

Indikationen und Studienlage zur spezifischen Immuntherapie im Kindes- und Jugendalter

„Die subkutane Immuntherapie greift somit in die grundlegenden immunologischen Mechanismen allergischer (atopischer) Krankheitsbilder ein. Sie ist daher kausal orientiert und besitzt einen besonderen Stellenwert bei der Therapie allergischer Erkrankungen.“ [1] Wie in der zitierten Leitlinie der deutschen, österreichischen und schweizerischen Fachgesellschaften formuliert, stellt die vor 100 Jahren erstmalig subkutan applizierte spezifische Immuntherapie (SIT) noch immer einen festen Bestandteil allergologischer Behandlungsmöglichkeiten dar [2]. Sie wird bei pädiatrischen Patienten mit Allergien gegen Inhalationsallergene oder Insekten gift in der täglichen Praxis eingesetzt. Schwere Nebenwirkungen treten unter korrekt durchgeführter und adäquat überwachter subkutaner Immuntherapie (SCIT) nur sehr selten auf [3].

Als weitere Therapieoption wurden im vergangenen Jahrzehnt standardisierte Allergenextrakte zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen mit Allergischer Rhinitis (AR) extensiv wissenschaftlich evaluiert und kürzlich zur Behandlung auch in dieser Altersgruppe zugelassen. Zusätzlich wurden in aktuellen klinischen Studien neue Varianten der SIT zur Behandlung besonders häufig im Kindesalter auftretender Erkrankungen untersucht, wie z. B. die SCIT zur Behandlung des atopischen Ekzems [4, 5] oder

die spezifische orale Toleranzinduktion bei Nahrungsmittelallergie [6, 7].

Während die SIT bei Patienten mit atopischem Ekzem und bei Insektengiftallergie in gesonderten Beiträgen dargestellt werden (s. Neis M et al.; Werfel T et al.), soll diese Kurzübersicht den aktuellen Kenntnisstand zur subkutanen und sublingualen SIT bei Inhalationsallergien im Kindesalter zusammenfassen.

Subkutane spezifische Immuntherapie

In der aktuellen „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KIGGS) wurde eine Prävalenz der allergischen Rhinitis (AR) in der Gruppe der 6- bis 7-Jährigen von ca. 7%, in der Gruppe der 13- bis 14-Jährigen von nahezu 17% ermittelt. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass bis zu 50% der pädiatrischen Patienten mit AR auch ein Asthma bronchiale (AB) aufweisen oder dieses im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln. Bis zu 5% dieser von einer AR und/oder einem AB betroffenen Kinder erhalten nach aktuellen Schätzungen eine SIT (ca. 75% SCIT, 25% SLIT; [8]).

Indikationen und Wirksamkeit

Im Kindesalter ist die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) gemäß aktueller S3-Leitlinie unter folgenden Voraussetzungen indiziert [1]:

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung mittels Haut-Prick-Testung oder In-vitro-Diagnostik,

- eindeutiger Zusammenhang der nachgewiesenen Sensibilisierung mit klinischer Symptomatik und/oder einer entsprechenden Provokationstestung,
- Verfügbarkeit standardisierter bzw. qualitativ hochwertiger Allergenextrakte,
- Unmöglichkeit einer adäquaten Allergenkarrenz,
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SCIT für die jeweilige Indikation.

Der als entscheidende Grundvoraussetzung geforderte Nachweis der klinischen Wirksamkeit (engl.: „efficacy“) einer SCIT sollte in placebokontrollierten, randomisierten Studien in ausreichend großen Patientenpopulationen durch die Reduktion standardisierter Symptomscores und einen verminderten Medikamentenverbrauch dokumentiert werden [9]. Allerdings erweisen sich Aussagekraft und Vergleichbarkeit der bisher publizierten Untersuchungen dadurch limitiert, dass zumeist nicht randomisierte Patientenpopulationen in teils offenen Studien mit unterschiedlichen Allergenextrakten gemäß differenter Protokolle therapiert wurden. Ausschließlich pädiatrische Untersuchungen mit hohem wissenschaftlichem Standard liegen zudem nur in geringer Zahl vor. So identifizierten Röder et al. in einem systematischen Review nur insgesamt 6 Studien zur SCIT bei Kindern und Jugendlichen, von denen lediglich eine ein randomisiertes, kontrolliertes Studiendesign aufwies [10]. Die Autoren folgerten hieraus zu Recht, dass eine ab-

schließende, evidenzbasierte Beurteilung der Effektivität einer SCIT im Kindesalter weiterhin nicht möglich ist [11].

