

Leitlinien-Report der Aktualisierung der S2k-Leitlinie zur „Allergologischen Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel“

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA), der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), und dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh)

AWMF-Registriernummer: 061-021

Koordinator und externer neutraler Moderator

Prof. Dr. med. Knut Brockow
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Biedersteiner Straße 29
80802 München

Email: knut.brockow@tum.de

PD Dr. rer.physiol. Helmut Sitter
Universitätsklinikum Marburg
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg

Email: sitter@med.uni-marburg.de

Autoren Expertenkommission, Mandat Fachgesellschaft und E-mail

Knut Brockow (LL-Koordination)	DGAKI	knut.brockow@tum.de
Stefan Wöhrl	ÖGAI, ÖGDV	woehrl@faz.at
Andreas Bircher	keine	andreas.bircher@unibas.ch
Randolph Brehler	ÄDA	r.brehler@uni-muenster.de
Heinrich Dickel	DKG	dickel@derma.de
Wolfgang Pfützner	DDG	wpftetzn@med.uni-marburg.de
Maja Mockenhaupt	Dokumentationszentrum für schwere Hautreaktionen	dzh@uniklinik- freiburg.de
Johannes Ring	DAAU	johannes.ring@tum.de
Bernhardt Sachs	keine	Bernhardt.Sachs@bfarm.de
Bettina Wedi	DGAKI	Wedi.Bettina@mh-hannover.de

Margitta Worm	DGAKI	margitta.worm@charite.de
Hans F. Merk	ÄDA	Hans.Merk@post.rwth-aachen.de
Torsten Zuberbier	DDG	Torsten.Zuberbier@charite.de
Thilo Jakob	DGAKI	Thilo.Jakob@derma.med.uni-giessen.de
Hagen Ott	GPA	Hagen.Ott@post.rwth-aachen.de
Lars Lange	GPA	Lars.lange@marien-hospital-bonn.de
Axel Trautmann	DGAKI	Trautmann_A@klinik.uni-wuerzburg.de
Gerda Wurpts	DGAKI	gwurpts@ukaachen.de
Franziska Rueff	DGAKI	Franziska.Rueff@lrz.uni-muenchen.de
Timo Buhl	DDG	timo.buhl@med.uni-goettingen.de
Norbert Mülleneisen	DPG	muelleneisen@t-online.de
Thomas Fuchs	ÄDA	fuchsth@med.uni-goettingen.de
Burkhard Kreft	DGAKI	burkhard.kreft@uk-halle.de
Regina Treudler	DDG	regina.treudler@uniklinik-leipzig.de
Julia Kurz, ehem. Pickert	DGAKI Junior	kurz@med.uni-marburg.de
Helmut Sitter	AWMF	sitter@med.uni-marburg.de
Monika Raulf	DGAKI COI-Überprüfung	raulf@ipa-dguv.de

FERTIGSTELLUNG der S2k-LL: 01.07.2023

GÜLTIGKEIT der S2k-LL bis: 01.07.2028

ÜBERPRÜFUNG der S2k-LL GEPLANT AB: 01.07.2026

Schlüsselwörter (Deutsch): Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen, Unerwünschte Arzneimittelwirkung, Diagnostik, Arzneimittelallergie, Hauttests

Keywords (Englisch): Drug hypersensitivity reactions, adverse drug reaction, diagnostics, drug allergy, skin tests

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen sind unvorhersehbare durch Arzneimittel hervorgerufene Reaktionen. Aufgrund der geringen Anzahl von Allergiezentren mit guter Expertise auf dem Gebiet der Arzneimittel-Überempfindlichkeit besteht eine erhebliche Unterversorgung von Patient*innen. Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen (DHRs) betreffen mehr als 7% der Allgemeinbevölkerung und stellen daher ein wichtiges Problem für die öffentliche Gesundheit dar. Diese lassen sich teils nur bei weniger als 10 % der Betroffenen durch Provokationstestungen bestätigen. Durch die gezielte allergologische Abklärung kann somit in den meisten Fällen eine Arzneimittelüberempfindlichkeit ausgeschlossen werden, so dass den Betroffenen die

medizinisch, ökonomisch und hinsichtlich Resistenzentwicklung optimale Therapie zukünftig wieder zur Verfügung steht.

1.2. Zielorientierung der Leitlinie

Durch diese Leitlinie soll die Versorgungsqualität verbessert werden, indem die allgemeinen Grundlagen zur Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel erklärt, Entwicklungen dargestellt und Defizite und Kontroversen benannt werden. Es werden die allgemeinen Grundlagen zur Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel dargelegt. Auf Details zu den Diagnostikverfahren, bzw. zu spezifischen Vorgehensweisen bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf einzelne Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen sowie auf bestimmte seltene, durch Arzneimittelüberempfindlichkeiten ausgelöste Krankheitsbilder wird in dieser Leitlinie nicht eingegangen. Eine Aktualisierung der S2k-Leitlinie von 2015 wurde durch neue Erkenntnisse zu diagnostischen Methoden der Allergiediagnostik erforderlich.

