

Leitlinien-Report der Aktualisierung der S2k-LL zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI, federführend) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BVHNO), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Bundesverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD)

unter Beratung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB).

AWMF-Registriernummer: 061 - 004

Autoren (Ko-Koordinatoren und externer neutraler Moderator)

Prof. Dr. med. Bettina Wedi

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Comprehensive Allergy Center
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Email: wedi.bettina@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Oliver Pfaar

Universitätsklinikum Marburg
Philipps-Universität Marburg
Sektion Rhinologie und Allergologie
Baldingerstraße
35043 Marburg

E-Mail: oliver@pfaar.org

PD Dr. rer.physiol. Helmut Sitter

Universitätsklinikum Marburg
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg

Email: sitter@med.uni-marburg.de

FERTIGSTELLUNG der S2k-LL: 30.06.2022

GÜLTIGKEIT der S2k-LL bis: 29.06.2027

ÜBERPRÜFUNG der S2k-LL GEPLANT AB: 30.06.2025

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist (in sublingualer oder subkutaner Form) derzeit als einzige Therapieoption einzustufen, welche „kausal“ den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen wie der allergischen Rhinokonjunktivitis oder dem allergischen Asthma günstig beeinflussen kann.

Die hohe Lebenszeitprävalenz dieser allergischen Erkrankungen unterstreicht den Bedarf einer Leitlinie für die AIT.

1.2. Zielorientierung der Leitlinie

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der AIT ist in der Vergangenheit durch zahlreiche kontrollierte Studien und Metaanalysen dokumentiert worden. Aufgrund vieler neuer klinischer Studien und Metaanalysen sowie Veränderungen durch die Therapie-Allergene-Verordnung (TAV) war eine Aktualisierung der Leitlinie von 2014, die bis 31.12.2019 Gültigkeit hatte, erforderlich.

Die überarbeitete S2k-Leitlinie zur AIT beschreibt die Entwicklung und Zielsetzung der Leitlinie, die immunologischen Wirkmechanismen, Allergenextrakte und ihre Bewertung und Zulassung, die Wirksamkeit und Sicherheit der AIT, Indikationen und Kontraindikationen, die Durchführung, Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen, die Notfalltherapie sowie Zukunftsperspektiven.

1.3. Patientenzielgruppe

Patientengruppen aller Altersgruppen beiderlei Geschlechts mit diagnostizierter allergischer Rhinokonjunktivitis mit/ohne allergischem Asthma und allergischer Sensibilisierung auf Inhalationsallergene.

1.4. Versorgungsbereich

Die Leitlinie beschreibt die ambulante sowie stationäre Versorgung im Rahmen der AIT.

1.5. Anwenderziele/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle Ärzt*innen mit der Zusatzweiterbildung „Allergologie“ sowie an Ärzt*innen, die allergische Patient*innen im Rahmen der AIT behandeln und/oder betreuen und ist für alle Patientengruppen mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit/ohne allergischem Asthma und allergischer Sensibilisierung auf Inhalationsallergene anwendbar (siehe auch 1.3.).

