

Nationella riktlinjer 2026:

Bilaga: Kunskapsunderlag

Allergi

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovspersonens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. På begäran kan vi ta fram publikationen i ett alternativt format för personer med funktionsnedsättning. Skicka frågor om alternativa format till alternativaformat@socialstyrelsen.se.

Publicerad: www.socialstyrelsen.se, april 2026

Förord

Detta är en bilaga till *Nationella riktlinjer 2026: Allergi – prioriteringsstöd till dig som beslutar om resurser i hälso- och sjukvården*. Socialstyrelsen har här samlat kunskapsunderlaget för varje rekommendation i de nationella riktlinjerna.

Kunskapsunderlaget redovisar den bästa tillgängliga kunskapen i de aktuella frågorna, enligt forskning och erfarenhet hos yrkesverksamma. Vi har utgått från denna kunskap när vi formulerat rekommendationer och gett dem en prioritet.

Läshjälp

Bilagan innehåller kunskapsunderlaget för totalt 10 rekommendationer. För varje rekommendation redovisar vi

- en motivering
- en beskrivning av den grupp av personer som rekommendationen gäller
- en beskrivning av den insats som rekommendationen gäller
- insatsens effekt eller diagnostiska tillförlitlighet
- en bedömning av insatsens kostnadseffektivitet
- vad slutsatserna om insatsens effekt bygger på (litteratursökning, urval av studier, eventuellt konsensusutlåtande med mera)
- referenser.

I bilagan *Metodbeskrivning* kan du läsa mer om vår metod för att ta fram nationella riktlinjer enligt bästa tillgängliga kunskap.

De fullständiga riktlinjerna finns på Socialstyrelsens webbplats, socialstyrelsen.se/nationellariklinjer/allergi

Sofia von Malortie

Enhetschef

Avdelningen för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård och tandvård/Nationella riktlinjer 1

Innehåll

Förord	3
Läshjälp.....	3
Id 1: Strukturerat stöd till egenvård för barn och vuxna med allergi	5
Id 2: Strukturerad och regelbunden uppföljning för barn och vuxna med allergi	11
Id 3: Oral immunterapi vid jordnötsallergi hos barn.....	15
Id 4a: Sublingual immunterapi för vuxna med allergisk rinokonjunktivit	36
Id 4b: Sublingual immunterapi för barn med allergisk rinokonjunktivit.....	54
Id 4c: Allergen immunterapi för barn med allergisk rinokonjunktivit, utan astma ..	73
Id 5a: Systemisk behandling med interleukin-hämmare	98
Id 5b: Systemisk behandling med JAK-hämmare	116
Id 5c: Systemisk behandling med metotrexat	135
Id 6: Oral provokation med penicillin till vuxna med förmodad feldiagnosticerad penicillinallergi.....	148

Id 1: Strukturerat stöd till egenvård för barn och vuxna med allergi

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn och vuxna med allergi.

Erbjud strukturerat stöd till egenvård.

Prioritet: 1.

Motivering

Tillståndet har en måttlig till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ökar förutsättningarna för en bättre sjukdomskontroll, ökad livskvalitet samt ökad följsamhet till behandling.

Kommentar: Stöd till egenvård är en förutsättning för att kunna hantera sin allergisjukdom. Det är viktigt att anpassa stödet och frekvensen efter den enskilda individen och att det stöd som ges är evidensbaserat.

Tillstånd

Barn och vuxna med allergi.

Åtgärd

Strukturerat stöd till egenvård.

Om tillståndet

En allergisjukdom är ofta ett långvarigt tillstånd som inverkar på individernas hälsa och livskvalitet. Tillståndet kan variera stort mellan individer och över tid.

Tillståndet innefattar alla typer av allergier, såsom atopiskt eksem, matallergi, luftburen allergi (t.ex. rinokonjunktivit eller pollenallergi), kontaktallergi eller läkemedelsallergi samt personer i alla åldersgrupper, från spädbarn upp till vuxen ålder.

Hur allvarligt tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till mycket stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Ett strukturerat stöd till egenvård syftar till att hjälpa personer med allergi att hantera sitt dagliga liv och att lära sig leva med sin sjukdom. Åtgärden bör innehålla

- information om den aktuella allergisjukdomen, såsom dess orsaker och utlösande faktorer
- strategier för sjukdomshantering (t.ex. hur man smörjer ett atopiskt eksem, hur man undviker födoämnen), inklusive praktiska verktyg om sjukdomen försämras eller blir akut, eller om nya symtom uppkommer
- stöd till självständig och säker läkemedelshantering, både vid långtidsbehandling och akutbehandling (t.ex. hantering av inhalator, smörja med krämer, nässpray, hantering av autoinjektor/adrenalinbehandling)
- en strukturerad och individanpassad behandlingsplan
- en plan för återbesök/uppföljning.

Stödet kan ges

- individuellt eller i grupp
- vid fysiska eller digitala besök
- av olika professioner, såsom sjuksköterska, dietist, allergolog, dermatolog eller allmänläkare.

Det strukturerade stödet för egenvård behöver anpassas efter varje persons individuella behov. Stödet kan behöva ges vid flera olika tillfällen beroende på personens utmaningar och sjukdomens svårighetsgrad. För barn med allergi är det avgörande att föräldrarna aktivt involveras i egenvården. Särskilt stöd kan behövas vid övergången från barn till ung vuxen, då många ungdomar står inför nya utmaningar när de förväntas ta eget ansvar för sin allergi. Ungdomar är också en särskilt sårbar grupp som ofta riskerar att tappas bort inom vården. De har till exempel få vårdkontakter och få uthämtningar av recept.

Slutsatser om åtgärden

Strukturerat stöd till egenvård ökar förutsättningarna för en bättre sjukdomskontroll (minskade symtom och svårighetsgrad), ökad livskvalitet samt ökad följsamhet till behandling, för barn och vuxna med allergi, jämfört med inget strukturerat stöd till egenvård (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av strukturerat stöd till egenvård jämfört med inget sådant stöd hos personer med allergi är otillräckligt. Detta beror på att inga studier som motsvarade PICO identifierades.

Några systematiska översikter som delvis hade relevans för frågeställningen identifierades i sökningen [1-7]. I två av studierna var populationen atopisk dermatit [1, 6] och i resterande var populationen astma [2-5, 7], vilket bedömdes var tillräckligt nära vår population för att ingå i granskningen.

Samtliga översikter föll på att de inte fullt ut motsvarade innehållet i åtgärden (interventionen i PICO). Två av översikterna [1, 2] inkluderade samtliga komponenter i åtgärden, men de ingående studierna innehöll bara en del av dessa komponenter, vilket gör att det inte går att uttala sig om effekten av åtgärden som helhet. Resterande översikter inkluderade samtliga komponenter i åtgärden utom en [3-7] och även här innehöll de ingående studierna olika delar av åtgärden. Två av översikterna var heller inga metaanalyser [1, 6]. Även en gallring av enskilda studier gjordes, men ingen av dessa uppfyllde PICO, utan innehöll också endast en del av komponenterna i åtgärden.

Då det inte förväntas någon ny forskning som kan besvara frågeställningen inom den närmaste tiden har Socialstyrelsen valt att samla in beprövad erfarenhet om åtgärden från en panel bestående av yrkesverksamma personer inom allergivården.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att tillfråga en konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av vård vid allergi. Panelen har tagit ställning till följande påstående:

Strukturerat stöd till egenvård ökar förutsättningarna för en bättre sjukdomskontroll (minskade symtom och svårighetsgrad), ökad livskvalitet samt ökad följsamhet till behandling, för barn och vuxna med allergi, jämfört med inget strukturerat stöd till egenvård.

Konsensus uppnåddes: 100 procent av 44 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon bedömning av kostnadseffektiviteten för denna rekommendation.

Fråga enligt PICOS-formatet

Slutsatserna om insatsens effekt utgår från frågan:

Vilken effekt har ett strukturerat stöd till egenvård på livskvalitet och sjukdomskontroll hos barn och vuxna med allergi, jämfört med inget strukturerat stöd till egenvård?

Så här har vi strukturerat frågan enligt PICOS-formatet:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): barn och vuxna med allergi, inkl. matallergi, luftburen allergi (t.ex. rinokonjunktivit, pollenallergi), kontaktallergi, atopiskt eksem eller läkemedelsallergi
- **Insats** (intervention – I): Strukturerat stöd till egenvård, för att hjälpa personer med allergi att hantera sitt dagliga liv och att lära sig leva med sin sjukdom
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Inget strukturerat stöd till egenvård
- **Utfallsmått** (outcome – O): Primära utfall: Livskvalitet, sjukdomskontroll (symtom, svårighetsgrad). Sekundära utfall: empowerment, oro, stress, följsamhet till behandling, akuta vårdbesök, sjukfrånvaro.

Sökdokumentation och urval

Fulltextgranskning av systematiska översikter skedde i två steg, i första omgången lästes 101 studier, i andra omgången 16 studier [1-16]. Läs mer i bilagan *Sökdokumentation*.

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	1785
Studier som relevansbedömdes i fulltext	16 SÖ, 55 RCT
Studier som kvalitetsgranskades	0 SÖ, 0 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 0 RCT

Referenser

1. Bass AM, Anderson KL, Feldman SR. Interventions to Increase Treatment Adherence in Pediatric Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2015; 4(2):231–42.
2. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, Daines L, Pearce G, Epiphaniou E, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med*. 2017; 15(1):64.

3. Gibson PG, Powell H, Wilson A, Abramson MJ, Haywood P, Bauman A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; (3).
4. O'Connor A, Hasan M, Sriram KB, Carson-Chahhoud KV. Home-based educational interventions for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025; 2(2):Cd008469.
5. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 2002(1):Cd004107.
6. Ridd MJ, King AJL, Le Roux E, Waldecker A, Huntley AL. Systematic review of self-management interventions for people with eczema. *Br J Dermatol*. 2017; 177(3):719–34.
7. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):Cd000326.
8. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003; 326(7402):1308–9.
9. Hall KK, Petsky HL, Chang AB, O'Grady KF. Caseworker-assigned discharge plans to prevent hospital readmission for acute exacerbations in children with chronic respiratory illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11(11):Cd012315.
10. Self-management interventions to reduce healthcare use and improve quality of life among patients with asthma: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2023; 382:p1743.
11. Li Y, Han T, Li W, Li Y, Guo X, Zheng L. Efficacy of health education on treatment of children with atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dermatol Res*. 2020; 312(10):685–95.
12. Mahdavi H, Esmaily H. Impact of educational intervention by community pharmacists on asthma clinical outcomes, quality of life and medication adherence: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(5):1254–62.
13. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4(4):Cd012226.
14. Singleton H, Hodder A, Almilaji O, Ersser SJ, Heaslip V, O'Meara S, et al. Educational and psychological interventions for managing atopic dermatitis (eczema). *Cochrane Database Syst Rev*. 2024; 8(8):Cd014932.

15. Yoon J, Seo HJ, Cho J, Lee SJ, Lee JS, Choi Y, et al. Effects of School Nurse-Led Asthma Interventions for Students: A Systematic Review. *J Sch Nurs*. 2025:10598405241311464.
16. Zhao M, Liang Y, Shen C, Wang Y, Ma L, Ma X. Patient Education Programs in Pediatric Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10(3):449–64.

Id 2: Strukturerad och regelbunden uppföljning för barn och vuxna med allergi

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn och vuxna med allergi.

Erbjud strukturerad och regelbunden uppföljning.

Prioritet: 2.

Motivering

Tillståndet har en måttlig till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ökar förutsättningarna för en bättre sjukdomskontroll, ökad livskvalitet samt ökad följsamhet till behandling.

Kommentar: Åtgärden är en förutsättning för att kunna följa sjukdomsutvecklingen. Det är dock viktigt att anpassa uppföljningsfrekvensen efter individens behov och sjukdomens svårighetsgrad, vid svår eller okontrollerad allergi behöver uppföljning ske oftare.

Tillstånd

Barn och vuxna med allergi.

Åtgärd

Strukturerad och regelbunden uppföljning.

Om tillståndet

En allergisjukdom är ofta ett långvarigt tillstånd som inverkar på individernas hälsa och livskvalitet. Tillståndet kan variera stort mellan individer och över tid.

Tillståndet innefattar alla typer av allergier, såsom atopiskt eksem, matallergi, luftburen allergi (t.ex. rinokonjunktivit eller pollenallergi), kontaktallergi, eller läkemedelsallergi samt personer i alla åldersgrupper, från spädbarn upp till vuxen ålder.

Hur allvarligt tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till mycket stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

En strukturerad och regelbunden uppföljning bör innehålla

- anamnes om nuvarande livssituation och hur det dagliga livet fungerar (såsom skattning av symtom, funktion, aktivitet, levnadsvanor och livskvalitet)
- utvärdering av hur eventuella pågående insatser och behandling fungerar utifrån sjukdomskontroll och livskvalitet (t.ex. justering av aktuell läkemedelsbehandling)
- bedömning om nya eller ytterligare utredningar eller insatser behövs (t.ex. provtagning, medicinering eller andra stödinsatser)
- utvärdering av egenvårdsförmåga (t.ex. om behov finns av ytterligare information om den aktuella allergisjukdomen, strategier för sjukdomshantering eller läkemedelshantering)
- uppföljning av behandlingsplan (t.ex. om behov finns av uppdatering eller en ny plan)
- bedömning om behov finns av remittering eller övergång till annan vårdnivå; inom specialistvård eller primärvård
- en plan för nästa uppföljningsbesök.

Uppföljningen bör anpassas utifrån varje persons individuella behov, och kan ges

- vid fysiska eller digitala besök
- av olika professioner, såsom allmänläkare, allergolog, dermatolog, sjuksköterska eller dietist.

Frekvensen för uppföljning bör anpassas utifrån varje persons individuella behov, men bör göras minst en gång per år. Vid svår eller okontrollerad allergi behöver uppföljning ske oftare. Barn med allergi behöver vanligen följas upp oftare än en gång per år.

Regelbunden uppföljning är extra viktigt vid övergången från barn till ung vuxen, då många ungdomar står inför nya utmaningar när de förväntas ta eget ansvar för sin sjukdom. Ungdomar är en särskilt sårbar grupp som ofta riskerar att tappas bort inom vården. De har till exempel få vårdkontakter och få uthämtningar av recept.

Slutsatser om åtgärden

En regelbunden uppföljning ökar förutsättningarna för en bättre sjukdomskontroll (minskade symtom och svårighetsgrad), ökad livskvalitet samt ökad följsamhet till behandling, för barn och vuxna med allergi, jämfört med ingen eller sporadisk uppföljning (konsensus).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden ger inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av strukturerat stöd till egenvård jämfört med inget sådant stöd hos personer med allergi är otillräckligt. Detta beror på att inga studier som motsvarade PICO identifierades.

