

Preventiv effekt av specifik immunterapi till barn med allergisk rinit utan förekomst av astma

Tillstånd

Allergisk rinit är en inflammation i näsans slemhinnor, som orsakas av allergener som pollen, kvalster eller pälsdjur. Vanliga symtom inkluderar nysningar, rinnande eller täppt näsa, och kliande ögon. Reaktionen utlöses när immunsystemet felaktigt identifierar ett ofarligt ämne som ett hot. Tillståndet är ofta kroniskt och kan påverka livskvaliteten. Behandling kan innefatta till exempel antihistamintabletter, nasala steroider eller allergenspecifik immunterapi. Barn med allergisk rinit löper ökad risk att utveckla allergisk astma på sikt.

Åtgärd

Allergen immunterapi är en behandling för allergisk rinit där allergenet ges för att desensibilisera immunsystemet. Behandlingen kan till exempel ges som injektioner eller tabletter under flera år. Målet är att minska allergiska reaktioner genom att träna kroppen att tolerera allergenet. Immunterapi är effektiv mot pollen-, pälsdjurs- och kvalsterallergier. Effekten kan vara långvarig även efter avslutad behandling. Allergen immunterapi mot luftburen allergi kan möjligen förebygga utveckling av allergisk astma.

Slutsatser

Hos barn med allergisk rinit utan förekomst av astma ger immunterapi:

- En **måttlig minskning av risk för att utveckla astma**, riskkvot 0,57 (95 % KI 0,43 till 0,78), jämfört med placebo eller ingen behandling (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).

Kommentar: Med måttlig minskning av risk avses minst 20 procents relativ riskminskning. Det sammanvägda effektestimatet indikerar en relativ riskminskning på 43 procent, men det finns en osäkerhet i form av ett 95-procentigt konfidensintervall som sträcker sig från 22 procent till 57 procent riskminskning.

- En **liten minskning av symtom från allergisk rinokonjunktivit**, cirka 9 skalsteg (95 % KI 6 till 13) på en skala från 0–100, jämfört med placebo eller ingen behandling (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).

- En **minskning av antalet deltagare som har astmasymtom**, riskkvot 0,76 (95 % KI 0,61 till 0,95), jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).
- En **minskning av användning av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit**, SMD för medication score - 0,20 (95 % KI -0,39 till - 0,01), jämfört med placebo (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○).
- Det går inte att bedöma effekten på **antal deltagare som använder nasala steroider** (mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○).
- En **minskning av antalet deltagare som använder läkemedel mot astma**, riskkvot 0,67 (95 % KI 0,48 till 0,92), jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).
- En **ökning av risken för biverkningar** (punktestimat saknas pga. SWiM-analys), jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).

Innehållsförteckning

Preventiv effekt av specifik immunterapi till barn med allergisk rinit utan förekomst av astma.....	1
Tillstånd.....	1
Åtgärd	1
Slutsatser	1
Innehållsförteckning	3
Litteratursökning och urval av studier	4
Studier som ingår i granskningen	5
Risk för bias-bedömning	6
Metod för metaanalys	9
Summering av sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet	10
Projektgrupp	19
Översikt av inkluderade studier	20
Fråga enligt PICOS-formatet	30
Flödesschema	30
Risk för bias tabeller	30
Exkluderade studier	33
Bilagor	46
Referenser	47

Litteratursökning och urval av studier

En sökning efter systematiska översikter gjordes i oktober år 2024 och identifierade 811 publikationer, för sökdokumentation se Bilaga 1. Ingen av dessa publikationer motsvarade uppsatt PICO fullständigt (se avsnitt [Fråga enligt PICOS-formatet](#)), men översikten av Farraia och medarbetare från år 2022 [1] hade samma frågeställning kring effekt av immunterapi på astmautveckling, dock med en bredare population; både barn och vuxna och individer med och utan astma. Översikten av Farraia och medarbetare valdes som golv (sökning utfördes 30 december år 2021) och dessa inkluderade samt refererade studier screenades mot vårt uppsatta PICO.

Dessutom identifierades ytterligare tio systematiska översikter [2-11] som delvis har relevans för vårt PICO och två översiktsartiklar [12, 13] med syftet att belysa frågan kring effekten av immunterapi på astmautveckling. Även dessa översikter screenades med avseende på inkluderade och refererade studier mot vårt uppsatta PICO.

Från de totalt 13 översikterna identifierades 58 publikationer som potentiellt var relevanta för vårt PICO. Dessa bedömdes i fulltext, varvid nio publikationer [14-22] från sju studier bedömdes vara relevanta för vårt PICO. Två av dessa publikationer [16, 20] var uppföljningspublikationer till studien av Möller och medarbetare från 2002 [19].

Fem av dessa studier var randomiserade och kontrollerade studier [15, 18, 19, 21, 22] och två var icke-randomiserade och kontrollerade studier [14, 17]. De 49 exkluderade publikationerna finns under avsnittet "[Exkluderade studier](#)".

En kompletteringssökning efter primärstudier publicerade efter december år 2021 utfördes i januari år 2025 och identifierade 543 publikationer. Se Bilaga 1 för sökdokumentation. Av dessa 543 publikationer bedömdes 21 i fulltext och tre icke-randomiserade och kontrollerade studier inkluderades [23-25]. De 18 exkluderade publikationerna finns under avsnittet "[Exkluderade studier](#)".

Referenslistorna för studier som uppfyllde urvalskriterierna granskades. Inga relevanta studier hittades via denna sökmetsod som inte redan hade identifierats.

Totalt uppfyllde 12 publikationer uppsatta inklusions- och exklusionskriterier [14-25].

Studier som ingår i granskningen

Randomiserade studier

Av de fem randomiserade studierna [15, 18, 19, 21, 22] var fyra utförda i europeiska länder [15, 19, 21, 22], och den femte i Japan [18].

Studierna inkluderade från 16 till 812 deltagare som var mellan 4 och 17 år gamla och där cirka 30 procent av deltagarna var flickor. I två av studierna var deltagarna allergiska mot kvalster [15, 18], i två studier mot gräspollen [21, 22], och i den femte studien var de allergiska mot gräspollen och/eller björkpollen [19].

I tre av studierna hade inga av deltagarna astmasymtom vid studiestart [15, 21, 22], i en av studierna hade 3,5 procent av deltagarna astmasymtom [18], och i en studie hade 20 procent av deltagarna mycket lindriga astmasymtom (så lindriga att symtomen sannolikt inte hade upptäckts om deltagarna inte hade inkluderats i studien) [19].

I fyra av studierna [15, 18, 21, 22] jämfördes sublingual immunterapi (SLIT) mot placebo, och i den femte studien [19] jämfördes subkutan immunterapi (SCIT) mot ingen behandling.

Tre av de fem randomiserade studierna hade en behandlingslängd på tre år, och det var även dessa studier som undersökte immunterapins påverkan på astmautveckling [19, 21, 22]. I en av dessa studier avslutades uppföljningen i samband med behandlingen [21], i en studie avslutades uppföljningen två år efter behandlingen avslutades [22], och i den tredje studien avslutades uppföljningen sju år efter behandlingen avslutades [19]. Uppföljningsdata från studien av Valovirta och medarbetare från 2018 presenteras i samma publikation som resultat vid behandlingsavslut [22]. Data från uppföljning efter två respektive sju år från studien av Möller och medarbetare från 2002 [19] publicerades i två separata publikationer [16, 20].

Två av de fem randomiserade studierna hade en behandlingslängd på ett år och uppföljningen avslutades i samband med behandlingen [15, 18]. Dessa studier undersökte inte immunterapins påverkan på astmautveckling.

Icke-randomiserade studier

Av de tre icke-randomiserade studierna var två studier utförda i Tyskland [17, 24] och en i Frankrike [23].

De icke-randomiserade studierna inkluderade både barn och vuxna och individer både med och utan astma, men särredovisar resultat för de olika

subgrupperna. Det finns inte alltid exakt information om ingående subpopulationer i dessa studier, men de tyska studierna inkluderade cirka 1 100 [24] respektive cirka 30 000 barn [17] och den franska studien inkluderade cirka 70 000 barn. Barnen var 5–17 år gamla och drygt hälften av dem var flickor. Cirka 85 procent av deltagarna i de tyska studierna hade astma vid indexdatum och motsvarande siffra i den franska studien var cirka 30 procent.

Deltagarna i de tyska studierna var allergiska mot kvalster och de studierna jämförde subkutan immunterapi (SCIT) mot ingen behandling [17, 24]. Deltagarna i den franska studien var främst allergiska mot kvalster, gräspollen, björkpollen och/eller katt [23]. Den franska studien jämförde sublingual immunterapi (SLIT) i vätskeform mot ingen behandling.

I de tyska studierna var behandlingslängden minst 2 år och den totala tiden som deltagarna följdes var upp till 6 år [17, 24]. I den franska studien var behandlingslängden i genomsnitt cirka 4 år och tiden som deltagarna följdes var cirka 8 år [23].