Dennoch zeigte sich in einer im Jahr 2007 aktualisierten Metaanalyse der Cochrane Collaboration ein klinischer Effekt der SCIT bei der Behandlung adulter und adoleszenter Patienten. Es wurden 5 Studien analysiert, die neben Erwachsenen auch jugendliche Patienten mit saisonaler AR einschlossen. Hierbei ließ sich eine signifikante Reduktion sowohl des Medikamentenverbrauches als auch des Symptomscores innerhalb der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe nachweisen [12].

Außerdem unterstreichen einzelne, seit 2007 publizierte, randomisierte und placebokontrollierte Studien den klinischen Nutzen der SCIT bei respiratorischen Allergien im Kindesalter. So konnten Kuna et al. [13] in einer aktuellen Untersuchung zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit *Alternaria-alternata*-assoziierten, saisonaler AR und/oder AB von einer SCIT profitierten. Der kombinierte Symptom-/Medikationsscore zeigte sich in der Verumgruppe (n=25) im Vergleich zur Placebogruppe (n=19) nach 2- bzw. 3-jähriger Behandlung um 39 bzw. 64% reduziert. Zusätzlich war 1 Jahr nach Therapieende in der behandelten Population, nicht aber in der Placebogruppe eine signifikante Reduktion des Symptomscores nach nasaler Allergenprovokation nachweisbar. Ferner konnten Zielen et al. [14] in einer kürzlich publizierten, kontrollierten Studie zeigen, dass die SCIT mit einem Hausstaubmilbenallergoid bei asthmatischen Kindern mit Hausstaubmilbenallergie nach 2-jähriger Behandlung zu einer klinisch relevanten Symptomreduktion führte. Diese spiegelte sich in einer im Vergleich zur Placebogruppe signifikanten Verbesserung der Asthmakontrolle und einer konsekutiven Reduktion des Bedarfs an inhalativen Glukokortikoiden wider.

➤ Das Risiko eines „allergischen Etagenwechsels“ lässt sich durch SCIT verringern

Zusätzlich deuten die 10-Jahres-Daten der Preventive Allergen Treatment (PAT)-Studie darauf hin, dass sich das Risiko eines „allergischen Etagenwechsels“, d. h.

die Manifestation eines AB bei Patienten mit AR, durch eine SCIT langfristig verringern lässt. Von 117 initial nichtasthmatischen Kindern entwickelten in dieser Untersuchung diejenigen seltener ein AB während des Beobachtungszeitraumes von 7 Jahren, die zuvor einer 3-jährigen SCIT mit Birken- oder Gräserpollenextrakt unterzogen worden waren [Odds Ratio für „kein Asthma“ 2,5 (95%-Konfidenzintervall 1,1–5,9); [15]]. Allerdings ist die Aussagekraft der PAT-Studie aus heutiger Sicht insbesondere durch das Fehlen einer Placebokontrollgruppe limitiert, sodass weitere Untersuchungen erforderlich sind, bevor die SCIT als gesichertes Instrument zur Prävention eines AB bei Kindern mit pollenassoziierter AR gelten kann.

Kontraindikationen und Sicherheit

Als pädiatrisch relevante Kontraindikationen zur SCIT müssen ein unkontrolliertes Asthma bronchiale bzw. ein persistierendes Asthma bronchiale mit einer FEV₁ <70% des Sollwertes, schwere Autoimmunerkrankungen oder Immundefekte, maligne Neoplasien mit aktuellem Krankheitswert sowie eine mangelnde Compliance berücksichtigt werden [1]. Weitere Kontraindikationen wie die lokale oder systemische Behandlung mit β -Blockern oder kardiovaskuläre Erkrankungen mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko bei Adrenalingabe sind in der pädiatrischen Population hingegen nur selten relevant.