Då det inte förväntas någon ny forskning som kan besvara frågeställningen inom den närmaste tiden har Socialstyrelsen valt att samla in beprövad erfarenhet om åtgärden från en panel bestående av yrkesverksamma personer inom allergivården.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att tillfråga en konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av vård vid allergi. Panelen har tagit ställning till följande påstående:

En regelbunden uppföljning ökar förutsättningarna för en bättre sjukdomskontroll (minskade symtom och svårighetsgrad), ökad livskvalitet samt ökad följsamhet till behandling, för barn och vuxna med allergi, jämfört med ingen eller sporadisk uppföljning.

Konsensus uppnåddes: 100 procent av 43 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon bedömning av kostnadseffektiviteten för denna rekommendation.

Fråga enligt PICOS-formatet

Slutsatserna om insatsens effekt utgår från frågan:

Vilken effekt har regelbunden uppföljning på sjukdomskontroll och livskvalitet hos barn och vuxna med allergi, jämfört med ingen eller sporadisk uppföljning?

Så här har vi strukturerat frågan enligt PICOS-formatet:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): barn och vuxna med allergi, inkl. matallergi, luftburen allergi (t.ex. rinokonjunktivit, pollenallergi), kontaktallergi, atopiskt eksem eller läkemedelsallergi
- **Insats** (intervention – I): Regelbunden uppföljning
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Ingen eller sporadisk uppföljning
- **Utfallsmått** (outcome – O): Primära utfall: sjukdomskontroll (symtom, svårighetsgrad), livskvalitet. Sekundära utfall: empowerment, oro, stress, följsamhet till behandling, akuta vårdbesök, sjukfrånvaro

Sökdokumentation och urval

Granskning av systematiska översikter skedde i två steg, i första omgången lästes 165 artiklar på abstraktsnivå, i andra omgången 5 artiklar i fulltext [1-5]. Läs mer i bilagan *Sökdokumentation*.

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	1165
Studier som relevansbedömdes i fulltext	5 SÖ, 4 RCT
Studier som kvalitetsgranskades	0 SÖ, 0 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	0 SÖ, 0 RCT

Referenser

1. Bhogal SK, Zemek RL, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006:N.PAG–N.PAG.
2. Chen KYH, Saxon L, Robertson C, Hiscock H. Reducing asthma hospitalisations in at-risk children: A systematic review. J Paediatr Child Health. 2021; 57(9):1376–84.
3. Croce EA, Lopes F, Ruth J, Silverberg JI. Interventions to improve primary care provider management of atopic dermatitis: A systematic review. Pediatr Dermatol. 2021; 38(5):1004–11.
4. Kelleher MM, Cro S, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Skjerven HO, Rehbinder EM, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2(2):Cd013534.
5. Lytsy P, Engström S, Ekstedt M, Engström I, Hansson L, Ali L, et al. Outcomes associated with higher relational continuity in the treatment of persons with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. EClinicalMedicine. 2022; 49:101492.

Id 3: Oral immunterapi vid jordnötsallergi hos barn

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn med IgE-förmedlad jordnötsallergi.

Erbjud behandling med oral immunterapi.

Prioritet: 2.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en stor effekt på desensibilisering vid behandlingsslut och en måttlig effekt på långvarig tolerans, 1–12 månader, efter behandlingsslut. Åtgärden innebär en ökad risk gällande alla former av biverkningar, även de allvarliga, framför allt hos äldre barn och ungdomar.

Kommentar: Behandlingen kan leda till ökad trygghet och förbättrad livskvalitet för patienter och deras familjer, då risken för allvarliga reaktioner vid oavsiktligt intag minskar. De yngsta barnen har betydligt lägre risk för allvarliga biverkningar och de har även större chans till en bättre effekt av behandlingen. Långtidseffekterna är dock otillräckligt studerade. Säkerhetsaspekten är av största vikt; behandlingen behöver därför ges av ett kliniskt team med erfarenhet av åtgärden och i ett sammanhang med förutsättningar att kunna förebygga och hantera allvarliga reaktioner.

Tillstånd:

Barn med IgE-förmedlad jordnötsallergi, med risk för allvarliga allergiska reaktioner.

Åtgärd:

Oral immunterapi (OIT).

Om tillståndet

Matallergi delas in i IgE-förmedlad och icke IgE-förmedlad allergi samt blandformer. Tillståndet diagnostiseras när patienten både har symtom och IgE-sensibilisering mot det aktuella allergenet. Hos barn är orsaken oftast

mjölk, ägg, vete, jordnöt eller trädnötter. Jordnöts- och trädnötsallergi kvarstår oftast i vuxen ålder. Cirka 20 procent av små barn med jordnötsallergi kan växa ifrån sin allergi, det gäller framför allt barn med låga IgE-antikropps nivåer.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Oral immunterapi (OIT) ges vid IgE-förmedlad matallergi. Syftet med OIT är att gradvis vänja immunsystemet vid det livsmedelsprotein, som utlöser allergin, för att minska risken för allvarliga allergiska reaktioner, särskilt vid oavsiktligt intag. Vid OIT jordnöt startar patienten att äta mycket små mängder jordnötsprotein dagligen som ökas över tid, för att desensibilisera immunsystemet. Dosökningen vid behandlingen sker under medicinsk övervakning och dosen intas sedan hemma tills en underhållsdos som tas dagligen, uppnås.

Åtgärden syftar till att minska allvarliga reaktioner vid oavsiktligt intag, vilket gör att barn och deras familjer kan känna sig tryggare i vardagen, t.ex. i skolmiljöer eller vid sociala aktiviteter.

Slutsatser om åtgärden

Vid IgE-förmedlad jordnötsallergi hos barn ger oral immunterapi (OIT) jämfört med placebo eller ingen behandling

- en stor effekt på desensibilisering (vid behandlingsslut efter behandlingslängd 6–24 månader), absolut effektskillnad 70 procent (95 % KI 0,62 till 0,77) jämfört med placebo eller ingen behandling¹(måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- en måttlig effekt på långvarig tolerans (1–12 månader) efter behandlingsslut, absolut effektskillnad 36 procent (95 % KI 0,11 till 0,60) jämfört med placebo eller ingen behandling² (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)
- en ökad risk med avseende på alla former av biverkningar, absolut riskskillnad 10 procent (95 % KI 0,03 till 0,60) jämfört med placebo eller ingen behandling (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- en ökad risk med avseende på biverkningar som behöver behandlas med parenteralt adrenalin, absolut riskskillnad 6 procent (95 % KI 0,01 till

¹ Absolut effektskillnad 70 procent, vilket bedöms vara en stor effekt.

² Absolut effektskillnad 36 procent, vilket bedöms vara en måttlig effekt.

0,10) jämfört med placebo eller ingen behandling (låg tillförlitlighet
⊕⊕○○)

Kommentar: Utfallsmåttet desensibilisering motsvarar minskningen av symtom direkt efter avslutad behandling och bedöms ofta genom en provokation med allergenen.

Långvarig tolerans är ett mått på hur länge effekten av desensibilisering håller i sig. I detta underlag motsvarar långvarig tolerans 1–12 månader efter avslutad behandling.

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar ökar jämfört med placebo och standardbehandling (som vanligtvis är undvikande av allergenen). Vanliga biverkningar för oral immunterapi är bl a magsmärta, diarré, illamående, klåda i munnen, hudutslag, klåda, angioödem och anafylaxi [1].

Vilka studier ingår i granskningen?

Granskningen har utgått från två systematiska översikter från 2022 av Riggioni och medarbetare [2], och av Lodge och medarbetare [1]. Båda översikterna innehåller analyser av flera olika administrationssätt av immunterapi med olika allergener för barn och vuxna. I det här underlaget redovisas endast data gällande oral immunterapi för jordnötsallergi på barn. Översikten av Riggioni och medarbetare innehåller metaanalyser från nio randomiserade kontrollerade studier (RCT:er), medan översikten av Lodge och medarbetare innehåller samma nio studier plus ytterligare en RCT. Effekter för desensibilisering, långvarig tolerans och biverkningar presenteras.

Oral immunterapi för matallergier är ett forskningsområde där det sker stor utveckling. Därför gjordes en kompletterande litteratursökning för primärstudier publicerade efter de två systematiska översikterna från 2022 fram till 2025. Det primära utfallet av intresse för den kompletterande sökningen var långvarig tolerans. En obblindad RCT från 2025 inkluderades i underlaget [3], med totalt 1 390 deltagare, varav 942 randomiserades till intervention, och 460 randomiserades till antingen placebo eller ingen behandling (undvikande av allergen). Två icke-randomiserade studier hittades också, men exkluderades från underlaget på grund av att studiedesignen inte överensstämde med frågeställningen enligt PICOS.

Interventionerna innebar att deltagarna åt jordnötsmjöl eller jordnötssmör medan de som fick placebo fick vanligt mjöl. Tre av studierna [4-6] använde som intervention istället AR101, handelsnamn Palforzia, som är ett läkemedel som tas i pulverforminnehållande 300 mg jordnötsprotein. Den

totala längden på behandlingen före provokation med en ”DBPCFC” (double-blind, placebo-controlled food challenge) var mellan 6 och 24 månader. För att utvärdera en långvarig tolerans instruerades deltagarna att undvika jordnöt i 1–2 månader, därefter gjordes en ”DBPCFC” vid olika tidpunkter. I metaanalysen som ingår i detta underlag presenteras data för en tolerans på 1–12 månader.

Risken för bias är bedömd som låg enligt granskningsmallen ROBIS. SBU har gjort en egen syntes och tillförlitlighetsbedömning av de resultat som är relevanta för frågeställningen.

Författarna till de båda översikterna gjorde olika bedömningar av studiernas risk för snedvridning. SBU gjorde därför en egen bedömning av risk för bias med ett särskilt fokus på blindning, eftersom det finns en risk att deltagarna har kunnat gissa sig till vilken allokering de fått på grund av t.ex. klåda i munnen, vilket kan snedvrida utfallet. Det är osäkert åt såväl vilket håll korrekt gissning om allokering kan snedvrida resultatet, som i vilken utsträckning resultatet kan snedvridas. Förväntanseffekter kan potentiellt leda till att deltagarna skattar eventuella förbättringar i symtom högre om de gissar att de har fått aktiv behandling, jämfört med om de gissar att de har fått placebo (dvs risk för bias på grund av hur utfallen har mätts). Å andra sidan kan korrekt gissning om placebo-allokering leda till avvikelser från interventionen, där deltagare eventuellt strävar efter att få 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).

De tre obblindade studierna [3, 7, 8] bedömdes ha hög risk för bias medan de övriga åtta bedömdes ha måttlig risk för bias.

Utfallsmåttet parenteralt adrenalin

Biverkningar som behöver behandlas med adrenalin tillhör de mest allvarliga biverkningarna. Figur 4 visar metaanalysen över hur många som fick adrenalin, men var deltagarna fick sina reaktioner är också viktig information, eftersom reaktioner som sker i hemmet, snarare än på sjukhus, kan vara svårare att hantera. Studierna rapporterar detta olika och det är inte alltid lätt att utläsa detaljerna kring hur dosen gavs. I de fall som reaktionen uppkom i hemmet har det skett inom ett dygn från att allergendosen har getts [4, 9]. I två studier kom reaktionen i samband med fysisk träning [4, 8] och i ett fall i samband med alkoholintag [8]. I studien av Chinthrajah uppmuntrades adrenalin även vid milda och måttliga symtom, som hosta och väsande andning och för att lindra ihållande magont. En person fick anafylaxi vid hård träning, men blev hjälpt av en dos adrenalin. Författarna noterade också att mindre adrenalin behövdes ju längre studien pågick [10]. Jones med flera förväntade sig reaktioner på grund av behandlingens natur och rapporterade endast mycket allvarliga reaktioner, som cyanos, förlorat

medvetande, reaktioner som krävde mer än två doser adrenalin eller om reaktionen hände mer än två timmar efter allergendosen [11]. Den största studien, av Vickery och medarbetare [6], rapporterade att 67,1 procent i interventionsgruppen och 88,9 procent i placebogruppen fick adrenalin i hemmet. Av de som fick adrenalin på sjukhus var 32,9 procent i interventionsgruppen och 11,1 procent i kontrollgruppen [6].

Hälsoekonomisk bedömning

Den orala immunterapi i form av pulver, i kapsel eller dospåse, som ingår i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av barn med jordnötsallergi bedöms vara kostnadseffektiv, jämfört med enbart undvikande av jordnötter.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna) jämfört med placebo eller standardbehandling (undvikande)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Desensibilisering OIT jämfört med placebo eller ingen behandling Barn alla åldrar Se figur 1a	Absolut effekt kontroll: 5,8 procent	Absolut effekt intervention: 71,2 procent	Absolut effektskillnad: 70 procent (95 % KI 62 till 77 procent)	1 408 deltagare (11 RCT) [3-13]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet till att OIT har en stor effekt, jämfört med placebo eller ingen behandling ^a .	Avdrag: risk för bias (-1) ^b Number needed to treat: 2
Långvarig tolerans (1-12 månader) OIT jämfört med ingen behandling eller placebo Alla åldrar Se figur 2a	Effekt kontroll: 4,5 procent	Effekt intervention: 35,4 procent	Absolut effektskillnad: 36 procent (95 % KI 11 till 60 procent)	415 deltagare (4 studier) [3, 10-12]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet till att OIT har en måttlig effekt på långvarig tolerans jämfört med ingen behandling eller placebo ^c .	Avdrag: risk för bias (-1) ^b Bristande precision (-1) ^d Number needed to treat: 4

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp (t.ex. behandling med placebo)	Risk eller effekt i interventionsgrupp (behandling A)	Absolut effekt (skillnad i effekt eller risk mellan grupperna) jämfört med placebo eller standardbehandling (undvikande)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Biverkningar – alla former OIT jämfört med ingen behandling eller placebo Se figur 3	Risk kontroll: 85,8 procent	Risk intervention: 96,4 procent	Riskskillnad: 10 procent (95 % KI 3 till 18 procent)	1 143 deltagare (7 studier) [4-6, 9-12]	⊕⊕⊕○ Låg tillförlitlighet till att OIT ger en ökad risk för biverkningar, jämfört med placebo eller ingen behandling.	Avdrag: risk för bias (-1) ^b Number needed to harm: 10
Biverkningar – parenteralt adrenalin Se figur 4	Risk kontroll: 2,8 procent	Risk intervention: 11,4 procent	Riskskillnad: 6 procent (95 % KI 1 till 10 procent)	1 361 deltagare (10 RCT)[3-7, 9-13]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet till att OIT ger en ökad risk för biverkningar som måste behandlas med parenteralt adrenalin.	Avdrag: risk för bias (-1) ^b Bristande precision (-1) ^e Number needed to harm: 13

^aAbsolut effektskillnad 70 procent, vilket bedöms vara en stor effekt. Gäller vid behandlingsavslut, längd på behandling 6-24 månader.