Risk för bias-bedömning

Studiernas risk för bias bedömdes med hjälp av SBU:s mallar för randomiserade respektive icke-randomiserade studier (<https://www.sbu.se/sv/granskningsmallar/>). Nivån av risk för bias i studierna bedömdes på skalan låg, måttlig, hög och oacceptabelt hög. Låg risk för bias bedömdes motsvara en idealt planerad och utförd randomiserad studie. Måttlig risk för bias bedömdes föreligga i de fall där snedvridning inte kunde uteslutas men att det troligtvis inte hade skett i någon väsentlig utsträckning. Hög risk för bias bedömdes föreligga i de fall där det var troligt att resultat i någon utsträckning hade påverkats. Oacceptabelt hög risk för bias motsvarade till exempel en icke-randomiserad studie utan hantering av confounders. Studier som bedömdes ha en oacceptabelt hög risk för bias exkluderades från vidare analys.

Randomiserade studier

Av de fem randomiserade studierna bedömdes tre ha en övergripande måttlig risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått, se avsnittet "[Risk för bias tabeller](#)" [15, 18, 22]. I dessa studier kan deltagarna ha gissat sig till sin allokering på grund av förekomst eller avsaknad av lokala reaktioner (klåda, stickningar) i munhålan vid behandling. Om majoriteten av deltagarna utifrån detta har gissat sin allokering korrekt, kan detta ha snedvridit utfallen i studierna.

Övriga två randomiserade studier [19, 21] och de två uppföljningspublikationerna [16, 20] bedömdes ha en övergripande hög risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått på grund av att studierna var obblindade. Detta kan ha snedvridit utfallen i studierna.

Det är osäkert åt såväl vilket håll kännedom om allokering kan snedvrida resultatet, som i vilken utsträckning resultatet kan vara snedvridet. Förväntanseffekter kan potentiellt leda till att deltagarna skattar eventuella förbättringar i symtom etcetera högre, jämfört med om de inte hade känt till allokeringen (dvs. risk för bias på grund av hur utfallen har mätts). Å andra sidan kan kännedom om allokering leda till avvikelser från interventionen i kontrollarmen, där deltagare eventuellt strävar att erhålla interventionen utanför studien, vilket i så fall kan späda ut en eventuell skillnad mellan grupperna (dvs. risk för bias på grund av avvikelser från den avsedda interventionen).

Vidare har vårt primära utfallsmått astmautveckling bedömts i de randomiserade studierna av kliniker efter tydligt uppsatta kriterier. Graden av subjektivitet kopplat till detta utfallsmått är därför relativt låg, och därmed bedöms även eventuell snedvridning av resultatet vara relativt låg.

Dessutom är immunterapi en behandling som vanligtvis ges vid ett tillfälle under livet med avsikt att ha effekt under mycket lång tid. Risken för snedvridna resultat bedömer vi vara lägre jämfört med kontinuerlig symtomlindrande behandling, på grund av att förväntanseffekten på behandlingen troligen avtar efter avslutad behandling.

En blindning av en sådan behandling snedvrider troligen resultatet i mindre utsträckning än en kontinuerlig symtomlindrande behandling, även för utfallsmått som har en högre grad av subjektivitet än utfallsmåttet astmautveckling, eftersom förväntanseffekterna på behandlingen sannolikt avtar efter avslutad behandling.

Ytterligare en faktor som kan påverka resultatet av utfallsmåttet astmautveckling är hur författare till randomiserade studier väljer att definiera diagnosen astma. Större strikthet i diagnossättningen kan minska utsträckningen i vilken interventionen kan påverka utvecklingen. Valovirta och medarbetare [22] har valt en strikt definition av diagnosen, där bland annat minst 12 procents reversibilitet av FEV₁ (alternativt en kliniskt relevant effekt) krävs för diagnos. Av de två övriga randomiserade studier som undersökte astmautveckling hade den ena inget krav på reversibilitet [21] och den andra krävde att patienterna "svarade" på behandling utan definition av vad "svarade" innebar [19]. Utifrån effektstorleken av påverkan på astmautveckling i olika randomiserade studier (Figur 1) ser man att av de randomiserade studierna med immunterapi har studien av

Valovirta och medarbetare [22] vid behandlingsslut minst påverkan på astmautveckling (efter 2 års uppföljning ses dock en liknande effektstorlek som för de övriga studierna). De olika effektstorlekarna i de olika studierna behöver således inte orsakas av olika risker för bias i de olika studierna, utan kan vara en följd av andra faktorer.

Vid bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet har, på grund av faktorerna ovan, avdrag för risk för bias gjorts med enbart ett steg enligt GRADE, även i de fall när majoriteten av studierna som underbygger ett resultat är obblindade.

Icke-randomiserade studier

Av de icke-randomiserade studierna bedömdes två studier ha en oacceptabelt hög risk för bias på grund av avsaknad av hantering av confounders (förväxlingsfaktorer) [14, 25]. Studierna exkluderades därför från vidare analys.

De övriga tre icke-randomiserade studierna bedömdes ha en hög risk för bias från confounding med avseende på samtliga utfallsmått, på grund av att det inte går att säkerställa att alla potentiella förväxlingsfaktorer har mätts och hanterats till fullo [17, 23, 24].

Den viktigaste förväxlingsfaktorn i de icke-randomiserade studierna bedömdes vara symtomgrad av allergisk rinit, där det är sannolikt att individer med mer besvär erhåller behandling med immunterapi i större utsträckning. Individer med mer besvär av allergisk rinit kan löpa en högre risk att utveckla astma. Således kan denna förväxlingsfaktor underskatta effekten av interventionen. Ingen av de tre studierna som inkluderades i analysen hade direkt tillgång till data på symtomgrad av allergisk rinit, men mätte detta indirekt via uttag på apotek av läkemedel mot allergisk rinit [17, 23, 24].

En annan förväxlingsfaktor i sammanhanget kan vara socioekonomi, som kan påverka såväl risken för att utveckla sjukdomar som astma som förmågan att efterfråga behandlingar där tillgängligheten relativt sett är låg. Det är osäkert åt vilket håll denna faktor kan snedvrider resultatet, och i så fall i vilken utsträckning. Studien av Demoly och medarbetare från år 2024 [23] hanterade denna confounder, men inte studierna av Jutel och medarbetare från år 2020 respektive år 2024 [17, 24].

Förväxlingsfaktorn symtomgrad av allergisk rinit bedömdes ha större potential att snedvrider resultatet än vad förväxlingsfaktorn socioekonomi har. Således bedömdes att riktning på kvarvarande bias i de icke-randomiserade studierna är att effekten av interventionen är underskattad, och därför gjordes avdrag för risk för bias med enbart ett steg enligt GRADE

vid bedömning av tillförlitlighet av sammanvägda resultat från de icke-randomiserade studierna.

Metod för metaanalys

Metaanalyser utfördes i mjukvaran Review Manager 5.4.1 (Cochrane Collaboration). Metoden Mantel-Haenzel användes för dikotoma riskkvoter och metoden Inverse variance för övriga typer av utfallsmått. Random effects model valdes för samtliga metaanalyser på grund av att den modellen (jämfört med fixed effects model) utgör en mer konservativ estimering av konfidensintervallets bredd utifrån antagandet att studier som utförs på till exempel andra populationer än de studier som ingår i metaanalysen (i detta fall exempelvis på individer med andra allergier, såsom hund- och kattallergi) kan ge andra estimat av effekten än de estimat som finns i de inkluderade studierna.

Avsikten har varit att utvärdera den farmakologiska verkningsmekanismen för specifik immunterapi, oavsett vilken allergen och beredningsform som användes i terapin, och oavsett om jämförelsen är placebo eller ingen behandling. Vidare ges behandlingen vanligtvis en gång under livet med mål att ge effekt på mycket lång sikt. Av dessa anledningar har data för olika allergener, beredningsformer, jämförelser och uppföljningstider lagts samman i metaanalys.

När data från olika uppföljningstider i samma studie lades samman i en metaanalys justerades antalet deltagare i metaanalysen till det faktiska antalet tillgängliga deltagare i studien för att undvika att den statistiska styrkan otillbörligen förstärktes.

Summering av sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

Tabell 1. Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet – effekt på astmautveckling.