1.3. Patientenzielgruppe

Patientengruppen aller Altersgruppen beiderlei Geschlechts mit Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel.

1.4. Versorgungsbereich

Die Leitlinie beschreibt die ambulante sowie stationäre Versorgung im Rahmen der Abklärung bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel.

1.5. Anwenderziele/Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an alle Allergologen sowie weitere Ärzte sowie andere im Medizinbereich tätige Personen, die mit der Diagnostik bei und Beratung von Patienten jeder Altersstufe mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel befasst sind.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die vorliegende Leitlinie (LL) zur Abklärung bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) als federführende Fachgesellschaft angefertigt und finanziert und ersetzt die 2015 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 2019 hin wurde Prof. Dr. Knut Brockow beauftragt, die Koordination der Leitlinienüberarbeitung zu übernehmen. Neben Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) sind Vertreter der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA), der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG), der Deutschen Pneumonologischen Gesellschaft (DPG), der Österreichischen Gesellschaft für

Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), und dem Dokumentationszentrum für schwere Hautreaktionen eingebunden. Die Schweizer Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) hatte aufgrund Benachteiligung nicht-deutschsprachiger Schweizer kein Interesse an einer Beteiligung. Der Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) ist der Zusammenschluss der niedergelassenen Hautärztinnen und Hautärzte zur Vertretung der wirtschaftlichen und sozialpolitischen Interessen; auf seine Beteiligung bei dieser wissenschaftlichen und methodenspezifischen Leitlinie ohne nennenswerte Bedeutung für wirtschaftliche und sozialpolitische Aspekte wurde nach gründlicher Überlegung verzichtet. Die der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie hatte zunächst Interesse an der Leitlinie, die Beteiligung wurde aber wurde aber auf Grund der Kurzfristigkeit der Konsensuskonferenz zurückgenommen. 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

Knut Brockow, München	DGAKI	knut.brockow@tum.de
Stefan Wöhrl	ÖGAI, ÖGDV	woehrl@faz.at
Andreas Bircher	Berater mit Stimmrecht	andreas.bircher@unibas.ch
Randolph Brehler, Münster	ÄDA	r.brehler@uni-muenster.de
Heinrich Dickel, Bochum	DKG	dickel@derma.de
Wolfgang Pfützner, Marburg	DDG	wpfoetzn@med.uni-marburg.de
Zwei Maja Mockenhaupt, Freiburg	Dokumentationszentrum für schwere Hautreaktionen	dzh@uniklinik-freiburg.de
Johannes Ring, München	DAAU	johannes.ring@tum.de
Bernhardt Sachs, Bonn;	Berater mit Stimmrecht	Bernhardt.Sachs@bfarm.de
Bettina Wedi, Hannover	DGAKI	Wedi.Bettina@mh-hannover.de
Margitta Worm, Berlin	DGAKI	margitta.worm@charite.de
Hans F. Merk, Aachen	ÄDA	Hans.Merk@post.rwth-aachen.de
Torsten Zuberbier, Berlin	DDG	Torsten.Zuberbier@charite.de
Thilo Jakob	DGAKI	Thilo.Jakob@derma.med.uni-giessen.de
Hagen Ott	GPA	Hagen.Ott@post.rwth-aachen.de
Lars Lange	GPA	Lars.lange@marien-hospital-bonn.de

Axel Trautmann	DGAKI	Trautmann_A@klinik.uni-wuerzburg.de
Gerda Wurpts	DGAKI	gwurpts@ukaachen.de
Franziska Rueff	DGAKI	Franziska.Rueff@lrz.uni-muenchen.de
Timo Buhl	DDG	timo.buhl@med.uni-goettingen.de
Norbert Mülleneisen	DPG	muelleneisen@t-online.de
Thomas Fuchs	ÄDA	fuchsth@med.uni-goettingen.de
Burkhard Kreft	DGAKI	burkhard.kreft@uk-halle.de
Regina Treudler	DDG	regina.treudler@uniklinik-leipzig.de
Julia Klein	DGAKI Junior	pickert@med.uni-marburg.de
Helmut Sitter	AWMF	sitter@med.uni-marburg.de
Monika Raulf	DGAKI COI-Überprüfung	raulf@ipa-dguv.de

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 2015 orientiert, entsprachen auch die jeweiligen Schlüsselfragen denen der Vorgängerversion. Die Beantwortung derselben erfolgte unter Zuhilfenahme neuerer Literatur (seit 2015, sowie früher) sofern vorhanden.

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 Juli 2019 rechtzeitig vor dem Ablauf des Gültigkeitsdatums der Vorversion ein Leitlinien-Upgrade auf S2k-Niveau und beauftragte Prof. Dr. Knut Brockow mit der Koordination. Die beteiligten Fachgesellschaften und Verbände wurden Oktober 2021 angeschrieben und haben schriftlich Mandatsträger*innen mit der Leitlinienentwicklung benannt.

Die erarbeiteten Empfehlungen beruhen auf Literaturrecherchen unter Bewertung von klinischen Studien, Fallserien, Einzelfallbeschreibungen, experimentellen Untersuchungen, auf Erfahrungen der Teilnehmer, sowie auf theoretischen Überlegungen.