^bAvdrag för risk för bias på grund av hur utfallen har mätts och avvikelser från den avsedda interventionen.

^cAbsolut effektskillnad 36 procent, vilket bedöms vara en måttlig effekt. Gäller 1-12 månader efter behandlingsavslut.

^dAvdrag för bristande precision på grund av breda konfidensintervall.

^eAvdrag för bristande precision på grund av att konfidensintervallet närmar sig noll

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Anagnostou, 2014 [7] Oblindad RCT Storbritannien Hög risk för bias	Intervention: 49 Kontroll: 50 Ålder 7-16 år (median 12,4)	OIT (jordnötsmjöl). Kontroll: undvikande. Duration: 6 månader. Maxdos: 0,8 gram jordnötsprotein (5 jordnötter)	OIT: 24/49 (49 %) Kontroll: 0/50 (0 %)	-	Anges endast för interventionsgruppen Vanliga: främst gastrointestina Allvarliga: OIT: 21/49 (22 %) väsande/laryngealt ödem Adrenalin: OIT: 1/49 %	Definition desensibilisering: Negativ DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)* Kumulativ dos: 1,4 gram jordnötsprotein
Bird, 2018 [4] RCT USA Måttlig risk för bias	Intervention: 29 Kontroll: 27 Ålder: OIT: 4-21 år (median 7) Kontroll: 4-14 år (median 8)	OIT (jordnötsmjöl i kapsel) Kontroll: Placebo (havremjöl) Duration: 5-10 månader (medel 5,5) Maxdos: 300 mg jordnötsprotein	OIT: 23/29 (79 %) Kontroll: 5/27 (19 %)	-	OIT: 28/29 (26 behandlade) Kontroll: 22/26 (10 behandlade) Främst gastrointestina biverkningar. Adrenalin: OIT: 1/29 Kontroll: 0/27	Definition desensibilisering: Negativ DBPCFC Enkeldos 300 mg jordnötsprotein, enligt PRACTALL guidelines.

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Blumchen, 2019 [9] RCT Tyskland Måttlig risk för bias	Intervention: 31 Kontroll: 31 Ålder: OIT: 6,6 (IQR 4,8 till 9,8) Kontroll: 7,9 (IQR 4,6 till 10,71)	OIT: jordnötsmjöl Kontroll: Placebo Duration: 14 månader Maxdos: 125-250 mg jordnötsprotein	OIT: 23/31 (74,2 %) Kontroll: 5/31 (16,1 %)	-	OIT: 27/31 (90 %) Kontroll: 24/31 (77 %) Adrenalin: Inga	Definition desensibilisering: Öppen oral food challenge. Enkeldos 300 mg jordnötsprotein, enligt PRACTALL guidelines.
Chinthrajah, 2019 [10] RCT USA Måttlig risk för bias	Intervention: 60 (OIT) 35 (OIT sedan 300 mg/dag) Kontroll: 25 Ålder: OIT: 4-21 år (median 11) Kontroll: 4-14 år (median 8)	OIT: jordnötsmjöl i kapsel. Kontroll: Placebo (havremjöl) Duration: 24 månader, sedan 12 månader utan OIT Maxdos: 4000 mg jordnötsprotein	OIT (bas): 51/60 (85 %) Kontroll: 1/25 (4 %)	OIT + 117 veckor: 21/60 (35 %) Kontroll: 1/25 (4 %) OIT + 130 veckor: 12/60 (20 %) Kontroll: 1/25 (4 %) OIT + 143 veckor: 9/60 (15 %) Kontroll: 1/25 (4 %) OIT + 156 veckor: 8/60 (13 %) Kontroll: 1/25 (4 %)	Biverkningar under första 12 månaderna: OIT (bas): 57/60 (95 %) OIT (sedan 300mg/dag): 32/35 (91 %) Adrenalin: OIT: 18/95 Kontroll: 0/25	Definition desensibilisering: Negativ DBPCFC Kumulativ dos: 4000 mg Testad: 104 veckor Definition långvarig tolerans: Negativ DBPCFC Kumulativ dos: 400 mg Testad: 117, 130, 143 och 156 veckor

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Hourihane, 2020 [5] (även kallad ARTEMIS) RCT Europa Måttlig risk för bias	Intervention: OIT: 132 Kontroll: 43	OIT: jordnötsprotein (AR101) Kontroll: Placebo Duration: 9 månader Maxdos: 300 mg jordnötsprotein	OIT: 77/132 (58 %) Kontroll: 1/43 (2 %)	-	OIT (totalt): 130/132 Kontroll (totalt): 42/43 OIT (milda): 66 (50 %) OIT (moderata): 63 (48 %) OIT (allvarliga): 1 (1%) Kontroll (milda): 24 (56 %) Kontroll (moderata): 18 (42 %) Kontroll (allvarliga): 0 Adrenalin: OIT: 9/132 (7 %) Kontroll (1/43 (2 %)	Definition desensibilisering: Negativ DBPCFC Kumulativ dos: 1000 mg PRACTALL guidelines Testad 9 månader

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Jones, 2022 [11] RCT USA Måttlig risk för bias	Intervention: OIT: 96 Kontroll: 50 Ålder: 12-48 månader (median 39,3)	OIT: jordnötsmjöl Kontroll: placebo (havremjöl) Duration: 134 veckor, sedan 26 veckors undvikande Maxdos: 2000 mg jordnötsprotein/dag	OIT: 68/96 (71 %) Kontroll: 1/50 (2 %)	OIT: 20/96 (21 %) Kontroll: 1/50 (2 %)	OIT: 94/98 (98 %) Kontroll: 40/50 (80 %) Adrenalin*: OIT: 21/96 (22 %) Kontroll: 0/50 *Reaktioner var förväntade och rapporterades inte såvida inte det ledde till hypotension, cyanos, syremättnad under 92, förvirring, kollaps, eller att det krävdes fler än två adrenalindoser	Definition desensibilisering: Negativ DBPCFC Kumulativ dos: 5000 mg Testad: 134 veckor Definition långvarig tolerans: Kumulativ dos: 5000 mg jordnötsprotein Testad: 160 veckor, följt av 26 veckor undvikande

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Kukkonen, 2017 [8] Oblindad RCT Finland Hög risk för bias	Intervention: OIT: 39 Kontroll: 21 Ålder, median: 8,6 år (6,6-18,6)	OIT: jordnötsprotein Kontroll: undvikande Duration: 8 månader Underhållsdos: 800 mg jordnötsprotein	Efter 8 månaders upptrappning: OIT: tolerans mot jordnötsprotein ökade 22,5-faldigt från median 5 mg (~5-255mg) till 1255 mg (255-1255 mg) p<0.01 För ITT: 67 % tolererade 1255 mg protein. För per protocol: 84 % tolererade 1255 mg protein. Ingen i kontrollgruppen desensibiliserades Riskskillnad 29 (95 % KI 1,9 till 455) p < 0,01		Allergiska reaktioner Adrenalin: Upptrappning: 1/39 Underhållsnivå: 1/34	Definition desensibilisering: DBPCFC: 1255 mg jordnötsprotein.

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Loke, 2022 [12] RCT Australien Måttlig risk för bias	Intervention: OIT: 83 Kontroll: 39 Ålder, medel: OIT: 5,8 år Kontroll: 6 år	Intervention: OIT: jordnötsmjöl Kontroll: placebo (maltodextrin) Duration: 78 veckor, därefter 12 månaders undvikande.	OIT: 61/83 (73 %) Kontroll: 2/39 (5 %) Riskskillnad (95 % KI): OIT jämfört med placebo: 68,4 % (56,6 till 80,1)	OIT: 42/83 (52 %) Kontroll: 2/39 (5 %) Riskskillnad (95 % KI): OIT jämfört med placebo: 45,4 % (32,7 till 58,3)	OIT: 73/83 (88 %) Kontroll: 28/39 (72 %) Adrenalin: OIT: 4/70 (6 %) Kontroll: 0/39	Definition desensibilisering: Negativ DBPCFC Kumulativ dos: 4950 mg protein Definition långvarig tolerans: Negativ DBPCFC vid behandlingsslut och 8 veckor efter behandling. Kumulativ dos: 4950 mg protein

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Sicherer, 2025 [3] Oblindad RCT USA Hög risk för bias	Intervention: OIT: 38 (6 stycken avbröt: en pga gastrointestinala biverkningar, övriga 5 pga anledningar inte relaterade till behandling). Kontroll: 35 (5 st avbröt studien). Ålder: 4-14 år (medel 6 år)	Intervention: OIT: jordnötssmör Kontroll: undvikande Duration: 24 veckor följt av en DBPCFC, därefter 8 veckor av undvikande följt av ytterligare en DBPCFC.	OIT: 32/32 klarade DBPCFC på 9043 mg jordnötsprotein. Kontroll: 3/30 klarade DBPCFC på 9043 mg jordnötsprotein.	OIT: 26/30* klarade en DBPCFC på 9043 mg efter 8 veckors undvikande. *1 deltagare valde att inte göra en andra DBPCFC, den andra exkluderades pga bristande följsamhet. Av de 4 som fick symtom fick samtliga biverkningar av första graden, som enbart behandlades med antihistamin. Kontroll: 3/30	Totalt 8 deltagare i båda grupperna fick adrenalin, varav 4 stycken i interventionsgruppen. Dock bedömdes ingen reaktion vara relaterad till behandlingen.	Definition desensibilisering: Negativ DBPCFC Maximal dos: 9043 mg Definition långvarig tolerans: Negativ DBPCFC vid behandlingsslut och 8 veckor efter behandling. Maximal dos: 9043 mg

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Desensibilisering	Långvarig tolerans	Biverkningar	Övrigt
Varshney, 2011 [13] RCT USA Måttlig risk för bias	Intervention: OIT: 19 (3 föll bort tidigt i studien pga biverkningar) Kontroll: 9 Ålder, median: Intervention: 84 månader Kontroll: 69 månader	OIT: jordnötsmjöl Kontroll : placebo (havremjöl) Duration: upptrappingsfas till underhållsdos 4000 mg jordnötsprotein. Efter 4 veckor: DBPCFC med en kumulativ dos på 5000 mg protein.	OIT: 16/19 tålde provokation på 5000 mg jordnötsprotein. Kontroll: 9/9 tålde provokation med en mediansdos på 280 mg protein innan allergiska symtom uppkom (0 till 1900 mg, $p < 0,001$) 0/9 tålde provokation på 5000 mg jordnötsprotein	-	Adrenalin: Intervention – upptrappingsfas: 2/19 Kontroll – upptrappingsfas: 0/9 Intervention – vid oral food challenge: 0/16 Kontroll - vid oral food challenge: 3/9	
Vickery, 2018 [6] (även kallad PALISADE) RCT Nordamerika och Europa Måttlig risk för bias	Intervention: OIT: 372 Kontroll: 124 Ålder: 4-17 år	OIT: AR101 Kontroll: placebo Duration: 24 veckor Maxdos: 300 mg jordnötsprotein/dag.	OIT: 250/372 (67 %) Kontroll: 5/124 (4 %)	-	OIT: 367/372 (98,7 %) Kontroll: 118/124 (95,2 %) Allvarliga: OIT: 8 (4,3 %) (9 allvarliga reaktioner i 8 deltagare) Kontroll: 1 (0,8 %) Adrenalin: OIT: 52/372 Kontroll: 8/124	Definition av utfall: en dos på minst 600 mg

DBPCFC = Double-blinded placebo-controlled food challenge; **IQR** = Interquartile range; **ITT** = Intention-to-treat; **KI** = Konfidensintervall; **OIT** = **XXX**; **RCT** = Randomiserade kontrollerade studie;

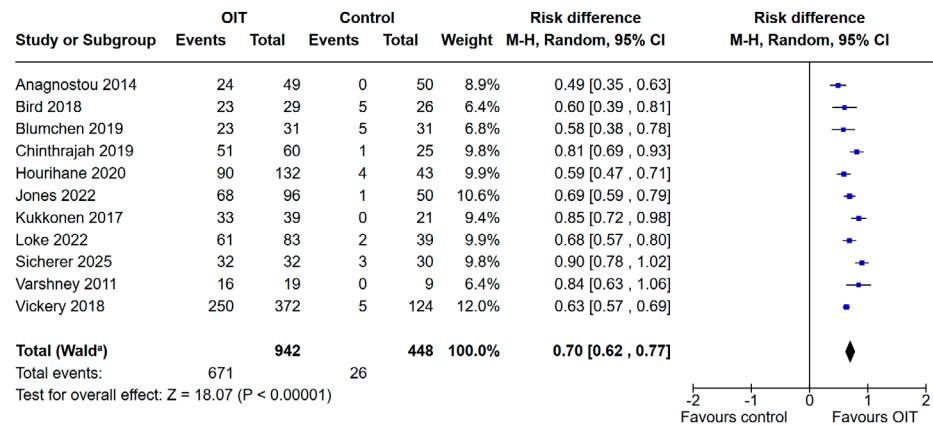
*Trots oblidnad behandling gjordes DBPCFC blindad.

Metaanalys

SBU gjorde om metaanalyserna för att undersöka absolut effekt istället för relativ effekt, som rapporterades i översikterna. För utfallsmåttan desensibilisering och långvarig tolerans har även primärstudien av Sicherer [3], som hittades i den kompletterande litteratursökningen, inkluderats (Figurer 1a och 2a). I sin systematiska översikt särredovisar Riggioni och medarbetare data uppdelat efter ålder, vilket SBU också har valt att göra. Dock föreligger ingen statistisk skillnad mellan åldersgrupperna, subgruppsskillnad $p=0.57$ (Figur 1b).

Inte heller för den långvariga toleransen kunde man inte se någon statistisk skillnad mellan åldersgrupper, subgruppsskillnad $p=0.23$ (Figur 2b).