Utfall	Antal publikationer, studier och deltagare Risk för bias	Sammanvägt resultat (95 % KI)	Brister i tillförlitlighet	Bedömning av tillförlitlighet
Astmautveckling - effektdata från RCT. Se Figur 1.	5 publikationer [16, 19-22] med data från 3 RCT [19, 21, 22] 1 034 deltagare Måttlig risk för bias i en studie [22] och hög risk för bias i två studier med avseende på detta utfallsmått [19, 21]. Niggeman 2006 och Jacobssen 2007 [16, 20] är uppföljningspublikationer till Möller 2002 [19]. Publikationen Valovirta 2018 [22] redovisar även uppföljningsdata.	Riskkvot: 0,57 (0,43 till 0,78) Frekvens astma totalt: Immunterapi: 11,6 % Placebo/ingen behandling: 19,1 %	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande precision: Inget avdrag, optimal information size = 708. KI-kvot = 1,7	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ger en måttlig ^b minskning av risk för att utveckla astma, jämfört med placebo eller ingen behandling. Resultatet stöds till viss del av fynd från icke-randomiserade studier, se nedan.
Astmautveckling – effektdata från NRSI Se Figur 2a och Figur 2b	2 NRSI [17, 24] 18 045 deltagare 1 NRSI [23] 43 856 deltagare Hög risk för bias i de tre studierna med avseende på detta utfallsmått.	Odds kvot: 0,81 (0,68 till 0,97) Hazardkvot: 0,78 (0,72 till 0,85)	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^c	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi minskar risken för astmautveckling jämfört med ingen behandling

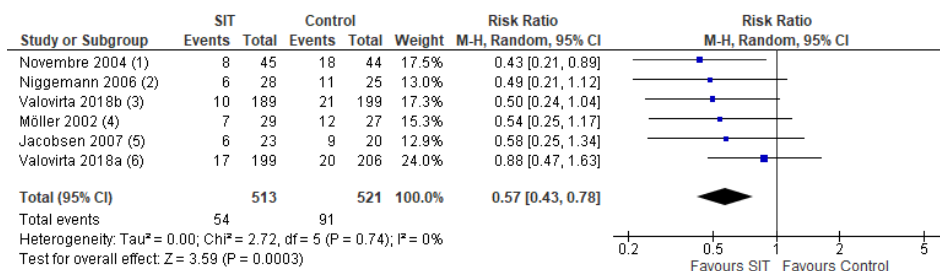
Optimal information size: Antal deltagare som krävs för att erhålla en statistisk styrka på 80 %, beräknat via en post hoc analys.

KI-kvot: Konfidensintervallkvot, mått på konfidensintervallets bredd, där intervallets övre gräns divideras med dess undre gräns.

a) Risk för bias pga. avvikelser från den avsedda interventionen och hur utfallen har mätts.

b) Med måttlig minskning av risk avses en relativ riskreduktion som är minst 20%. Det sammanvägda effektestimatet indikerar en relativ riskreduktion på 43 %, men där det finns en osäkerhet i form av ett 95-procentigt konfidensintervall som sträcker sig från 22 % till 57 % relativ riskreduktion.

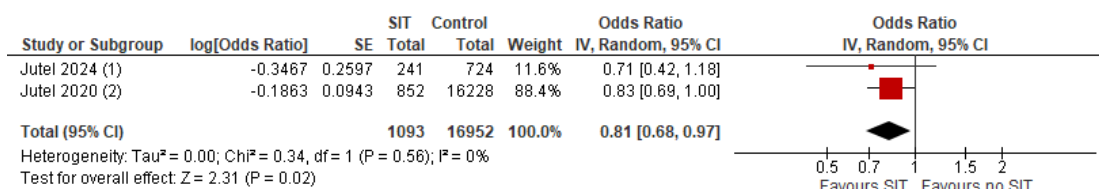
c) Risk för bias från confounding. Riktningen på kvarvarande bias bedöms underskatta effekten av interventionen, trots det visar resultatet att interventionen minskar risken för astma-utveckling, varför avdrag med enbart ett steg görs.



Footnotes

- (1) After 3 years of treatment.
- (2) At 2 years of follow up. Events and participants adjusted according to total number of available participants at EOT.
- (3) At 2 years of follow up. Events and participants adjusted according to total number of available participants at EOT.
- (4) After 3 years of treatment. Events and participants adjusted according to total number of available participants at EOT.
- (5) At 7 years of follow up. Events and participants adjusted according to total number of available participants at EOT.
- (6) After 3 years of treatment. Events and participants adjusted according to total number of available participants at EOT.

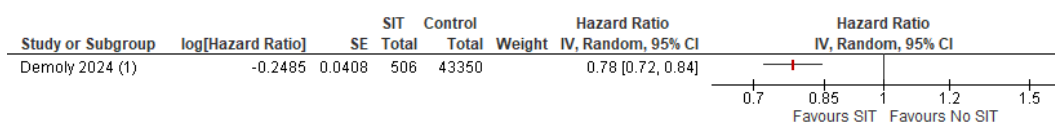
Figur 1. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo eller ingen behandling på astmautveckling i randomiserade studier.



Footnotes

- (1) Upp till 6 års uppföljningstid.
- (2) Upp till 6 års uppföljningstid.

Figur 2a. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo eller ingen behandling på astmautveckling i icke-randomiserade studier och effektestimat i form av oddskvot.



Footnotes

- (1) Upp till 9 års uppföljningstid.

Figur 2b. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo eller ingen behandling på astmautveckling i icke-randomiserade studier och effektestimat i form av hazardkvot.

Tabell 2. Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet – effekt på symtom av allergisk rinokonjunktivit respektive astma.

Utfall	Antal publikationer, studier och deltagare Risk för bias	Sammanvägt resultat (95 % KI)	Brister i tillförlitlighet	Bedömning av tillförlitlighet
Symtom av allergisk rinokonjunktivit. Se Figur 3.	6 publikationer [15, 16, 18-20, 22] med data från 4 RCT [15, 18, 19, 22] 1 409 deltagare Måttlig risk för bias i tre av studierna [15, 18, 22] och hög risk för bias i den fjärde studien [19] med avseende på detta utfallsmått. Niggeman 2006 och Jacobssen 2007 [16, 20] är uppföljningspublikationer till Möller 2002 [19].	SMD: - 0,38 (-0,52 till -0,23) SMD 0,38 motsvarar ca 9 skalsteg ^a (95 % KI 6-13) på en skala från 0-100. 9 skalsteg på denna skala bedöms motsvara en <i>liten</i> symtom-minskning.	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^b	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ger en liten minskning av symtom av allergisk rinokonjunktivit, jämfört med placebo eller ingen behandling.
Antal deltagare med astmasymtom Se Figur 4.	1 RCT [22] 775 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått.	Riskkvot: 0,76 (0,61 till 0,95) Placebo 32,3 % (n= 398) SLIT 24,7 % (n = 377) p = 0,017	Bristande precision: Avdrag med ett steg pga ett litet underlag. Optimal information size = 1 105 KI-kvot = 1,6	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi minskar antalet deltagare med astmasymtom mer än placebo.

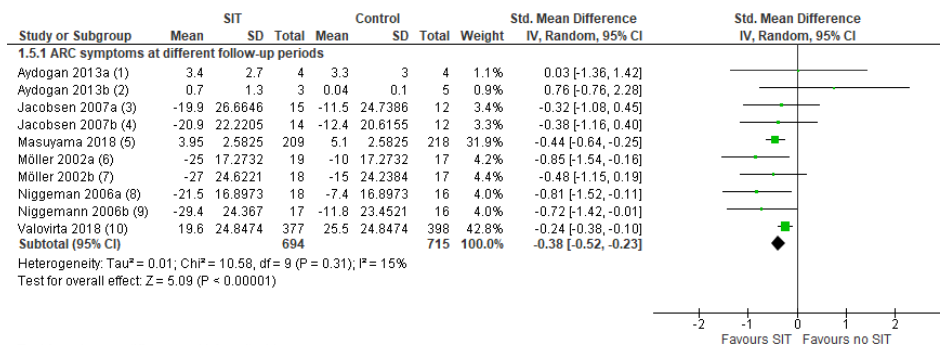
SMD: Standardiserad medelvärdeskillnad, där medelvärdeskillnaden har dividerats med standardavvikelsen.

Optimal information size: Antal deltagare som krävs för att erhålla en statistisk styrka på 80 procent, beräknat via en post hoc analys.

KI-kvot: Konfidensintervallkvot, mått på konfidensintervallets bredd, där intervallets övre gräns divideras med dess undre gräns.

a) Standardavvikelsen i kontrollgruppen från studien med störst vikt i metaanalysen [22] användes vid konvertering från SMD till MD.

b) Risk för bias pga. avvikelser från den avsedda interventionen och hur utfallen har mätts.

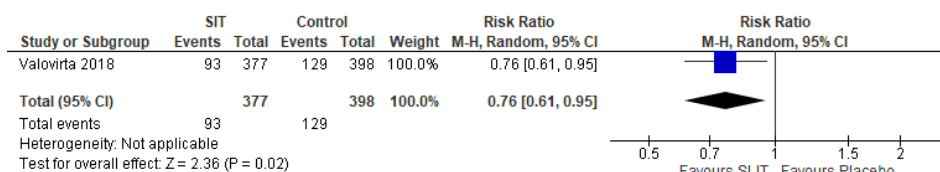


Test for subgroup differences: Not applicable

Footnotes

- (1) Total nasal symptom score after 1 year of treatment. No of participants adjusted according to total number of available participants.
- (2) Total ocular symptom score after 1 year of treatment. No of participants adjusted according to total number of available participants.
- (3) The rhinitis VAS (0-100) mean symptom score after 3 years of treatment and 2 years of follow-up. No of participants adjusted according to total number of...
- (4) The conjunctivitis VAS (0-100) mean symptom score after 3 years of treatment. No of participants adjusted according to total number of available...
- (5) AR Symptom score after 1 year of treatment.
- (6) The rhinitis VAS (0-100) mean symptom score after 3 years of treatment. No of participants adjusted according to total number of available participants..
- (7) The conjunctivitis VAS (0-100) mean symptom score after 3 years of treatment. No of participants adjusted according to total number of available...
- (8) The rhinitis VAS (0-100) mean symptom score after 3 years of treatment and 2 years of follow-up. No of participants adjusted according to total number of...
- (9) The conjunctivitis VAS (0-100) mean symptom score after 3 years of treatment. No of participants adjusted according to total number of available...
- (10) ARC-VAS symptom (0-100) after 3 years of treatment and 2 years of follow-up

Figur 3. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo eller ingen behandling på symtom av allergisk rinokonjunktivit.