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

2.1. Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Die vorliegende Leitlinie (LL) zur Allergen-Immuntherapie (AIT) wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) als federführende Fachgesellschaft angefertigt und finanziert und ersetzt die 2014 publizierte Vorversion (S2k-Leitlinie). Sie ist gemäß den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als S2k-Leitlinie konzipiert worden. Auf Vorstandsbeschluss der DGAKI von 2018 hin wurden Prof. Dr. Oliver Pfaar und Prof. Dr. Jörg Kleine-Tebbe (beauftragt, die Koordination der Leitlinienüberarbeitung zu übernehmen. Anstelle Prof. Kleine-Tebbe, der aus privaten Gründen die Koordination 2019 abgegeben hat, wurde Prof. Dr. Bettina Wedi einstimmig von allen Delegierten zur Ko-Koordinatorin neben Prof. Pfaar gewählt (siehe auch Kapitel 5.2).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind in einer Extratabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
Expertenkommission		
Prof. Dr. med. Oliver Pfaar (Leitlinien-Koordination)	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Marburg, Philipps Universität Marburg, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) #
Prof. Dr. med. Bettina Wedi (Leitlinien-Koordination)	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Comprehensive Allergy Center, Medizinische Hochschule Hannover	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)* #
Prof. Dr. med. Matthias Augustin	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. med. Thilo Jakob	Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen (UKGM), Justus Liebig Universität Gießen, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe	Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. med. Eckhard Hamelmann	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Zentrum Bethel, Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)* #
Prof. Dr. med. Susanne Lau	Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin. Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg Klinik für Dermatologie und Allergologie, Marburg, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. med. Thomas Werfel	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Comprehensive Allergy Center, Medizinische Hochschule Hannover	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. med. Margitta Worm	Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)*
Prof. Dr. med. Randolf Brehler	Universitätsklinikum Münster, Klinik für Hautkrankheiten, Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Münster, Deutschland	Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) * #
Norbert K. Mülleneisen	Asthma und Allergiezentrum Leverkusen, Deutschland	Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)*
Dr. med. Katja Nemat	Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie am Kinderzentrum Dresden (Kid), Deutschland	Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)*
Prof. Dr. med. Wolfgang Wehrmann	MVZ Dermatologie und Dermatochirurgie Münster, Deutschland	Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)*
PD Dr. med. Tobias Ankermann	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA)*
Prof. Dr. med. Antje Schuster	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA)* #
Dr. med. Christoph Müller	Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Freiburg, Deutschland	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA)*
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Gunter Sturm	1 Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich 2. Allergieambulatorium Reumannplatz, Wien, Österreich	Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)* #
Prof. Dr. Zsolt Szepefalusi	Klin. Abt. für Päd. Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde	Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)* #
Priv. Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl	Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), Wien, Österreich	Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)*

Dr. med. Peter Eng	Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Aarau und Löwenpraxis Luzern, Schweiz	Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)*
Prof. Dr. Peter Schmid-Grendlmeier	Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz	Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)*#
Prof. Dr. med. Joachim Saloga	Hautklinik, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
Prof. Dr. med. Martin Wagenmann	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)*#
Dr. med. Michael Gerstlauer	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpulmologie und -allergologie, Universitätsklinikum Augsburg, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*#
Prof. Dr. med. Christian Vogelberg	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik u. Poliklinik f. Kinder- u. Jugendmedizin	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*
Prof. Dr. med. Matthias V. Kopp	Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Schweiz Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Lübeck, Deutschland	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)*#
Prof. Dr. med. Christian Taube	Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen- Ruhrlandklinik, Essen, Deutschland	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)*
Dr. med. Petra Bubel	HNO Praxis Dr. Bubel, Lutherstadt Eisleben, Deutschland	Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte (BVHNO)*#
Dr. med. Peter J. Fischer	Praxis für Kinder- und Jugendmedizin m. S. Allergologie und Kinderpneumologie, Schwäbisch Gmünd, Deutschland	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)*
Sebastian Böing	Schwerpunktpraxis Lungen- und Bronchialheilkunde, Allergologie und Schlafmedizin Düsseldorf/Meerbusch, Standort Meerbusch, Deutschland	Bundesverband der Pneumologen (BdP)*
Dr. med. Klaus Strömer	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., Berlin	Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)*
Prof. Dr. med. Vera Mahler	Paul-Ehrlich-Institut	Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**
Dr. Susanne Kaul	Paul-Ehrlich-Institut	Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**
Patientenvertretung		
Anja Schwalfenberg	Deutscher Allergie- und Asthmabund	Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)**
Methodiker*In		
PD Dr. Helmut Sitter	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg	externer neutraler Moderator
* grundsätzliche stimmberechtigt (siehe „zweistufiges Verfahren“, Kapitel 5.2); ** beratend; #Arbeitsgruppe Online-Tabellen		

2.2. Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Um auch die Meinung von Patienten-/ Eltern von Patienten in den Überarbeitungsprozess einzubringen, wurde in beratender Funktion auch der Deutsche Allergie und Asthmabund (DAAB, Delegierte: Frau Antje Schwalfenberg) in die Leitlinienentwicklung mit einbezogen (s. Tabelle 1).