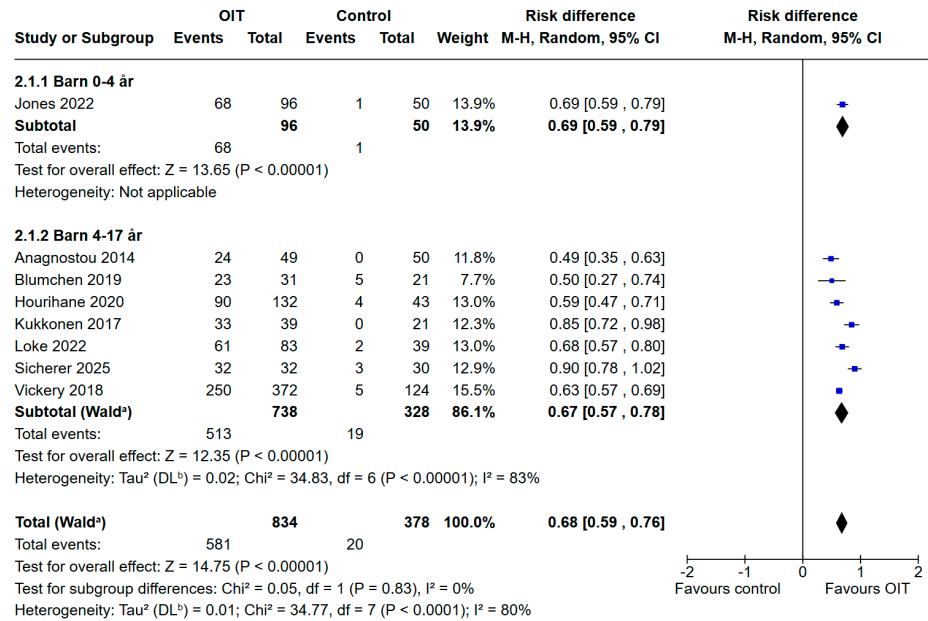
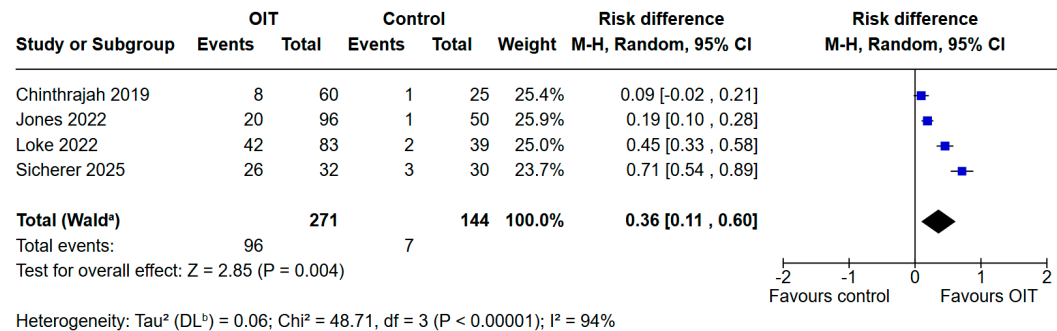
Figur 1a. OIT och desensibilisering jämfört med placebo eller ingen behandling, barn alla åldersgrupper.

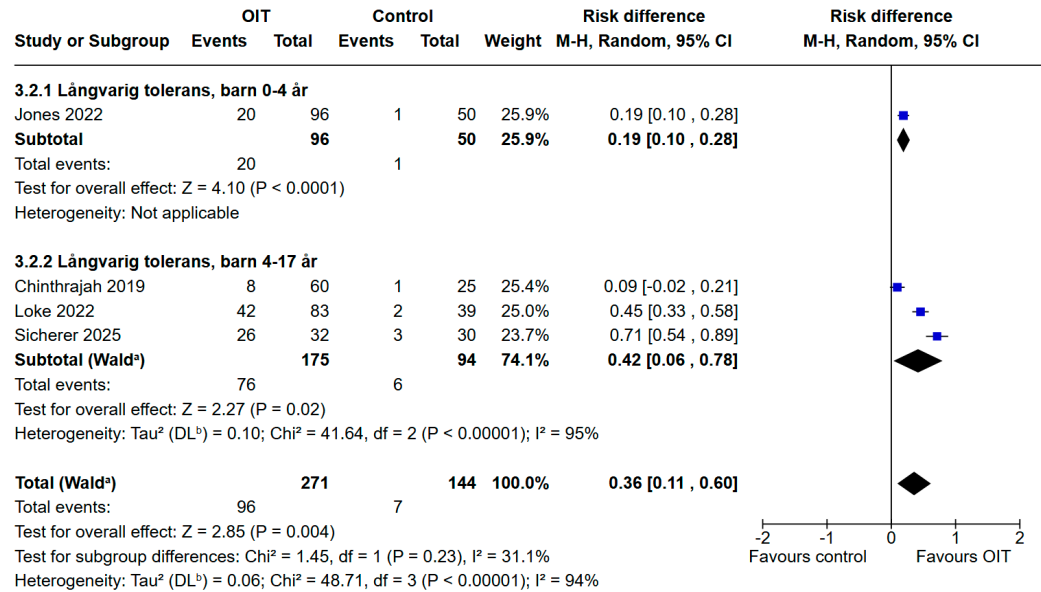
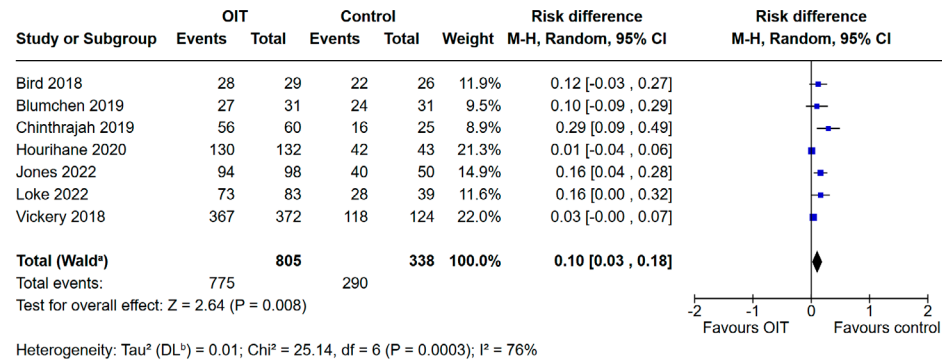


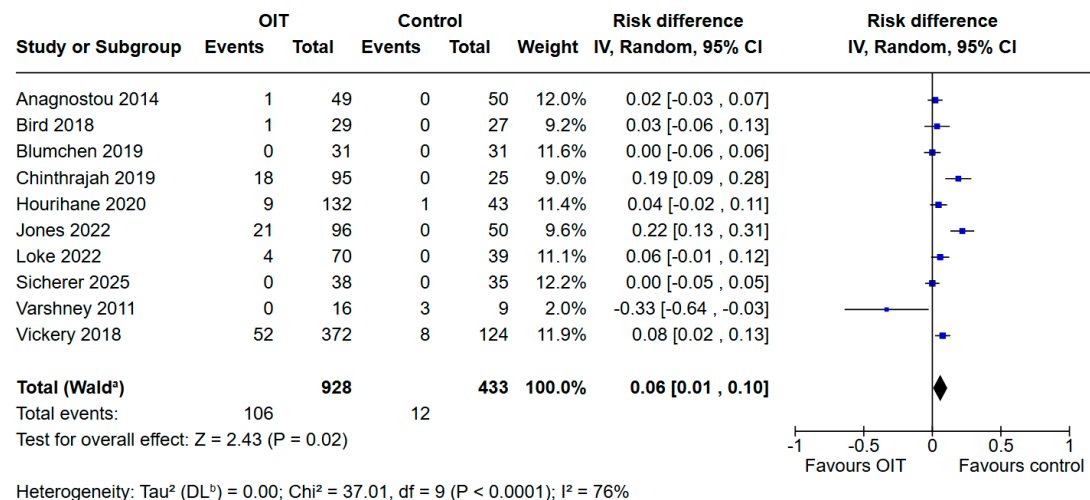
Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^b Tau^2 calculated by DerSimonian and Laird method.

Figur 1b. OIT och desensibilisering jämfört med placebo eller ingen behandling, särredovisat efter ålder**Footnotes**^aCI calculated by Wald-type method.^b Tau^2 calculated by DerSimonian and Laird method.**Figur 2a. OIT och långvarig tolerans jämfört med placebo eller ingen behandling****Footnotes**^aCI calculated by Wald-type method.^b Tau^2 calculated by DerSimonian and Laird method.

Figur 2b. OIT och långvarig tolerans jämfört med placebo eller ingen behandling, särredovisat efter ålder**Footnotes**^aCI calculated by Wald-type method.^bTau² calculated by DerSimonian and Laird method.**Figur 3. OIT och alla former av biverkningar jämfört med placebo eller ingen behandling****Footnotes**^aCI calculated by Wald-type method.^bTau² calculated by DerSimonian and Laird method.

Figur 4. OIT och parenteralt adrenalin jämfört med placebo eller ingen behandling**Footnotes**^aCI calculated by Wald-type method.^bTau² calculated by DerSimonian and Laird method.

Fråga enligt PICOS-formatet

Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): barn från 1 år med IgE-förmedlad jordnötsallergi
- **Åtgärd** (intervention – I): oral immunterapi (OIT)
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Standardbehandling (undvikande av det allergen individen är allergisk emot) eller annan behandling (t.ex. placebo)
- **Utfallsmått** (outcome – O): tolerans (exv sustained unresponsiveness och desensitization), biverkningar
- **Studietyp** (study design – S): randomiserade kontrollerade studier
- **Övriga inklusions- eller exklusionskriterier:** -

Sökdokumentation och urval

Sökning efter systematiska översikter utfördes i april 2025. Översikter vars titel och abstrakt bedömdes uppfylla PICO granskades vidare i fulltext. De översikter som bäst bedömdes uppfylla PICO och som bedömdes hålla en god metodologisk kvalitet valdes ut.

Urval av studier: systematiska översikter

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	120
Studier som relevansbedömdes i fulltext	9
Studier som kvalitetsgranskades	2 SÖ
Studier som inkluderades i underlaget	2 SÖ

En kompletterande sökning efter randomiserade kontrollerade studier utfördes i juni 2025. Sju studier lästes i fulltext och en studie inkluderades i det slutgiltiga underlaget.

Urval av studier efter kompletterande sökning: randomiserade kontrollerade studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	212
Studier som relevansbedömdes i fulltext	7
Studier som kvalitetsgranskades	1 RCT
Studier som inkluderades i underlaget	1 RCT

Litteratursökning 1: systematiska översikter

Se bilaga.

Litteratursökning 2: primärstudier 2022-2025

Se bilaga.

Referenser

1. Lodge CJ, Waidyatillake N, Peters RL, Netting M, Dai X, Burgess J, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy for peanut, cow's milk, and hen's egg allergy: A systematic review of randomized controlled trials. Clin Transl Allergy. 2023; 13(7):e12268.
2. Riggioni C, Oton T, Carmona L, Du Toit G, Skypala I, Santos AF. Immunotherapy and biologics in the management of IgE-mediated food allergy: Systematic review and meta-analyses of efficacy and safety. Allergy. 2024; 79(8):2097–127.
3. Sicherer SH, Bunyavanich S, Berin MC, Lo T, Groetch M, Schaible A, et al. Peanut Oral Immunotherapy in Children with High-Threshold Peanut Allergy. NEJM Evid. 2025; 4(3):EVIDoa2400306.
4. Bird JA, Spergel JM, Jones SM, Rachid R, Assa'ad AH, Wang J, et al. Efficacy and Safety of AR101 in Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results of ARC001, a Randomized, Double-Blind, Placebo-

- Controlled Phase 2 Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(2):476–85.e3.
5. J OBH, Beyer K, Abbas A, Fernández-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(10):728–39.
 6. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018; 379(21):1991–2001.
 7. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014; 383(9925):1297–304.
 8. Kukkonen AK, Uotila R, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Double-blind placebo-controlled challenge showed that peanut oral immunotherapy was effective for severe allergy without negative effects on airway inflammation. *Acta Paediatr*. 2017; 106(2):274–81.
 9. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(2):479–91.e10.
 10. Chinthrajah RS, Purington N, Andorf S, Long A, O'Laughlin KL, Lyu SC, et al. Sustained outcomes in oral immunotherapy for peanut allergy (POISED study): a large, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2019; 394(10207):1437–49.
 11. Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, Nowak-Wegrzyn A, Wood RA, Sampson HA, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2022; 399(10322):359–71.
 12. Loke P, Orsini F, Lozinsky AC, Gold M, O'Sullivan MD, Quinn P, et al. Probiotic peanut oral immunotherapy versus oral immunotherapy and placebo in children with peanut allergy in Australia (PPOIT-003): a multicentre, randomised, phase 2b trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6(3):171–84.
 13. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3):654–60.

Id 4a: Sublingual immunterapi för vuxna med allergisk rinokonjunktivit

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För vuxna med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster.

Erbjud behandling med sublingual immunterapi.

Prioritet: 3.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger en liten förbättring av sjukdomskontroll och liten minskning i symtomlindrande läkemedelsanvändning.

Kommentar: Även små förbättringar kan ha stor betydelse för patienten och för denna patientgrupp finns inga alternativa behandlingar med bättre effekt. Följsamheten är viktig för behandlingsresultatet. De flesta biverkningarna är milda eller måttliga och är ofta övergående. Att läkemedlet kan tas i tablettform ökar tillgängligheten för patienterna i hela landet.

Tillstånd

Vuxna med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster, med eller utan astma, med otillräcklig effekt av standardbehandling.

Åtgärd

Sublingual immunterapi (SLIT).

Om tillståndet

Allergisk rinokonjunktivit (rinit eller konjunktivit) är en inflammation i slemhinnorna i ögon, näsan och svalg, som orsakas av allergener som pollen, kvalster eller pälsdjur. Vanliga symtom inkluderar nysningar, rinnande eller täppt näsa, kliande ögon och trötthet. Den allergiska reaktionen utlöses när immunsystemet felaktigt identifierar ett ofarligt ämne som ett hot. Tillståndet är ofta långvarigt och kan påverka livskvaliteten.

Allergisk rinokonjunktivit debuterar oftast före 30 års ålder och prevalensen beräknas till cirka 20–30 procent av alla barn och vuxna.

Tillståndet avser personer med allergi mot björk, gräs eller kvalster, med eller utan astma, som inte har fått tillräcklig effekt av standardbehandling, exempelvis genom att begränsa exponering och lindra symtom med hjälp av receptfria läkemedel, såsom antihistamintabletter, nasala steroider och ögondroppar med antihistamin eller natriumkromoglikat.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Sublingual immunterapi (SLIT) är en behandling för allergisk rinokonjunktivit där allergenet ges för att desensibilisera immunsystemet. I Sverige ges behandlingen som en tablett som läggs under tungan, och som tas under flera års tid. Målet är att minska allergiska reaktioner genom att träna immunsystemet att tolerera allergenet.

