <sup>14</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Campus Gießen, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland; <sup>15</sup>Gemeinschaftspraxis für Dermatologie, Erfurt, Deutschland; <sup>16</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Lübeck, Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Lungenzentrums (DZL), Lübeck, Deutschland; <sup>17</sup>Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland; <sup>18</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Deutschland; <sup>19</sup>Asthma- und Allergiezentrum, Leverkusen, Deutschland; <sup>20</sup>Klinik für Pädiatrie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland; <sup>21</sup>Klinik für Allergologie, Johanniter-Krankenhaus im Fläming Treuenbrietzen GmbH, Treuenbrietzen, Deutschland; <sup>22</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Deutschland; Christine Kühne - Zentrum für Allergieforschung und -bildung (CK-Care), Davos, Schweiz; <sup>23</sup>Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Mainz, Deutschland; <sup>24</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Medizinische Universität zu Lübeck, Deutschland; <sup>25</sup>Zentrum für Allergie & Umwelt (ZAUM), Technische Universität München und Helmholtz-Zentrum München, Deutschland; <sup>26</sup>Vorsitzender des Apothekerverbandes in Hessen, Hessischer Apothekerverband, Offenbach, Deutschland; <sup>27</sup>Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Lungenzentrum Süd-West, Wangen im Allgäu, Deutschland; <sup>28</sup>Klinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Mainz, Deutschland; <sup>29</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Leipziger interdisziplinäres Centrum für Allergologie – LICA, Leipzig, Deutschland; <sup>30</sup>Klinik für Kinderpneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland; <sup>31</sup>Bundesgeschäftsführerin des Deutschen Allergie- und Asthmabundes DAAB, Mönchengladbach, Deutschland; <sup>32</sup>Dermatologische Gemeinschaftspraxis, Münster, Deutschland; <sup>33</sup>Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; <sup>34</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; <sup>35</sup>MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, Frankreich; <sup>36</sup>Allergie und Atemwegserkrankungen, DIMI, Universität Genua, Italien; <sup>37</sup>Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien; <sup>38</sup>Abteilung für Allergie und Immunologie, University of

**Englische Fassung**  
<http://link.springer.com/journal/40629>

South Florida, Tampa, Florida, USA; <sup>39</sup>Medizinische Beratung Czarlewski, Levallois, Frankreich; <sup>40</sup>Abteilung Otorhinolaryngologie, Akademische Medizinische Zentren, Amsterdam, Niederlande; <sup>41</sup>Kinderzentrum, Evangelisches Krankenhaus Bethel, Bielefeld und Allergiezentrum, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland; <sup>42</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätskliniken Leuven, Belgien; <sup>43</sup>Klinik für klinische Immunologie, Medizinische Universität Wrocław und medizinisches Forschungsinstitut „ALL-MED“, Wrocław (Breslau), Polen; <sup>44</sup>Krankenhaus Médica Sur, México City, México; <sup>45</sup>Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'ORL, Universitat de Barcelona, Klinische und experimentelle respiratorische Immunallergie, IDIBAPS, CIBERES, Barcelona, Spanien; <sup>46</sup>Abteilung für Allergie, 2. Kinderklinik, Universität Athen, Athen, Griechenland; <sup>47</sup>Haartman-Institut, Universität Helsinki, Finnland; <sup>48</sup>Klinik für Immundefektologie und Allergieforschung, Klinik für Dermatologie und Allergie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; <sup>49</sup>MACVIA-LR CHU, Montpellier, Frankreich

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Anzahl der von Allergien betroffenen Patienten nimmt weltweit zu. Hiermit gehen erhebliche Kosten für die Gesundheits- und Sozialsysteme durch allergische Erkrankungen einher. Integrierte Versorgungskonzepte sind erforderlich, die innerhalb der nationalen Gesundheitssysteme eine umfassende Versorgung ermöglichen. Die ARIA-Initiative entwickelt international gültige Leitlinien für allergische Atemwegserkrankungen.

**Methoden:** ARIA dient der verbesserten Versorgung von Patienten mit Allergien und chronischen Atemwegserkrankungen. In Zusammenarbeit mit anderen internationalen Initiativen, nationalen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen im Bereich Allergien und Atemwegserkrankungen wurde eine realitätsnahe, integrative Versorgungsleitlinie („integrated care pathways“, ICPs) für eine digital unterstützte, integrative, individualisierte Behandlung von allergischer Rhinitis (AR) mit komorbidem Asthma entwickelt, die in der vorliegenden Arbeit auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen wird.

**Ergebnisse:** Die vorliegende ICP-Versorgungsleitlinie umfasst wesentliche Bereiche der Versorgung

von Patienten mit AR mit und ohne Asthma einschließlich der Sicht von Patienten und weiterer versorgungsnaher Gesundheitsdienstleister.

**Diskussion:** Eine umfassende ICP-Leitlinie kann die Versorgungsrealität wesentlich besser abbilden als herkömmliche Leitlinienmodelle.

**Zitierweise:** Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, Buhl R, Casper I, Chaker A, Czech W, Fischer J, Fuchs T, Gerstlauer M, Hörmann K, Jakob T, Jung K, Kopp MV, Mahler V, Merk H, Mülleneisen N, Nemat K, Rabe U, Ring J, Saloga J, Schlenker W, Schmidt-Weber C, Seyfarth H, Sperl A, Spindler T, Staubach P, Strieth S, Treudler R, Vogelberg C, Wallrafen A, Wehrmann W, Wrede H, Zuberbier T, Bedbrook A, Canonica GW, Cardona V, Casale TB, Czarlewski W, Fokkens WJ, Hamelmann E, Hellings PW, Jutel M, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Papadopoulos NG, Toppila-Salmi S, Werfel T, Bousquet J. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. Allergo J Int 2019;28:255–76

<https://doi.org/10.1007/s40629-019-00110-9>

## Einleitung

Weltweit nehmen sowohl die Zahl der von Allergien betroffenen Patienten als auch die Kosten für allergische Erkrankungen rapide zu; und es sind Strategien erforderlich, um integrierte Versorgungskonzepte in die nationalen Gesundheitssysteme aufzunehmen [18].

Hierzu fand am 3. Dezember 2018 in Paris ein Treffen der ARIA – Initiative zur Versorgung von Allergien und chronischen Atemwegserkrankungen – statt, auf dem durch Integration der Initiativen MASK (Mobile Airways Sentinel Network) [19] und POLLAR (Auswirkung der Luftverschmutzung auf Asthma und Rhinitis, EIT Health) [20] in Zusammenarbeit mit nationalen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen im Bereich Allergien und Atemwegserkrankungen (**Abb. 1**) eine lebensnahe, integrative Versorgungsleitlinie („integrated care pathways“, ICPs) für eine digital unterstützte, integrative, personenbezogene Behandlung von aller-

gischer Rhinitis mit Asthma als Komorbidität entwickelt wurde [18, 19].

Diese Publikation stellt eine Anpassung dieser Versorgungsleitlinie an das deutsche Gesundheitssystem dar und wird von den in **Abb. 2** aufgeführten Organisationen und Verbänden unterstützt.

## Angaben zu Belastung und Kosten für allergische Erkrankungen, Epidemiologie und Medikamenteneinsatz in Deutschland

Die Allergiehäufigkeit in Deutschland ist seit den 1970er-Jahren stark gestiegen. Schätzungen zufolge leben in Deutschland etwa 30 Millionen Betroffene, die an allergischen Erkrankungen leiden [21]. Aktuelle Zahlen zur 12-Monats-Prävalenz von Allergien hat kürzlich das Robert Koch-Institut im Journal of Health Monitoring veröffentlicht [22]. Hierin gaben 28,1 % der Erwachsenen an, aktuell von Allergien betroffen zu sein. Dabei sind Frauen mit 31,6 % deutlich häufiger betroffen als Männer (24,5 %).

**Abkürzungen**

AEC	Allergen exposure chamber	KV	Krankenversicherung
AeDA	Ärzteverband deutscher Allergologen	LTRA	Leukotrienrezeptor-Antagonist
AIRWAYS-ICPs'	Integrated care pathways for airway diseases	MACVIA	MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif (Fighting chronic diseases for active and healthy ageing)
AIT	Allergenspezifische Immuntherapie	MASK	Mobile Airways Sentinel Network
AMG	Arzneimittelgesetz	MASK-air	Formerly Allergy Diary
AMR	Arzneimittelrichtlinie	MPAzeFlu	Nasale Fixkombination aus Azelastin und Fluticason
AR	Allergische Rhinitis	MRP	Mutual recognition procedure
ARIA	Allergic rhinitis and its impact on asthma	MS	Mitgliedsstaaten
CP	Centralized procedure	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)
CRD	Chronic respiratory disease	NIH	National Institute of Health (USA)
DAAB	Deutscher Allergie- und Asthmabund	NPP	Named patients product
DBPCRCT	Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial	OAH	Orale Antihistaminika
DCP	Decentralized procedure	OTC	Over the counter
EAACI	European Academy for Allergy and Clinical Immunology	PDC	Proportion of days covered
EG	Europäische Gemeinschaft	PEI	Paul-Ehrlich-Institut
EIP on AHA	European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing	POLLAR	Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis
EIT	European Institute for Innovation and Technology	RCT	Randomized controlled trials
EMA	European Medicines Agency	RKI	Robert Koch-Institut
EU	Europäische Union	RMS	Reference Member State
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	RWE	Real-world evidence
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	SCIT	Subkutane Immuntherapie
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	SDM	Shared decision making
ICER	Incremental cost effectiveness ratio	SLIT	Sublinguale Immuntherapie
ICP	Integrated care pathway	TAV	Therapieallergeneverordnung
INAH	Intranasale Antihistaminika	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
INCS	Intranasale Kortikosteroide	VAS	Visual analogue scale
JA-CHRODIS	Joint Action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle	WHO	World Health Organization

Zudem gaben jüngere Erwachsene und Erwachsene im mittleren Alter (bis 65 Jahre) häufiger Allergien an als ältere Menschen – ein Umstand, der zu einer weiteren Zunahme in der Bevölkerung führt. Im Kindes- und Jugendalter sind allergische Erkrankungen sogar das häufigste Gesundheitsproblem überhaupt. Die Autoren sehen bei Betrachtung des Zeitverlaufs, dass vor allem der Anteil der betroffenen Kinder bis sechs Jahren mit Asthma und Heuschnupfen steigt [22]. Ein früh aufgetretener Heuschnupfen erhöht das Risiko für den Etagenwechsel um das 3,6-fache bei Jungen und das 2,3-fache bei Mädchen. Die Autoren des Robert Koch-Instituts

schlussfolgern, dass diese Daten die Forderung nach frühzeitiger kausaler Therapie des Heuschnupfens unterstützen, da das Risiko für den Etagenwechsel am größten ist, wenn Kinder jung Heuschnupfen entwickeln (**Abb. 3**) [22].

ICPs sind strukturierte, multidisziplinäre Versorgungspläne, die die wichtigsten Schritte der Patientenversorgung beschreiben [23]. Sie fördern die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen in lokale Protokolle und deren Anwendung in der klinischen Praxis [24, 25]. In der Regel verbessern ICPs Empfehlungen, indem sie Interventionen iterativ kombinieren, die Qualitätssicherung integrieren und



Abb. 1: Organisationen, die das ARIA-Treffen in Paris unterstützten.

die Koordination der Behandlung fördern. AIRWAYS-ICPs („integrated care pathways“ für Atemwegserkrankungen) [26] waren die ersten Schritte zur Entwicklung von ICPs für Patienten mit Rhinitis und Asthma als Komorbidität beziehungsweise Patienten mit Multimorbiditäten.

Derzeit werden für die allergische Rhinitis (AR) neue Leitlinien für die Pharmakotherapie und ICPs für die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) entwickelt. Im Anschluss an das Pariser Treffen wurden zwei separate Dokumente erstellt [27, 28]. Die hier vorliegende Publikation stellt eine Zusammenfassung dieser Dokumente dar und überträgt sie auf das deutsche Gesundheitssystem (Abb. 4). Diese Anpassung soll zukünftig auch für verschiedene andere Länder und Regionen durchgeführt werden, um die Ergebnisse an die lokalen Gegebenheiten und die entsprechenden nationalen Gesundheitssysteme anzupassen.

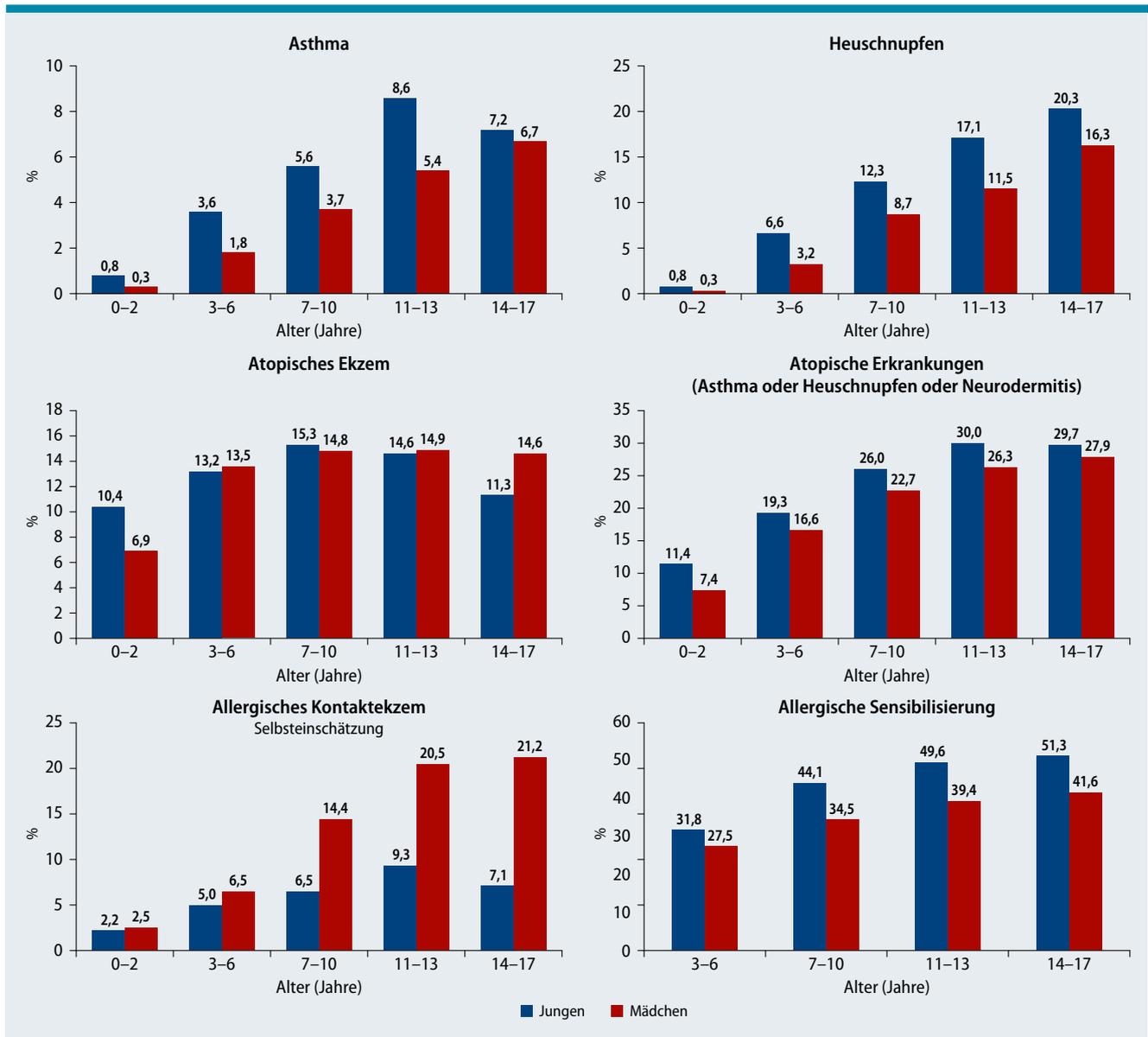
### 1. ARIA-GRADE-Richtlinien der nächsten Generation

Die Pharmakotherapie für AR-Patienten gilt der Kontrolle der Erkrankung und hängt ab von: (i) den Präferenzen des Patienten, (ii) den vorhandenen Symptomen, der Schwere der Symptome und möglicher Komorbiditäten, (iii) dem Wissen über Wirksamkeit und Sicherheit der gewählten Therapie [29], (iv) der Geschwindigkeit des Wirkeintritts, (v) einer möglichen vorausgegangenen oder gegenwärtigen Behandlung, (vi) dem Ansprechen auf die bisherige Behandlung, (vii) eventuellen Auswirkungen auf Lebensqualität, Schlaf, Arbeitsproduktivität et cetera [30, 31], (viii) den Selbstmanagementstrategien und (ix) den verfügbaren Ressourcen.