3. Genauigkeit der Leitlinienentwicklung

Die Leitlinie zur AIT ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der in Deutschland etablierten

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt worden und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie. Der gesamte, mit dem AWMF-Regelwerk konforme Prozess der Überarbeitung und Aktualisierung dieser Leitlinie ist durch Herrn PD Dr. Helmut Sitter (externer neutraler Moderator, Marburg) begleitet und auf seine methodische Korrektheit überprüft worden.

3.1. und 3.2 Formulierung von Schlüsselfragen und Verwendung existierender Leitlinien

Da die überarbeitete S2k-Leitlinie sich im Aufbau und Inhalt an der Vorgänger-Version von 2014 orientiert, entsprachen auch die jeweiligen Schlüsselfragen denen der Vorgängerversion. Die Beantwortung derselben erfolgte unter Zuhilfenahme neuerer Literatur (seit 2014, sowie früher) sofern vorhanden (Siehe auch 3.7.1.).

3.3. Systematische Literaturrecherche

nicht zutreffend: S2k-Leitlinie.

3.4. Auswahl an Evidenz

nicht zutreffend: S2k-Leitlinie.

3.5. Bewertung der Evidenz

nicht zutreffend: S2k-Leitlinie.

3.6. Erstellung von Evidenztabellen

nicht zutreffend: S2k-Leitlinie.

3.7. Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

3.7.1. Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie initiierte im Juni 2018 rechtzeitig vor dem Ablauf des Gültigkeitsdatums der Vorversion ein Leitlinien-Upgrade auf S3-Niveau und beauftragte Prof. Dr. Oliver Pfaar (OP) und Prof. Dr. Jörg Kleine-Tebbe (JKT) mit der Koordination. Ein erstes Kick-off-Meeting fand beim Deutschen Allergiekongress im Oktober 2018 statt. Mit der systematischen

Literaturrecherche sowie Evidenzbewertung für das Kapitel Wirksamkeit wurden die Methodiker der Arbeitsgruppe dEBM von Prof. Dr. Alexander Nast, Charité Berlin, beauftragt. Die beteiligten Fachgesellschaften und Verbände haben schriftlich Mandatsträger*innen mit der Leitlinienentwicklung benannt.

Am 21.01.2019 wurden Arbeitspakete zur Überarbeitung der Leitlinie bis zum 31.03.2019 an alle Mandatsträger*innen verteilt. Die von den jeweiligen Arbeits(unter-)gruppen aktualisierten und überarbeiteten Kapitel lagen im Juli 2019 vor.

Alle sieben Konsensuskonferenzen wurden unter externer neutraler Moderation durch Herrn PD Dr.Sitter durchgeführt und schriftlich einschließlich der Stimmanteile protokolliert, die digitalen Versionen wurden aufgezeichnet.

Entsprechend dem AWMF-Regelwerk wurden rechtzeitig über das AWMF-Online-Tool (<https://www.interessenerklaerung.de>) die Interessenkonflikte aller Delegierten eingeholt (s. Punkt 5.2). Da ein Koordinator (Prof. Dr. Pfaar) moderate Interessenkonflikte aufwies, wurde bei der Besetzung der Leitungsfunktion darauf geachtet, dass die andere Koordinatorin (Prof. Dr. Wedi) keine Interessenkonflikte hatte. Prof.Dr.Pfaar enthielt sich bei allen Empfehlungen und erklärte dies zu Beginn aller Sitzungen.

Zu Beginn jeder Konsensuskonferenz wurden die Einstufung und Bewertung der Interessenkonflikte durch die Interessenkonfliktbeauftragte der DGAKI, Prof. Dr. Monika Raulf, benannt und die Konsequenz für das entsprechende Abstimmungsverhalten (*zweistufiger Konsensusprozess*, siehe Kapitel 5.2) unter Moderation von Herrn PD Dr.Sitter festgelegt. Es gab über alle Konsensuskonferenzen hinweg gesehen maximal 25 Stimmberechtigte und minimal 15 Stimmberechtigte.