Slutsatser om åtgärden

Vid allergisk rinokonjunktivit hos vuxna ger allergenspecifik sublingual immunterapi

- en förbättring av sjukdomskontroll som är mindre än en poängs skillnad (0,75 poäng, 95 % KI 0,55 till 0,95) på en symtomskattningsskala från 1–10³, jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).
- en minskning i symtomlindrande läkemedelsanvändning som är mindre än en poängs skillnad³ (0,35 poäng, 95 % KI 0,20 till 0,50) på en poängskala från 1–10, jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).
- en förbättring i livskvalitet som inte motsvarar en kliniskt relevant skillnad⁴ (0,31 poäng, 95 % KI 0,20 till 0,43) mätt med instrumentet RQLQ, jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).
- en måttligt ökad risk med avseende på antal patienter som upplever biverkningar⁵ (riskkvot 1,49, 95 % KI 1,13 till 1,98), jämfört med placebo (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○○).

³ En effekt som är mindre än en poängs skillnad på en skala från 1–10 bedöms vara en liten effekt.

⁴ Instrumentet Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) går från noll till sex poäng, där den minsta kliniskt relevanta skillnaden bedöms vara 0,5 poäng.

⁵ En relativ riskökning med cirka 50 procent avseende antal patienter som upplever biverkningar (riskkvot 1,49) bedöms motsvara en måttlig riskökning. Det finns dock en osäkerhet i resultatet i form av ett brett konfidensintervall som indikerar att den relativa riskökningen kan vara alltifrån cirka 10 procent till cirka 100 procent. En annan osäkerhet är att deltagarna i de inkluderade studierna för detta

Det går inte att bedöma risken med allergenspecifik sublingual immunterapi hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit med avseende på det totala antalet biverkningar eller antalet systemiska biverkningar (mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Majoriteten av biverkningar av SLIT är lokala reaktioner, såsom klåda, stickningar, svullnad eller ödem i munnen, ansiktsrodnad, halsirritation, och läppdomning. Mindre vanliga biverkningar innefattar huvudvärk, trötthet, nasofaryngit, feber, angioödem, generell klåda och magont [1].

Se även produktresumén för de aktuella läkemedlen, på Fass.se eller på ”läkemedelsfakta” hos lakemedelsverket.se

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter, en av Tie och medarbetare från år 2022 [1] och en av Dhami och medarbetare från år 2017 [2].

Översikten av Tie och medarbetare från år 2022 [1] rapporterar inte sammanvägda data för biverkningar, så data för det utfallsmåttet hämtades från översikten av Dhami och medarbetare från år 2017 [2]. Data för övriga utfallsmått enligt PICO hämtades från översikten av Tie och medarbetare [1].

Tie och medarbetare [1] undersökte om det finns en skillnad i effekt mellan subkutan immunterapi (SCIT) och SLIT, men presenterar data separat för jämförelser mellan SCIT och placebo respektive SLIT och placebo.

Översikten inkluderade 33 randomiserade kontrollerade studier (RCT) som utvärderar effekten av SLIT jämfört med placebo hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit (ARC), med eller utan astma. Deltagarna i de inkluderade studierna var allergiska mot gräspollen (18 studier), björkpollen (fem studier), kvalster (fem studier), pollen från malörtsambrosia (fyra studier) och enpollen (en studie). Studierna var uteslutande utförda i Europa eller Nordamerika, den genomsnittliga behandlingens längden var 13 månader. I 25 av studierna utvärderades en sublingual tablettberedning, i övriga studier utvärderades en oral lösning.

Utfallsmått som översikten utvärderade var sjukdomskontroll (hur mycket rinokonjunktivitssymtom deltagarna upplever), läkemedelsanvändning och livskvalitet (se tabellen *inkluderade studier*).

utfall hade astmasymtom, som kan förvärras av SLIT. Således kan förekomsten av biverkningar i denna population vara något högre än i en blandad population (både med och utan astmasymtom).

Den systematiska översikten av Dhimi och medarbetare från år 2017 [2] undersökte effekten av immunterapi (både SCIT och SLIT) hos både barn och vuxna med ARC och astma. Deltagarna i de inkluderade studierna var främst allergiska mot kvalster, gräs eller björk. Från denna översikt extraherades data på biverkningar hos vuxna från åtta RCT-studier på SLIT jämfört med placebo.

Översikten av Tie och medarbetare [1] bedömdes ha en måttlig risk för bias på grund av vissa brister i dess metaanalyser. Metaanalyserna gjordes därför om och bristerna korrigerades. Översikten av Dhimi och medarbetare [2] bedömdes ha en låg risk för bias (se tabellen *inkluderade studier*).

Utfallsmått

Sjukdomskontroll mättes i de inkluderade studierna med hjälp av olika symtomskattningsskalor, där deltagarna fick skatta allvarlighetsgraden av sina rinokonjunktivitssymtom. I den vanligaste skalan som användes skattades sex olika symtom på en skala från noll (inga symtom) till tre (allvarliga symtom), och där skattningarna av respektive symtom lades samman i en totalskattning. Oftast användes den genomsnittliga dagliga skattningen under den mest intensiva allergiperioden som utfallsmått i de inkluderade studierna.

Användning av symtomlindrande läkemedel mot rinokonjunktivit mättes i de inkluderade studierna med hjälp av olika poängskalor. Studiedeltagarna fick dokumentera vilka och hur mycket av respektive läkemedel de hade använt. En viss mängd av ett visst läkemedel gav en definierad poäng. Den enskilt vanligaste poängskalan som användes gick från 0–36 poäng, där noll poäng motsvarade ingen läkemedelsanvändning och 36 poäng motsvarade maximal användning av samtliga läkemedel som ingick i dokumentationen. Oftast användes den genomsnittliga dagliga läkemedelsanvändningen under den mest intensiva allergiperioden som utfallsmått i de inkluderade studierna.

I de fall deltagarnas livskvalitet mättes i de inkluderade studierna, gjordes detta med instrumentet Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). Instrumentet består av 28 frågor som är indelade i sju olika domäner: rinitsymtom, konjunktivitsymtom, övriga symtom, aktivitetsbegränsning, sömnproblem, praktiska problem och emotionell funktion. Varje fråga ger en poäng från noll (inte begränsad alls) till sex poäng (allvarligt begränsad). Den övergripande RQLQ är genomsnittet av poängen från samtliga frågor. Den minsta kliniskt relevanta skillnaden har visats vara 0,5 poäng [1].

Biverkningar rapporterades i översikten av Dhimi och medarbetare [2] i form av antal deltagare som upplevde minst en biverkan, totala antalet biverkningar, och antalet systemiska biverkningar. Översikten av Dhimi inkluderade studier där deltagarna förutom allergisk rinokonjunktivit hade

astmasymtom. Även deltagarnas astmasymtom kan förvärras av SLIT. Således kan förekomsten av biverkningar i denna population vara något högre än i en blandad population (både med och utan astmasymtom).

Risk för bias i inkluderade studier

I de inkluderade studierna 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.

Det är osäkert åt såväl vilket håll korrekt gissning om allokering kan snedvrider resultatet, som i vilken utsträckning resultatet kan snedvridas. Förväntanseffekter kan potentiellt leda till att deltagarna skattar exempelvis eventuella förbättringar i symtom högre om de gissar att de har fått aktiv behandling, jämfört med om de gissar att de har fått placebo (dvs. risk för bias på grund av hur utfallen har mätts). Å andra sidan kan korrekt gissning om placeboallokering leda till avvikelser från den avsedda behandlingsarmen, där deltagare eventuellt strävar efter att erhålla interventionen utanför studien, vilket i så fall kan spåda ut en eventuell skillnad mellan grupperna (dvs. risk för bias på grund av avvikelser från den avsedda behandlingsarmen).

På grund av ovanstående faktorer har avdrag gjorts på grund av risk för bias vid bedömning av resultatens tillförlitlighet.

Hälsoekonomisk bedömning

De substanser som ingår i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av vuxna med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med placebo (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Absolut/relativ effekt (95 % KI)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Sjukdomskontroll (Figur 1)	SMD = -0,40 (-0,51 till -0,29)	7 550 deltagare (23 RCT-studier) [1]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att SLIT ger en ökning i sjukdomskontroll som är mindre än en poäng på en skala från 1–10, jämfört med placebo	SMD på -0,40 motsvarar cirka 0,75 (0,55 till 0,95) poängs skillnad i medelvärde på en symtom-skattningsskala från 1–10. Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande samstämmighet: Inget avdrag ^b Risk för publikationsbias: Inget avdrag ^c
Läkemedelsanvändning (Figur 3)	SMD = -0,40 (-0,56 till -0,24)	6 279 deltagare (18 RCT-studier) [1]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att SLIT ger en minskning i läkemedels-användning som är mindre än en poäng på en skala från 1 till 10, jämfört med placebo	SMD på -0,40 motsvarar cirka 0,35 (0,2 till 0,5) poängs skillnad i medelvärde på poängskala från 1–10. Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande samstämmighet: Inget avdrag ^b Risk för publikationsbias: Inget avdrag ^c
Livskvalitet (Figur 5)	MD = -0,31 (-0,43 till -0,20)	3 057 deltagare (8 RCT-studier) [1]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att SLIT ger en ökning i livskvalitet som inte är kliniskt relevant, jämfört med placebo	MD på -0,31 motsvarar inte en kliniskt relevant skillnad (tröskelvärde 0,5 poäng). Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande samstämmighet: Inget avdrag ^b Risk för publikationsbias: Inget avdrag ^c

Utfall	Absolut/relativ effekt (95 % KI)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Antal patienter som upplever biverkningar (Figur 7)	RR = 1,49 (1,13–1,98)	2 337 deltagare (9 RCT-studier) [2]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att SLIT medför en måttlig ^e ökning av antal patienter som upplever biverkningar, jämfört med placebo	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande precision: Avdrag med ett steg ^d
Förekomst av totalt antal biverkningar (Figur 8)	RR = 1,93 (0,95–3,95)	1 240 deltagare (5 RCT-studier) [2]	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande precision: Avdrag med två steg ^f
Förekomst av antal systemiska biverkningar (Figur 9)	RR = 1,39 (0,67–2,92)	130 deltagare (2 RCT-studier) [2]	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande precision: Avdrag med två steg ^f

MD = Medelvärdesskillnad; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie; **RR** = Risk ratio; **SMD** = Standardiserad medelvärdesskillnad (medelvärdesskillnaden dividerat med standardavvikelsen).

- Risk för bias på grund av hur utfallen har mätts och avvikelser från den avsedda behandlingsarmen.
- En känslighetsanalys gjordes, vilken innehåller ett antal avvikande punktestimat. Oavsett inklusion eller exklusion av de avvikande punktestimaten erhålls sammanvägda resultat där uppsatt tröskelvärde ej nås, varför inget avdrag för bristande samstämmighet har gjorts.
- Potentiellt saknas ett litet antal studier med få deltagare i trattdiagrammen där placebo har en bättre effekt än aktiv behandling. Eftersom sådana studier endast kan vrida de sammanvägda resultaten mot noll, vilket medför att medelvärdesskillnaden oförändrat är mindre än en poäng på en skala från 0–10, gjordes inte några avdrag för publikationsbias.
- Bristande precision på grund av ett brett konfidensintervall.
- En relativ riskökning med ca. 50 % (Riskkvot 1,49) bedöms motsvara en måttlig riskökning.
- Bristande precision på grund av ett brett konfidensintervall som innefattar 1.

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Sjukdomskontroll	Läkemedels-användning	Livskvalitet	Biverkningar
Tie, m.fl. 2022 [1] Systematisk översikt USA Måttlig risk för bias	Översikten inkluderade totalt 33 RCT-studier som utvärderade SLIT till vuxna med allergisk rinokonjunktivit (gräs, björk, kvalster, med flera), med eller utan astma. Genomsnittlig behandlingstid 13 månader, total studielängd 4–74 månader.	SLIT vs placebo.	Symptom score SMD (95 % KI): -0,42 (-0,53 till - 0,32). Efter korrigerad meta-analys erhöles resultatet: -0,40 (-0,51 till - 0,29).	Medication score SMD (95 % KI): -0,40 (-0,53 till - 0,28). Efter korrigerad meta-analys erhöles resultatet: -0,40 (-0,56 till - 0,24).	RQLQ MD (95 % KI): -0,32 (-0,43 till - 0,20). Efter korrigerad metaanalys erhöles resultatet: -0,31 (-0,43 till - 0,20).	
Dhami, m.fl. 2017 [2] Systematisk översikt Storbritannien Låg risk för bias	Översikten inkluderade totalt 34 RCT-studier som utvärderade SLIT till vuxna med allergisk rinokonjunktivit (gräs, björk, kvalster, med flera) och astma. Behandlingstid 7 veckor till 4 år.	SLIT vs placebo.				Antal patienter som upplever biverkningar RR (95 % KI): 1,49 (1,13 till 1,98) Totalt antal biverkningar RR (95 % KI):

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Sjukdomskontroll	Läkemedels-användning	Livskvalitet	Biverkningar
						1,93 (0,95 till 3,95)
						Antalet systemiska biverkningar RR (95 % KI): 1,39 (0,67 till 2,92)

MD = Medelvårdesskillnad; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie; **RQLQ** = Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; **RR** = Risk ratio; **SLIT** = Sublingual immunterapi; **SMD** = Standardiserad medelvårdesskillnad (medelvårdesskillnaden dividerat med standardavvikelsen); **RCT** = randomiserad kontrollerad studie.

Metaanalys och bedömning av evidensstyrka

Metaanalyserna från översikten av Tie och medarbetare gjordes om för att korrigera multipel räkning av antal deltagare i studiernas kontrollgrupper. Konvertering från SMD till medelvärdesskillnad gjordes genom att multiplicera SMD med den poolade standardavvikelsen i kontrollgruppen från inkluderade studier som använde den vanligaste skattningsskalan (för sjukdomskontroll 0–18 poäng och för symtomlindrande läkemedelsanvändning 0–36 poäng). Därefter konverterades medelvärdesskillnaden från aktuell poängskala till en skala från 1–10.