Figur 4. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo på antal deltagare med astmasymtom.

Tabell 3. Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet – Effekt på användning av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit respektive astma.

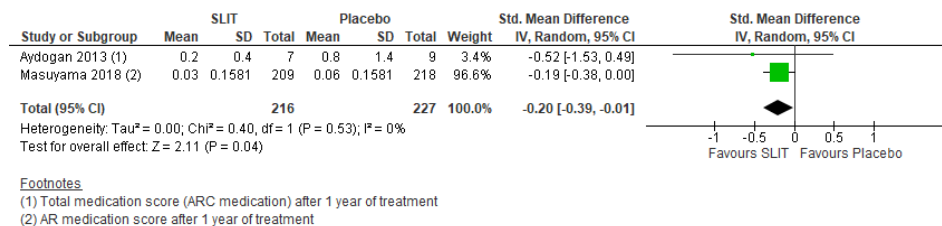
Utfall	Antal studier och deltagare Risk för bias	Sammanvägt resultat (95 % KI)	Brister i tillförlitlighet	Bedömning av tillförlitlighet
Medication score (ARC Medication) Se Figur 5.	2 RCT [15, 18] 443 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	SMD: - 0,20 (-0,39 till - 0,01)	Bristande precision: Avdrag med två steg pga ett litet underlag och ett konfidensintervall som angränsar till noll.	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att immunterapi ger en minskning av användning av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit jämfört med placebo.
Antal deltagare som använder nasala steroider Se Figur 6.	1 RCT [19] 205 deltagare Hög risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått.	Riskkvot: 0,83 (0,50 till 1,39) SCIT: 21/103 Ingen behandling: 25/102	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande precision: Avdrag med två steg pga konfidensintervallet innefattar ett.	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet
Antal deltagare som använder läkemedel mot astma Se Figur 7.	1 RCT [22] 608 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot: 0,67 (0,48 till 0,92) SLIT: 48/300 Placebo: 74/308	Bristande precision: Avdrag med ett steg pga ett litet underlag. Optimal information size = 805 KI-kvot = 1,9	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi minskar antalet deltagare som använder läkemedel mot astma mer än placebo

SMD: Standardiserad medelvärdeskillnad, där medelvärdeskillnaden har dividerats med standardavvikelsen.

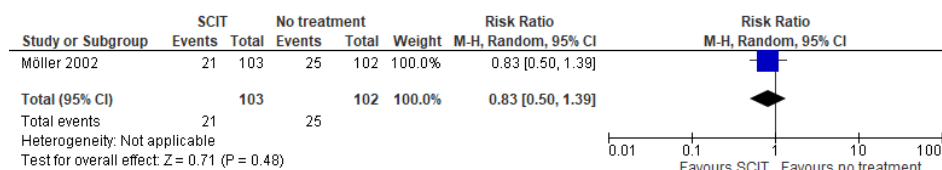
Optimal information size: Antal deltagare som krävs för att erhålla en statistisk styrka på 80 %, beräknat via en post hoc analys.

KI-kvot: Konfidensintervallkvot, mått på konfidensintervallets bredd, där intervallets övre gräns divideras med dess undre gräns.

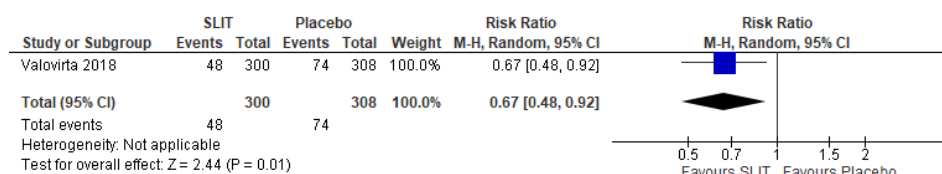
a) Risk för bias pga. avvikelser från den avsedda interventionen och hur utfallen har mätts.



Figur 5. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo på användningen av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit.



Figur 6. Effekt av specifik immunterapi jämfört med ingen behandling på antal deltagare som använder nasala steroider.



Figur 7. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo på antal deltagare som använder läkemedel mot astma.

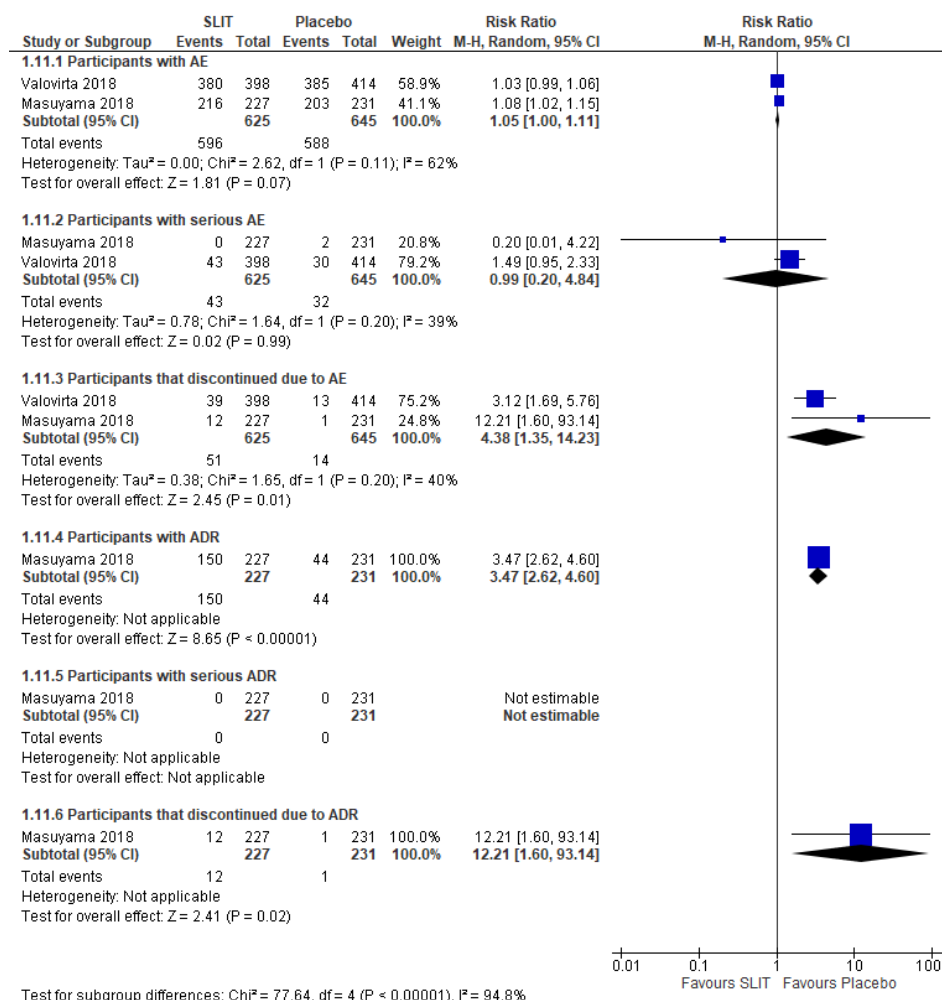
Tabell 4. Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet – Risk för biverkningar.

Utfall	Antal studier och deltagare Risk för bias	Sammanvägt resultat (95 % KI)	Brister i tillförlitlighet	Bedömning av tillförlitlighet
Risk för biverkningar – sammanvägning av sex punktestimat nedan.	2 RCT [18, 22] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Syntes utan metaanalys, rösträkning baserat på riktning av effekt: Sex sammanvägda punktestimat där fyra visar på en ökad risk för biverkningar, och där två punktestimat varken visar på en ökad eller minskad risk.	Bristande samstämmighet: Avdrag med ett steg pga att två av sex punktestimat varken visar på en ökad eller minskad risk, men där inget punktestimat visar på en minskad risk för biverkningar.	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ökar risken för biverkningar, jämfört med placebo. Resultatet stöds av en omfattande systematisk översikt på området [26].
Antal deltagare med negativa händelser (adverse events). Se Figur 8.	2 RCT [18, 22] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot: 1,05 (1,00 till 1,11)	Bristande precision: Avdrag med två steg pga ett konfidensintervall som angränsar till ett. Optimal information size = 1 116	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att immunterapi ger en ökning av antal deltagare med negativa händelser, jämfört med placebo. Resultatet stöds av en omfattande systematisk översikt på området [26].
Antal deltagare med allvarligt negativa händelser (serious adverse events). Se Figur 8.	2 RCT [18, 22] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot: 0,99 (0,20 till 4,84)	Bristande precision: Avdrag med tre steg pga ett mycket brett konfidensintervall som överlappar ett. KI-kvot = 24,2	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet
Antal deltagare med negativa händelser (adverse events) som leder till behandlings-avbrott. Se Fig 8.	2 RCT [18, 22] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot: 4,38 (1,35 till 14,23)	Bristande precision: Avdrag med ett steg pga ett brett konfidensintervall. KI-kvot = 10,5 Optimal information size = 426	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ger en ökning av antal deltagare med negativa händelser som leder till behandlings-avbrott, jämfört med placebo.
Antal deltagare med biverkningar (adverse reactions). Se Fig 8.	1 RCT [18] 458 deltagare	Riskkvot: 3,47 (2,62 till 4,60)	Inga avdrag pga bristande precision: KI-kvot = 1,8	⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet för att immunterapi ger en ökning av

	Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått		Optimal information size = 32	antal deltagare med biverkningar, jämfört med placebo. Resultatet stöds av en omfattande systematisk översikt på området [26].
Antal deltagare med allvarliga biverkningar (serious adverse reactions). Se Figur 8.	1 RCT [18] 458 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått	Antal händelser: Placebo: 0/231 SLIT: 0/227 Riskkvot: N/A	Bristande precision: Avdrag med tre steg pga avsaknad av händelser	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet
Antal deltagare med biverkningar (adverse reactions) som leder till behandlingsavbrott. Se Figur 8.	1 RCT [18] 458 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot: 12,21 (1,60 till 93,14)	Bristande precision: Avdrag med två steg pga ett mycket brett konfidensintervall. KI-kvot = 58 Optimal information size = 368	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att immunterapi ger en ökning av antal deltagare med biverkningar som leder till behandlingsavbrott, jämfört med placebo.