Die formale Konsensfindung erfolgte im Nominalen Gruppenprozess. Nach vorheriger Zusendung des Leitlinienentwurfes an alle Teilnehmer*innen wurden die einzelnen Konsensuskonferenzen gemäß dem folgenden Ablaufschema durchgeführt:

1. Präsentation der zu konsentierenden Aussagen/Empfehlungen
2. Stille Notiz: welcher Empfehlung/-Grad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?

3. Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator.
4. Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare – Erstellung einer Rangfolge.
5. Debattieren/Diskussion der Diskussionspunkte.
6. Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen.
7. Überarbeitung der Leitlinie gemäß den Beschlüssen.

Diese Schritte wurden für jede Überarbeitung der Leitlinie wiederholt. Für untergeordnete Einzelfragen wurde in analoger Weise auch das Delphi-Verfahren mittels E-Mail-Zustimmung verwendet. Gemäß AWMF-Regelwerk wurden die Konsensstärken wie folgt festgesetzt: 95%-100% starker Konsens, 75%-94% Konsens, mehrheitliche Zustimmung 50%-74%, kein Konsens <50%. Alle Empfehlungen erhielten einen Konsens von mindestens 75 %.

Die 1. Konsensuskonferenz fand am 12.08.2019 in Hannover statt. Fr. Dr. Dressler vom dEBM stellte ausführlich den Evidenzbericht der Methodiker vor. Dieser Bericht wurde ausführlich diskutiert und insbesondere von den Mandatsträgern zweier Fachgesellschaften wurden große Bedenken an der Leitlinien-Entwicklung auf S3-Niveau geäußert. Am 20.12.2019 wurde das 2. Konsenustreffen aufgrund der Nicht-Teilnahme dieser zwei Fachgesellschaften kurzfristig als Telefonkonferenz gestaltet. Es wurde festgestellt, dass der Evidenzreport in der Metaanalyse (Forest Plots) fast keine Studien zu Präparaten, die in Deutschland verfügbar sind, enthält. Das Instrument der Metaanalyse wurde deshalb und auch aufgrund der Limitation durch die Heterogenität der Studien (Indikation, Extrakte, Applikationsroute) als eingeschränkt geeignet angesehen. Um weiterhin eine gemeinsame Leitlinie aller allergologischen Fachgesellschaften/Verbände zu entwickeln, wurde der Lösungsansatz einer Rückstufung des Leitlinien-Niveaus auf S2k beschlossen, wobei die Evidenz selbstverständlich nicht außer Acht gelassen werden soll. Die bei der Telefonkonferenz nicht teilnehmenden Fachgesellschaften haben diesem Vorgehen Anfang Februar 2020 zugestimmt. Die 3. Konsensuskonferenz fand am 11.05.2020 digital (GoToTraining, inkl. Abstimmungsmöglichkeit) statt. Hier wurde neben der Konsensuserstellung für die einzelnen Kapiteltexte auch beschlossen, Online-Tabellen als Bestandteil der Leitlinie nach neu zu definierenden Kriterien auf der DGAKI-Seite mit Produkten zur AIT zur Verfügung zu stellen. Hierfür wurde eine

Arbeitsgruppe (AG) „*Therapieallergene-Tabellen*“ formiert, welche paritätisch mit Mitgliedern der drei deutschen allergologischen Fachgesellschaften sowie mit weiteren interessierten Delegierten anderer Fachgesellschaften und -Verbänden besetzt wurde.

Die 4. Konsensuskonferenz fand am 04.09.2020 digital (GoToTraining, inkl. Abstimmungsmöglichkeit) statt.

Die 5. Konsensuskonferenz fand am 07.02.2021 digital (GoToTraining, inkl. Abstimmungsmöglichkeit) statt. Die 6. Konsensuskonferenz erfolgte am 21.09.2021, die 7. und letzte Konsensuskonferenz am 22.09.2021 (jeweils GoToTraining, inkl. Abstimmungsmöglichkeit).