➤ Eine durch erfahrene Ärzte applizierte SCIT mit Allergenextrakten gilt als sichere Therapieform

Unter Beachtung dieser Kontraindikationen kann eine durch erfahrene Ärzte applizierte SCIT mit Allergenextrakten als sichere Therapieform gelten. Dies ließ sich in einer aktuellen, retrospektiven Befragung niedergelassener Allergologen (n=402) zur Häufigkeit systemischer Reaktionen (SR) nach SCIT erneut bestätigen. Während des 1-jährigen Behandlungszeitraumes wurden insgesamt 10 SR pro 10.000 Patientenvorstellungen („injection visits“) registriert. Während die überwiegende Mehrzahl dieser SR als

mild oder moderat eingestuft wurden (6,7 bzw. 2,7/10.000 „injection visits“), traten schwerwiegende SR nur in 0,4 von 10.000 Patientenvorstellungen auf.

Letale SR wurden in dieser Studie und einer korrespondierenden, ebenfalls 12-monatigen Voruntersuchung nicht erfasst [16]. Tödliche Reaktionen nach SCIT wurden jedoch während eines längeren Beobachtungszeitraumes mit einer Inzidenz von ca. 1:2,5 Mio. Injektionen registriert. Als Risikofaktoren für letale SR wurden ein unkontrolliertes Asthma bronchiale, vorherige stationäre und/oder intensivmedizinische Behandlungen eines Asthma bronchiale sowie die Durchführung der SCIT ohne ärztliche Überwachung und eine inadäquate Notfalltherapie (verspätete/unterlassene Adrenalingabe, verspätete/missglückte Intubation) identifiziert [17].

Sublinguale spezifische Immuntherapie

Kaum eine Therapieoption in der Behandlung respiratorischer Allergien bei Kindern und Jugendlichen ist in den vergangenen Jahren so intensiv diskutiert worden wie die sublinguale spezifische Immuntherapie (SLIT). Als „minimal-invasive“ und damit weniger schmerzhaft Applikationsform erscheint sie insbesondere im Kindesalter als vielversprechende Alternative zur SCIT, zumal sich ihre Wirksamkeit in einer ersten Metaanalyse im Jahr 2002 sowohl in Bezug auf den Symptomscore als auch auf den Medikamentenverbrauch abzeichnete [“standardized mean difference“ (SMD) –0,42 bzw. –0,43]. In einer Subgruppenanalyse, die ausschließlich pädiatrische Studien auswertete, ließ sich jedoch zu diesem Zeitpunkt kein positiver Effekt der SLIT bei Kindern mit AR nachweisen [18].

Indikationen und Wirksamkeit

Vor diesem Hintergrund und aufgrund fehlender pädiatrischer Langzeitstudien ist die Indikation zur SLIT bei saisonaler AR im Kindesalter in der aktuellen S3-Leitlinie sehr zurückhaltend formuliert worden. Neben dem auch bei der SCIT geforderten Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung mittels Haut-Prick-

Testung oder In-vitro-Diagnostik und einem eindeutigen Zusammenhang der nachgewiesenen Sensibilisierung mit klinischer Symptomatik und/oder einer entsprechenden Provokationstestung sind folgende Aspekte zu beachten [1]:

- Anwendung der SLIT bei Kindern und Jugendlichen nur mit Präparaten bei nachgewiesener Wirksamkeit,
- Alter der Patienten mit Gräserpollenallergie ≥ 5 Jahre,
- Anwendung der SLIT bei Kindern und Jugendlichen nur, wenn eine SCIT nicht infrage kommt.

Unter welchen Bedingungen das letztgenannte Kriterium im klinischen Alltag erfüllt ist, wird nicht altersspezifisch differenziert. Allgemein werden als mögliche Gründe einer eingeschränkten Durchführbarkeit der SCIT „phobische Ängste des Patienten vor Spritzen, die generelle Ablehnung der subkutanen Injektion, die Befürchtung (seltener) systemischer anaphylaktischer Reaktionen oder keine Zeit für die wiederholten Injektionstermine“ angeführt.