Knut Brockow hat durch Aktualisierung und Überarbeitung der bestehenden Leitlinie zunächst im Oktober 2021 eine Vorversion erstellt. Diese wurde mit Axel Trautmann, Regina Treudler, Wolfgang Pfützner, Gerda Wurpts, Stefan Wöhl und Bettina Wedi bereits ausgetauscht und in einer Kerngruppe von Experten abgestimmt. Diese „Zwischenversion“ wurde an alle Mandatsträger*innen > zwei Wochen vor der Konsensuskonferenz verteilt. Zusammen mit Experten anderer Fachgesellschaften und Institutionen, die maßgeblich an der allergologischen Versorgung von Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel beteiligt sind, wurden Empfehlungen erarbeitet, die auf Literaturrecherchen, Bewertung von Erfahrungen der Teilnehmer sowie auf theoretischen Überlegungen beruhen. In den zwei Konsensuskonferenzen am 05.11.2021 und 28.09.2022 wurde jede Empfehlung im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation diskutiert und abgestimmt, um offene Entscheidungsprobleme zu lösen und eine abschließende Bewertung der Empfehlungen abzugeben. Dieses geschah mit einem nominalen Gruppenprozess unter neutraler Moderation (Herr PD Dr. Sitter) mittels offener Abstimmung per Online-Handzeichen.

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

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 %.

3.7.2. Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt in der Darstellung des (methodenspezifischen) Nutzens der Möglichkeiten der Allergiediagnostik bei Arzneimittel-Überempfindlichkeit. 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 zwischen Dezember 2022 und Juni 2023 verabschiedet.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1. Finanzierung der Leitlinie

Die Konsensuskonferenzen fanden Online statt, anfallende Kosten, z.B. für die Moderation durch den externen neutralen Moderator PD Dr.Sitter wurden von der DGAKI 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

Entsprechend dem AWMF-Regelwerk wurden rechtzeitig über das AWMF-Online-Tool (<https://www.interessenerklaerung.de>) die Interessenkonflikte aller Delegierten eingeholt (s. Punkt 5.2). Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über das Online-Portal / AWMF-Formular anhand des eingestellten AWMF-Formulars zur Erfassung von Interessen erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch Prof. Dr. Monika Raulf, Interessenkonfliktbeauftragte der DGAKI, nach den Vorgaben der AWMF. Eine Evaluation der Interessen von Prof. Dr. Monika Raulf hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch Bettina Wedi, Leitlinienbeauftragte der DGAKI, nach den Vorgaben der AWMF. Eine tabellarische Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen findet sich im Anhang.

Folgende Kriterien wurden zur Bewertung herangezogen:

- **Kein:** Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie à Konsequenz: keine Einschränkungen
- **Gering:** Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) ≤ 5.000 €/Jahr absolut, Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie à Konsequenz: kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel, Stimmenthaltung bei entsprechender Thematik
- **Moderat:** Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 5.000 €/Jahr absolut, Aktienbesitz ≤ 5.000 € von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie à Konsequenz: Enthaltung bei betreffenden Abstimmungen (entfällt bei S1-Leitlinien), kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel

Hoch: Aktienbesitz > 5.000 €; Patentbesitz; persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 50.000 €/Jahr von einer Firma mit Themenbezug zur Leitlinie à Konsequenz: Ausschluss von Beratungen

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, zunächst Erfassung von Vorschlägen und Diskussion, dann Abstimmung) unter Moderation von Herrn PD Dr.Sitter festgelegt. Bei geringen oder moderaten Interessenkonflikten erfolgte kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel und die Stimmenthaltung bei entsprechender Thematik.

Es gab über alle Konsensuskonferenzen hinweg gesehen maximal 24 Stimmberechtigte und minimal 16 Stimmberechtigte.

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 wurde sie bereits in der ALLERGOLOGIE auf Deutsch bzw. ALLERGOLOGIEselect auf Englisch publiziert (DOI 10.5414/ALX02422E, DOI 10.5414/ALX02422) und soll durch diverse Nachdrucke in anderen Fachzeitschriften weiter verbreitet werden. Auf Kongressen, Tagungen und Fortbildungen sollen Auszüge aus der Leitlinie wiedergegeben werden.

6.2. Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinien

Keine

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

Keine

6.4. Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Keine

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die letzte (inhaltliche) Überarbeitung fand am 01.07.2023 statt. Die Leitlinie ist gültig bis 01.07.2028.

7.2. Aktualisierungsverfahren

Eine Überprüfung und Aktualisierung ist durch den Koordinator, Prof. Dr. med. Knut Brockow, voraussichtlich ab dem 01.07.2026 geplant. Kommentare können an den Koordinator*innen gerichtet werden (knut.brockow@tum.de).

8. Nutzungsrechte

Ein Vertrag zur Einräumung von Nutzungsrechten wurde von AWMF, DGAKI und den federführenden Autor unterschrieben.

Versionsnummer: 3.1

Erstveröffentlichung: 09/2007

Überarbeitung von: 07/2022

Nächste Überprüfung geplant: 06/2028

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