Bedömning av det sammanvägda resultatets evidensstyrka gjordes för utfallsmåtten sjukdomskontroll och symtomlindrande läkemedelsanvändning med avseende på en medelvärdesskillnad som är mindre än en poäng på en poängskala från 1–10. För utfallsmåttet livskvalitet gjordes bedömningen med avseende på huruvida en medelvärdesskillnad på 0,5 poäng i instrumentet RQLQ uppnåddes. För utfallsmåttet biverkningar gjordes bedömningen med avseende på om den relativa riskskillnaden av biverkningar var liten, måttlig eller hög.

Sjukdomskontroll

Vad gäller utfallsmåttet sjukdomskontroll var ett punktestimat från studien av Ariano och medarbetare från år 2005 felaktigt imputerat och korrigerades.

I övrigt avviker fyra punktestimat numerärt från det sammanvägda resultatet; två från studierna av Bozek och medarbetare från 2013 respektive 2014, och två från studien av Quercia och medarbetare från 2011 (Figur 1). Risken för bias i dessa studier skiljer sig inte från övriga studier. Känslighetsanalys utfördes genom att de fyra punktestimaten exkluderades i analysen, vilket resulterade i att det sammanvägda resultatet vreds i liten utsträckning mot noll. Således förblir medelvärdesskillnaden mindre än en poäng på en skala från 1–10, oavsett om de avvikande punktestimaten inkluderades eller exkluderades i analysen. Därför gjordes inget avdrag för bristande samstämmighet vid bedömningen av evidensstyrka (se tabellen *effekt och evidensstyrka*).

Läkemedelsanvändning

För utfallsmåttet läkemedelsanvändning avviker sex punktestimat numerärt från det sammanvägda resultatet. Ett punktestimat från studien av Durham och medarbetare från år 2012 indikerar en bättre effekt av placebo än SLIT, och fem punktestimat indikerar en numerärt större effekt av SLIT jämfört det sammanvägda resultatet; två från studierna av Bozek och medarbetare från år 2013 respektive år 2014, två från studien av Quercia och medarbetare från 2011, och ett från studien av Ariano och medarbetare från år 2005 (Figur 3). Risken för bias i dessa studier skiljer sig inte från övriga studier.

Känslighetsanalys utfördes genom att de sex punkttestimaten exkluderades i analysen i olika steg. Då punkttestimatet från studien av Durham och medarbetare exkluderades framkom ingen väsentlig numerär skillnad med avseende på det sammanvägda resultatet. Då de fem punkttestimat som indikerade en numerärt bättre effekt av SLIT, jämfört det sammanvägda resultatet, exkluderades ur analysen vreds det sammanvägda resultatet något mot noll. Således förblir medelvärdesskillnaden mindre än en poäng på en skala från 1–10, oavsett om de avvikande punkttestimaten inkluderades eller exkluderades i analysen. Därför gjordes inget avdrag för bristande samstämmighet vid bedömningen av evidensstyrka (se tabellen *effekt och evidensstyrka*).

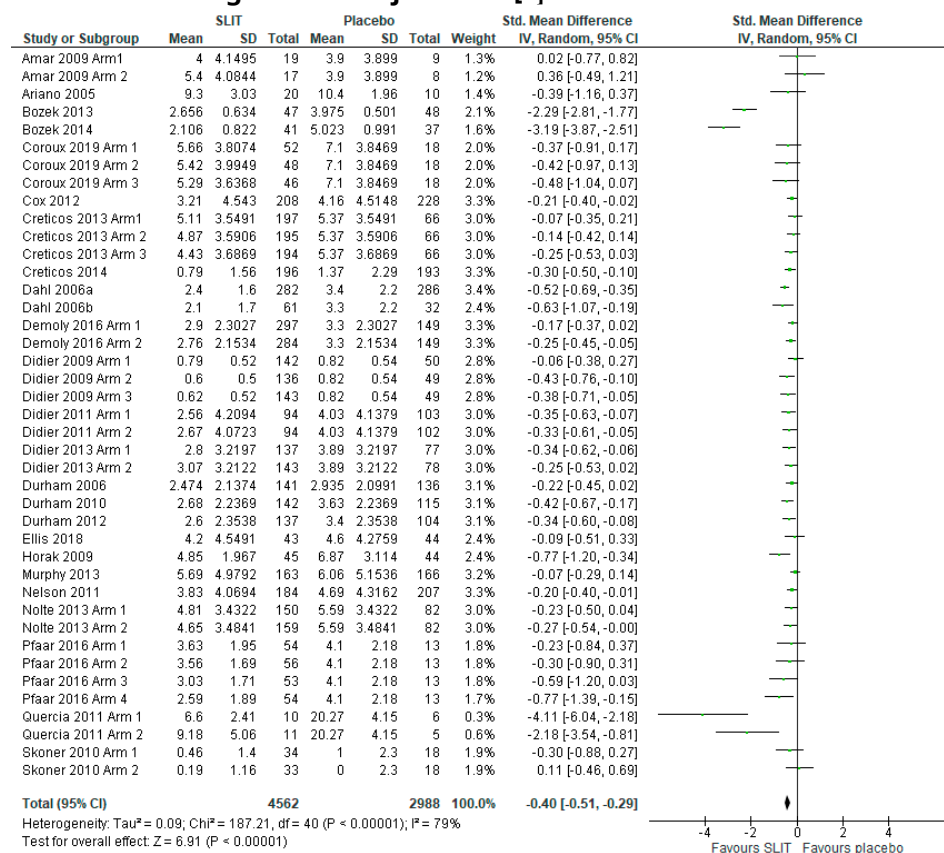
Livskvalitet

För utfallsmåttet livskvalitet erhöles en sammanvägd medelvärdesminskning i RQLQ-poäng på 0,31 poäng (95 % KI -0,43 till -0,20) med SLIT jämfört med placebo, vilket inte motsvarar en kliniskt relevant skillnad (mindre än 0,5 poäng). Ett punkttestimat, från studien av Drenzo och medarbetare från år 2012, avviker numerärt från det sammanvägda resultatet (Figur 5). Vid exkludering av detta punkttestimat vrids det sammanvägda resultatet något mot noll. Eftersom medelvärdesskillnaden är tydligt mindre än 0,5 poäng oavsett om det avvikande punkttestimatet inkluderas eller exkluderas, gjordes inget avdrag för bristande samstämmighet vid bedömningen av evidensstyrka.

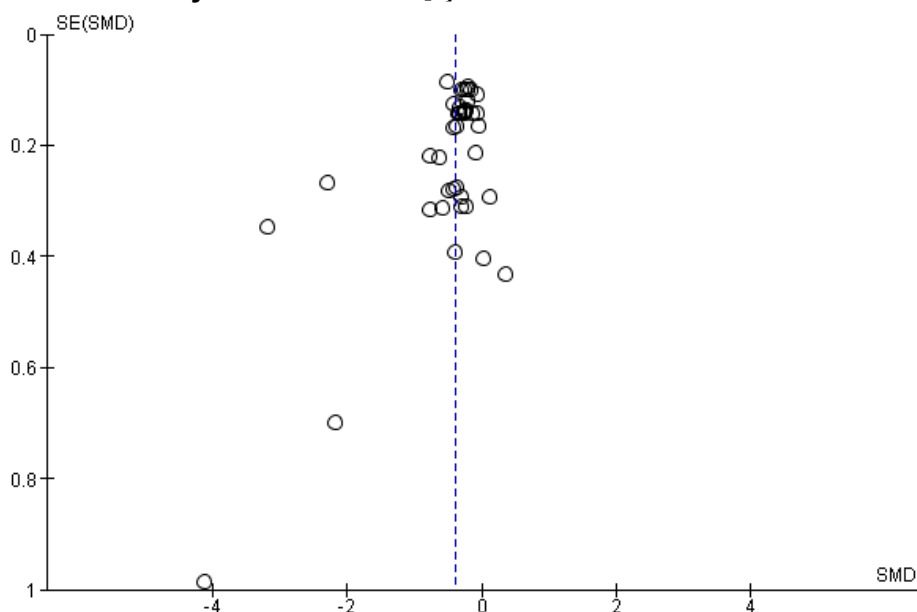
Risk för publikationsbias

Risk för publikationsbias i de sammanvägda resultaten för utfallsmåten sjukdomskontroll, läkemedelsanvändning och livskvalitet undersöktes med hjälp av trattdiagram (Figur 2, 4 och 6). Potentiellt saknas ett litet antal studier med få deltagare i trattdiagrammen där placebo har en bättre effekt än aktiv behandling. Eftersom sådana studier endast kan vrida de sammanvägda resultaten mot noll, vilket medför att medelvärdesskillnaden oförändrat är mindre än en poäng på en skala från 0–10, gjordes inte några avdrag för publikationsbias.

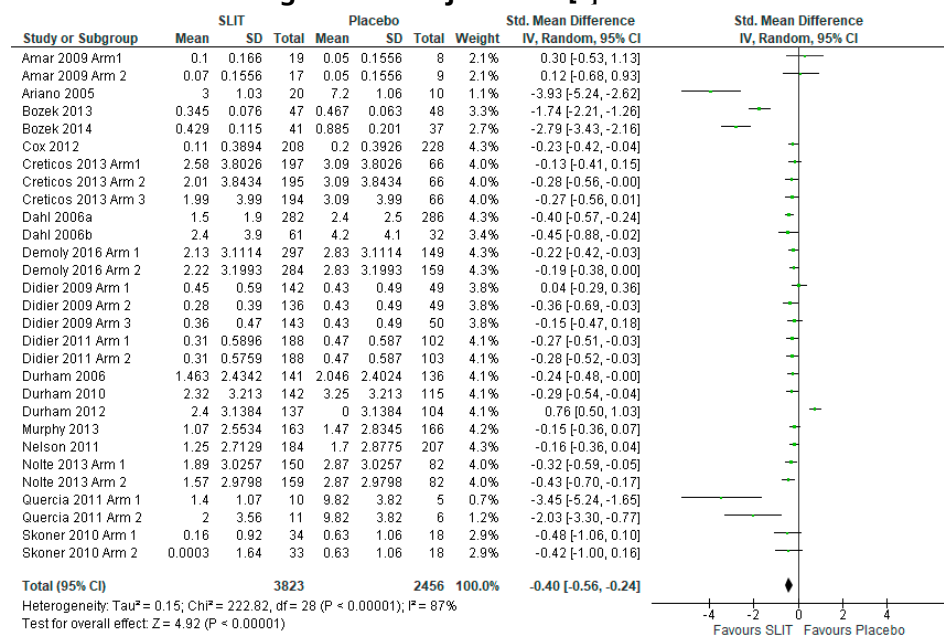
Figur 1. Effekt på sjukdomskontroll av SLIT jämfört med placebo hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit [1].



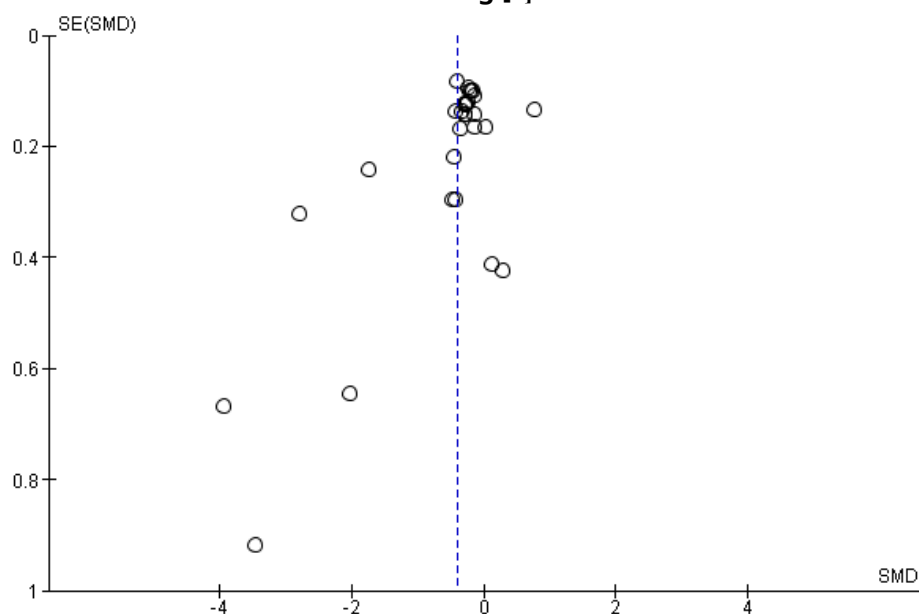
Figur 2. Trattdiagram för effekten av SLIT jämfört med placebo på utfallsmåttet sjukdomskontroll [1].

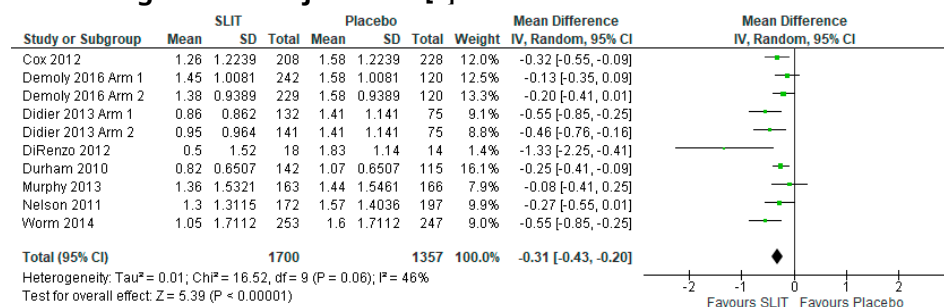
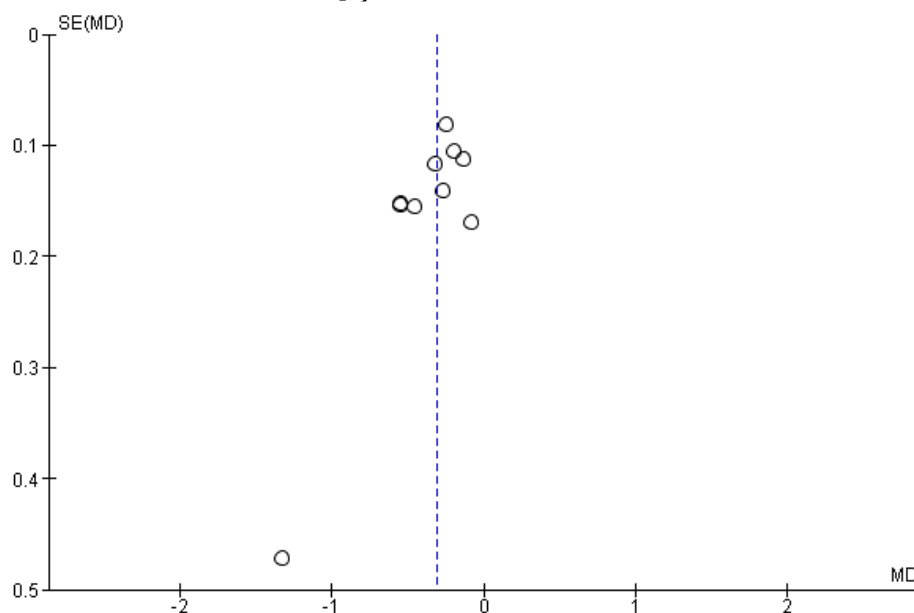


Figur 3. Effekt på läkemedelsanvändning av SLIT jämfört med placebo hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit [1].