Mittlerweile liegen zur SLIT bei Kindern und Jugendlichen insbesondere nach Einführung von Allergentabletten (AT) und der generellen Erhöhung der Allergendosen in den Lösungen umfangreiche Untersuchungen mit hohem wissenschaftlichem Standard vor. Entsprechend identifizierten Radulovic et al. [19] in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse 15 doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studien, die eine Wirksamkeit der SLIT bei pädiatrischen Patienten mit AR demonstrierten [SMD $-0,52$ (95%-Konfidenzintervall $-0,94$; $-0,1$)]. Als hoch standardisierte, umfangreiche und damit besonders bedeutsame Untersuchungen wurden in dieser Metaanalyse 2 Einzelstudien zur sublingualen Applikation von Allergentabletten (AT) hervorgehoben.

Wahn et al. [20] analysierten den therapeutischen Effekt einer 5 Gräserpollenallergene enthaltenden AT zur sublingualen Anwendung bei 278 Kindern (5–17 Lebensjahre) mit Gräserpollen-assoziiierter AR. Die Behandlung wurde zunächst 4 Monate präseasonal, dann während der gesamten Pollensaison täglich durchgeführt. Zum Zeitpunkt der letzten Studien-

Hautarzt 2011 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00105-011-2163-4
© Springer-Verlag 2011

H. Ott · A. Bufer · H.F. Merk

Indikationen und Studienlage zur spezifischen Immuntherapie im Kindes- und Jugendalter

Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis (AR) stellt mit einer Prävalenz von 7–17% im Kindes- und Jugendalter eine sehr häufige Erkrankung dar, die zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann. Seit 100 Jahren wird zu ihrer kausalen Behandlung die subkutane Immuntherapie (SCIT) eingesetzt. Nach sorgfältiger Indikationsstellung kann durch die SCIT eine klinisch relevante Reduktion saisonaler Beschwerden sowie des Medikamentenverbrauchs erreicht werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen einer SCIT werden bei adäquater Durchführung und Überwachung nur sehr selten beobachtet. Als weniger schmerzhaftes Alternative

zur SCIT kann die sublinguale Immuntherapie (SLIT) auch im Kindesalter eingesetzt werden, wenn eine SCIT nicht möglich ist und klinisch-wissenschaftliche Effektivitätsdaten für das jeweilige Präparat vorliegen. Lokalreaktionen treten unter SLIT häufig auf, schwere systemische und lebensbedrohliche Nebenwirkungen wurden bisher nach adäquat durchgeführter SLIT nicht beobachtet.

Schlüsselwörter

Spezifische Immuntherapie · Sublinguale Immuntherapie · Subkutane Immuntherapie · Kindesalter · Allergische Rhinitis

Indications and evidence base for specific immunotherapy in childhood

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a common disease affecting 7–17% of children and adolescents who may suffer from a significantly impaired quality of life. For 100 years subcutaneous immunotherapy (SCIT) has been used to treat AR. If patients are chosen carefully, a clinically relevant reduction of seasonal symptoms and medication use can be achieved by SCIT. Serious adverse events are rarely encountered during adequately performed and monitored SCIT. Sublingual immunotherapy (SLIT) may be used as a less painful therapeutic alternative in children if the administration of SCIT is impossible. Recent controlled trials have

shown that SLIT performed over one pollen season also ameliorates seasonal symptoms and reduces the need for concomitant medication. Local reactions are frequently encountered during SLIT whereas systemic and life-threatening adverse events under correctly performed SLIT have not been reported so far.

Keywords

Specific immunotherapy · Sublingual immunotherapy · Subcutaneous immunotherapy · Childhood · Allergic rhinitis

visite 2 bis 4 Wochen nach Therapieende zeigte sich in der Intention-to-treat-Analyse eine mittlere Reduktion des verwendeten Symptomscores um 28% und des Bedarfsmedikationsscores um 24% innerhalb der Verumgruppe (n=131) im Vergleich zur Placebogruppe (n=135).