Es wurde ein Algorithmus entwickelt [32] und digitalisiert [33], der bedarfsabhängig eine schrittweise Intensivierung oder Reduktion der pharmakologischen AR-Behandlung vorschlägt (Abb. 5 und 6).



Abb. 2: Deutsche Organisationen, die diese Veröffentlichung zusammen mit der deutschen ARIA-Gruppe unterstützen



**Abb. 3:** Lebenszeitprävalenz (in %) häufiger allergischer Erkrankungen und Punktprävalenz (in %) allergischer Sensibilisierungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGs-Basierhebung 2003–2006. [Nachdruck aus Klimek L, Vogelberg C, Werfel T, eds. Weißbuch Allergie in Deutschland. 4. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer 2018, mit freundlicher Genehmigung]

Es ist Ziel der Leitliniengruppe, diesen auf die Verfügbarkeit von Medikamenten und Ressourcen in den verschiedenen Ländern anzupassen. Darüber hinaus ist die Validierung eines solchen Algorithmus in randomisierten und kontrollierten klinischen Studien (RCTs) und in Beobachtungsstudien in der normalen Versorgungssituation („real-world evidence“, RWE) zu fordern [34, 35, 36].

Nationale und internationale Leitlinien werden meist auf der Datenbasis randomisierter, kontrollierter Studien erstellt. Tatsächlich berücksichtigt die GRADE-Methodik (Grading of Recommen-

dations Assessment, Development and Evaluation) jedoch explizit alle Arten von Studiendesigns, von RCTs über Beobachtungsstudien bis hin zu Fallberichten [37, 38, 39]. GRADE berücksichtigt auch Daten über Präferenzen, Akzeptanz und Durchführbarkeit oder Richtigkeit der Ergebnisse.

Für die Anwendbarkeit von Leitlinien in der Routineversorgung von Patienten sind die Ergebnisse von RCTs teilweise eingeschränkt durch die Besonderheiten der Studiensituation [40]. Daher finden zunehmend auch Informationen aus RWE Berück-

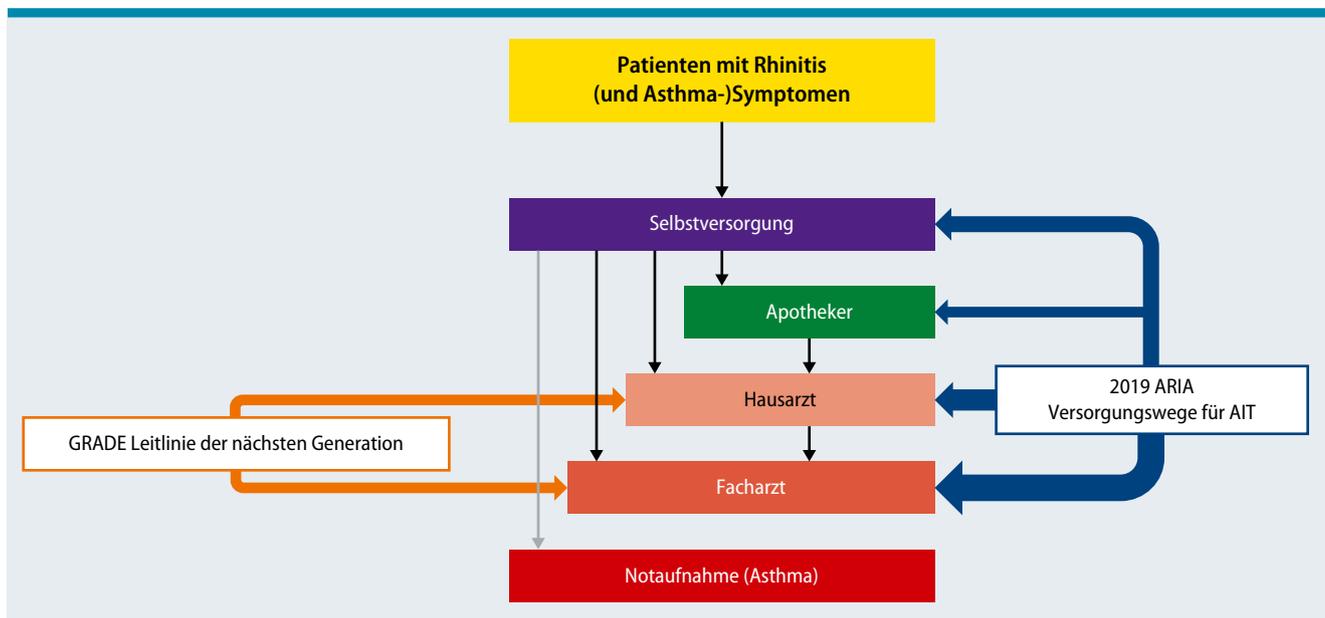


Abb. 4: Der in dieser Publikation berücksichtigte ARIA-Behandlungsleitfaden der nächsten Generation

sichtigung bei der Erstellung von praxisorientierten Leitlinien. Im Idealfall werden beide Herangehensweisen zusammengeführt.

Während des Pariser Treffens wurden Empfehlungen der nächsten Generation entwickelt, die in eine auf GRADE-basierende Leitlinie für die pharmakologische Behandlung der AR münden [3, 4, 5, 32]. Diese Empfehlungen wurden mit RWE mittels der MASK-air-Gesundheits-App getestet [19, 41]. Der von der Konsensusgruppe vorgeschlagene Algorithmus basiert auf einer Zusammenfassung all dieser Informationen [32]. Diese Empfehlungen werden in dieser Publikation an die Situation des deutschen Gesundheitssystems angepasst.

#### Versorgungsrelevante Bewertung von Medikamenten zur Therapie der allergischen Rhinitis

Im deutschen Gesundheitssystem sind freiverkäufliche Medikamente („over the counter“, OTC) grundsätzlich nicht verordnungsfähig, zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Der Großteil der AR-Medikamente, wie viele Antihistaminika, zahlreiche INCS (intranasale Kortikosteroide) oder die ohnehin nur kurzzeitig einzunehmenden Alpha-Sympathomimetika oder die nur gering wirksamen Mastzellstabilisatoren, sind nicht verschreibungspflichtig und daher gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinien (AMR) bei Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen nicht zulasten der GKV verordnungsfähig (**Box 1**).

OTC-Präparate sollen gemäß Vorgaben vieler KV-Pharmakotherapieberater bevorzugt auf einem

grünen Rezept verordnet oder nur empfohlen werden. Die Kosten für nicht verschreibungspflichtige Präparate tragen somit in der Regel die Versicherten selbst. Allerdings gelten Ausnahmen für schwer erkrankte AR-Patienten. Diese sollten unbedingt berücksichtigt werden, damit diese Patienten mit schwerer Erkrankung unter ärztlicher Kontrolle behandelt werden können.

#### Box 1: Rechtsgrundlage über die Befreiung von der Verordnungspflicht zulasten der gesetzlichen KV

Nach § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können. Dabei ist der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen (§ 34 Abs. 1 Satz 3 SGB V).

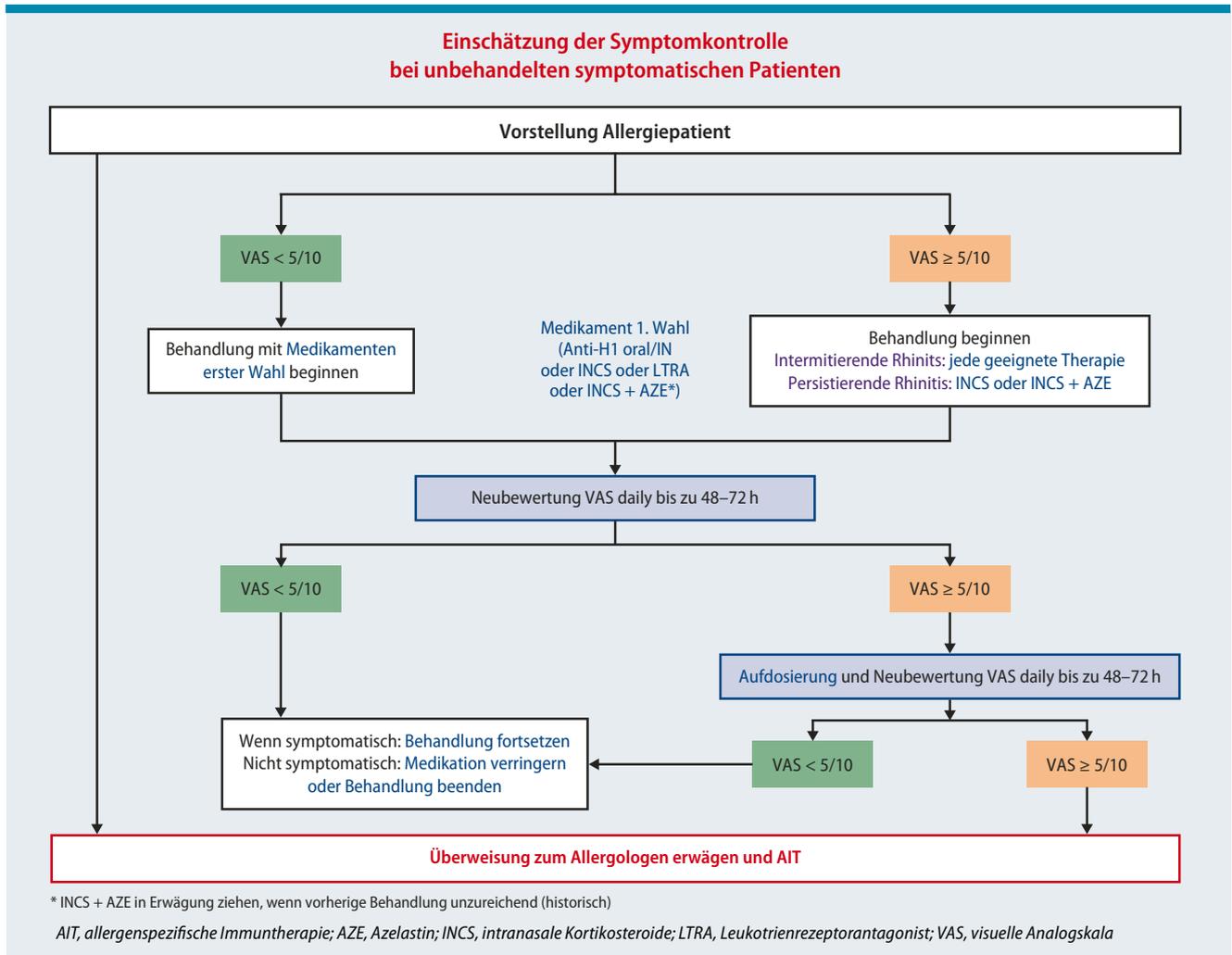
Gemäß § 34 Abs. 1 Satz 5 SGB V gilt der Ausschluss nach Satz 1 nicht für:

1. versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr,
2. versicherte Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen.

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Abs. 3 und 4 der gültigen Arzneimittel-Richtlinie wie folgt konkretisiert:

§ 12 Abs. 3 Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.

§ 12 Abs. 4 Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.



**Abb. 5:** Step-up-Algorithmus bei unbehandelten Patienten auf der Basis Visueller Analogskalen (Jugendliche ab zwölf Jahren und Erwachsene). Der vorgeschlagene Algorithmus berücksichtigt die Präferenzen des Patienten: Wenn die Augensymptome nach Beginn der Behandlung bestehen bleiben, sollte eine konjunktivale Lokalthherapie hinzugefügt werden. Durch die Besonderheit des direkten Facharztzugangs im deutschen Gesundheitssystem kann die gesamte Behandlungskette von der Anamnese über Allergenkarenzberatung, pharmakologische Therapie, Indikationsstellung und Durchführung der AIT auch von einem allergologisch versierten Facharzt oder einem Arzt mit der Zusatzweiterbildung Allergologie durchgeführt werden, was eine frühzeitige AIT ermöglicht.

Ausnahmen gelten für OTC-Präparate, die bei schwerwiegenden Erkrankungen als Standardtherapie eingesetzt werden sowie bei Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und bei Jugendlichen mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.