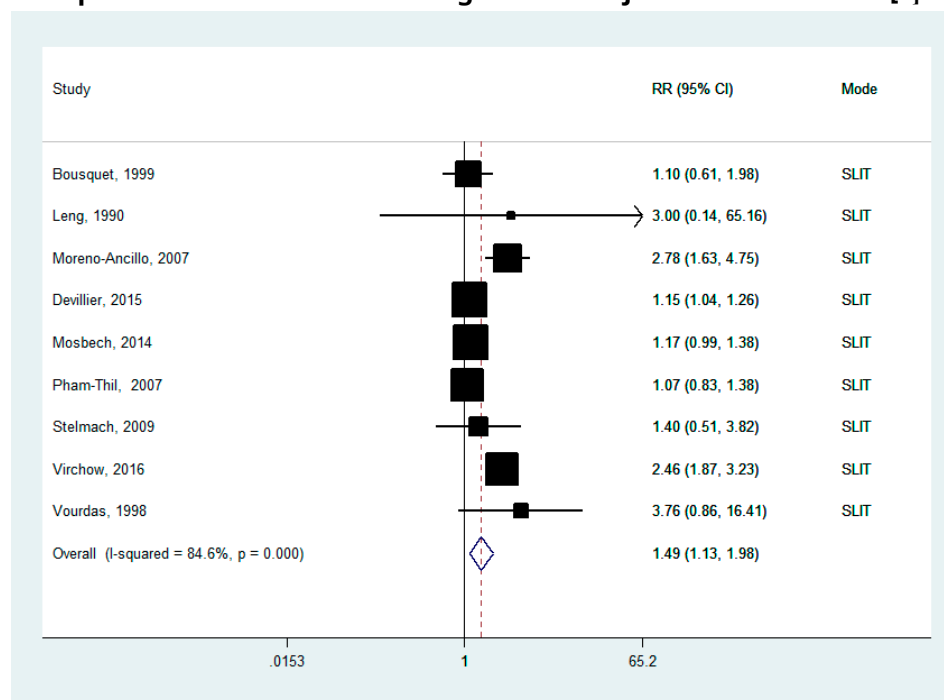


Figur 4. Tratttdiagram för effekten av SLIT jämfört med placebo på utfallsmåttet läkemedelsanvändning [1].



Figur 5. Effekt på livskvalitet av SLIT jämfört med placebo hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit [1].**Figur 6. Trättdiagram för effekten av SLIT jämfört med placebo på utfallsmåttet livskvalitet [1].**

Figur 7. Antal deltagare som upplever biverkningar av SLIT jämfört med placebo hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit och astma [2].



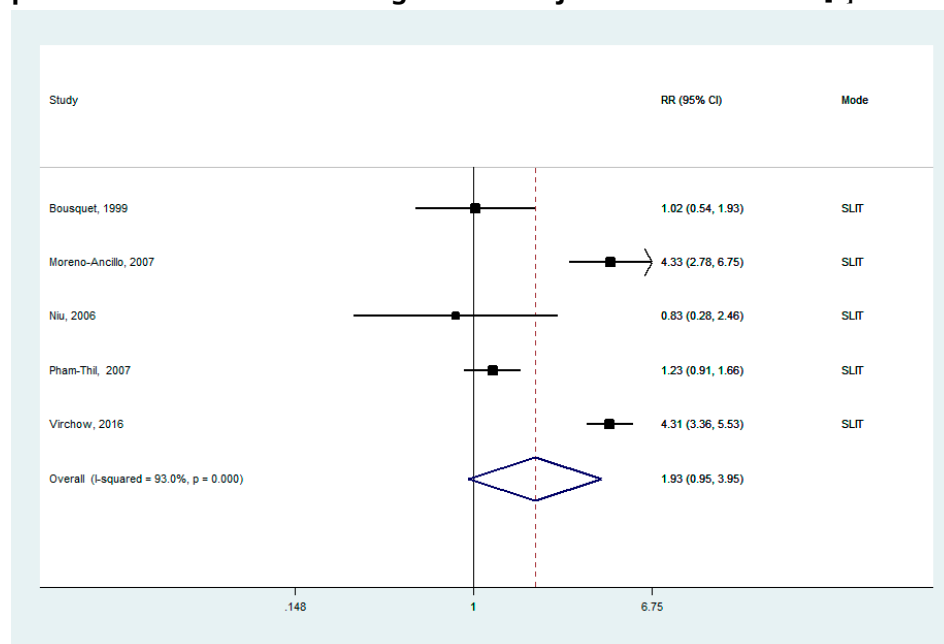
Test of RR=1 : $z = 2.81$ $p = 0.005$

Heterogeneity chi-squared = 51.91 (d.f. = 8) $p = 0.000$

I-squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 84.6 %

Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.1075

Figur 8. Total förekomst av antalet biverkningar av SLIT jämfört med placebo hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit och astma [2].



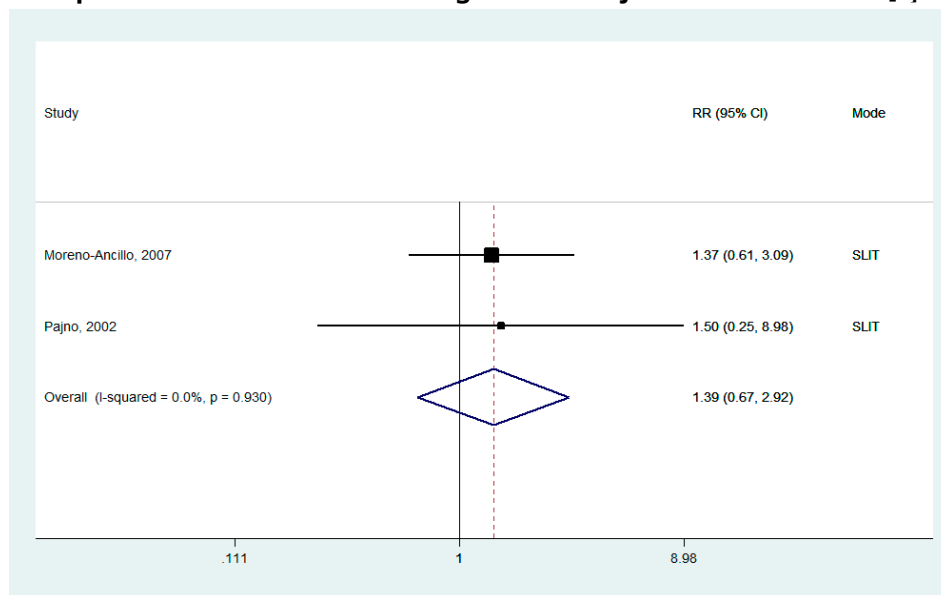
Test of ES=1 : $z = 1.81$ $p = 0.071$

Heterogeneity chi-squared = 56.96 (d.f. = 4) $p = 0.000$

I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 93.0 %

Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.5779

Figur 9. Förekomst av antal systemiska biverkningar av SLIT jämfört med placebo hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit och astma [2].



Heterogeneity chi-squared = 0.01 (d.f. = 1) p = 0.930
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 0.0 %
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

Fråga enligt PICOS-formatet

Vilken effekt har sublingual immunterapi (SLIT) på sjukdomskontroll hos vuxna med allergisk rinokonjunktivit orsakad av björk, gräs eller kvalster, med eller utan astma, jämfört med placebo eller ingen behandling?

Frågan utgår från:

Patientgrupp (population/problem – P): Vuxna med allergisk rinit, konjunktivit eller rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster, oavsett förekomst av astma hos individerna i populationen.

Åtgärd (intervention – I): Sublingual immunterapi (SLIT).

Kontrollgrupp (control/comparison – C): Placebo eller ingen behandling.

Utfallsmått (outcome – O): Sjukdomskontroll, läkemedelsanvändning, livskvalitet och biverkningar.

Sökdokumentation och urval

En uttömmande litteratursökning efter systematiska översikter (SÖ) som potentiellt kunde besvara frågan gjordes i juni år 2025. Det gjordes en kombinerad sökning för barn och vuxna, eftersom många studier på området inkluderar både barn och vuxna). Sökningen identifierade 263 artiklar, varav 14 lästes i fulltext. Läs mer i bilagan *Sökdokumentation*.

För denna frågeställning bedömdes två systematiska översikter [1, 2] i kombination ha bäst relevans för vår frågeställning (se avsnittet Fråga enligt PICOS-formatet ovan). Övriga 12 översikter som lästes i fulltext finns i referenslistan [3-14].

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	263
Studier som relevansbedömdes i fulltext	14
Studier som kvalitetsgranskades	2 SÖ
Studier som inkluderades i underlaget	2 SÖ

Referenser

1. Tie K, Miller C, Zanation AM, Ebert Jr CS. Subcutaneous Versus Sublingual Immunotherapy for Adults with Allergic Rhinitis: A Systematic Review with Meta-Analyses. *The Laryngoscope*. 2022; 132(3):499–508.
2. 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.
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.
4. Csonka P, Hamelmann E, Turkalj M, Roberts G, Mack DP. SQ sublingual immunotherapy tablets for children with allergic rhinitis: A review of phase three trials. *Acta Paediatr*. 2024; 113(6):1209–20.
5. Elliott J, Kelly SE, Johnston A, Skidmore B, Gomes T, Wells GA. Allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma: an umbrella review. *CMAJ Open*. 2017; 5(2):E373–e85.
6. 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.
7. 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.
8. Li Y, Yu SY, Tang R, Zhao ZT, Sun JL. Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med J (Engl)*. 2018; 131(21):2583–8.

9. Lin SY, Azar A, Suarez-Cuervo C, Diette GB, Brigham E, Rice J, et al. Role of sublingual immunotherapy in the treatment of asthma: An updated systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8(9):982–92.
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.
11. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7:24.
12. Samajdar SS, Moitra S, Sarkar S, Tripathi SK. Efficacy and Safety of Subcutaneous vs. Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Exp Allergy*. 2025; 55(2):199–201.
13. Sarfraz Z, Sarfraz A, Cherrez-Ojeda I. Investigating Experimental Treatments for Rhinitis: A State-of-the-Art Systematic Review. *Ear Nose Throat J*. 2024.
14. Wang Y, Li Y, Zhao CQ, Han ZQ, Zhu ML. [A Meta-analysis of sublingual immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinitis]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019; 33(1):17–22.

Id 4b: Sublingual immunterapi för barn med allergisk rinokonjunktivit

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster.

Erbjud behandling med sublingual immunterapi.

Prioritet: 3.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger en liten förbättring av sjukdomskontroll och liten minskning i symtomlindrande läkemedelsanvändning.

Kommentar: Även små förbättringar kan ha stor betydelse för patienten och för denna patientgrupp finns inga alternativa behandlingar med bättre effekt. Följsamheten är viktig för behandlingsresultatet. De flesta biverkningarna är milda eller måttliga och är ofta övergående. Att läkemedlet kan tas i tablettform ökar tillgängligheten för patienterna i hela landet.

Tillstånd

Barn med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster, med eller utan astma, med otillräcklig effekt av standardbehandling.

Åtgärd

Sublingual immunterapi (SLIT).

Om tillståndet

Allergisk rinokonjunktivit (rinit eller konjunktivit) är en inflammation i slemhinnorna i ögon, näsan och svalg, som orsakas av allergener som pollen, kvalster eller pälsdjur. Vanliga symtom inkluderar nysningar, rinnande eller täppt näsa, kliande ögon och trötthet. Den allergiska reaktionen utlöses när immunsystemet felaktigt identifierar ett ofarligt ämne som ett hot. Tillståndet är ofta kroniskt och kan påverka livskvaliteten. Allergisk rinokonjunktivit debuterar oftast före 30 års ålder och prevalensen beräknas till cirka 20–30 procent av alla barn och vuxna.

Tillståndet avser personer med allergi mot björk, gräs eller kvalster, med eller utan astma, som inte har fått tillräcklig effekt av standardbehandling, exempelvis genom att begränsa exponering och lindra symtom med hjälp av receptfria läkemedel, såsom antihistamin-tabletter, nasala steroider och ögondroppar med antihistamin eller natriumkromoglikat.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Sublingual immunterapi (SLIT) är en behandling för allergisk rinokonjunktivit där allergenet ges för att desensibilisera immunsystemet. I Sverige ges behandlingen som en tablett som läggs under tungan, och som tas under flera års tid. Målet är att minska allergiska reaktioner genom att träna immunsystemet att tolerera allergenet.

Slutsatser om åtgärden

Vid allergisk rinokonjunktivit hos barn ger allergenspecifik sublingual immunterapi:

- en förbättring av sjukdomskontroll som är mindre än en poängs skillnad⁶ (0,60 poäng, 95 % KI 0,35–0,84) på en symtomskattningsskala från 1–10, jämfört med placebo (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)
- en minskning i symtomlindrande läkemedelsanvändning som är mindre än en poängs skillnad⁶ (0,24 poäng, 95 % KI 0,14–0,34) på en poängskala från 1–10, jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- en måttlig riskökning⁷ (absolut riskökning 14 %, 95 % KI 5–23%) med avseende på antal patienter som upplever biverkningar jämfört med placebo (Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Majoriteten av biverkningar av SLIT hos barn är lokala reaktioner såsom klåda, stickningar eller svullnad och som drabbar munnen, halsen eller öronen. Majoriteten av biverkningarna är milda eller måttliga, med en låg incidens av allvarliga biverkningar (1–3 %) [1]. Se även produktresumén för de aktuella läkemedlen, på Fass.se eller på ”läkemedelsfakta” hos lakemedelsverket.se

⁶ En effekt som är mindre än en poängs skillnad på en skala från 1–10 bedöms vara en liten effekt.

⁷ En absolut riskökning med cirka 14 procent bedöms motsvara en måttlig riskökning.

Vilka studier ingår i granskningen?

Två systematiska översikter [1, 2] i kombination bedömdes ha bäst relevans för frågeställningen. Översikten av Chen och medarbetare från 2020 [2] utvärderar SLIT vid allergi mot kvalster, och översikten av Csonka och medarbetare från år 2024 [1] utvärderar SLIT vid allergi mot olika typer av pollen, utöver allergi mot kvalster.