Optimal information size: Antal deltagare som krävs för att erhålla en statistisk styrka på 80 %, beräknat via en post hoc analys.

KI-kvot: Konfidensintervallkvot, mått på konfidensintervallets bredd, där intervallets övre gräns divideras med dess undre gräns.



Figur 8. Biverkningar av specifik immunterapi jämfört med placebo.

Projektgrupp

Sakkunniga:

David Aronsson, Överläkare, Med. Dr. Lungmedicin och allergologi, Skånes Universitetssjukhus. Lungmedicin och allergologi, Lunds universitet.

Jon Konradsen, Överläkare, docent. Barnallergi och Lungmedicin, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset. Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet.

SBU:

Jonatan Alvan, Projektledare

Maria Ahlberg, Projektadministratör

Carl Gornitzki, Informationsspecialist

Hanna Norsted, Projektledare

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusions- kriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Utfall Astmautveckling	Utfall Symtom ARC eller astma	Utfall Läkemedels- användning AR eller astma	Utfall Biverkningar
Masuyama et al. 2018 [18] RCT Japan Måttlig risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	458 barn (5-17 år) med AR mot kvalster utan astma. Genomsnitt 11år (SD 3 år) 34 % flickor 3,5 % hade astma vid studiestart. 1 års behandlingstid. Uppföljningen avbröts i samband med behandlingen.	Behandling med SLIT jämfört med placebo.		AR symptom score*, full analysis set (participants): Placebo (218): 5,10 SLIT (209): 3,95 <i>Group difference (95 % CI):</i> 1,15 (0,66 – 1,64) p <0,001 <i>Clinical relevance criteria for absolute difference between groups of 1 point, predefined by Demoly et al.</i> *during the whole study period	AR medication score*, full analysis set (participants): Placebo (218): 0,06 SLIT (209): 0.03 <i>Group difference (95 % CI):</i> 0,03 (0,00 – 0,06) p = 0,028 *during the whole study period	AEs Placebo (231) SLIT (227) <i>Antal deltagare med AE (%):</i> Placebo: 203 (87,9) SLIT: 216 (95,2) <i>Antal deltagare med allvarlig AE (%):</i> Placebo: 2 (0,9) SLIT 0 (0)

						<i>Antal deltagare som avbröt studien pga AE (%):</i> Placebo: 5 (2,2) SLIT: 9 (4,0) ADRs Placebo (231) SLIT (227) <i>Antal deltagare med ADR (%):</i> Placebo: 44 (19,0) SLIT: 150 (66,1) <i>Antal deltagare med allvarlig ADR (%):</i> Placebo: 0 (0) SLIT: 0 (0) <i>Antal deltagare som avbröt studien pga ADR (%):</i>
--	--	--	--	--	--	--

						Placebo: 1 (0,4) SLIT: 12 (5,3)
Valovirta et al. 2018 [22] RCT 11 European countries Måttlig risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	812 barn (5-12 år) med AR mot gräspollen utan astma. Genomsnitt 9 år (SD 2 år) 37 % flickor 0 % hade astma vid studiestart. 3 års behandlingstid och 2 års uppföljningstid efter behandlingsavslut.	Behandling med SLIT jämfört med placebo.	Astmautveckling 3 år: Placebo (414): 39 (9.4 %) SLIT (398): 34 (8.5 %) HR (95 % KI): 0.9 (0.57-1.43) p = 0.667 5 år*: Placebo (398): 41 (10,2 %) SLIT (377): 20 (5,3 %) *) data från graphical abstract, andel som hade symtom + LM + FEV1 rev mer än 12 %. Denna andel valdes pga att den	Deltagare med astmasymtom* Placebo 32,3 % SLIT 24,7 % OR (95 % KI): 0,548 (0,334-0,899) p = 0,017 *) under uppföljnings-perioden ARC-VAS symtom (skala 0-100)** <i>Genomsnitt (95 %KI):</i> Placebo 25,5 (21,7-29,3) SLIT 19,6 (16,0-23,3) Placebo vs SLIT (95 % KI): 5,8 (2,2-9,4) p = 0,002 **) under år 5	Deltagare som använder astmaläkemedel* Placebo 24,0 % SLIT 16,1 % OR (95 % KI): 0,337 (0,171-0,665) p = 0,02 Placebo (308) SLIT (300) *) under uppföljnings- perioden Daily ARC medication score** Mean (95 % CI): Placebo 6,7 (5,6-7,9) SLIT 4,9 (3,9-6,0) Placebo vs SLIT (95 % KI):	AEs Placebo (414) SLIT (398) <i>Antal deltagare med AE (%):</i> Placebo: 385 (93) SLIT: 380 (95) <i>Antal deltagare med allvarlig AE (%):</i> Placebo: 30 (7) SLIT 43 (11) <i>Antal deltagare som avbröt studien pga AE (%):</i> Placebo: 13 (3) SLIT 39 (10)

			hade det ursprungliga reversibilitetskravet och var det mest konservativa effektestimatet va de två tillgängliga, relativt sett.		1,8 (0,9-2,7) p < 0,001 **) during grass pollen season year 5	
Novembre et al. 2004 [21] RCT Italien Randomiserad 3-årig multicenter icke-blindad studie. Hög risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	113 barn med gräspollenallergi, 5-14 år (medel 7,7 år) randomiserades. Totalt analyserades 48 barn i interventionsgruppen och 49 barn i kontrollgruppen. Ingen hade astma vid studiestart. 4-16 år. 30 % flickor. Behandlingstid 3 år. Uppföljningen avbröts i samband med behandlingen.	Behandling med SLIT jämfört med placebo.	Intervention: Ingen astma efter 3 år: n=37 Astma efter 3 år: n=8 Kontroll: Ingen astma efter 3 år: n=26 Astma efter 3 år: n=18 Odds ratio: 3,8 (95% CI 1,5-10,0)	Symtom scores (näsa, ögon och astma)* Inte signifikant. År 3, median Intervention: 80 Kontroll: 80 Inte signifikant, inga uppgifter om spridning *) Ungefärliga data från Whisker plot	Medication scores (rinit, konjunktivit och astma)* År 3 (median) Intervention: 8 Kontroll: 20 Inga uppgifter om spridning p=0,02 *) Ungefärliga data från Whisker plot	-
Aydogan et al. 2013 [15] Turkiet/UK/Cypern	18 barn (5-10 år) allergiska mot kvalster. Totalt analyserades 7 barn i interventionsgruppen	Behandling med SLIT jämfört med placebo.		Total nasal symptom score, mean (SD) Intervention: Baseline	Total medication score, (ARC medication) mean (SD) Intervention:	

RCT Måttlig risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	och 9 barn i kontrollgruppen. Ingen hade astma vid studiestart. 1 års behandlingstid. Uppföljningen avbröts i samband med behandlingen.			3,6±3,8 12 månader: 3,4±2,7 Kontroll: Baseline 2±1,6 12 månader 3,3±3 P > 0,05 Total ocular symptom score, mean (SD) Intervention: Baseline 3,6±3,8 12 månader 0,7±1,3 Kontroll: Baseline 2,0±1,5 12 månader 0,04±0,1	Baseline 0,5±0,5 12 månader 0,2±0,4 Kontroll: Baseline 0,3±0,3 12 månader 0,8±1,4 P > 0,05	
---	--	--	--	--	--	--