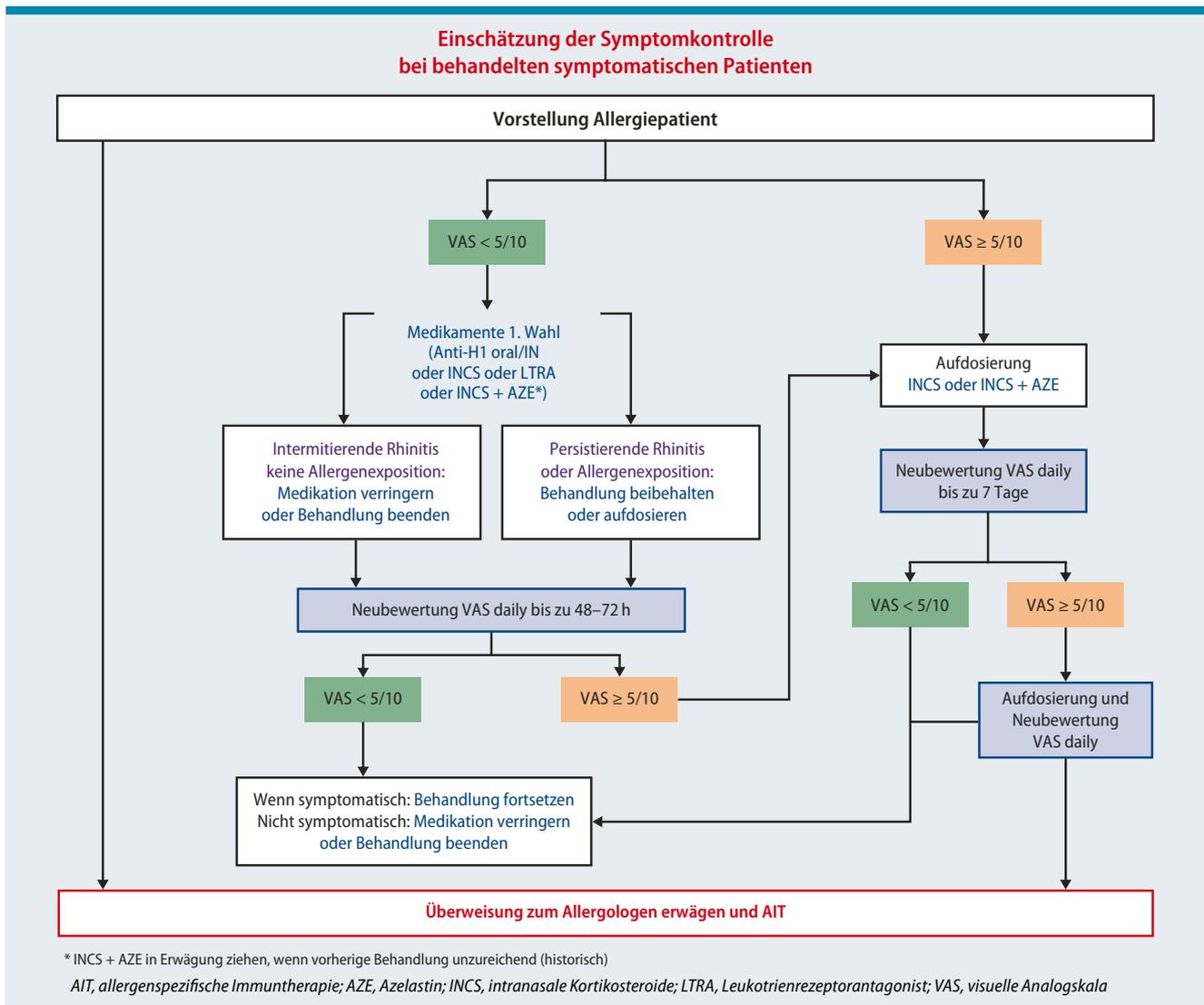
Die schwerwiegenden Erkrankungen, bei denen in besonderen Fällen auch nicht rezeptpflichtige Antihistaminika auf einem Kassenrezept verordnet werden können, sind nach der OTC-Ausnahmeliste in Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie:

- nur in Notfallsets zur Behandlung bei Bienen-, Wespen-, Hornissengift-Allergien
- nur zur Behandlung schwerer, rezidivierender Urtikarien

- nur bei schwerwiegendem, anhaltendem Pruritus
- nur zur Behandlung bei schwerwiegender allergischer Rhinitis, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist.

In diesen Fällen können nicht rezeptpflichtige Antihistaminika altersunabhängig ebenfalls die wirtschaftliche Alternative darstellen.

Intranasale Kortikosteroide (INCS) stellen, wie auch in den Ergebnissen der Pariser ARIA-Konferenz dargestellt, heute den Goldstandard in der pharmakologischen Therapie der AR dar. Seit dem 15. Oktober 2016 sind jedoch viele INCS für gesetzlich versicherte, erwachsene Patienten mit saisonaler AR nicht mehr auf einem roten GKV-



**Abb. 6:** Step-up-Algorithmus bei behandelten Patienten auf der Basis visueller Analogskalen (Jugendliche ab zwölf Jahren und Erwachsene). Der vorgeschlagene Algorithmus berücksichtigt die Präferenzen des Patienten: Wenn die Augensymptome nach Anpassung der Behandlung bestehen bleiben, sollte eine konjunktivale Lokalthherapie hinzugefügt werden. Durch die Besonderheit des direkten Facharztzugangs im deutschen Gesundheitssystem kann die gesamte Behandlungskette von der Anamnese über Allergenkarenzberatung, pharmakologische Therapie, Indikationsstellung und Durchführung der AIT auch von einem allergologisch versierten Facharzt oder einem Arzt mit der Zusatzweiterbildung Allergologie durchgeführt werden, was eine frühzeitige AIT ermöglicht.

Rezept verordnungsfähig. Speziell sind hiervon Beclometason, Fluticason und Mometason mit ihren Estern unter folgenden Voraussetzungen betroffen:

- Die Medikamente dürfen nur nach Erstdiagnose einer saisonalen allergischen Rhinitis durch den Arzt abgegeben werden.
- Eine maximale Tagesdosis von 400/200 µg muss eingehalten werden.
- Behältnisse und äußere Umhüllungen müssen entsprechende Informationen geben.
- Die Abgabe darf nur an Erwachsene erfolgen.

Ausnahmeregelungen existieren für schwerwiegende Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Lebensqualität. Im August 2018 hat der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, dass eine Verordnungsfähigkeit von INCS mit den Wirkstoffen Beclometason, Fluticason und Mometason auf Kassenrezept nun wieder möglich ist, „zur Behandlung bei persistierender allergischer Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik“.

Zudem hat der G-BA anerkannt, dass schwerwiegende Formen der allergischen Rhinitis, die aufgrund der Schwere der Gesundheitsstörung die

Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen, eine schwerwiegende Erkrankung im Sinne der Arzneimittel-Richtlinie sind. Eine solche schwerwiegende Form der AR kann vorliegen, „wenn es sich um eine persistierende allergische Rhinitis handelt“, bei der die Symptomatik „an mindestens vier Tagen pro Woche und über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen“ auftritt und als schwerwiegend einzustufen ist. Dieser Definition aus einer früheren ARIA-Leitlinie [18, 42] ist der G-BA in seinen tragenden Gründen zum Beschluss gefolgt (**Abb. 7**).

Falls keine schwerwiegende Symptomatik vorliegt oder diese kürzer als vier Wochen andauert, müssen die Patienten die Präparate weiterhin selbst bezahlen.

Auch die Voraussetzungen zur Verordnung von nicht verschreibungspflichtigen Antihistaminika bei GKV-Patienten wurde in der Formulierung angepasst. Auch hier muss es sich nun um eine „persistierende allergische Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik“ handeln.

Bislang fehlt in Deutschland eine Regelung für GKV-Patienten mit schwerster AR-Symptomatik, bei denen Antihistaminika und INCS nicht ausreichend wirken. Diese Patienten wenden meist willkürliche Kombinationen verschiedener Präparate und Präparatgruppen an, während nur für die Fixkombination MPAzeFlu (kombiniertes intranasales FP und Azelastin (Aze) in einem Nasenspray) evidenzbasiert eine Erhöhung der therapeutischen Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Für Fixkombinationen existieren in Deutschland derzeit keine Generika; und es besteht keine Möglichkeit einer OTC-Anwendung, da die Fix-

kombination nicht aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde. Eine Abgrenzung von freien und willkürlichen Wirkstoffkombinationen durch den G-BA und die KVen wäre wünschenswert, da derartige Medikamentenkombinationen über keinerlei Evidenz in kontrollierten Studien verfügen beziehungsweise sogar im Gegenteil Evidenz dafür vorliegt, dass die gleichzeitige Einnahme eines oralen H1-Antihistaminikums und eines INCS keine bessere Wirksamkeit bietet als ein INCS allein [3, 4].

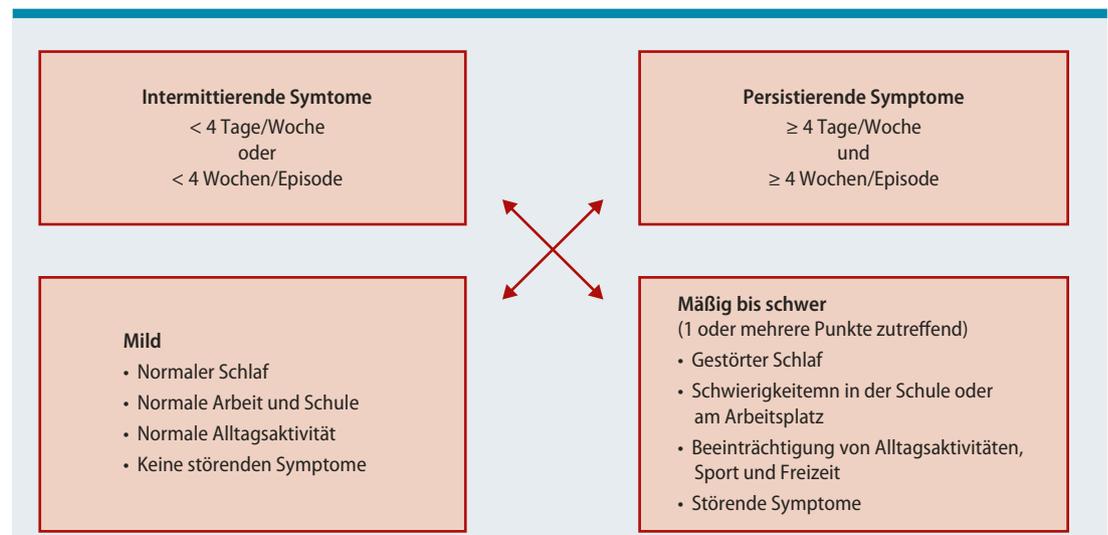
## 1.1. Grundlagen für die Entwicklung der ARIA-ICPs

### 1.1.1. MASK-Algorithmus für die pharmakologische Behandlung der AR

Der MASK-Algorithmus auf der Basis Visueller Analogskalen (VAS) [43] wurde von der ARIA Expertengruppe entwickelt für die Auswahl der Pharmakotherapie und die schrittweise Intensivierung oder Reduktion der Therapie, abhängig von der Symptomkontrolle [32] der AR (**Abb. 5 und 6**).

### 1.1.2. Überarbeitung der ARIA 2010, 2016 und US Practice Parameters 2017

Obwohl nur wenige direkte Vergleichsstudien von Medikamenten in RCT verfügbar sind [11, 12, 44, 45], wurde ein Vergleich von AR-Medikamenten in mehreren Übersichten [29] und Leitlinien [3, 4, 5, 32] vorgenommen. In einer Übersichtsarbeit wurde für AR-Medikamente eine ähnliche Wirkstärke angenommen [46]. Diese Studie verwendete jedoch eine Methodik, die es nicht ermöglichte, zwischen Medikamenten zu unterscheiden. Die



**Abb. 7:** Bewertung der Verordnungsfähigkeit von Antihistaminika und INCS bei allergischer Rhinitis. Diese ist bei persistierender, schwerwiegender allergischer Rhinitis zulasten der GKV möglich.

nach GRADE erstellten AR-Leitlinien stimmen jedoch in einigen wichtigen Punkten überein [3, 4, 5, 32] (**Box 2**):

#### Box 2: Empfehlungen für die Pharmakotherapie bei allergischer Rhinitis

- Orale oder intranasale H1-Antihistaminika sind weniger wirksam zur Kontrolle aller Rhinitis-Symptome als intranasale Kortikosteroide (INCS) [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Sie sind jedoch bei vielen Patienten mit leichten bis mittelschweren Erkrankungen wirksam, und viele Patienten bevorzugen orale Medikamente gegenüber Nasensprays.
- Die Vergleiche zwischen oralen und intranasalen H1-Antihistaminika unterscheiden sich in ihren Ergebnissen; es wurden keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen.
- Bei Patienten mit schwerer Rhinitis sind INCS die erste Wahl in der Behandlung. Der Wirkeintritt erfolgt allerdings erst nach einigen Tagen.
- Die gleichzeitige Einnahme eines oralen H1-Antihistaminikums und eines INCS bietet keine bessere Wirksamkeit als INCS allein [3, 4], obwohl diese Praxis weltweit verbreitet ist.
- MPAzeFlu, die Fixkombination aus intranasalem FP und Azelastin (Aze) in einem Nasenspray, ist wirksamer als die Monotherapie mit INCS oder H1-Antihistaminika und angezeigt für Patienten bei denen die Monotherapie mit INCS als unzureichend angesehen wird [11, 12, 13, 14] – mit schwerer AR – oder Patienten, die eine schnelle Linderung der Symptome wünschen [3, 4]. In einer Pollenexpositions-kammer-Studie wurde die Schnelligkeit des Wirkeintritts der Kombination bestätigt [15, 16].
- Alle empfohlenen Medikamente gelten als sicher in der üblichen Dosierung. Orale H1-Antihistaminika der ersten Generation wirken sedierend und sollten vermieden werden [17], ebenso wie eine längere Anwendung von nasalen Alpha-Sympathomimetika (in vaso-konstriktorischen Nasensprays).
- Depot-Kortikosteroide i. m. sind bei allergischer Rhinitis nicht indiziert.

Die Überarbeitung der ARIA-Leitlinie 2016 [3] und die US Practice Parameters 2017 [4], die unabhängig voneinander entwickelt wurden, verwendeten mit GRADE denselben methodischen Ansatz [37, 38, 39]. Interessanterweise wurden identische Fragen analysiert. Bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Rhinitis wurden zwei Hauptfaktoren berücksichtigt: Wirksamkeit und Wirkeintritt (**Box 3 und 4**).

#### Box 3: Allgemeine Empfehlungen der ARIA 2017 [3]

1. Bei Patienten mit saisonaler AR werden INCS empfohlen, eventuell auch eine Kombination aus INCS + OAH, deren potenzieller Zusatznutzen jedoch nicht belegt ist.
2. Bei Patienten mit persistierender AR wird eher INCS allein als eine Kombination von INCS + OAH empfohlen.
3. Bei Patienten mit schwerer saisonaler AR wird eine Fixkombination von INCS + INAH oder INCS allein empfohlen; die Therapiewahl hängt auch von den Präferenzen des Patienten ab. Zu Beginn der Behandlung (in den ersten zwei Wochen) wirkt eine Fixkombination von INCS + INAH schneller als INCS allein.

Für all diese Empfehlungen ist jedoch der Evidenzgrad niedrig (2 und 3) oder sehr niedrig (1).

#### Box 4: Wichtige klinische Hinweise aus den US-Praxisparametern [4]

Zur Erstbehandlung von Nasensymptomen einer saisonalen allergischen Rhinitis bei Patienten  $\geq 12$  Jahren:

Ärzte...

- ...sollten routinemäßig eine Monotherapie mit einem INCS anstelle einer Kombination eines INCS mit einem oralen Antihistaminikum verschreiben.
- ...sollten für Patienten  $\geq 15$  Jahre ein INCS bevorzugt vor einem Leukotrien-Rezeptor-antagonisten empfehlen.
- ...sollten bei mittelschweren bis schweren Symptomen die Fixkombination von INCS + INAH empfehlen.

ARIA 2016-Revision [3] und US Practice Parameters 2017 [4], die hauptsächlich auf RCTs basieren, unterstützen somit den MASK-Algorithmus [32].

#### 1.1.3. Wirkgeschwindigkeit von Medikamenten

Es gibt drei Studientypen, um den Wirkungseintritt von AR-Medikamenten zu bewerten [47, 48]: die Standard-Doppelblind-RCT der Phase III, Park Setting-Studien und allergen exposure chamber-(AEC)-Studien[49]. Die oben genannten RCTs sind informativ in Hinblick auf die Wirksamkeit von Verum versus Placebo, sind jedoch in der Regel nicht darauf ausgelegt, um minutengenau den Beginn der Wirksamkeit zu erfassen. AECs bieten einige Vorteile für die Beurteilung des Wirkbeginns von Medikamenten, die minutengenau nachgewiesen werden können [49]. Des Weiteren sind die Daten von AEC-Studien als robuster gegenüber Parkstudien einzuschätzen [50].