Bufe et al. [21] schlossen 253 europäische Kinder (5–16 Lebensjahre) mit Gräserpollen-assoziiierter AR mit oder ohne AB in eine prospektive Untersuchung zur Wirksamkeit von sublingualen Lieschgras-AT ein. Die Studienmedikation wurde im Mittel 4 Monate präsaisional begonnen und von insgesamt 234 Patienten während der gesamten Pollensaison über eine mittlere Zeit von 202 Tagen (Placebogruppe, n=120) bzw. 200 Tagen (Verumgruppe, n=114) eingenommen. Hierdurch ließ sich bei den aktiv therapierten Kindern über die gesamte Pollensaison eine Reduktion des Symptomscores um 24% und des Medikationsscores um 34% im Vergleich zur Placebogruppe erreichen.

Blaiss et al. [22] untersuchten dasselbe AT-Präparat in einer großen Population nordamerikanischer Kinder mit AR (n=307 in der Intention-to-treat-Analyse) und konnten bei vergleichbarem Studiendesign ebenfalls eine Verbesserung des Symptomscores und eines Lebensqualitätsscores demonstrieren (25 bzw. 18% im Vergleich zur Placebogruppe).

Ob sich mit einer SLIT auch das Auftreten eines AB bei Kindern mit AR und Gräserpollenallergie verhindern lässt, ist nicht bekannt. Daher wurde kürzlich eine multizentrische Studie initiiert, die nach 3-jähriger SLIT mit oben genannten Lieschgras-AT und einem anschließenden Beobachtungszeitraum von 2 Jahren untersuchen soll, ob die behandelten Patienten signifikant seltener ein AB entwickeln als die Patienten der Placebogruppe. Bisher wurden 800 Kinder (5–12 Lebensjahre) randomisiert. Mit konkreten Studienergebnissen ist aufgrund des vorgesehenen Studienabschlusses (2015) erst in einigen Jahren zu rechnen [23].

Kontraindikationen und Sicherheit

Neben den bereits erwähnten, allgemeinen Gegenanzeigen einer SIT sollten als zusätzliche SLIT-Kontraindikation unabhängig vom Patientenalter „Entzün-

dungen in der Mundhöhle mit schweren Symptomen“ berücksichtigt werden [1].

➤ In der täglichen Praxis hat sich die SLIT als sichere Therapieform erwiesen

Die Sicherheit der SLIT bei ausschließlich pädiatrischen Patienten mit AR ist bisher nicht durch systematische Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen dokumentiert worden. Dennoch hat sich die SLIT in der täglichen Praxis und in den bereits zitierten pädiatrischen Studien als sichere Therapieform erwiesen, was in einer aktuellen, systematischen Übersicht randomisierter und placebokontrollierter Studien zur SLIT im Kindes- und Erwachsenenalter bestätigt wird. Nicht schwerwiegende Lokalreaktionen wurden als häufigste Nebenwirkungen beschrieben. So wurde in 21 klinischen Studien von 1126 Patienten insgesamt 1798-mal ein bukkaler Pruritus angegeben (1,6 Episoden pro Patient). Wangen- und Lippenschwellungen oder pharyngeale Dysästhesien wurden hingegen seltener beobachtet (0,22 bzw. 0,3 Episoden pro Patient). Als häufigste systemische Nebenwirkung traten eine Konjunktivitis und eine Rhinitis auf (2,95 bzw. 1,45 Episoden pro Patient), während Husten oder gastrointestinale Symptome seltener beobachtet wurden (0,93 bzw. 0,14 Episoden pro Patient). Anaphylaktische Reaktionen wurden in den ausgewerteten Studien nicht berichtet [19]. Die geschilderten Lokalreaktionen und milden systemischen Nebenwirkungen treten in der Regel innerhalb von Minuten bis zu wenige Stunden nach Applikation der SLIT auf und zeigen im Verlauf von 1 bis 2 Wochen nach Therapiebeginn sehr häufig eine Spontanregredienz [24]. Als besonderer Risikofaktor systemischer Reaktionen erwiesen sich vorherige systemische/asthmatische Reaktionen im Rahmen einer SCIT. Daher ist die Indikation zur Durchführung einer SLIT in der Gruppe asthmatischer Patienten, die zuvor systemisch auf eine SCIT reagiert haben, auch im Kindesalter kritisch zu bewerten [25]. Schwere Anaphylaxien unter SLIT wurden bisher nur extrem selten und ausschließlich nach SLIT-Gaben beobachtet, die nicht leitlinienkonform erfolgten (z. B. SLIT mit Latexextrakt, Über-

dosierung; [19]). In jedem Fall sollte sich der behandelnde Arzt zu Beginn der Behandlung mit SLIT-Präparaten selber von der Verträglichkeit des Präparates beim Patienten überzeugen.