Am 10. März 2022 wurde die finale Version der Leitlinie von den Koordinator*innen an die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften/Verbände zur Begutachtung übermittelt. Die Autorisierung durch alle Vorstände war bis einschließlich 18.05.2022 abgeschlossen (siehe 4.3.). Die formale Fertigstellung erfolgte am 30.06.2022.

Das kick-off meeting der AG „*Therapieallergene-Tabellen*“ (siehe Tab. 1) fand am 2. Februar 2022 digital (GoToTraining) statt. Am 21.2.22 wurden die Herstellerfirmen schriftlich aufgefordert, die ihnen vorliegende Literatur zu den von ihnen aktuell in Deutschland vermarkteten Präparaten/Therapieallergenen (ausschließlich i) Gräser, ii) Hasel, Erle-, Birken-Pollen- und iii) Hausstaubmilben-Extrakte) bis zum 01.03.2022 zu übermitteln.

Innerhalb der Arbeitsgruppe „*Therapieallergene-Tabellen*“ wurden allergenbezogen Untergruppen (Bäume, Gräser, Hausstaubmilben) gebildet, die nach einer am 2.2.2022 konsentierten Vorlage (siehe oben) bis Ende März 2022 die entsprechenden Tabellen in ihrer Gruppe erstellten und konsentierten. Die Tabellen-Darstellung listet für die AIT-Produkte (nach den drei homologen Gruppen getrennt (siehe oben) in alphabetischer Reihenfolge auf: i) das Jahr der Zulassung falls zutreffend, ferner weiterführende Details der Zulassung (*nationales Zulassungsverfahren vor der Therapieallergene Verordnung (TAV)*, *nationales Zulassungsverfahren unter der TAV*, *europäisches Zulassungsverfahren durch die EMA*, *Zulassung für die Behandlung von*

Kindern, Zulassung für die Behandlung von Jugendlichen), ii) Übersicht zu Studien für Produkte mit aktueller Marktdosis (Phase II -und III-Studien) sowie Angabe der Publikationen sofern vorhanden, und iii) Übersicht zu Studien für Produkte im Rahmen der TAV (Phase II -und pivotale III-Studien) sowie Angabe der Vollpublikationen sofern vorhanden. Eingeschlossen wurden in ii) und iii) nur deutsch- oder englischsprachige Vollpublikationen von randomisierten klinischen Studien mit dem (vorzugsweise primärem) Endpunkt *„klinische Wirksamkeit“ (also beispielsweise keine primär immunologischen Studien, proof-of-concept Studien oder ähnliche)*.

In der Auflistung werden nur Therapieallergene aufgenommen, welche sich in den entsprechenden Listen des Paul-Ehrlich-Institut (PEI, www.pei.de) finden lassen:

1) Zugelassene Therapieallergene

SCIT: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-subkutan/subkutane-therapie-node.html/>

SLIT: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-sublingual/sublinguale-therapie-node.html>

2) Verkehrsfähige Therapieallergene im Zulassungsverfahren unter der TAV (https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/arzneimittel/liste-therapie-allergen-nach-tav-de-en.pdf?__blob=publicationFile&v=12) und es werden die jeweiligen Daten der Veröffentlichung dieser Einträge genannt.

Die Tabellen wurden jeweils in einer Online-Konferenz (GoToTraining, mit Abstimmungsmöglichkeit) innerhalb der gesamten Arbeitsgruppe *„Therapieallergene-Tabellen“* unter externer neutraler Moderation durch Herrn PD Dr.Sitter am 18.5.2022, am 22.06.2022 und am 08.07.2022 konsentiert. Wie auch bei Konsensuskonferenzen hat sich der Ko-Koordinator Prof. Pfaar an den Abstimmungen hierzu nicht beteiligt (siehe Kapitel 5.2).