In den Pollenexpositions-kammern von Ontario [16, 51, 52, 53] und Wien [54, 55, 56] wurden mehrere nasale Medikamente getestet. Die Kammerstudien von Ontario zeigen den raschen Beginn der Wirksamkeit von Azelastin und seiner Kombinationen einschließlich MPAzeFlu. Andere intranasale H1-Antihistaminika zeigten einen langsameren Wirkeintritt. Bei intranasalen Kortikosteroiden (INCS) (allein oder mit oralen H1-Antihistaminika) trat eine Wirkung erst nach zwei Stunden ein. Die Wiener Kammerstudien zeigen, dass Azelastin und Levocabastin in Kombination mit Fluticasonfuroat im Vergleich zu oralen H1-Antihistaminika oder ICNS allein die am schnellsten wirkenden Medikamente sind [54, 55, 56].

#### 1.1.4. Real-Life-Studien unter Verwendung von mHealth/Gesundheits-APPs

Die ARIA-Leitlinien der nächsten Generation testeten die GRADE-Empfehlungen mit RWE anhand von Daten, die mit mHealth-Tools ermittelt wurden, um sie und den MASK-Algorithmus zu bestätigen oder zu verfeinern. Obwohl viele mHealth-Tools für AR verfügbar sind [57], besitzt MASK einzigartige Daten zur Pharmakotherapie, die in RWE verwendet werden können [19, 58].

**2017 MASK-Behandlungsstudie:** Eine Pilotstudie unter Verwendung eines realen Querschnitts-Beobachtungsdesigns bei 2.871 Anwendern (17.091 Tage VAS) lieferte Einblicke in die reale AR-Behandlung mit VAS bei allergischen Gesamtsymptomen (VAS-global) in 15 Ländern [41] (Box 5).

##### Box 5: Ergebnisse der MASK-App als RWE-Studie zur Behandlung der AR

1. Die Patienten befolgen keine Leitlinien-Empfehlungen und behandeln sich oft selbst.
2. Die Therapietreue bei AR ist schlecht.
3. Patienten behandeln sich nach Bedarf, je nach Symptomkontrolle, und verstärken ihre Therapie, wenn sie sich unwohl fühlen. Eine gleichzeitige Einnahme willkürlicher Kombinationen verschiedener Medikamente verbessert jedoch nicht die durchschnittliche Symptomkontrolle.
4. INCS sind oralen H1-Antihistaminika in der Wirkstärke überlegen, MPAzeFlu ist INCS überlegen.

**2017 MASK-Behandlungsstudie [59]:** Ergänzend zur Pilotstudie 2016 wurde in 22 Ländern eine Querschnittsstudie durchgeführt [41]. Die Daten von 9.122 Nutzern gingen in den Jahren 2016 und 2017 für 112.054 Therapietage in die VAS-Auswertungen ein. Die Ergebnisse wurden hierin bestätigt, sowohl für den globalen VAS-Score als auch für die VAS für Nasensymptome, Asthmasymp-

tome, Augensymptome und für die Arbeitsproduktivität (Box 5).

**2018 MASK-Studie zur Therapietreue [60]:** Eine Beobachtungsquerschnittsstudie wurde an 12.143 Anwendern durchgeführt. Die Therapietreue konnte nicht direkt nachgewiesen werden, da die Benutzer nicht konsequent an jedem Tag Daten eingaben und möglicherweise nicht alle verwendeten Medikamente meldeten. Die sekundäre Adhärenz wurde unter Verwendung der modifizierten medication possession ratio (MPR) und des Anteils der Erhebungstage („proportion of days covered“, PDC) bewertet. Die Therapietreue als Einhaltung der empfohlenen Behandlung lag unter 5 %.

#### Einschränkungen von MASK

Wie bei allen Studien, bei denen partizipative Daten verwendet werden, enthält MASK systematische Fehler. Hierzu gehört die Wahrscheinlichkeit von Stichprobenverzerrungen und Fehlklassifizierungen der Ergebnisse. Da aus Datenschutzgründen nur wenige Daten von den Patienten erhoben werden können, ist es möglich, dass systematische Fehler teilweise nicht erkannt werden. Zudem sind sicherlich bis dato App-Benutzer nicht repräsentativ für alle Rhinitispatienten.

In den bisherigen Analysen verwendete MASK die Daten einzelner Behandlungstage in einer Querschnittsanalyse [41, 61], da eine Längsschnittstudie aufgrund fehlender Langzeitnutzung der App durch viele Nutzer nicht durchführbar war. Zudem ist anzumerken, dass die Diagnosestellung „AR“ bei den App-Nutzern nicht durch einen Arzt verifiziert wurde. Es ist aber wahrscheinlich, dass die meisten Anwender an einer (allergischen oder nicht allergischen) Rhinitis litten [41]. Eine genaue Charakterisierung des Patienten ist aus Datenschutzgründen mit einer App nicht möglich. Dennoch werden mobile Gesundheits-Apps wie MASK zu wichtigen Instrumenten heranreifen, um die AR in der normalen Versorgungssituation besser zu verstehen und handhaben zu können und um neue Informationen zu erhalten, die mit anderen Methoden nicht verfügbar sind [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es keine andere mHealth-Studie, in der die Wirksamkeit einer so großen Bandbreite von Medikamenten bei AR untersucht wurde.

#### 1.1.5. Die Sicht des Arztes

Es bestehen große Unterschiede zwischen ärztlichen Empfehlungen und dem durchschnittlichen Verhalten von Patienten bei der Behandlung der polleninduzierten AR. Die regelmäßige Einnahme über die gesamte Saison, auch an Tagen mit wenigen Symptomen, wird allgemein empfohlen. Tatsächlich verwendet die überwiegende Mehrheit der

Patienten AR-Medikamente nur bei Bedarf, wenn ihre AR-Symptome nicht gut kontrolliert sind [41, 68]. Interessant ist eine Erhebung nach der Ärzte, die an einer AR leiden, sich genauso wie ihre Patienten verhalten und die Empfehlungen der Leitlinien nicht befolgen [69].

### 1.1.6. Die Sicht des Patienten

Nach Ansicht des Deutschen Allergie- und Asthmabundes (DAAB) ist ein erheblicher Teil der Problematik auf die unzureichende Versorgungssituation von Patienten mit AR zurückzuführen. Die Verschlechterung der Versorgung durch Wegfall der Erstattungsfähigkeit für Antihistaminika und INCS ist eminent und führt dazu, dass viele Patienten nicht unter ärztlicher Kontrolle sind, da sie ihre Pharmakotherapie selbst bezahlen müssen und daher keinen Sinn in einem Arztbesuch sehen. Hierdurch werden aber auch andere Therapiemöglichkeiten wie Allergenkarrenmaßnahmen und eine frühzeitige AIT zu selten eingesetzt. Der DAAB fordert daher generell die Möglichkeit einer Verordnung auch freiverkäuflicher Antiallergika zulasten der gesetzlichen Krankenkassen.

Bei Allergieverdacht sollte eine frühzeitige Diagnostik erfolgen, damit Patienten ihre Auslöser kennen, und entschieden werden kann, welche therapeutischen Möglichkeiten mit Hilfe von Allergenkarren, Pharmakotherapie sowie ursächlicher Behandlung durch die AIT bestehen. Die Allergiediagnostik sollte durch allergologisch erfahrene Ärzte erfolgen, möglichst mit der Zusatzqualifikation Allergologie. Im Vorfeld einer AIT ist eine genaue

Allergiediagnostik besonders wichtig, damit entschieden werden kann, ob die Patienten für eine AIT geeignet sind und ein entsprechendes Therapiepräparat für die Behandlung zur Verfügung steht. Eine molekulare Komponentendiagnostik zur Bestimmung von Majorallergenen wird in Deutschland noch wenig angewendet, könnte aber die Diagnostik und damit auch die Wirksamkeit der Therapie weiter verbessern. Zu dieser diagnostischen Möglichkeit sollten daher weitere Studien erfolgen. Zudem ist eine gute Therapieadhärenz bei der Behandlung von Allergien für einen guten Therapieerfolg unbedingt erforderlich.

### 1.2. ARIA-GRADE-Leitlinien der nächsten Generation

Der Algorithmus schlägt einen schrittweisen Ansatz für die Auswahl von AR-Medikamenten auf der Grundlage von GRADE-Empfehlungen vor, die mit RWE- und Kammerstudien verfeinert werden (Tab. 1).

Der vorgeschlagene Ansatz bestätigt die Gültigkeit der meisten GRADE-Empfehlungen für AR, ermöglicht die Untermauerung einiger konditioneller Nachweise durch RWE und liefert einige neue Erkenntnisse.

Im Speziellen:

- Die Wirksamkeit von kombinierten oralen H1-Antihistaminika und INCS wurde nicht als wirksamer als INCS allein befunden.
- Die Wirksamkeit kombinierter nasaler H1-Antihistaminika und INCS erwies sich als wirksamer als INCS allein.

Tab. 1: ARIA-GRADE-Leitlinien der nächsten Generation

	GRADE Empfehlungen	mHealth RWE	Kammerstudien
Orale H1-Antihistaminika sind weniger wirksam als INCS ABER: Viele Patienten bevorzugen orale Medikamente.	[5] keine Angaben zur Präferenz des Patienten	[41, 59] keine Angaben zur Präferenz des Patienten	
Nasale H1-Antihistaminika sind weniger wirksam als INCS.	[5]	[41, 59]	
Nasale H1-Antihistaminika sind innerhalb von Minuten wirksam.	[5]		[51, 54]
INCS sind wirksame Medikamente.	[4, 5]	[41, 59]	
Der Wirkeintritt von INCS dauert einige Stunden bis einige Tage (mit Ausnahme von Ciclesonid, das schneller wirkt).	[5]		[53, 70]
Die Kombination von INCS und oralen H1-Antihistaminika bietet keinen Vorteil gegenüber INCS allein.	[3, 4]	[41, 59]	
Die Fixkombination von INCS und nasalen H1-Antihistaminika ist wirksamer als INCS.	ja bei mittelschweren bis schweren Symptomen [4]	[41, 59]	
Die Fixkombination von INCS und nasalen H1-Antihistaminika ist innerhalb von Minuten wirksam.			[16, 53, 55]
Leukotrienantagonisten sind weniger wirksam als INCS.	[4, 5]		

- Nasale H1-Antihistaminika wirken innerhalb von Minuten.
- Höhere Kosten einer Fixkombination von INCS und nasalen H1-Antihistaminika sind gerechtfertigt, wenn die Symptome anderweitig nicht kontrolliert werden können [3].

Der ARIA-Algorithmus für AR wurde mit randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), Beobachtungsstudien, RWE- und Kammerstudien getestet. Der Gesamtalgorithmus wurde als angemessen befunden, und es war keine Änderung erforderlich.

### 1.3. Schlussfolgerung

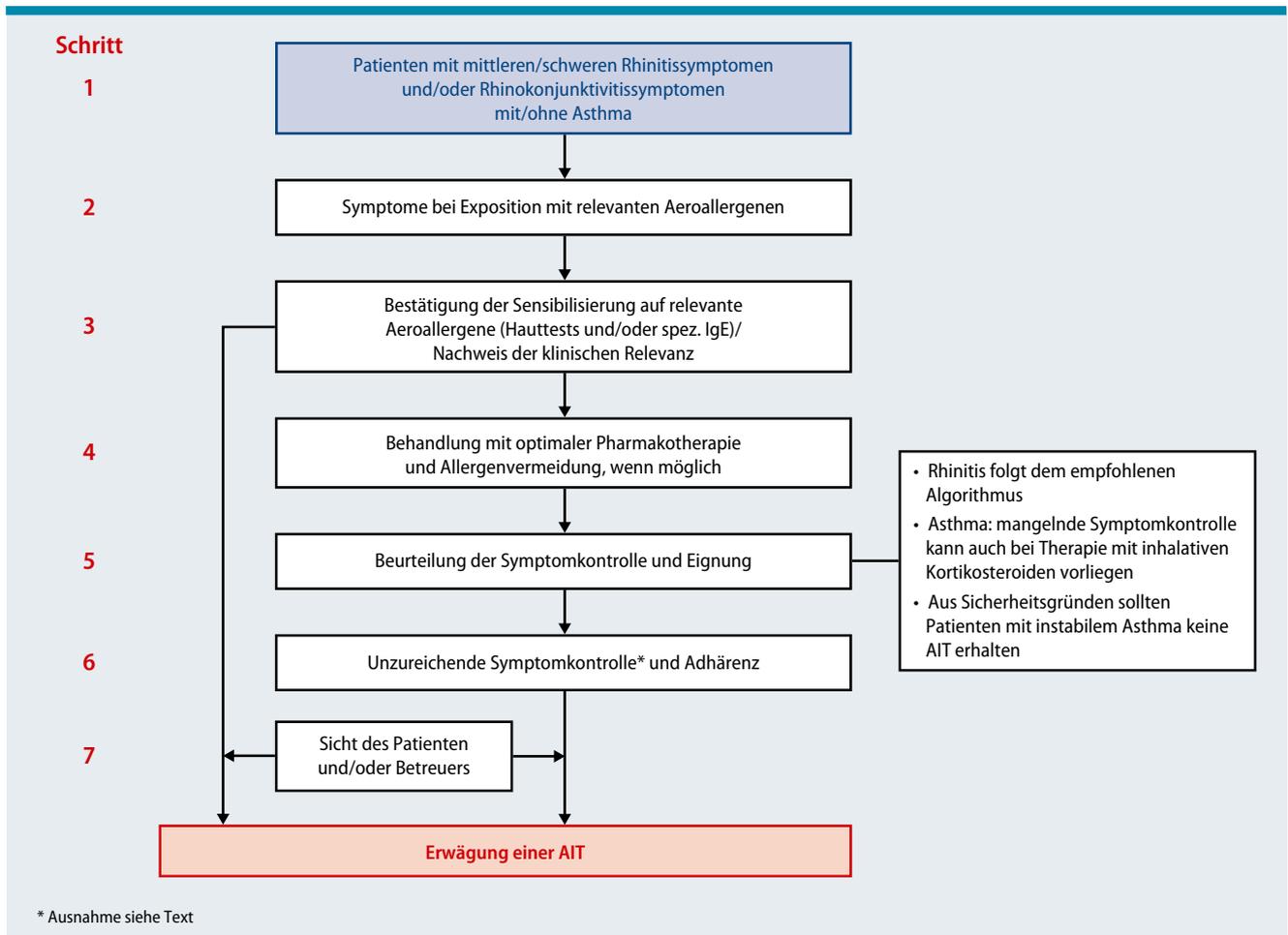
Der Ansatz für Leitlinien der nächsten ARIA-Generation mit Integration von GRADE-Leitlinien unter Berücksichtigung von RWE- und additiven Studien (Pollenkammerexpositionsstudien) könnte ein Modell auch für andere chronische Krankheiten sein. Die Einbeziehung von ICPs und Gesundheits-

Apps mit integrierter, personenzentrierter Betreuung repräsentiert die „Change Management“-Strategie der ARIA-Phase 4 [18].

Besonderheiten im deutschen Gesundheitssystem ergeben sich aus der OTC-Verfügbarkeit der meisten AR-Medikamente und der gesetzlichen Regelung, dass freiverkäufliche Medikamente nur in Ausnahmefällen zulasten der GKV verordnet werden dürfen.