Fazit für die Praxis

- Die SCIT mit zuvor wissenschaftlich evaluierten, standardisierten Allergenextrakten stellt eine effektive Therapieoption bei Kindern und Jugendlichen mit allergischer Rhinitis dar.
- Nach sorgfältiger Indikationsstellung können mit ihrer Hilfe saisonale Symptome verringert, der Medikamentenverbrauch reduziert und die Lebensqualität betroffener Patienten verbessert werden.
- Möglicherweise lässt sich durch eine frühzeitige SCIT die Entwicklung eines Asthma bronchiale verhindern.
- In der Hand des erfahrenen Arztes werden schwerwiegende systemische Nebenwirkungen unter SCIT nur sehr selten beobachtet.
- Als weniger schmerzhaft und nach aktuellem Kenntnisstand mit weniger systemischen Nebenwirkungen assoziierte Alternative zur SCIT kann die SLIT im Kindesalter eingesetzt werden, wenn eine SCIT nicht möglich ist.
- In randomisierten, kontrollierten Untersuchungen großer pädiatrischer Patientenkollektive ließ sich belegen, dass die präsaisional eingeleitete und über eine Pollensaison fortgesetzte SLIT mit Gräserpollenextrakt ebenfalls zu einer Reduktion saisonaler Symptome sowie des Medikamentenverbrauches führt.
- Lokalreaktionen und leichte systemische Reaktionen treten unter SLIT häufig auf, während schwere Anaphylaxien oder gar Todesfälle nach leitliniengerecht durchgeführter SLIT bisher nicht beobachtet wurden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. H. Ott

Abt. Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift
Liliencronstr. 130, 22149 Hamburg
h.ott@kjh-wilhelmstift.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al (2009) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 18:508–537
2. Noon L (1911) Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 177(4580):1572–1573
3. Cox L, Nelson H, Lockey R et al (2011) Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 127(1 Suppl):S1–S55
4. Novak N, Thaci D, Hoffmann M et al (2011) Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract – a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 155(3):252–256
5. Werfel T, Breuer K, Rueff F et al (2006) Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 61(2):202–205
6. Kaneko H, Teramoto T, Kondo M et al (2010) Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20(6):538–539
7. Garcia RR, Urra JM, Feo-Brito F et al (2011) Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* [Epub ahead of print]
8. Bufe A (2011) Spezifische Immuntherapie im Wandel. *Pädiatrische Allergol* 14:5–11
9. Bousquet J, Schunemann HJ, Bousquet PJ et al (2011) How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2) LEN statement. *Allergy* 66(6):765–774
10. Sanders S (1966) The treatment of seasonal hay fever and asthma in children. A controlled trial of pre-seasonal depot pollen therapy. *Practitioner* 196(176):811–815
11. Roder E, Berger MY, Groot H de, Wijk RG van (2008) Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 19(3):197–207
12. Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al (2007) Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD001936
13. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M (2011) Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 127(2):502–508
14. Zielen S, Kardos P, Madonini E (2010) Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 126(5):942–949
15. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62(8):943–948
16. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM (2010) Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 104(6):530–535
17. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM (2004) Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 113(6):1129–1136
18. Wilson DR, Lima MT, Durham SR (2005) Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60(1):4–12
19. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S (2011) Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 66(6):740–752
20. Wahn U, Tabar A, Kuna P et al (2009) Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 123(1):160–166
21. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E et al (2009) Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 123(1):167–173
22. Blaiss M, Maloney J, Nolte H et al (2011) Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):64–71
23. Valovirta E (2011) Effect of AIT in children including potential to prevent the development of asthma. *Allergy* 66(Suppl 95):53–54
24. Calderon MA, Casale TB, Togias A et al (2011) Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):30–38
25. Bufe A, Roberts G (2011) Specific immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* [Epub ahead of print]