				P= >0,05		
Möller et al. 2002 [19] RCT Uppföljningspublikationer 2-års uppföljning: Niggemann et al. 2006 [20] 7-års uppföljning: Jacobsen et al. 2007 [16] 6 deltagande center från Sverige, Norge, Danmark, Finland, Tyskland och Österrike Hög risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	205 barn (6-14 år) med allergisk rinit, allergi mot gräs och/eller björkpollenallergi. Medelålder 10,7 år, 33 % flickor. 20 % hade mycket lindrig astma vid studiestart (18 % i behandlingsgruppen och 22 % i kontrollgruppen) 3 års behandlingstid och 7 års uppföljningstid efter behandlingsavslut.	Behandling med SCIT jämfört med ingen behandling	Astmautveckling 3 år [19]: SCIT: 19 astma, 60 ingen astma. (24 % astma) Kontroll: 32 astma, 40 ingen astma (44 % astma) OR (95 % KI): 2,52 (1,3-5,1) P < 0,05 5 år [20]: SCIT: 15 astma, 60 ingen astma. (20 % astma) Kontroll: 29 astma, 38 ingen astma (43 % astma) OR (95 % KI): 2,68 (1,3-5,7) P < 0,05 10 år [16]:	The rhinitis VAS (0-100) mean (SE) symptom score: 3 år [19]: SCIT: -25* (2,5)* mm Kontroll: -10* (2,5)* mm p < 0,01 5 år [20]: SCIT: -21,5 (2,5)* mm Kontroll: - 7,4 (2,5)* mm p < 0,01 10 år [16]: SCIT: -19,9 (3,0)* mm Kontroll: - 11,5 (3,0)* mm p < 0,05 *) Data från figur 4 i Jacobsen 2007 [16] The conjunctivitis VAS (0-100) mean (SE) symptom score: 3 år [19]:	Prescription nasal steroids during treatment phase: SCIT: 21/103 Control: 25/102	-

			SCIT: 16 astma, 48 ingen astma. (25 % astma) Kontroll: 24 astma, 29 ingen astma (45 % astma) OR (95 % KI): 2,5 (1,1-5,9) P < 0,05	SCIT: -27* (2,5)* mm Kontroll: -15* (2,5)* mm p < 0,05* 5 år [20]: SCIT: -29,4 (2,5)* mm Kontroll: - 11,8 (2,5)* mm p < 0,001 10 år [16]: SCIT: -20,9 (2,5)* mm Kontroll: - 12,4 (2,5)* mm p < 0,05* *) Data från figur 4 I Jacobsen 2007 [16]		
Jutel et al. 2020 [17] NRSI Tyskland	2 350 deltagare med kvalsterallergi som fick immunterapi och 64 470 kontroller. Inkluderade både barn och vuxna och individer med och utan astma, med särredovisning av	Behandling med SCIT jämfört med ingen behandling	Astma-utveckling Barn 5-12 år, n = 860 OR = 0,83; 95 % CI: 0,69-1,00 P = 0,052		Läkemedels-användning för hela populationen, både med och utan astma (ingen särredovisning) Allergisk rinit: Barn 5-12 år	

	resultat för respektive grupp. Minst 2 års behandlingstid. Upp till 6 års uppföljningstid.		852 barn i SCIT-gruppen hade inte astma vid indexdatum. Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 16 228.		SCIT: n=1 503 Kontroll: n=28 464 Antal utskrivna recept för barn SCIT vs kontroll: - 60,0 % (95 % CI: 51,1-65,1) P < 0,001 Astma: Barn 5-12 år SCIT: n=1 503 Kontroll: n=11 854 Antal utskrivna recept för barn SCIT vs kontroll: - 39,1 % (95 % CI: 32,1-45,4) P < 0,001	
Jutel et al. 2024 [24] NRSI Tyskland	892 deltagare (varav 284 barn) med kvalsterallergi som fick immunterapi och 2 676 (varav 852 barn) kontroller. Inkluderade både barn och vuxna och individer	Behandling med SCIT jämfört med ingen behandling	Astma-utveckling Barn i SCIT gruppen: 9,1 % Barn i kontrollgruppen: 12,3 %		Läkemedels-användning för hela populationen, både med och utan astma (ingen särredovisning) allergisk rinit:	

	med och utan astma, med särredovisning av resultat för respektive grupp. Cirka 85 % av deltagarna hade inte astma vid indexdatum. Cirka hälften av deltagarna var kvinnor. Minst 2 års behandlingstid. Upp till 6 års uppföljningstid.		OR = 0,707 (95 % CI: 0,425–1,174) p = 0,1803		Barn 5-17 år SCIT: n=284 Kontroll: n= 852 Vid index, antal recept Medel (SD) SCIT: 0,54 (1,06) Kontroll: 0,54 (1,06) Vid uppföljning, antal recept SCIT: 0,15 (0,42) Kontroll: 0,31 (0,67) Förändring, index till uppföljning: SCIT: -0,39 (1,09) Kontroll: -0,22 (1,26) En minskning med 53 % mättes vid uppföljning (p < 0,0001).	
Demoly et al. 2024 [23] NRSI	112 492 deltagare med allergisk rinit (allergi mot pollen, kvalster, mm.) som fick immunterapi och 333 082 kontroller.	Behandling med SLIT I vätskeform jämfört med ingen behandling	Astma-utveckling Nyutveckling av astma* hos barn upp till 18 år			

Frankrike	Cirka 70 000 deltagare i studien var barn. Inkluderade både barn och vuxna och individer med och utan astma, med särredovisning av resultat för olika grupper. Cirka 30 % av deltagarna hade inte astma vid indexdatum. Ca hälften av deltagarna var kvinnor. Genomsnittlig behandlingslängd ca 4 år. Median uppföljningstid 6,9 år för SLIT-gruppen och 8,2 år för kontrollgruppen.		Justerat HR 0,78 (0,72-0,85) Incidens (% av antal personår) Immunterapi 8,71 Ingen behandling 10,75 *) Enligt "Sensitive definition", Tabell S8, mest konservativ effekt-skattning av påverkan på astma-utveckling			
-----------	--	--	---	--	--	--

Fråga enligt PICOS-formatet

Vilken effekt har immunterapi på astmautveckling hos barn med allergisk utan förekomst av astma?

Frågan utgår från:

Patientgrupp: Barn med allergisk rinit orsakad av allergi mot gräs/björk pollen, katt/hund samt kvalster

Åtgärd: Specifik immunterapi oavsett beredningsform

Kontrollgrupp: Placebo eller ingen behandling

Utfallsmått:

Primärt: Utveckling av astma.

Sekundärt: Symtom av allergisk rinokonjunktivit respektive astma, användning av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit respektive astmaläkemedel, biverkningar.

Studietyp: RCT och NRSI

Flödesschema

Systematiska översikter

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	811
Studier som relevansbedömdes i fulltext	13
Studier där risk för bias bedömdes	1
Studier som inkluderades i underlaget	0

Primärstudier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	601
Studier som relevansbedömdes i fulltext	79
Studier där risk för bias bedömdes	12
Studier som inkluderades i analysen	10

Risk för bias tabeller

Studiernas risk för bias bedömdes med hjälp av SBU:s mallar för randomiserade respektive icke-randomiserade studier

(<https://www.sbu.se/sv/granskningsmallar/>). Nivån av övergripande risk för bias i studierna bedömdes på skalan låg, måttlig, hög och oacceptabelt hög.

Låg risk för bias bedömdes motsvara en idealt planerad och utförd randomiserad studie. Måttlig risk för bias bedömdes föreligga i de fall där snedvridning av resultatet inte kunde uteslutas men att det troligtvis inte hade skett i någon väsentlig utsträckning. Hög risk för bias bedömdes föreligga i de fall där det var troligt att resultat i viss utsträckning hade påverkats. Oacceptabelt hög risk för bias motsvarade till exempel en icke-randomiserad studie utan hantering av confounders. Studier som bedömdes ha en oacceptabelt hög risk för bias exkluderades från vidare analys.

Randomiserade studier

	Randomisering	Avvikelser från planerade interventioner	Bortfall	Mätning av utfall	Selektiv rapportering	Intressekonflikter	Övergripande risk för bias
Masuyama 2018 [18]	Måttlig	Måttlig	Måttlig	Måttlig	Måttlig	Måttlig	Måttlig
Valovirta 2018 [22]	Låg	Måttlig	Måttlig	Måttlig	Låg	Hög	Måttlig
Novembre 2004 [21]	Hög	Hög	Måttlig	Hög	Måttlig	Hög	Hög
Aydogan 2013 [15]	Måttlig	Måttlig	Måttlig	Låg	Låg	Låg	Måttlig
Möller 2002 [19]	Måttlig	Hög	Låg	Hög	Måttlig	Måttlig	Hög

Uppföljningspublikationer till randomiserade studier

	Randomisering	Avvikelser från interventionen	Bortfall	Mätning av utfall	Selektiv rapportering	Intressekonflikter	Övergripande risk för bias
Niggemann 2006 [20]	Måttlig	Hög	Låg	Hög	Måttlig	Måttlig	Hög
Jacobsen 2007 [16]	Måttlig	Hög	Måttlig	Hög	Måttlig	Måttlig	Hög

Icke-randomiserade studier

	Jutel 2020 [17]	Jutel 2024 [24]	Demoly 2024 [23]	Aquistapace 2009 [14]	Sasamoto 2024 [25]
Confounding	Hög	Hög	Hög	Oacceptabelt hög	Oacceptabelt hög
Selektion	Måttlig	Måttlig	Måttlig		
Klassificering	Måttlig	Måttlig	Måttlig		
Avvikelser från planerade interventioner	Måttlig	Måttlig	Måttlig		
Bortfall	Måttlig	Måttlig	Måttlig		
Mätning av utfall	Måttlig	Måttlig	Måttlig		
Selektiv rapportering	Låg	Låg	Låg		
Intressekonflikter	Hög	Hög	Hög		
Övergripande risk för bias	Hög	Hög	Hög	Oacceptabelt hög	Oacceptabelt hög