### 2. 2019 ARIA-Behandlungsempfehlung für die Allergenimmuntherapie (AIT)

Die Allergenimmuntherapie (AIT) ist eine bewährte Therapieoption zur Behandlung von AR und/oder Asthma mit vielen standardisierten Produkten für den sublingualen (SLIT) oder subkutanen (SCIT) Applikationsweg [5, 71, 72, 73, 74, 75, 76]. Die Wirksamkeit von zugelassenen AIT-Produkten konnte in doppelblinden, placebokontrollierten, randomi-



**Abb. 8:** Schrittweise Herangehensweise an die Indikationsstellung zur allergenspezifischen Immuntherapie (AIT). Durch die Besonderheit des direkten Facharztzugangs im deutschen Gesundheitssystem kann die gesamte Behandlungskette von der Anamnese über die Allergenkarenzberatung, pharmakologische Therapie, Indikationsstellung und Durchführung der AIT auch von einem allergologisch versierten Facharzt oder einem Arzt mit der Zusatzweiterbildung Allergologie durchgeführt werden, was eine frühzeitige AIT ermöglicht.

sierten klinischen Studien (DBPCRCT) nachgewiesen und bei der Umsetzung in der Praxis bestätigt werden [77]. Für die AIT sollte eine gute Patientenselektion stattfinden, die Indikationen und Kontraindikationen angemessen beachtet [1].

Als großer Vorteil für AR-Patienten kann im deutschen Gesundheitssystem die Besonderheit eines direkten Zuganges zu einem Facharzt (auch zu einem Allergologen) herausgehoben werden. Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern kann daher in Deutschland die gesamte Behandlungskette von der Anamnese über die Allergenkarenzberatung, pharmakologische Therapie, Indikationsstellung und Durchführung der AIT (siehe auch **Abb. 5, 6, 8**) auch von einem allergologisch versierten Facharzt oder einem Arzt mit der Zusatzweiterbildung Allergologie durchgeführt werden. Unter anderem dies ermöglicht die frühe Nutzung der AIT unter Ausnutzung präventiver Effekte dieser Therapieform.

In der Initialphase ist eine AIT in vielen Ländern teurer als andere medizinische Behandlungen für AR oder Asthma [42, 78]. Insbesondere für das deutsche Gesundheitssystem konnte jedoch nachgewiesen werden, dass sozioökonomische Kosten-Nutzen- und Kosten-Effektivitäts-Analysen bei Betrachtung von Langzeiteffekten immer zugunsten der AIT im Vergleich zur symptomatischen Pharmakotherapie sowohl für AR als auch für allergisches Asthma ausfallen und die AIT auf längere Sicht deutlich kosteneffektiver ist [79, 80, 81]. Demnach rechnet sich eine AIT unter Kosten-Nutzen-Aspekten im deutschen Gesundheitssystem bereits nach vier bis sieben Jahren [79, 80, 81]. Hierbei ist besonders die über die Therapiedauer hinausgehende Langzeitwirkung der AIT bedeutsam. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass derartige Kosten-Nutzen-Analysen auf der Basis von Modellvariablen erstellt werden, die systematische Fehler beinhalten können [80].

Es wurden zahlreiche AIT-Leitlinien [5, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 82] erarbeitet, deren Methodiken zur Evaluierung der Evidenz zum Teil erheblich variieren. Bislang verwendet keine dieser Leitlinien ICPs.

Wie von einer EAACI Task Force gefordert [83], hat ARIA 2019 ICPs sowohl für SCIT als auch für SLIT [84] erstellt, welche nachfolgend dargestellt werden.

## 2.1. Zu verwendende Allergene Auswahl des Therapieallergens

Die Entscheidung zur Verordnung einer AIT sollte auf den Symptomen während der Allergenexposition, dem Nachweis der Sensibilisierung, der klinischen Relevanz und der Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen Therapieextrakten beruhen [71, 85].

AIT-Produkte müssen gemäß den behördlichen Anforderungen wirksam und sicher sein [86, 87, 88]. Therapieallergenextrakte können nicht als Generika angesehen werden. In der EU muss jedes einzelne Produkt (einzelne Allergene oder Gemische) seine Wirksamkeit in einem Zulassungsverfahren nachweisen [86, 89] – mit der Einschränkung sogenannter homologer Gruppen, die Allergenquellen mit einer signifikanten klinischen Kreuzreaktivität definieren, für die definierte Extrapolationen untereinander zulässig sind [86]. Zusätzlich existieren sowohl in der Richtlinie 2001/83/EG als auch im Deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) Bestimmungen, nach denen in definierten besonderen Bedarfsfällen eine Ausnahme von der Zulassungspflicht möglich ist (z. B. für die Herstellung eines seltenen Therapieallergens für einen Patienten, sogenannte Individualrezeptur (englisch: „named patient product“, NPP)).

In Deutschland wie in vielen anderen Ländern werden Individualrezepturen (NPPs) eingesetzt, um Patienten individuell zu behandeln. Die deutsche wie die europäische Gesetzgebung zu Allergenextrakten hat hier Ausnahmetatbestände geschaffen, die das Inverkehrbringen ermöglichen [74, 90]. Auf die Details wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen.

Auch bei NPPs, bei deren Herstellung industrielle Verfahren zum Einsatz kommen, sollten sowohl Qualitätsaspekte Berücksichtigung finden als auch – in Abhängigkeit der Häufigkeit der Allergenquelle – klinische Daten in limitiertem Umfang gefordert werden können. Ein Entwurf eines Positionspapiers zur Entwicklung von Allergenprodukten, für die nur wenige Patientinnen beziehungsweise Patienten für klinische Studien zur Verfügung stehen (Concept paper on a Guideline for allergen products development in moderate to low-sized study populations), wurde kürzlich von der EMA zur öffentlichen Konsultation publik gemacht (EMA/712919/2018).

Dort wo entsprechende RCT-Studien aufgrund des seltenen Vorkommens und nicht ausreichend vorhandener Patientenpopulationen nicht möglich sind, könnten unter Umständen RWE-Studien klinische Daten liefern. Aufgrund der Bedeutung dieser Aspekte für die Verfügbarkeit und Auswahl der Therapieextrakte werden nachfolgend die für Deutschland und Europa gültigen gesetzlichen Bestimmungen dargestellt.

## Gesetzliche Anforderungen an Allergenprodukte in Deutschland und der Europäischen Union (EU)

Allergene unterliegen seit 1989 europäischem Recht (Richtlinie 89/342/EWG) [91], und nach der Definition der Richtlinie 2001/83/EG [92] sind

sowohl Test- als auch Therapieallergene Arzneimittel. Nach Artikel 6 dieser europäischen Richtlinie darf ein Arzneimittel in einem Mitgliedsstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedsstaates eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt hat [71, 85]. Alle Mitgliedsstaaten der Europäischen Union verfügen jeweils über mindestens eine eigene nationale Zulassungsbehörde, die im Netzwerk der europäischen Arzneimittelbehörden oder unter Koordination der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) kooperieren [93].

In Deutschland ist der Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83/EG vollständig im Arzneimittelgesetz (AMG) [94] umgesetzt. Gemäß § 21 Abs. 1 AMG dürfen Arzneimittel in Deutschland nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen, zugelassen worden sind. Für die Zulassung muss nach dem jeweils aktuellen Stand des Wissens belegt werden, dass die Arzneimittel eine angemessene Qualität besitzen sowie wirksam und sicher sind. Das PEI ist verantwortlich für die Regulation von Allergenprodukten basierend auf den geltenden nationalen und europäischen gesetzlichen Grundlagen und Guidelines der EMA [93].

In der Europäischen Union bestehen prinzipiell vier verschiedene Verfahren, um ein Arzneimittel zuzulassen [93]:

- Nationales Zulassungsverfahren: Die Zulassung wird vom Antragssteller in einem Mitgliedsstaat (MS) angestrebt. Die Bewertung des Zulassungsantrags und die Erteilung der Zulassung im betreffenden Mitgliedsstaat erfolgt durch die jeweils zuständige nationale Arzneimittelbehörde.
- „Mutual Recognition Procedure“ (MRP; Verfahren der gegenseitigen Anerkennung): Eine nationale Zulassung, die bereits in einem Mitgliedsstaat besteht (sogenannter Reference Member State, RMS), kann auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmens auf ein oder mehrere weitere Mitgliedsstaaten ausgeweitet werden.
- „Decentralized Procedure“ (DCP): Es wird eine gleichzeitige Zulassung in mehreren EU-Ländern vom Antragsteller angestrebt.
- „Centralized Procedure“ (CP): Der Antragsteller strebt die gleichzeitige Zulassung in allen EU-Ländern an.

Bei der derzeit überwiegenden Anzahl von Zulassungen von Allergenprodukten in Deutschland und Europa handelt es sich bisher um nationale Zulassungsverfahren. In Deutschland wird bei diesen die Zulassung durch das PEI erteilt.

**Staatliche Chargenprüfung:** Eine Besonderheit des deutschen Markts ist die staatliche Chargen-

freigabe von Therapie- und Testallergenen nach § 32 Arzneimittelgesetz vom 24. August 1976, BGBl. S. 2445 in der geltenden Fassung [71, 85]. Die Prüfung und Bewertung des PEI erfolgt nicht allein auf der Grundlage von Unterlagen, sondern auch auf Basis eigener experimenteller Prüfungen im Rahmen der staatlichen Chargenfreigabe und von Inspektionen bei Zulassungsinhabern und Antragstellern [93]. Die Gesetzgebung in Deutschland sieht vor, dass eine Charge nur dann freizugeben ist, wenn die staatliche Chargenprüfung ergeben hat, dass die Charge nach Herstellungs- und Kontrollmethoden, die dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen, hergestellt und geprüft worden ist, und dass sie die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aufweist.

Mit der gesetzlichen Prüfaufgabe von Allergenprodukten trägt das Paul-Ehrlich-Institut maßgeblich zur Gewährleistung der Wirksamkeit und Sicherheit der Allergenprodukte auf dem deutschen Markt bei.

#### **Individualrezepturen und Therapieallergene-Verordnung:**

Nach der europäischen Richtlinie 2001/83/EG gibt es verschiedene Ausnahmen von der Zulassungspflicht für Arzneimittel: So kann nach Artikel 5 der Richtlinie 2001/83/EG ein Mitgliedsstaat gemäß den geltenden Rechtsbestimmungen in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel von den Bestimmungen dieser Richtlinie ausnehmen, zum Beispiel für Individualrezepturen. Auch das in Deutschland gültige AMG enthält nach § 21(2) eine Ausnahmeregelung: Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die [...], als Therapieallergene für einzelne Patienten aufgrund einer Rezeptur hergestellt werden“ [71, 85, 93].

Diese Ausnahmeregelung ist sinnvoll und wichtig für die Verfügbarkeit von allergenspezifischen Immuntherapien für Allergien auf seltene Allergenen [93].

#### **Mischen von Therapieallergenextrakten:**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Mischen verschiedener Allergene dieselbe Wirkung hat wie die getrennte Verabreichung einzelner Allergene. Das Mischen kann aufgrund der enzymatischen Aktivität einiger Allergene zu einem Verdünnungseffekt und einem Allergenabbau führen [95]. Für Allergenmischungen, die nicht derselben homologen Gruppe angehören, fordert die EMA eine gesonderte Rechtfertigung [86]. In einem kürzlich veröffentlichten Bericht eines vom NIH gesponserten internationalen Workshops zur AIT mit Aeroallergenen werden Studienkonzepte vorgestellt, um diese wichtige Wissenslücke zu schließen [96].

### Polysensibilisierte Patienten

Allergische Erkrankungen sind komplex und vielfältig. Patienten sind häufig gleichzeitig gegen mehrere Allergene sensibilisiert (Polysensibilisierung), aber möglicherweise sind nicht alle diese Sensibilisierungen klinisch relevant. Daher ist es wichtig, für die AIT nur diejenigen Therapieallergene zu verwenden, die sich gegen die nachweislich symptomverursachende Sensibilisierung richtet, und nicht gegen die für den Patienten wahrscheinlich klinisch relevante Sensibilisierung. Eine AIT mit Einzelextrakten ist bei polysensibilisierten Patienten wirksam [97, 98, 99]. Daher erscheint es sinnvoll, bei polysensibilisierten Patienten eher verschiedene (Mono-)Allergene separat anzuwenden, anstatt Extrakte zu mischen [75]. In Deutschland ist dies durch die Therapieallergene-Verordnung (TAV) für die hierin definierten häufigen Therapieallergene gar nicht anders möglich, da jedwede Mischung eines TAV-Therapieallergens mit einem oder mehreren anderen Allergenen eine Zulassung gemäß TAV benötigt. Die Zahl der verfügbaren Mischungen ging hierdurch massiv zurück. Bei Verwendung mehrerer Therapieextrakte parallel wurde vorgeschlagen, diese mit einem Intervall von 30 Minuten an verschiedenen Injektionsstellen zu verabreichen. Für dieses Vorgehen existieren jedoch kaum untermauernde Daten.

### Die Kosten der AIT in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Die Verordnung von Therapielösungen zur spezifischen Immuntherapie im vertragsärztlichen Bereich hat sich wie alle Therapieformen an den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes zu orientieren. Die Vorgaben des Wirtschaftlichkeitsgebots nach § 12 SGB V und die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien, AMR) reglementieren die Therapie im Bereich der GKV. Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise nehmen in der Regel Bezug auf die Listenpreise der AIT-Produkte [80].

Was dabei aber bislang häufig unbeachtet geblieben ist, sind die realen Preise der Produkte, die durch die aktuellen gesetzlichen Rahmenbedingungen massiv beeinflusst werden [100]. Listenpreis und realer Preis weichen deshalb häufig stark voneinander ab, mit erheblichen Auswirkungen auf die tatsächlichen Arzneimittelkosten der AIT.

Seit April 2014 unterliegen alle AIT-Hersteller gemäß § 130a (1) SGB V einem geänderten Pflichtrabatt von 7% auf die Listenpreise [100]. Diese Zwangsabgabe ist für alle erstattungsfähigen Präparate gleich. Viel stärker aber wirkt sich ein sogenanntes Preismoratorium aus, dass zusätzlich gesetzlich bis 2022 festgeschrieben wurde (§ 130a

(3a) SGB V und AM-VSG). Dieses Preismoratorium, das schon im Juli 2010 in Kraft getreten ist, friert die Preise auf dem Stand vom 31. Juli 2009 ein [100]. Alle Preiserhöhungen seit diesem Stichtag werden über die Apothekenrechenzentren von den Krankenkassen nachträglich wieder zurückgefordert. Diesen als „Herstellereabschlag“ bezeichneten Betrag muss der Hersteller an die jeweilige Krankenkasse zurückerstatten [100]. Die Hersteller erzielen also aktuell nur die Preise, die für ihre Präparate am 31. Juli 2009 gültig waren, weiterhin reduziert um einen Pflichtrabatt von 7% [100].

Hinzu kommt, dass diese beträchtlichen Abschläge für alle AIT-Präparate nicht gleich sind. Aufgrund unterschiedlich gestiegener Rohstoffpreise und anderer Kosten seit 2009 ergaben sich höchst unterschiedliche Preiserhöhungen seitens der Hersteller. Somit ergibt ein Blick auf die offiziell verfügbaren Listenpreise ein stark verzerrtes Bild, welches die Wirtschaftlichkeit der Immuntherapie erheblich beeinflusst. Das heißt die Behandlung ist in Realitas wesentlich preiswerter, als dies der Listenpreis vermuten lässt. Selbstverständlich müssen bei allen Preisvergleichen präparatespezifische Unterschiede, zum Beispiel Füllmenge der Flaschen, Injektionsvolumina, Injektionsabstände, Aufdosierungsschemata et cetera berücksichtigt werden, was einen aussagekräftigen Vergleich auf Jahres- oder Drei-Jahresebene erschwert [80].