Die Tabellen werden bei Vorliegen neuer Informationen zeitnah bzw. im Zuge einer regelmäßigen halbjährigen Überarbeitung aktualisiert. Hinweise auf notwendige Änderungen können an die Geschäftsstelle der DGAKI (info@dgaki.de) gesendet werden, Diese werden dann durch die für die Überarbeitung der Tabellen delegierten Vertreter*innen der drei deutschen Fachgesellschaften DGAKI, AeDA und GPA (sowie

weiteren Mitgliedern der AG) bearbeitet und wenn zutreffend in die Tabelle aufgenommen.

Diese Tabellen geben einen Überblick über den Zulassungs- und Publikationsstand von AIT-Präparaten zu Frühblüher- Gräser- und Hausstaubmilbenallergien auf dem deutschen Markt. Sie treffen keine Aussagen zur Erstattungsfähigkeit und Wirtschaftlichkeit. Die Studienqualität ist sehr heterogen und z.T. sind die Studienergebnisse durch geringe Fallzahlen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Auch sind nicht alle Altersklassen in allen Studien berücksichtigt worden und die primären Endpunkte sind nicht immer direkt vergleichbar.

3.7.2. Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Ein ganz zentraler Schwerpunkt der Leitlinie liegt in der Darstellung des (methodenspezifischen) Nutzens (Kapitel 4: „*Wirksamkeit in klinischen Studien*“) sowie in der ausführlichen Darstellung des Sicherheitsprofils (Kapitel 7: „*Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen*“). Diese Aspekte gingen maßgeblich in die strukturierte Diskussion und Konsensfindung (3.7.1.) ein.

3.7.3. Formulierung der Empfehlung und Vergabe von Evidenzgraden und/oder Empfehlungsgraden

Die Empfehlungen wurden entsprechend dem von der AWMF empfohlenen Wording (soll, sollte, kann) formuliert und einzeln bei den Konsensuskonferenzen unter externer neutraler Moderation durch HS abgestimmt. „Soll“ bedeutet eine starke Empfehlung, „Sollte“ eine mittelstarke Empfehlung und „Kann“ eine offene Empfehlung.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

4.1. Pilottestung

nicht durchgeführt.

4.2. Externe Begutachtung

Siehe 4.3.

4.3. Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Die Leitlinie wurde durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen folgendermaßen verabschiedet.

Fachgesellschaft/ Organisation	Datum der Verabschiedung
DGAKI	09.04.2022
ÄDA	28.03.2022
GPA	07.04.2022
ÖGAI	19.04.2022
SGAI	22.3.2022
DDG (2+2-Kommission)	18.05.2022 - unter Vorbehalt
DGHNO-KHC	04.04.2022
DGKJ	19.04.2022
GPP	14.03.2022
DGP	01.04.2022
BVHNO	19.03.2022
BVKJ	09.05.2022
BDP	13.05.2022
BVDD (2+2-Kommission)	18.05.2022
PEI	n/a (nur beratende Funktion) 12.04.2022
DAAB	n/a (nur beratende Funktion) 10.04.2022

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1. Finanzierung der Leitlinie

Die Konsensuskonferenz in Hannover (Räumlichkeiten, technische Ausstattung, Abendessen, Mittagessen) sowie die digitalen Konferenzen (GoToTraining) und die Moderation durch den externen neutralen Moderator PD Dr.Sitter wurden ebenso wie die Methodiker für den Evidenzreport von der DGAKI finanziert. Die Reise- und Übernachtungskosten für die 1. Konsensuskonferenz in Präsenz der Beteiligten wurde von den jeweiligen Fachgesellschaften bzw. Organisationen finanziert. Darüber hinaus wurden keine Entschädigungen gezahlt. Die Leitlinienerstellung erfolgte in inhaltlicher Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

5.2. Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Mandatsträger*innen und Koordinator*innen wurden fristgerecht gemäß dem AWMF-Regelwerk über die DGAKI-Geschäftsstelle per E-Mail aufgefordert, ihre Interessenkonflikte auf dem entsprechenden Portal der AWMF (<https://interessenerklaerung-online.awmf.org/>) zu hinterlegen.