Exkluderade studier

Reference	Reason for exclusion
Agenas H, Brorsson AL, Kull I, Lindholm-Olinder A. Treatment with pollen allergen immunotherapy improves health-related quality of life in children and adolescents: a three-year follow-up-study. Allergy Asthma Clin Immunol, 2023; 19 (1): 4. Available from: https://doi.org/10.1186/s13223-023-00756-9 .	Wrong comparator
Ahmadiashar A, Maarefvand M, Taymourzade B, Mazloomzadeh S, Torabi Z. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with rye grass pollen allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2012; 11 (2): 175-81.	Wrong patient population
Altaş U, Çetemen A, Altaş ZM, Çiçek F, Özkars MY. The Effect of House Dust Mite Immunotherapy on Quality of Life and Symptom Scores in Patients with Allergic Rhinitis. Turk Osteoporoz Dergisi, 2023; 21 (2): 107-13. Available from: https://doi.org/10.4274/jcp.2023.79106 .	Wrong comparator
Alviani C, Roberts G, Mitchell F, Martin J, Zolkipli Z, Michaelis LJ, et al. Primary prevention of asthma in high-risk children using HDM SLIT: Assessment at age 6 years. J Allergy Clin Immunol, 2020; 145 (6): 1711-13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.048 .	Wrong publication type
Arshad SH. Does allergen immunotherapy for allergic rhinitis prevent asthma? Ann Allergy Asthma Immunol, 2022; 129 (3): 286-91. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.04.028 .	Wrong study design
Bager P, Poulsen G, Wohlfahrt J, Melbye M. The effectiveness of pollen allergen immunotherapy on allergic rhinitis over 18 years: A national cohort study in Denmark. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2024; 79 (4): 1028-41. Available from: https://doi.org/10.1111/all.16026 .	Wrong patient population

Bahçeciler NN, Işık U, Barlan IB, Başaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Pediatr Pulmonol</i> , 2001; 32 (1): 49-55. Available from: https://doi.org/10.1002/ppul.1088 .	Wrong patient population
Batard T, Taillé C, Guilleminault L, Bozek A, Floch VL, Pfaar O, et al. Allergen Immunotherapy for the Prevention and Treatment of Asthma. <i>Clin. Exp. Allergy</i> , 2024. Available from: https://doi.org/10.1111/cea.14575 .	Wrong study design
Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. <i>J Allergy Clin Immunol</i> , 2011; 127 (1): 64-71, 71.e1. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.034 .	Wrong patient population
Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> , 2009; 123 (1): 167-73.e7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.044 .	Wrong patient population
Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. <i>Allergy</i> , 2004; 59 (5): 498-504. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00457.x .	Wrong patient population
Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. <i>Allergy</i> , 2000; 55 (12): 1142-7. Available from: https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00655.x .	Wrong patient population

Caimmi D, Nolte H, Pfaar O, Foss-Skiftesvik M, Osterdal A, Schuster A. SAFETY OF THE HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY TABLET IN A PEDIATRIC ALLERGIC RHINITIS/RHINOCONJUNCTIVITIS TRIAL. <i>Annals of allergy, asthma and immunology</i> , 2024; 133 (6): S18. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.08.082 .	Wrong publication type
Cao LF, Lu Q, Gu HL, Chen YP, Zhang Y, Lu M, et al. [Clinical evaluation for sublingual immunotherapy of allergic asthma and atopic rhinitis with <i>Dermatophagoides Farinae</i> Drops]. <i>Zhonghua Er Ke Za Zhi</i> , 2007; 45 (10): 736-41.	Wrong language
Chen M, Lin L, Yan M, Xu C, Chai R. Characteristics of dust mite sublingual immunotherapy-associated adverse events in the early phase. <i>Frontiers in Medicine</i> , 2022; 9. Available from: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1015032 .	Wrong comparator
de Bot CM, Moed H, Berger MY, Röder E, Hop WC, de Groot H, et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> , 2012; 23 (2): 150-8. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01219.x .	Wrong patient population
Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, Bardoulat I, Coulombel N, Maurel F, et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: A retrospective database study in France. <i>Allergy</i> , 2019; 74 (7): 1317-26. Available from: https://doi.org/https://doi.org/10.1111/all.13705 .	Wrong patient population

Devillier P, Wahn U, Zielen S, Heinrich J. Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long-term relief of grass pollen-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma: findings from a retrospective, real-world database subanalysis. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> , 2017; 13 (12): 1199-206. Available from: https://doi.org/10.1080/1744666x.2017.1398082 .	Wrong patient population
Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. <i>Allergy</i> , 2006; 61 (2): 198-201. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01011.x .	Wrong patient population
Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. <i>Allergy</i> , 2002; 57 (4): 306-12. Available from: https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.1o3264.x .	Wrong patient population
Fritszching B, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N, Contoli M. High baseline prevalence of atopic comorbidities and medication use in children treated with allergy immunotherapy in the REAL-world effectiveness in allergy immunoTherapy (REACT) study. <i>Front. pediatr.</i> , 2023; 11:1136942. Available from: https://doi.org/10.3389/fped.2023.1136942 .	Wrong outcomes
Gappa M, Gagnon R, Horak F, Cichocka-Jarosz E, Dalgaard T, Hargreaves K, et al. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. <i>Allergy</i> , 2024. Available from: https://doi.org/10.1111/all.16363 .	Wrong patient population

Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162 (6): 2048-52. Available from: https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.9909087 .	Wrong patient population
Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muñoz MF, et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol, 2010; 21 (6): 970-6. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01050.x .	Wrong patient population
Hamada M, Saeki K, Tanaka I. Comparison of rush-subcutaneous and sublingual immunotherapy with house dust mite extract for pediatric allergic rhinitis: A prospective cohort study. Allergol. intern., 2023; 72 (4): 573-79. Available from: https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.02.007 .	Wrong comparator
Hirsch T, Sähn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. Pediatr Allergy Immunol, 1997; 8 (1): 21-7. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1997.tb00138.x .	Wrong patient population
Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. J Allergy Clin Immunol, 2013; 132 (4): 991-3.e1. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.049 .	Wrong publication type;
Ibañez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schöpfer H, Tholstrup B, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. Pediatr Allergy Immunol, 2007; 18 (6): 516-22. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00556.x .	Wrong patient population

Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007; 17 (2): 85-91.	Wrong patient population
Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S, et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. Pediatr Allergy Immunol, 2003; 14 (3): 216-21. Available from: https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2003.00025.x .	Wrong patient population
Kajiume T. Sublingual immunotherapy for pediatric patients with mite allergies. Medicine (Baltimore), 2022; 101 (4): e28690. Available from: https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028690 .	Wrong comparator
Kawabe T, Kawashima K, Nagai Y, Okuno M, Hanada Y, Yamaguchi T, et al. Evaluation of the preventive effect of sublingual immunotherapy for pediatric bronchial asthma. Auris Nasus Larynx, 2024; 51 (6): 1031-36. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anl.2024.10.008 .	Wrong patient population
Li X, Shang J, Liu J, Zhu Y. A meta-analysis investigating the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in the management of respiratory allergies. 2024; 61 (10): 1337-46. Available from: https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2349604 .	Wrong patient population
Luo G, Nkoy FL, Stone BL, Schmick D, Johnson MD. A systematic review of predictive models for asthma development in children Clinical decision-making, knowledge support systems, and theory. BMC Med. Informatics Decis. Mak., 2015; 15 (1). Available from: https://doi.org/10.1186/s12911-015-0224-9 .	Wrong intervention

Madonini E, Agostinis F, Barra R, Berra A, Donadio D, Pappacoda A, et al. Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. <i>Int J Immunopathol Pharmacol</i> , 2003; 16 (1): 73-9. Available from: https://doi.org/10.1177/039463200301600111 .	Wrong patient population
Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P, Hébert J, Noonan M, et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> , 2014; 112 (2): 146-53.e2. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.11.018 .	Wrong patient population
Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Salvatori S, Bernini M, Pecora S, et al. Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sub-lingual immunotherapy. <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> , 2005; 16 (6): 519-26. Available from: https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00301.x .	Wrong patient population
Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> , 2008; 101 (2): 206-11. Available from: https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60211-6 .	Wrong patient population
Milani M, Pecora S, Burastero S. Observational study of sublingual specific immunotherapy in persistent and intermittent allergic rhinitis: the EFESO trial. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2008; 24 (9): 2719-24. Available from: https://doi.org/10.1185/03007990802366639 .	Wrong patient population