Somit ist auch die Berechnung von Tagestherapiekosten (DDD) – wie in anderen Indikationsbereichen üblich – für AIT-Präparate nicht sinnvoll und es gibt im „Amtlichen ATC-Code“ des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) auch keine DDD-Angaben zu AIT-Präparaten [80].

Für Wirtschaftlichkeitsberechnungen der AIT ist daher zu beachten, dass die wahren Kosten der Behandlung (fast) immer geringer sind, als die auf Basis der Listenpreise berechneten Kosten; diese Reduktionen allerdings unterschiedlich für verschiedene Präparate ausfallen [80].

### 2.2. Die Sicht des Patienten

Die Perspektive des Patienten sollte immer berücksichtigt werden, um einen maßgeschneiderten Ansatz bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung (SDM) zu ermöglichen. In Praxisstudien zu Kenntnisstand, Wahrnehmung als Therapieoption, Erwartungen und Zufriedenheit mit der AIT traten teilweise sehr unterschiedliche Bewertungen zwischen Arztsicht und Patientensicht auf [101, 102]. In den meisten Studien wird jedoch ein Mangel an Informationen auf Patientenseite beklagt. Deshalb sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Kommunikation zwischen Arzt und Patient zu verbessern und so zu einem besseren Verständ-

nis und einer höheren Zufriedenheit der Patienten beizutragen [103, 104]. Die Patienten sind daher vor der Einleitung einer AIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie über mögliche Alternativen aufzuklären. Hierzu hat der Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) kürzlich umfassend Stellung genommen [105].

Diese Selbstbestimmungsaufklärung zur Einwilligung in eine ärztliche Maßnahme nach § 630e BGB Absatz 1, Sätze 1 und 2 bestimmt die Mitarbeit des Patienten mit dem Wissen um die wesentlichen Umstände der Behandlung, wozu insbesondere Informationen gehören, zu Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten in Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Dies ermöglicht eine gemeinsame Entscheidungsfindung im Sinne des SDM und sollte aus medizinisch-rechtlicher Sicht unter Verwendung des aktuellen medizinischen Wissens zu Behandlungsmöglichkeiten, Risiken und Nutzen angewendet werden [105, 106].

Nach Ansicht des Deutschen Allergie- und Asthmabundes (DAAB) sollte die Indikation zur AIT bei AR vor allem auch im Kindes- und Jugendalter großzügig gestellt werden, um das Risiko für ein allergisches Asthma zu senken [72, 107]. Hierbei wird die Forderung des RKI und der EAACI nach frühzeitiger kausaler Therapie des Heuschnupfens unterstützt, da das Risiko für einen Etagenwechsel von der AR zum allergischen Asthma offenbar am größten ist, wenn Kinder jung eine AR entwickeln [22]. Die Adhärenz bei der Allergenimmuntherapie (AIT) ist entscheidend für deren Wirksamkeit. Eine SCIT erfordert regelmäßige (in der Erhaltungsphase meist monatliche) Besuche, während eine SLIT mit einer täglichen Einnahme von Allergentabletten oder Tropfen zu Hause durchgeführt wird. Die Nichteinhaltung eines AIT-Zeitplans und das vorzeitige Abbrechen der Therapie sind häufige Probleme [108]. Es gibt kontroverse Ergebnisse zu Abbruchraten bei der AIT, die Adhärenz ist aber wohl insgesamt niedrig [109]. Ein guter Organisationsplan von Allergologen erhöht nicht nur die Sicherheit, sondern bietet auch die Möglichkeit einer genauen Nachverfolgung und einer Verbesserung der Patienten-Adhärenz und Compliance [108].

### 2.3. Die Sicht des Apothekers

Die meisten Patienten therapieren ihre AR selbst ohne Interaktionen mit ihrem Arzt [110]. Apotheker sind die für die Öffentlichkeit am einfachsten zugänglichen Angehörigen der Gesundheitsberufe, und die AR ist eine der häufigsten von Apothekern gemachten Krankheiten [111, 112].

Durch die Vielzahl der freiverkäuflichen AR-Produkte spielt die Beratung durch den Apotheker für die meisten Pharmaka eine wesentliche Rolle.

AIT-Produkte sind in Deutschland apothekenpflichtig und der Apotheker ist ein wichtiger Partner im gesamten Behandlungskonzept. Er ist eingebunden sowohl in organisatorische Fragen der Medikamentenbeschaffung wie auch der adäquaten Lagerung und des Transports der AIT-Präparate. Er kann auch wichtige beratende Funktionen zu grundlegenden Fragen, zum Beispiel der herausragenden Bedeutung der AIT bei Inhalationsallergien übernehmen. Darüber hinaus kann der Apotheker über das Nutzen-Risiko-Verhältnis informieren wie auch über die Vorteile einer ausreichend langen Therapiedauer.

### 2.4. Die Sicht des Allgemeinmediziners

In vielen europäischen Ländern finden Diagnose und Behandlung von allergischen Erkrankungen häufig in der Hausarztpraxis statt [113, 114], eine AIT wird dort jedoch selten verschrieben. Diese Situation ist in Deutschland zumindest teilweise anders. Eine hohe Facharztdichte und gute Vernetzungen zwischen Haus- und Fachärzten könnten zukünftig noch wichtiger für eine gute Versorgung mit AIT werden. Die kontinuierliche, leicht zugängliche und ganzheitliche Situation einer Behandlung beim Hausarzt ist jedoch ebenfalls wichtig und kann die Identifizierung von Allergikern unterstützen, eine frühzeitige Diagnose ermöglichen sowie für regelmäßige Nachuntersuchungen von Allergikern zur Beurteilung der Krankheitskontrolle, der Behandlungsanpassungen und des patientenzentrierten SDM genutzt werden [115, 116, 117]. Allerdings haben nur wenige Allgemeinmediziner eine formelle Grundausbildung in Allergologie erhalten [118, 119]. Generell sind Risiken der AIT am geringsten, wenn sie von erfahrenen Ärzten mit gut geschultem Personal durchgeführt wird und selektierte Patienten in einer geeigneten Umgebung mit verfügbaren Notfallversorgungseinrichtungen zur Behandlung systemischer anaphylaktischer Reaktionen behandelt werden [120, 121, 122, 123].

### 2.5. Praktischer Ansatz zur Patientenselektion in der AIT

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie wird die AIT durchgeführt von Ärzten, welche entweder über die Zusatzweiterbildung Allergologie oder über ausreichende entsprechende Therapieerfahrungen verfügen und zur Notfallbehandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (anaphylaktischer Schock, schwerer Asthmaanfall unter anderem) in der Lage sind [74].

Seit 1. Januar 1996 müssen die Fach- und Gebrauchsinformationen der in Deutschland verwen-

deten Hyposensibilisierungslösungen folgenden Warnhinweis enthalten: „Hyposensibilisierungs-impfstoffe zur Injektion dürfen nur durch allergologisch weitergebildete beziehungsweise allergologisch erfahrene Ärzte verschrieben und angewendet werden.“ (Paul-Ehrlich-Institut, Bescheid vom 5. April 1995) [74].

Grundsätzlich sollte die Patientenperspektive immer berücksichtigt werden im Sinne der gemeinsamen Entscheidungsfindung (SDM).

Schriftliche Informationen („Therapieinformationsblatt“) über die Durchführung der AIT und über den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen sind als Anhang in der deutschen S2k-Leitlinie verfügbar [74] und sollten dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

Sofern die AIT nach der Indikationsstellung von einem anderen Arzt durch- oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der AIT sicherzustellen [74]. Dies gilt insbesondere für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW).

### 2.5.1 Selektion geeigneter Patienten durch molekulare Komponentendiagnostik

Der Ansatz der Präzisionsmedizin für die Auswahl eines AIT-Regimes findet mehr und mehr Beachtung [2, 124, 125, 126]. Die Bestimmung von Allergenkomponenten kann mögliche Vorteile bei der Indikation zur AIT bringen, vor allem bei Pollenallergien. Es ist zu erwarten, dass Patienten ohne Sensibilisierung auf Majorpollenallergene weniger oder kaum auf eine AIT mit kommerziellen Allergenextrakten ansprechen, da diese nach ihrem Majorallergengehalt standardisiert werden [124, 125, 126]. Panallergene wie Profilin oder Polcalcine sind klinisch meist von geringer Bedeutung, erklären aber irrelevant positive Resultate im Hauttest und in der In-vitro-Labordiagnostik. Sensibilisierungen auf Panallergene stellen keine Indikation zur AIT dar [124, 125, 126]. Daten einer retrospektiven Untersuchung bestätigen den besseren Erfolg einer AIT mit Pollenallergenen bei Patienten mit Sensibilisierungen auf Majorallergene [125]. Andere Studien zeigen, dass die zusätzliche Bestimmung der Allergenkomponenten zu einer Änderung der Entscheidung zur AIT durch die verschreibenden Spezialisten in rund der Hälfte der untersuchten Kinder mit allergischer saisonaler Rhinokonjunktivitis führte [124, 126]. Weiterführende prospektive Untersuchungen, mit der Frage, ob der therapeutische Nutzen einer AIT mit Pollenallergenen unter Einschluss der molekularen Allergiediagnostik verbessert werden kann, sind notwendig und zurzeit noch ausstehend.

#### Box 6: Indikationsstellung zur AIT (nach [1, 2])

1. Präzise Diagnose mit Anamnese, Hauttest und/oder spezifischem IgE und gegebenenfalls komponentenbasierter In-vitro-Diagnostik (CRD). In bestimmten Fällen sind Provokationstests erforderlich.
2. Zugelassene Indikationen sind allergische Rhinitis/Konjunktivitis und/oder allergisches Asthma bronchiale.
3. Allergische Symptome müssen überwiegend durch die jeweilige Allergenexposition hervorgerufen werden.
4. Patientenselektion: Schlechte Symptomreduktion, trotz angemessener Pharmakotherapie (gemäß Leitlinien) während der Allergiesaison und/oder Änderung der natürlichen Allergieggeschichte. mHealth-Technologien wie die MASK-air-Allergie-App können für die Selektion von Patienten von relevanter Bedeutung sein (mHealth-Biomarker).
5. Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des gewählten Produkts durch entsprechende Studien. Für TAV-Therapieallergene ist mindestens eine DBPC-Studie mit ausreichender Fallzahl und state-of-the-art statistischer Auswertung zu fordern beziehungsweise eine behördliche Zulassung.
6. Gemeinsame Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der Wünsche des Patienten (und der Pflegekraft) sind wesentlicher Bestandteil der Indikationsstellung.

Ein Flow-Diagramm für die schrittweise Herangehensweise zur Indikationsstellung einer AIT wurde erarbeitet (**Abb. 8**) [1, 2].

### 2.5.2. Rhinitis und Rhinokonjunktivitis bei Jugendlichen und Erwachsenen

Leitlinien und verschiedene Empfehlungen von Experten für die AR-Pharmakotherapie schlagen in der Regel den in **Box 1** [3, 4, 5] zusammengefassten Ansatz vor. Alle empfohlenen Medikamente gelten in der üblichen Dosierung als sicher, mit Ausnahme von oralen H1-Antihistaminika der ersten Generation und Depot-Kortikosteroiden, die vermieden werden sollten [17]. Für das Step-up- und Step-down-Management wurde von MACVIA ein einfacher Algorithmus entwickelt (**Abb. 5**) [32].

Bei Kindern und Jugendlichen mit AR gibt es Hinweise aus klinischen Studien, dass eine AIT das Risiko für die Entwicklung von Asthma verringern kann [72, 107]. Deswegen ist besonders bei diesen Patienten der frühzeitige Einsatz einer kausalen Therapieform im Sinne der AIT zu fordern.

### 2.5.3. Asthma bei Jugendlichen und Erwachsenen

Eine AIT sollte nicht für Patienten mit schwerem Asthma angewendet werden. Biologika bei schwe-

rem Asthma und AIT bei allergischen Erkrankungen zielen auf zwei verschiedene Patientenpopulationen ab. Ein Algorithmus für Asthma ist noch nicht verfügbar. Ein unkontrolliertes Asthma ist weiterhin eine Kontraindikation für eine AIT [127]. Die GINA (Global Initiative for Asthma) hat eine SLIT bei Hausstaubmilbenasthma in ihre Therapieempfehlungen aufgenommen [128]. Aus der Fachinformation für die zugelassene SLIT-Hausstaubmilbentablette [129] geht hervor, dass (i) der Patient innerhalb der letzten drei Monate nach Beginn der AIT keine schwere Asthmaexazerbation gehabt haben soll, (ii) bei Patienten mit Asthma und einer akuten Infektion der Atemwege der Beginn der Behandlung verschoben werden sollte, bis die Infektion abgeklungen ist und (iii) eine AIT nicht für die Behandlung von akuten Exazerbationen indiziert ist und die Patienten über die Notwendigkeit informiert werden müssen sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sich ihr Asthma plötzlich verschlechtert, (iv) des Weiteren sollte eine AIT gegen HSM anfänglich als Zusatztherapie zur Behandlung mit der antiasthmatischen Pharmakotherapie angewendet werden, und die Reduktion von Asthmakontrollmedikamenten sollte schrittweise unter der Aufsicht eines Arztes gemäß den Managementrichtlinien durchgeführt werden. Bislang wurde nur ein AIT-Produkt für Asthma als Hauptindikation in einem europäischen Verfahren zugelassen.

#### 2.5.4. Multimorbidität

Multimorbidität, das heißt das gleichzeitige Vorhandensein von mehr als einer Erkrankung bei einem Patienten, ist bei allergischen Erkrankungen sehr häufig, und über 85 % der Patienten mit Asthma leiden auch an AR. Auf der anderen Seite haben nur 20 bis 30 % der Patienten mit AR gleichzeitig ein Asthma. AR-Multimorbidität erhöht den Schweregrad von Asthma [130]. Eine AIT kann AR, Konjunktivitis und Asthma-Multimorbidität kontrollieren, was für eine SLIT-Milbentablette [129] in der Zulassung berücksichtigt wurde. Weitere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, wie die atopische Dermatitis und/oder Nahrungsmittelallergien aufgrund von Kreuzreaktivitäten von Nahrungsmittelallergenen mit inhalativen Allergenen, können ebenso wie weitere bekannte Komorbiditäten (z. B. Depressionen) die Erkrankungslast erhöhen [131, 132, 133].

#### 2.5.5. AIT bei Kindern

Eine AIT bei Kindern kann sowohl kurzfristig symptomlindernde, entzündungsreduzierende und medikamenteneinsparende als auch langfristige positive Wirkungen haben. Für spezielle Produkte ist die Wirksamkeit in Kinderstudien nachgewiesen worden [134] und auch die langfristigen positiven

Wirkungen [135]. Eine kürzlich durchgeführte Studie zur SLIT [136], eine frühere Studie zur Gräserpollen-SCIT [137] und eine Metaanalyse [138] lieferten für die hier untersuchten Produkte Hinweise darauf, dass eine AIT das Auftreten von Asthma bei Kindern mit AR verzögern [137] oder das kurzfristige Risiko der Asthmaentwicklung verhindern kann [138]. Die Metaanalyse zeigte jedoch ein begrenzt reduziertes kurzfristiges Risiko für die Entwicklung von Asthma bei Patienten mit AR mit unklarem Nutzen über einen längeren Zeitraum [138]. Bei Kindern mit AR ohne Asthma sollte daher die Möglichkeit der Verhinderung des Ausbruchs von Asthma bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden, auch wenn für eine uneingeschränkte Empfehlung weitere Studien erforderlich sind [72]. Die Autoren dieses Artikels betonen jedoch, dass der Einsatz der einzig kausal und potenziell präventiv wirksamen Therapieform einer AR, nämlich der AIT, besonders bei Kindern frühzeitig in Betracht gezogen werden soll. Bei Kindern mit mittelschwerer/schwerer AR sollte eine AIT frühzeitig eingeleitet werden, wenn alle anderen Voraussetzungen zutreffen. Der direkte Facharztzugang im deutschen Gesundheitssystem, auch zu einem Allergologen, pädiatrischen Allergologen oder pädiatrischen Pneumologen, erleichtert hierbei die frühe Nutzung der AIT unter Ausnutzung der präventiven Effekte.