Die Bewertung der Interessenkonflikte durch die Interessenkonfliktbeauftragte der DGAKI, Frau Prof. Monika Raulf (Bochum), erfolgte gemäß einer SOP der DGAKI bzw. gemäß den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (**gering**: Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in, Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft; **moderat**: Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board), Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien; wenn ein Bezug zur Leitlinie angegeben wurde; **hoch**: eigene finanzielle Beteiligung). Bei moderaten Interessenkonflikten erfolgte bei die Stimmenthaltung bei entsprechender Thematik.

Zu Beginn jeder Konsensuskonferenz wurde die durch die Interessenkonflikt-Beauftragte getätigte Bewertung der Interessenkonflikte (*Ausmaß der Interessenkonflikte für jede*n Stimmberechtigte*n (gering/moderat/hoch), Konsequenz für Abstimmungsverhalten*) benannt. Die Abstimmung erfolgte in einem zweistufigem Prozess wie folgt beschrieben: einmal mit allen Stimmberechtigten (Gesamtgruppe aller Delegierten mit Ausnahme des Ko-Koordinators Prof.Pfaar) und hiernach ein zweites Mal nur in der Untergruppe von Delegierten ohne oder mit geringem Interessenkonflikt. Sofern zwischen den Abstimmungsergebnissen ein relevanter Unterschied bestand, wurde das Abstimmungsergebnis der Untergruppe berücksichtigt. Bestand noch Diskussionsbedarf, wurde unter Moderation des externen neutralen Moderators PD Dr.Sitter diskutiert und ggf. erneut zweistufig abgestimmt.

Die Interessenkonflikterklärungen sind tabellarisch – neben dem Leitlinienreport – auf der entsprechenden Internetseite der AWMF zur S2k Leitlinie hinterlegt und dort abrufbar (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html).

6. Verbreitung und Implementierung

6. 1. Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Eine Veröffentlichung der Leitlinie mit den ergänzenden Materialien soll über die AWMF (AWMF-Leitliniendatenbank) frei zugänglich im Internet erfolgen. Darüber

hinaus soll die Publikationen in der ALLERGOLOGIE auf Deutsch bzw. ALLERGOLOGIEselect auf Englisch und in diversen Nachdrucken in anderen Fachzeitschriften erfolgen. Auf Kongressen, Tagungen und Fortbildungen sollen Auszüge aus der Leitlinie wiedergegeben werden.

6.2. Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinien

Auf der Internetseite der DGAKI werden Online-Tabellen für die Allergieextrakte mit Gräser-, Baumpollen und Hausstaubmilben eingestellt, die mindestens halbjährlich bzw. beim Vorliegen von neuen Informationen (siehe 3.7.1) von der Arbeitsgruppe „*Therapieallergene-Tabellen*“ aktualisiert werden (<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait/>).

Ein „Therapieinformationsblatt“ für die sublinguale und subkutane spezifische Immuntherapie werden in deutscher und englischer Sprache zusammen mit der Leitlinie auf der entsprechenden Web-Seite der DGAKI (<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait/>) bzw. der AWMF-Seite zur Verfügung gestellt.

6.3. Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

keine konkrete Planung

6.4. Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

keine konkrete Planung

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die letzte (inhaltliche) Überarbeitung fand am **10.03.2022** statt. Die Leitlinie ist gültig bis **29.06.2027**.

7.2. Aktualisierungsverfahren

Eine Überprüfung und Aktualisierung ist durch die beiden Ko-Koordinatoren, Frau Prof. Dr. med. Bettina Wedi und Prof. Dr. med. Oliver Pfaar, voraussichtlich ab dem **01.03.2025** geplant. Kommentare können an die Koordinator*innen gerichtet werden (wedi.bettina@mh-hannover.de; oliver@pfaar.org).

Versionsnummer: 5.0

Erstveröffentlichung: 12/2000

Überarbeitung von: 06/2022

Nächste Überprüfung geplant: 06/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online