Möller C, Dreborg S, Lanner A, Björkstén B. Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. A double blind study. <i>Allergy</i> , 1986; 41 (4): 271-9. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1986.tb02028.x .	Wrong intervention
Mösger R, Graute V, Christ H, Sieber HJ, Wahn U, Niggemann B. Safety of ultra-rush titration of sublingual immunotherapy in asthmatic children with tree-pollen allergy. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> , 2010; 21 (8): 1135-8. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01078.x .	Wrong outcomes
Mösger R, Richter H, Sager A, Weber J, Müller T. House dust mite immunotherapy: A real-world, prescription data-based analysis. <i>Clinical and Translational Allergy</i> , 2024; 14 (7). Available from: https://doi.org/10.1002/clt2.12382 .	Wrong patient population
Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Hida H, Kakudo S, Masuyama K. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> , 2019; 30 (1): 66-73. Available from: https://doi.org/10.1111/pai.12984 .	Wrong patient population
Peng H, Li CW, Lin ZB, Li TY. Long-term efficacy of specific immunotherapy on house dust mite-induced allergic rhinitis in China. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> , 2013; 149 (1): 40-6. Available from: https://doi.org/10.1177/0194599813485222 .	Wrong patient population
Pfaar O, Wahn U, Canonica GW, Bahbah F, Devillier P. Clinical relevance of pre- and coseasonal sublingual immunotherapy with a 300 index of reactivity 5-grass SLIT tablet in allergic rhinoconjunctivitis. <i>Clin Transl Allergy</i> , 2023; 13 (12): e12321. Available from: https://doi.org/10.1002/clt2.12321 .	Wrong patient population

Pradalier A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. <i>Allergy</i> , 1999; 54 (8): 819-28. Available from: https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00077.x .	Wrong patient population
Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). 2011; 66 (6): 740-52. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02583.x .	Wrong patient population
Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> , 2017; 28 (1): 60-70. Available from: https://doi.org/10.1111/pai.12660 .	Wrong patient population
Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. <i>Allergy</i> , 2004; 59 (12): 1285-93. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00627.x .	Wrong patient population
Röder E, Berger MY, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy in youngsters: adherence in a randomized clinical trial. <i>Clin Exp Allergy</i> , 2008; 38 (10): 1659-67. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03060.x .	Wrong outcomes

Röder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. J Allergy Clin Immunol, 2007; 119 (4): 892-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.651 .	Wrong patient population
Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. J Allergy Clin Immunol, 2015; 136 (6): 1511-16. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.038 .	Wrong patient population
Schuster A, Caimmi D, Nolte H, Novakova S, Mikler J, Foss-Skiftesvik MH, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet (12 SQ-HDM) in children with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without asthma (MT-12): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet Reg Health Eur, 2025; 48101136. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101136 .	Wrong patient population
Shao J, Cui YX, Zheng YF, Peng HF, Zheng ZL, Chen JY, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy, 2014; 28 (2): 131-9. Available from: https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4006 .	Wrong patient population
Song W, Lin X, Chai R. [Efficacy evaluation of standardized dust mite allergen specific immunotherapy to patients of allergic rhinitis]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2014; 28 (5): 300-2.	Wrong language
Song W, Lin X, Chai R. [Evaluation of long-term effect for house dust mite subcutaneous immunotherapy for patients with allergic rhinitis]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2015; 50 (8): 632-5.	Wrong language

Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. Clin Exp Allergy, 2009; 39 (3): 401-8. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03159.x .	Wrong patient population
Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. Allergy, 2012; 67 (3): 312-20. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02758.x .	Wrong comparator
Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. Allergol Immunopathol (Madr), 1990; 18 (5): 277-84.	Wrong patient population
Valovirta E, Jacobsen L, Ljørring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. Allergy, 2006; 61 (10): 1177-83. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01190.x .	Wrong patient population
Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. Allergy, 2019; 74 (3): 594-604. Available from: https://doi.org/https://doi.org/10.1111/all.13598 .	Wrong patient population
Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol, 2012; 130 (4): 886-93.e5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.047 .	Wrong outcomes

Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol, 2009; 123 (1): 160-66.e3. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.009 .	Wrong patient population
Wang Q, Wang K, Qin Y, Huang W, Li Y, Yu Q, et al. Intra-cervical lymphatic immunotherapy for dust mite-induced allergic rhinoconjunctivitis in children: a 3-year prospective randomized controlled trial. Front. immunol., 2023; 141144813. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144813 .	Wrong comparator
Wüthrich B, Bucher C, Jörg W, Bircher A, Eng P, Schneider Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. J Investig Allergol Clin Immunol, 2003; 13 (3): 145-8.	Wrong patient population
Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Nakano A, et al. Sublingual immunotherapy with house dust extract for house dust-mite allergic rhinitis in children. Allergol Int, 2010; 59 (4): 381-8. Available from: https://doi.org/10.2332/allergolint.10-OA-0200 .	Wrong patient population
Yuta A, Ogawa Y, Kozaki H, Shimizu T. [CLINICAL EFFICASY OF HOUSE DUST MITE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY WITH MITICURE<ovid:sup>R</ovid:sup> TABLETS IN 115 PAITENTS FOR 3 YEARS]. Arerugi, 2023; 72 (3): 273-80. Available from: https://doi.org/10.15036/arerugi.72.273 .	Wrong language
Zhang Y, Li J, Long Y, Ling Z. Enhancing quality of life with 3-year course of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis: An observational prospective study in real-life settings. Am J Otolaryngol, 2024; 45 (5): 104418. Available from: https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2024.104418 .	Wrong patient population

Zhu W, Gao P, Zhang Q, Chen J. Efficacy and Safety of Subcutaneous Immunotherapy for Local Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2022; 36 (2): 245-52. Available from: https://doi.org/10.1177/19458924211050547.	Wrong patient population
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 (1): 165-77. Available from: https://doi.org/10.1111/all.13213.	Wrong patient population
Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, Clayton B, Pearson S, Michaelis L, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. J Allergy Clin Immunol, 2015; 136 (6): 1541-47.e11. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.045.	Wrong patient population

Bilagor

Bilaga 1 Sökdokumentation

Referenser

1. Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, Cavaleiro Rufo J, Shamji M, Agache I, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. 2022;77(6):1719-35. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.15295>.
2. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernandez-Pena J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs Context*. 2018;7:212552. Available from: <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.7573/dic.212552>.
3. Chen L, Lei L, Cai Y, Li T. Specific sublingual immunotherapy in children with perennial rhinitis: a systemic review and meta-analysis. 2020;10(11):1226-35. Available from: <https://doi.org/10.1002/alr.22589>.
4. Chen N, Zhang K, Li Y, Liu Y. Knowledge mapping of immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a bibliometric study (2002-2021). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023;51(1):63-73. Available from: <https://doi.org/10.15586/aei.v51i1.714>.
5. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. 2015;175(8):1301-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840>.
6. Dwivedi V, Kopanja S, Schmidthaler K, Sieber J, Bannert C, Szépfalusi Z. Preventive allergen immunotherapy with inhalant allergens in children. 2024;79(8):2065-87. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.16115>.
7. Feng B, Wu J, Chen B, Xiang H, Chen R, Li B, et al. Efficacy and safety of Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: A metaanalysis of randomized controlled trials. 2017;31(1):27-35. Available from: <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4382>.
8. Halken S. Allergen Immunotherapy for the Prevention of Allergic Asthma. *Curr Treat Options Allergy*. 2018;5(4):453-69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40521-018-0179-z>.
9. Jiang Z, Xiao H, Zhang H, Liu S, Meng J. Comparison of adverse events between cluster and conventional immunotherapy for allergic rhinitis patients with or without asthma: A systematic review and meta-analysis. 2019;40(6). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.07.013>.
10. Meltzer EO, Wallace D, Friedman HS, Navaratnam P, Scott EP, Nolte H. Meta-analyses of the efficacy of pharmacotherapies and sublingual allergy immunotherapy tablets for allergic rhinitis in adults and children. 2021;59(5):422-32. Available from: <https://doi.org/10.4193/Rhin21.054>.

11. Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1274241. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1274241>.
12. Arshad SH. Does allergen immunotherapy for allergic rhinitis prevent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(3):286-91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.04.028>.
13. Batard T, Taillé C, Guilleminault L, Bozek A, Floch VL, Pfaar O, et al. Allergen Immunotherapy for the Prevention and Treatment of Asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2024. Available from: <https://doi.org/10.1111/cea.14575>.
14. Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, Kantar A, Novembre E, Perrone MR, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children multicenter trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(7):660-4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00860.x>.
15. Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med*. 2013;107(9):1322-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.021>.
16. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>.
17. Jutel M, Brüggemann B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020;75(8):2050-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14240>.
18. 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(12):2352-63. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13544>.
19. 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(2):251-6. Available from: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121317>.
20. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x>.
21. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin*

- Immunol. 2004;114(4):851-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.012>.
22. 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(2):529-38.e13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.014>.
 23. Demoly P, Molimard M, Bergmann JF, Delaisi B, Gouverneur A, Vadel J, et al. Impact of liquid sublingual immunotherapy on asthma onset and progression in patients with allergic rhinitis: a nationwide population-based study (EfficAPSI study). *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024;41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100915>.
 24. Jutel M, Klimek L, Richter H, Bruggenjurgen B, Vogelberg C. House dust mite SCIT reduces asthma risk and significantly improves long-term rhinitis and asthma control-A RWE study. *Allergy*. 2024;79(4):1042-51. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.16052>.
 25. Sasamoto K, Nagakura K-I, Asaumi T, Fusayasu N, Ohashi-Doi K, Yanagida N, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy using house dust mite tablet for 1-4 years old children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(7):e14203. Available from: <https://doi.org/10.1111/pai.14203>.
 26. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597-631. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13201>.