#### 2.5.6. AIT bei älteren Patienten

Die immunologische Situation älterer allergischer Patienten kann sich von derjenigen bei Kindern und jüngeren Erwachsenen unterscheiden. Eine begrenzte Anzahl an Studien hat gezeigt, dass eine AIT in einer Population älterer Patienten wirksam sein kann [139, 140]. Für eine allgemeingültige Empfehlung sind jedoch weitere Daten erforderlich.

#### 2.6. mHealth im AIT-Präzisionsmedizin-Ansatz

Die Selektion von Patienten zur AIT kann mithilfe elektronischer Tagebücher erleichtert werden, die über Smartphones [19, 20, 41] oder andere mHealth-Tools abgerufen werden. Solche Tagebücher sollten die Symptome der AR abfragen wie auch den Medikamentenverbrauch. Hierzu sollten sie eine vollständige Liste, der im jeweiligen Land verfügbaren Medikamente für die betreffende Erkrankung enthalten. Anhand der vom Patienten dokumentierten Daten können die Ärzte beurteilen, ob (i) eine mittelschwere unkontrollierte Krankheit vorliegt, (ii) Symptome mit einer Pollensaison oder einer anderen Allergenexposition verbunden sind, (iii) die pharmakologische Behandlung gemäß der Empfehlungen eingehalten wird, (iv) und zudem die Dauer unkontrollierter Symptome und (v) die Auswirkungen auf die Arbeitsproduktivität oder die schulische Leistungsfähigkeit beurteilen. Ein elektronisches

klinisches Entscheidungshilfesystem kann in Zukunft die Selektion von AIT-Patienten unterstützen [33].

Nachsorge von Patienten mit AIT: Der gleiche Ansatz kann unter der Voraussetzung einer zuverlässigen Dateneingabe für die Verlaufskontrolle und die Nachsorge von Patienten mit AIT zur Beurteilung der Wirksamkeit genutzt werden [80, 83].

### 3. Schlussfolgerung

Allergische Erkrankungen stellen nicht zuletzt aufgrund ihrer Häufigkeit und Chronizität, den massiven gesundheitlichen Einschränkungen für die Betroffenen wie auch aufgrund der hiermit verbundenen enormen direkten, indirekten und intangiblen Kosten ein massives gesellschaftliches Problem für die Gesundheitssysteme vieler Länder wie auch ein gesundheitsökonomisches Problem vieler Volkswirtschaften dar.

Als strukturierte, multidisziplinäre Versorgungspläne beschreiben ICPs die wichtigsten Aspekte der Patientenversorgung und fördern die Umsetzung von Leitlinien und deren Anwendung in die Versorgungssituation in der Praxis. Noch vor vielen anderen Erkrankungen wurden ICPs für Atemwegserkrankungen (AIRWAYS-ICPs) entwickelt. Digitalisierte Algorithmen erleichtern die Anwendung und verbessern Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie, Selbstmanagementstrategien und Ressourcennutzung.

ICPs können das Management sowohl der Pharmakotherapie als auch der AIT verbessern. Mit der vorliegenden Publikation wird diese internationale Empfehlung der ARIA auf die deutsche Versorgungssituation übertragen.

#### Prof. Dr. Jean Bousquet

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier (CHU)  
371 Avenue du Doyen Gaston Giraud  
34295 Montpellier Cedex 5, Frankreich  
E-Mail: jean.bousquet@orange.fr

#### Interessenkonflikt

C. Bachert hat Honorare von Mylan, Stallergenes und ALK erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.  
S. Becker hat Zuschüsse und/oder Honorare von ALK, Allergopharma, HAL Allergy, Bencard Allergy, Sanofi-Genzyme, Thermo Fisher Scientific, B.R.A.I.N AG und PARI GmbH erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.  
T. Bieber hat Honorare von Sanofi, Novartis, AbbVie, Galderma, Pfizer, Lilly und Kymab, außerhalb der vorliegenden Arbeit, erhalten.  
J. Bousquet hat Honorare von Chiesi, Cipla, Hikma, Menarini, Mundipharma, Mylan, Novartis, Purina, Sanofi-Aventis, Takeda, Teva und Uriach erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit. Außerdem war er beratend tätig für KYomed-Innov (advisory board, Vorträge).  
R. Brehler hat Zuschüsse oder Honorare von Berufsgenossenschaften, Gerichten, ÄK Nordwürttemberg, ÄK Westfalen-Lippe, ALK, Allergopharma, Allmiral, Apotheker-

kammer, Astra Zeneca, Bencard, DPC, Gesellschaft zur Förderung der Dermatologischen Forschung und Fortbildung, GSK, HAL, HNO-Gesellschaft, Leti, Novartis, Pohl-Boskamp, Pfleger, Phadia, Update GmbH, Stallergenes, Biotechtools, Genentech, Novartis, Bencard, HAL, AstraZeneca und ALK erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

V. Cardona hat Honorare von ALK, Allergopharma, Allergy Therapeutics, Diater, LETI, Thermofisher und Stallergenes erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

J. Mullol hat Zuschüsse und/oder Honorare von ALK-Abelló, Sanofi-Genzyme & Regeneron, Menarini Group, MSD, Mitsubishi-Tanabe, Novartis, UCB Pharma, GENENTECH - Roche, URIACH Group und MYLAN-MEDA Pharma erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

H. F. Merk hat Honorare von MEDA, Grünenthal und Coty erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

T. Jakob hat Zuschüsse, Honorare oder nicht finanzielle Unterstützung von Novartis, ALK-Abelló, Bencard/Allergy Therapeutics, Allergopharma, Thermo Fisher Scientific und Celgene erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

M. Jutel hat – während der Entstehung der Leitlinie – Honorare von ALK-Abelló, Allergopharma, Stallergenes, Anergis, Allergy Therapeutics, Circassia, Leti, Biomay und HAL erhalten. Zudem hat er Honorare von Astra-Zeneca, GSK, Novartis, Teva, Vectura, UCB, Takeda, Roche, Janssen, Medimmune und Chiesi erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

L. Klimek hat Zuschüsse und/oder Honorare von ALK-Abelló, Novartis, Allergopharma, Bionorica, GSK, Lofarma, Boehringer Ingelheim, MEDA, Biomay, HAL, LETI, Roxall und Bencard erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

P. Hellings hat während der Entstehung der Leitlinie Zuschüsse und Honorare von Mylan, erhalten sowie Honorare von Sanofi, Allergopharma und Stallergenes, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

J. Saloga hat Honorare von ALK-Abelló, Novartis Pharma und Thermo Fisher erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

C. Schmidt-Weber hat – während der Entstehung der Leitlinie – Zuschüsse von DFG und DZL erhalten. Zudem hat er Zuschüsse und/oder Honorare von Bencard, Allergopharma, Leti Pharma erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit. Außerdem hat er ein Patent auf AIT biomarker.

S. Strieth hat Zuschüsse und/oder Honorare von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Stiftung Tumorforschung Kopf-Hals, Andreas Fahl Medizintechnik-Vertrieb, Atos Medical, Tracoe Medical, Heimomed Heinze, Bromepithetik, Fresenius Kabi, Auris Medical, Merck Serono, Otonomy, Inc., Nordmark Arzneimittel, Sanofi-Genzyme und ALK-Abelló sowie nicht finanzielle Unterstützung von MED-EL AG erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

R. Treudler hat Zuschüsse oder Honorare von Sanofi-Genzyme, ALK-Abello, Takeda, Novartis und Hautnetz Leipzig, erhalten. Außerdem gab es eine wissenschaftliche Zusammenarbeit mit Fraunhofer-IZI Leipzig, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

S. Toppila-Salmi war beratend tätig für Mylan Laboratories Ltd, ERT Ltd und Roche Products Ltd, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

C. Vogelberg hat Zuschüsse und/oder Honorare von ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bencard Allergy, DBV Technologies, Novartis Pharma und Sanofi Aventis erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

A. Bedbrook, R. Buhl, G. W. Canonica, T. B. Casale, I. Casper, A. Chaker, W. Czarlewski, W. Czech, J. Fischer, W. Fokkens, T. Fuchs, M. Gerstlauer, E. Hamelmann, K. Hörmann, K. Jung, M. Kopp, D. Larenas-Linnemann, V. Mahler, N. Mülleneisen, K. Nemat, N. G. Papadopoulos, O. Pfaar, U. Rabe, J. Ring, W. Schleiter, H. Seyfarth, A. Sperl, T. Spindler, P. Staubach,

A. Wallrafen, W. Wehrmann, T. Werfel, H. Wrede und T. Zuberbier erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

#### Zitierweise

Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, Buhl R, Casper I, Chaker A, Czech W, Fischer J, Fuchs T, Gerstlauer M, Hörmann K, Jakob T, Jung K, Kopp MV, Mahler V, Merk H, Mülleneisen N, Nemat K, Rabe U, Ring J, Saloga J, Schlenker W, Schmidt-Weber C, Seyfarth H, Sperl A, Spindler T, Staubach P, Strieth S, Treudler R, Vogelberg C, Wallrafen A, Wehrmann W, Wrede H, Zuberbier T, Bedbrook A, Canonica GW, Cardona V, Casale TB, Czarlewski W, Fokkens WJ, Hamelmann E, Hellings PW, Jutel M, Larenas-Linnemann D, Mullol J, Papadopoulos NG, Toppila-Salmi S, Werfel T, Bousquet J et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German healthcare system. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo J Int* 2019;28:255–76  
<https://doi.org/10.1007/s40629-019-00110-9>

#### Literatur

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al.; World Health Organization, GA(2)LEN, AllergenGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllergenGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8–160
- Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J* 2015;8:31
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950–8
- 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;119:489–511.e41
- Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al.; Global Allergy and Asthma European Network, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466–76
- Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA et al.; Asociación Nacional de Médicos Generales y Médicos Familiares, Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología y Alergia, Confederación Nacional de Pediatría México, Federación Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Sociedad Mexicana de Pediatría, Sociedad Mexicana de Neumología Pediátrica, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Ibero American Agency for Development and Assessment of Health Technologies. [ARIA Mexico 2014. Adaptation of the Clinical Practice Guide ARIA 2010 for Mexico. *Methodology ADAPTE*]. 2014;61 Suppl 1:S3–S116
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halcken S, Hellings PW et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102–16
- Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 2015;100:576–82
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19–42
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al.; Joint Task Force on Practice, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2 Suppl):S1–84
- Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282–9.e10
- Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:168–73
- Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:301–11
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:197–206
- Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy* 2018;8:25
- Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clinical Immunol Pract* 2018;6:1726–32.e6
- Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J et al.; Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459–66
- Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ et al.; Mobile Airways Sentinel Network (MASK) Study Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:864–79
- Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E et al.; MASK study group. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world evidence. *Clin Transl Allergy* 2018;8:45
- Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pépin JL et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy* 2018;8:36
- Klimek L, Werfel T, Vogelberg C, eds. *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4. Auflage. Berlin–Heidelberg: Springer 2018
- Schmitz R, Kuhnert R, Thamm M. 12-Monats-Prävalenz von Allergien in Deutschland. *J Health Monitoring* 2017;2:77–82; [URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/J/FactSheets/JoHM\\_2017\\_01\\_gesundheitliche\\_lage6.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/J/FactSheets/JoHM_2017_01_gesundheitliche_lage6.pdf?__blob=publicationFile)]

23. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ* 1998;316:133–7
24. Hujala A, Taskinen H, Rissanen TH. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? In: Richardson E, van Ginneken E, eds. *European Observatory Policy Briefs, Policy Brief, No. 26*. Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies 2017
25. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F et al.; Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy* 2018;122:4–11
26. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A et al.; European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, Action Plan B3; Mechanisms of the Development of Allergy, WP 10; Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J* 2014;44:304–23
27. Bousquet J, Pham-Thi N, Bedbrook A, Agache I, Annesi-Maesano I, Ansotegui I et al. Next-generation care pathways for allergic rhinitis and asthma multimorbidity: a model for multimorbid non-communicable diseases. POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis, member of EIT Health), GARD Research Demonstration Project, Reference Site Network of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing in revision 2018. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.64>
28. Bousquet J, Pham-Thi N, Bedbrook A, Agache I, Annesi-Maesano I, Ansotegui I et al. Next-generation care pathways for allergic rhinitis and asthma multimorbidity: a model for multimorbid non-communicable diseases. Part 2: Workshop report. POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis, member of EIT Health), GARD Research Demonstration Project, Reference Site Network of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing in revision 2018. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.09.38>
29. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:682–8 e6
30. Muñoz-Cano R, Ribó P, Araujo G, Giral E, Sanchez-Lopez J, Valero A. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy* 2018;8:23
31. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1274–86.e9
32. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A et al.; MASK study group. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:367–74.e2
33. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, van Eerd M et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1640–53
34. Briere JB, Bowrin K, Taieb V, Millier A, Toumi M, Coleman C. Meta-analyses using real-world data to generate clinical and epidemiological evidence: a systematic literature review of existing recommendations. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2125–30
35. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL et al. Real-World Evidence – What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016;375:2293–7
36. United States Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2017; [URL: <https://www.fda.gov/media/99447/download>]
37. Brožek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009;64:669–77
38. Brožek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 2011;66:588–95
39. Brožek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy* 2009;64:1109–16
40. Oyinola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances. *BMC Health Serv Res* 2016;16:299
41. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy* 2018;73:17631–74
42. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess* 2013;17:vi, xi–xiv, 1–322
43. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int* 2017;26:16–24
44. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frølund L, Wolff HH et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung* 1988;38:124–8
45. Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 2001;161:2581–7
46. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. In: Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center, prepared by. Comparative Effectiveness Review, No. 120. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2013
47. United States Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment. Guidance for Industry. 2018; [URL: <https://www.fda.gov/media/71158/download>]
48. United States Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry on Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products; Availability 2000; [URL: [www.fda.gov/oc/ohrt/2000/000101.pdf](http://www.fda.gov/oc/ohrt/2000/000101.pdf)]

- federalregister.gov/documents/2000/06/21/00-15632/draft-guidance-for-industry-on-allergic-rhinitis-clinical-development-programs-for-drug-products]
49. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc* 2009;30:595–604
  50. Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, Angjeli E, Bergmann KC, Bønløkke JH et al. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future – an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1035–42
  51. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol* 2007;21:499–503
  52. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalies H, Brubaker M et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:918–24
  53. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerer RO Jr et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:221–9
  54. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:151–7
  55. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, Miller SR, Gupta A, Boardley R et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1346–55
  56. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, Rousell V, Salmon E, Horak F. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1833–40
  57. Sleurs K, Seys SF, Bousquet J, Fokkens WJ, Gorris S, Pugin B et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy* 2019;74:1292–306
  58. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016;6:47
  59. Bédard A, Basagaña X, Anto JM, Garcia-Aymerich J, Devillier P, Arnauvelhe S et al.; MASK study group. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:135–43.e6
  60. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res* 2015;2015:682503
  61. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, Demoly P, Arnauvelhe S, Murray R et al.; MASK Study Group. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1526–33
  62. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:21–6
  63. Bousquet J, Arnauvelhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom A et al.; MASK study group. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. *Allergy* 2018;73:505–10
  64. Bousquet J, Caimmi DP, Bedbrook A, Bewick M, Hellings PW, Devillier P et al. Pilot study of mobile phone technology in allergic rhinitis in European countries: the MASK-rhinitis study. *Allergy* 2017;72:857–65
  65. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnauvelhe S et al.; MACVIA working group. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy* 2018;73:1622–31
  66. Bousquet J, VandenPlas O, Bewick M, Arnauvelhe S, Bedbrook A, Murray R et al. The Work Productivity and Activity Impairment Allergic Specific (WPAI-AS) Questionnaire Using Mobile Technology: The MASK Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:42–4
  67. Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1246–54
  68. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy* 2015;5:39
  69. Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Münter L, Phillips J et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:741–2
  70. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2008;87:340–53
  71. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, Bridgewater J, Rabin RL, Hoefnagel M et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy* 2018;73:816–26
  72. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:728–45
  73. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018;73:739–43
  74. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P 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
  75. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansoategui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2017;73:765–98
  76. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy* 2018;73:827–36
  77. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018;73:165–77
  78. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004;13:437–52

79. Greiner W, Graf von der Schulenburg JM, Gillissen A. Kosten und Nutzen der Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma und Rhinitis. *Gesundh ökon Qual manag* 2003;8:179–86
80. Klimek L, Chaker AM, Mösges R. [Costs of allergic diseases and saving potential by allergen-specific immunotherapy: A personal assessment]. *HNO* 2017;65:801–10
81. Reinhold T, Brüggjenjürgen B. Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. *Allergo J Int* 2017;26:7–15
82. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amérigo D, Parisi C, Nakonechna A, Luna-Pech JA, Wedi B et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II. *Allergy* 2018;73:664–72
83. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854–67
84. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG et al.; ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy* 2019; doi: 10.1111/all.13805
85. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy* 2018;73:64–76
86. European Medicines Agency – Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007). 2008; [URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf)]
87. Bachert C, Larché M, Bonini S, Canonica GW, Kündig T, Larenas-Linnemann D et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation – a WAO statement. *World Allergy Organ J* 2015;8:29
88. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016;9:33
89. European Medicines Agency – Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Products for Specific immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases (CHMP/EWP/18504/2006). 2008; [URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf)]
90. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401–5
91. Richtlinie 89/342/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für aus Impfstoffen, Toxinen oder Seren und Allergenen bestehende immunologische Arzneimittel. *Amtsbl EG* 1989;L 142:14–15. [URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0342&from=DE>]
92. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. *Amtsbl EG* 2001;L 311:67–128. [URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=DE>]
93. Mahler V, Weber G, Vieths S. Regulation von Allergenprodukten in Deutschland und behördliche Überwachung. In: Klimek L, Vogelberg C, eds. *Weißbuch Allergologie*. 4. Auflage. Heidelberg–Berlin: Springer 2018; pp. 380–90
94. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). *Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394)*, zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert. 2017; [URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/gesetze/arzneimittelgesetz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=31](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/gesetze/arzneimittelgesetz.pdf?__blob=publicationFile&v=31)]
95. Nelson HS, Iklé D, Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:382–8
96. Wheatley LM, Wood R, Nadeau K, Liu A, Zoratti E, Bacharier L et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy – An NIAID/AHRQ Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1711–26
97. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338–45
98. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717–25.e5
99. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013;68:252–5
100. Klimek L. AeDA/DGAKI informieren. Wirtschaftlichkeitsprüfung für SIT Lösungen. Aufgepasst! Hier wird oft falsch gerechnet. *Allergo J* 2015;24:88
101. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. *Respir Med* 2013;107:361–7
102. Nam YH, Lee SK. Physician’s recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:381–7
103. Chivato T, Álvarez-Calderón P, Panizo C, Abengoza R, Alias C, Al-Baech A et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy* 2017;15:1
104. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, Smith N, Leatherman B, Bielory L et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients’ experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:219–26
105. Klimek L. Aufklärung vor Beginn einer allergenspezifischer Immuntherapie. *AeDA empfiehlt Therapieinformativblätter. Allergo J* 2019;28:118
106. Bachert C, Gräfin von Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und Medizinrecht. *Allergologie* 2016;39:381–8
107. Dhani S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825–48
108. Pitsios C, Diets N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin* 2019;35:1027–31
109. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:205–13
110. Kuehl BL, Abdulnour S, O’Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med* 2015;3:2050312115595822

111. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenço O, Novellino E, Bialek S et al. ARIA pharmacy 2018 „Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy“: AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Santé) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. *Allergy* 2019;74:1219–36
112. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, Yan KY, Armour C, Ryan D et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *J Asthma* 2018;55:684–94
113. Finlay I, Egner W. Allergy – will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med* 2010;103:430–1
114. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy* 2014;69:708–18
115. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I et al.; ARIA and EPOS working groups. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017;72:1297–305
116. Jutel M, Angier L, Palkonen S, Ryan D, Sheikh A, Smith H et al. Improving allergy management in the primary care network – a holistic approach. *Allergy* 2013;68:1362–9
117. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, Lisspers K, Østrem A, Stållberg B et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J* 2010;19 Suppl 1:S1–20
118. Ewan PW, Durham SR. NHS allergy services in the UK: proposals to improve allergy care. *Clin Med (Lond)* 2002;2:122–7
119. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir J* 2007;16:16–21
120. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1–20
121. Landi M, Meglio P, Praitano E, Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. *Clin Mol Allergy* 2015;13:15
122. Stokes JR, Casale TB. Allergy immunotherapy for primary care physicians. *Am J Med* 2006;119:820–3
123. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H et al. GA(2)LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525–30
124. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67:709–11
125. Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene. Routinediagnostik oder Wissenschaft? *Hautarzt* 2010;61:946–53
126. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A et al.; Italian Pediatric Allergy Network (IPAN). The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:75–81
127. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897–909
128. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018; [URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked\\_v1.3.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf)]
129. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Summary of product characteristics: Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. 2016; [URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2613318-spcen-20150801.pdf>]
130. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, Pereira AM, Malinovsky A, Janson C et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012. *Clin Transl Allergy* 2018;8:13
131. Lu Z, Chen L, Xu S, Bao Q, Ma Y, Guo L et al. Allergic disorders and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:310–17.e2
132. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. *Allergo J Int* 2016;25:82–95
133. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (Æ-GAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int* 2015;24:256–93
134. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy* 2018;73:2352–63
135. Pasagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy* 2018;5:275–90
136. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:529–38.e13
137. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–6
138. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy Immunol* 2016;28:18–29
139. Božek A, Kołodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Allergy* 2017;7:43
140. Božek A, Kołodziejczyk K, Warkocka-Szolysek B, Jarzab J. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:423–7

# CME-Fragebogen

## ARIA-Leitlinie 2019: Behandlung der allergischen Rhinitis im deutschen Gesundheitssystem

### Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von springermedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied des Ärzteverbands Deutscher Allergologen und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

Dieser CME-Kurs ist zwölf Monate auf SpringerMedizin.de/CME verfügbar. Sie finden ihn am Schnellsten, wenn Sie den Titel des Beitrags in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren.

<https://doi.org/10.1007/s15007-019-1938-2>

**? Bei schwerwiegenden Erkrankungen können in besonderen Fällen auch nicht rezeptpflichtige Antihistaminika auf einem Kassenrezept verordnet werden (OTC-Ausnahmeliste in Anlage I der Arzneimittelrichtlinie). In welchem der genannten Fälle ist dies möglich?**

- nur in Notfallsets zur Behandlung bei Stechmücken- und Ameisenallergien
- nur zur Behandlung von Katzenhaarallergie
- nur bei schwerwiegender, anhaltender Konjunktivitis
- nur bei Verdacht auf eine Milbenallergie
- nur zur Behandlung bei schwerwiegender allergischer Rhinitis, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist

**? Welche Aussage zum MASK-Algorithmus ist richtig?**

- Der MASK-Algorithmus wurde von der ARIA-Expertengruppe für die Auswahl der Pharmakotherapie und die schrittweise Intensivierung oder Reduktion der Therapie abhängig von der Symptomkontrolle der allergischen Rhinitis entwickelt.
- Der MASK-Algorithmus wurde von der ARIA-Expertengruppe für die Auswahl der Pharmakotherapie und die schrittweise Intensivierung oder Reduktion der Therapie unabhängig von der Symptomkontrolle der AR entwickelt.

- Der MASK-Algorithmus basiert nicht auf visuellen Analogskalen.
- Der MASK-Algorithmus kann nicht bei unbehandelten Patienten verwendet werden.
- Der MASK-Algorithmus ermöglicht keine frühzeitige Allergen-spezifische Immuntherapie.

**? Bei der Vorstellung eines erwachsenen Patienten mit unbehandelten Symptomen der allergischen Rhinitis, die an mehr als vier Tagen und länger als vier Wochen andauern und einem VAS = 8 (VAS, visuelle Analogskala) wird nach dem MASK-Algorithmus welche Therapie empfohlen?**

- intranasale Glukokortikoide oder intranasale Glukokortikoide + Azelastin
- Leukotrienrezeptorantagonisten
- Antihistaminika
- Die Beobachtung der Symptome
- systemische Glukokortikoide

**? Was gehört zu den Einschränkungen von MASK?**

- die Unwahrscheinlichkeit von Stichprobenverzerrungen
- App-Benutzer sind repräsentativ für alle Rhinitispatienten
- Da aus Datenschutzgründen nur wenige Daten von den Patienten erhoben werden können, ist es möglich, dass systematische Fehler teilweise nicht erkannt werden.

- Die App ermöglicht eine genaue Charakterisierung des Patienten.
- Einschränkungen sind nicht bekannt.

**? Die Ergebnisse der MASK-App als Real-world-evidence-Studie zur Behandlung der allergischen Rhinitis zeigen, dass ...**

- ... die Patienten keine Leitlinienempfehlungen befolgen und sich oft selbst behandeln.
- ... die Therapietreue bei allergischer Rhinitis sehr gut ist.
- ... die Patienten ärztlichen Empfehlungen folgen und regelmäßig ihre Medikamente für die allergische Rhinitis einnehmen über die gesamte Saison auch an Tagen mit wenigen Symptomen.
- ... orale H1-Antihistaminika den intranasalen Glukokortikoiden in der Wirkstärke überlegen sind.
- ... intranasale Glukokortikoide einer nasalen Fixkombination aus Azelastin und Fluticason in der Wirkstärke überlegen sind.

**? Welche Aussage zu seltenen Therapieallergenen ist richtig?**

- Seltene Therapieallergene unterliegen sowohl der Richtlinie 2001/83/EG als auch dem deutschen Arzneimittelgesetz, nach denen in definierten besonderen Bedarfsfällen keine Ausnahme von der Zulassungspflicht möglich ist.



Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit sechs Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungs-fähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).

- Seltene Therapieallergene könnten aufgrund ausreichend vorhandener Patientenpopulationen in klinischen Studien erforscht werden.
- Seltene Therapieallergene dürfen als Individualrezepturen hergestellt werden.
- Seltene Therapieallergene brauchen keine Qualitätssicherung.
- Seltene Therapieallergene werden ohne schriftliche Informationen („Therapieinformationsblatt“) über die Durchführung der Allergenspezifischen Immuntherapie und über den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen angewendet.

**? Was ist richtig? Bei der derzeit überwiegenden Anzahl an Zulassungen von Allergenprodukten in Deutschland und Europa handelt es sich bisher um:**

- nationale Zulassungsverfahren
- „decentralized procedure“
- „centralized procedure“
- „mutual recognition procedure“
- internationale Zulassungsverfahren.

**? Wo sind schriftliche Informationen („Therapieinformationsblatt“) über die Durchführung der Allergenspezifischen Immuntherapie und über den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen verfügbar?**

- als Anhang in der deutschen S2k-Leitlinie.
- als Anhang in der europäischen Richtlinie 2001/83/EG
- als Anhang im deutschen Arzneimittelgesetz
- als Anhang in einem kürzlich veröffentlichten Bericht eines vom NIH gesponserten internationalen Workshops zur Allergenspezifischen Immuntherapie
- als Anhang in der Therapieallergeneverordnung.

**? Die Selektion von Patienten zur AIT kann mithilfe elektronischer Tagebücher erleichtert werden. Welche Aussage ist richtig? Anhand der vom Patienten dokumentierten Daten können die Ärzte beurteilen ...**

- ... ob die Datenerhebung zu Hause stattgefunden hat.
- ... ob Symptome mit einer Allergenexposition verbunden sind.

- ... ob die pharmakologische Behandlung den Schlafrythmus beeinflusst.
- ... ob die Nachsorge von Patienten stattgefunden hat.
- ... ob die Behandlung Auswirkungen auf die Essgewohnheiten von Patienten hat.

**? Was gehört zu den Besonderheiten des deutschen Gesundheitssystems?**

- Patienten haben direkten Zugang zu einem Facharzt/Allergologen.
- Antiallergische Medikamente werden auf einem Kassenrezept verordnet.
- Häufige Therapieallergene sind von der Zulassungspflicht befreit.
- Es können keine Individualrezepturen hergestellt werden.
- Eine Allergen-spezifische Immuntherapie darf nur ein HNO-Arzt verschreiben.

## SpringerMedizin.de/CME

### Abonnenten aufgepasst! So sammeln Sie CME-Punkte mit dem Allergo Journal

Abonnenten des Allergo Journal und damit auch alle Mitglieder des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie können kostenlos an den CME-Modulen der Zeitschrift teilnehmen.

So einfach geht's:

#### ► 1. Registrieren und einloggen

Um Fortbildungseinheiten auf CME. SpringerMedizin.de bearbeiten zu können, müssen Sie auf [www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de) registriert sein. Sollten Sie noch keinen Springer-Medizin-Zugang haben, registrieren Sie sich bitte zunächst (Berufsnachweis erforderlich). Wenn Sie bei der Registrierung als Adresse bereits die Lieferadresse Ihres Allergo-Journal-Abonnements angegeben haben, wird Ihnen die Zeitschrift automatisch innerhalb von 24 Stunden zugebucht. Wenn Sie eine andere Adresse genutzt haben, schreiben Sie unter der Angabe Ihrer Abonummer (zu finden auf dem Adressaufkleber auf Ihrer Zeitschrift) an: [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).

#### ► 2. Beitrag auswählen

Unter der Rubrik „CME“ auf SpringerMedizin.de finden Sie die Kursliste. Diese Liste umfasst alle CME-Fortbildungen

von SpringerMedizin.de/CME. Lassen Sie sich alle Kurse anzeigen oder wählen Sie über „Kurse nach Zeitschriften“ das Allergo Journal aus, um direkt zu den Allergo-Journal-Kursen zu gelangen.

#### ► 3. CME-Punkte sammeln

Zu jedem CME-Beitrag gehört ein Fragebogen mit zehn CME-Fragen. Ab sieben richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

**Teilnehmen und weitere Informationen unter:**  
[SpringerMedizin.de/CME](http://SpringerMedizin.de/CME)

Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen auf SpringerMedizin.de/CME alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

**Testen Sie e.Med 30 Tage kostenlos und unverbindlich!**

Jetzt informieren unter:  
[www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed)  
oder telefonisch unter 0800 7780777  
(Montag bis Freitag 10 bis 17 Uhr)