Den systematiska översikten av Chen och medarbetare från 2020 [2] inkluderade 16 randomiserade kontrollerade studier (RCT) som utvärderar effekten av SLIT jämfört med placebo hos barn med allergisk rinokonjunktivit, med eller utan astma. Deltagarna i de inkluderade studierna var allergiska mot kvalster. Fem av studierna var utförd i Europa, fyra i Kina, tre i Japan, tre i Turkiet och en i Taiwan. I 14 av studierna utvärderades en oral lösning, i övriga två studier utvärderades en sublingual tablettberedning. Genomsnittlig behandlingslängd var elva månader med en spridning mellan sex och 24 månader.

Utfallsmått som översikten utvärderade var sjukdomskontroll (ett mått på hur mycket symtom på allergisk rinokonjunktivit studiedeltagarna upplever), symtomlindrande läkemedelsanvändning, och biverkningar. Översikten bedömdes ha en måttlig risk för bias på grund av att vissa värden för spridningsmått (gällande utfallsmåtten sjukdomskontroll och symtomlindrande läkemedelsanvändning) var felaktigt extraherade ur primärstudierna, och två numerärt avvikande effektestimat (gällande utfallsmåttet sjukdomskontroll) kunde inte verifieras vid granskning av respektive primärstudie. Dessa brister hanterades enligt beskrivning i stycket ”Metaanalys och bedömning av evidensstyrka” nedan.

Även översikten av Csonka och medarbetare från 2024 [1] utvärderade effekten av SLIT jämfört med placebo hos barn med allergisk rinokonjunktivit, med eller utan astma. Utöver allergisk rinokonjunktivit orsakad av kvalster, inkluderade översikten även fem RCT:er som var relevanta. Dessa studier utvärderade effekten av SLIT vid björkpollenallergi (3 studier [3-5]) och gräspollenallergi (2 studier [6, 7]). Studierna är utförda i Europa och/eller Kanada och utvärderade en sublingual tablettberedning. Genomsnittlig behandlingslängd var 18 månader med en spridning mellan sex och 60 månader. Översikten bedömdes ha en måttlig risk för bias på grund av att författarna inte vägde samman resultat från de inkluderade studierna i metaanalysen. Metaanalyser utfördes därför med data som extraherades direkt ur de fem studierna enligt beskrivning i stycket ”Metaanalys och bedömning av evidensstyrka” nedan.

Utfallsmått

Sjukdomskontroll mättes i de inkluderade studierna med hjälp av olika symtomskattningsskalor, där deltagarna/deras vårdnadshavare fick skatta

allvarlighetsgraden av rinokonjunktivitssymtom. I den vanligaste skalan som användes skattades sex olika symtom på en skala från noll (inga symtom) till tre (allvarliga symtom), och där skattningarna av respektive symtom lades samman i en totalskattning (0–18 poäng). Oftast användes den genomsnittliga dagliga skattningen under den mest intensiva allergiperioden som utfallsmått i de inkluderade studierna.

Användning av symtomlindrande läkemedel mot rinokonjunktivit mättes i de inkluderade studierna med hjälp av olika poängskalor. Studiedeltagarna fick dokumentera vilka och hur mycket av respektive läkemedel de hade använt. En viss mängd av ett visst läkemedel gav en definierad poäng. Den enskilt vanligaste poängskalan som användes gick från 0–36 poäng, där noll poäng motsvarade ingen läkemedelsanvändning och 36 poäng motsvarade maximal användning av samtliga läkemedel som ingick i dokumentationen. Oftast användes den genomsnittliga dagliga läkemedelsanvändningen under den mest intensiva allergiperioden som utfallsmått i de inkluderade studierna.

För utfallsmåttet biverkningar extraherades data på antal patienter som upplevde biverkningar från översikten av Chen 2020 [2] respektive de fem primärstudierna [3-7] enligt ovan.

Risk för bias i inkluderade studier

I de inkluderade studierna 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.

Det är osäkert åt såväl vilket håll korrekt gissning om allokering kan snedvrida resultatet, som i vilken utsträckning resultatet kan snedvridas. Förväntanseffekter kan potentiellt leda till att deltagarna skattar exempelvis eventuella förbättringar i symtom högre om de gissar att de har fått aktiv behandling, jämfört med om de gissar att de har fått placebo (dvs. risk för bias på grund av hur utfallen har mätts). Däremot kan korrekt gissning om placeboallokering leda till avvikelser från den avsedda behandlingsarmen, 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 behandlingsarmen).

På grund av ovanstående faktorer har avdrag gjorts på grund av risk för bias vid bedömning av resultatens tillförlitlighet.

Hälsoekonomisk bedömning

De substanser som ingår i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av barn med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster bedöms

vara kostnadseffektiva, jämfört med placebo (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Absolut/relativ effekt (95 % KI)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Sjukdomskontroll Se Figur 1	SMD = -0,40 (-0,56 till - 0,23)	3 711 deltagare (19 RCT) [2, 3, 5-7]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att SLIT ger en ökning i sjukdomskontroll som är mindre än en poäng på en skala från 1–10, jämfört med placebo	SMD på -0,40 motsvarar ca. 0,60 (0,35–0,84) poängs minskning i medelvärde på en symtom-skattningsskala från 1–10. Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande samstämmighet: Avdrag med ett steg ^b Risk för publikationsbias: Inget avdrag ^c
Läkemedelsanvändning Se Figur 3	SMD = -0,32 (-0,45 till - 0,19)	3 394 deltagare (14 RCT) [2, 3, 5-7]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att SLIT ger en minskning i läkemedelsanvändning som är mindre än en poäng på en skala från 1–10, jämfört med placebo	SMD på -0,32 motsvarar ca. 0,24 (0,14–0,34) poängs minskning i medelvärde på en poängsskala från 1–10. Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande samstämmighet: Inget avdrag ^d Risk för publikationsbias: Inget avdrag ^c
Antal patienter som upplever biverkningar Se Figur 5	Absolut riskökning = 14 % (5–23 %) OIS för KI:s nedre gräns = 796	2 513 deltagare (11 RCT) [2, 4-7]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att SLIT medför en måttlig ^e ökning av antal patienter som upplever biverkningar, jämfört med placebo	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande samstämmighet: Inget avdrag ^d

SMD = Standardiserad medelvärdesskillnad (medelvärdesskillnaden dividerat med standardavvikelsen). **KI** = Konfidensintervall. **OIS** = Optimal information size, antal deltagare som krävs för att erhålla en statistisk styrka på 80 procent, beräknat via en post hoc-analys

Bilaga: Kunskapsunderlag

- a) Risk för bias på grund av hur utfallen har mätts och avvikelser från den avsedda behandlingsarmen.
- b) Analysen innehåller substantiell heterogenitet (både statistisk och klinisk) i punktestimaten som utvärderar kvalsterallergi, som i stor utsträckning bidrar till det sammanvägda resultatet.
- c) Potentiellt saknas ett litet antal studier med få deltagare i trattdiagrammen där placebo har en bättre effekt än aktiv behandling. Eftersom sådana studier endast kan vrida de sammanvägda resultaten mot noll, vilket medför att medelvärdesskillnaden oförändrat är mindre än en poäng på en skala från 0–10, gjordes inte några avdrag för publikationsbias.
- d) Analysen uppvisar statistisk heterogenitet, men en låg klinisk heterogenitet med endast delvis avvikande punktestimat, där känslighetsanalys visar på ett robust resultat oavsett om dessa punktestimatet inkluderas eller exkluderas.
- e) En relativ riskökning med ca. 25 % bedöms motsvara en måttlig riskökning.

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Antal studier och deltagare, inklusions-kriterier, studielängd	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Sjukdomskontroll	Läkemedelsanvändning	Biverkningar
Chen 2020 [2] Systematisk översikt Kina Måttlig risk för bias	Översikten inkluderade totalt 16 RCT som utvärderade SLIT till barn med allergisk rinokonjunktivit (orsakad av kvalster), med eller utan astma. Behandlingstid 6-24 månader, genomsnitt 11 månader.	SLIT vs placebo	Symptom score <i>Nasal symptoms</i> SMD (95 % KI) = -1,73 (-2,62 till -0,84)* <i>Ocular symptoms</i> SMD (95 % KI) = -0,08 (-0,31 till 0,15)*	Medication score SMD (95 % KI) = -1,21 (-1,75 till -0,68)*	Antal patienter som upplever biverkningar RR (95 % KI) = 1,10 (1,05 till 1,14)*
Csonka 2024 [1] Systematisk översikt Finland Måttlig risk för bias	Översikten inkluderade totalt 10 RCT som utvärderade SLIT till barn med allergisk rinokonjunktivit (orsakad av kvalster, gräs, björk, eller malörtsambrosia), med eller utan astma. Behandlingstid 6-60 månader, genomsnitt 18 månader.	SLIT vs placebo	Symptom score Data från inkluderade primärstudier Blaiss 2010 [6], Bufe 2009 [5], TT06 [3] och Valovirta 2018 [7] (Figur 1).	Medication score Data från inkluderade primärstudier Blaiss 2010 [6], Bufe 2009 [5], TT06 [3] och Valovirta 2018 [7] (Figur 3).	Antal patienter som upplever biverkningar Data från inkluderade primärstudier Blaiss 2010 [6], Bufe 2009 [5], Valovirta 2018 [7], och Biedermann 2019 [4] (Figur 5).

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Antal studier och deltagare, inklusions-kriterier, studielängd	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Sjukdomskontroll	Läkemedelsanvändning	Biverkningar
			* Efter korrigerad och sammanslagen meta-analys (all relevant data från Chen 2020 [2] och Csonka 2024 [1] erhöles resultatet: SMD (95 % KI) = -0,40 (-0,56 till -0,23)	* Efter korrigerad och sammanslagen meta-analys (all relevant data från Chen 2020 [2] och Csonka 2024 [1] erhöles resultatet: SMD (95 % KI) = -0,34 (-0,48 till -0,20)	* Efter korrigerad och sammanslagen meta-analys (all relevant data från Chen 2020 [2] och Csonka 2024 [1] erhöles resultatet: RR (95 % KI) = 1,23 (1,08 till 1,41)

SMD = Standardiserad medelvärdesskillnad (medelvärdesskillnaden dividerat med standardavvikelsen); **KI** = Konfidensintervall; **RR** = Risk ratio.

Metaanalys och bedömning av evidensstyrka

Resultat från översikten av Chen och medarbetare [2] för kvalsterallergi lades samman i metaanalys med resultat från björk- och gräsallergistudier från översikten av Csonka och medarbetare [1], med avseende på utfallsmåtten sjukdomskontroll, symtomlindrande läkemedelsanvändning, och biverkningar (Figur 1, 3 och 5).

Metaanalyserna från översikten av Chen och medarbetare innehöll vissa felaktiga värden för spridningsmått. Dessa korrigerades i samband med att de olika seten av data lades samman i gemensamma metaanalyser.

Konvertering från SMD till medelvärdesskillnad gjordes för utfallsmåtten sjukdomskontroll och symtomlindrande läkemedelsanvändning. Detta gjordes genom att multiplicera SMD med den poolade standardavvikelsen i kontrollgruppen från inkluderade studier som använde den vanligaste skattningsskalan (för sjukdomskontroll 0–18 poäng och för symtomlindrande läkemedelsanvändning 0–36 poäng). Därefter konverterades medelvärdesskillnaden från aktuell poängskala till en skala från 1–10.

Bedömning av det sammanvägda resultatets evidensstyrka gjordes för utfallsmåtten sjukdomskontroll och läkemedelsanvändning rörande om den sammanvägda medelvärdesskillnaden var skild från tröskelvärdet en poäng, på en poängskala från 1–10. För utfallsmåttet biverkningar gjordes bedömningen med avseende på om en eventuell skillnad i risk för biverkningar av behandlingen var liten, måttlig eller hög, jämfört med placebo.

Sjukdomskontroll

För detta utfallsmått var punktestimaten från studierna av Cao och medarbetare från år 2007 och Chen och medarbetare från år 2017 numerärt avvikande från övriga punktestimat, och kontrollerades därför (Figur 1). Punktestimatet från studien av Chen verifierades vid granskning av artikeln, medan punktestimatet från studien av Cao inte kunde verifieras på grund av kinesiska som artikelspråk, och exkluderades därför ur analysen. Till exempel skulle felaktig dataextraktion kunna ligga bakom detta avvikande punktestimat.

Fem primärstudier i metaanalysen av Chen från år 2020 hade avvikande låga värden med avseende på spridningsmått [2]. Vid kontroll av dessa värden upptäcktes att i studierna av Chen och medarbetare från år 2017 samt Okamoto och medarbetare från år 2019 hade standardfel i stället för standardavvikelse extraherats från primärstudierna av översiktsförfattarna. Dessa värden räknades om till värden för standardavvikelse som därefter inkluderades i den gemensamma metaanalysen.

Vid kontroll av primärstudierna av Luo och medarbetare från år 2014, Tari och medarbetare från år 1990 och Yonekura och medarbetare från år 2010 kunde de imputerade värdena för standardavvikelse inte återfinnas. Däremot återfanns konfidensintervall respektive p-värden i primärstudierna, utifrån vilka värden för standardavvikelser beräknades och fördes in i den gemensamma metaanalysen.

Översikten av Chen från år 2020 (utvärdering av effekt vid kvalsterallergi) höll data för symtom från näsa respektive ögon separerade i olika metaanalyser [2]. I vår analys inkluderades all denna data i samma metaanalys, tillsammans med data från primärstudierna som inkluderades i översikten av Csonka och medarbetare från år 2024 (utvärdering av effekt vid gräs- eller björkpollenallergi) [1]. Antalet deltagare i respektive primärstudie korregerades utifrån detta för att undvika räkning av samma studiedeltagare flera gånger och otillbörlig ökning av statistisk styrka (Figur 1). Fyra av de inkluderade primärstudierna i översikten av Csonka och medarbetare rapporterade data för detta utfallsmått och extraherades direkt ur primärstudierna [3, 5-7] (Figur 1).

Det fanns en betydande heterogenitet (betydande variation) i metaanalysen (Figur 1). Denna heterogenitet återfanns i studierna som utvärderade kvalsterallergi. Utöver de statistiska måtten på heterogenitet, indikerar ett antal punktestimat en bättre effekt av placebo jämfört med behandling. Dessa punktestimat minskar skillnaden i effekt mellan SLIT och placebo. Då dessa punktestimat exkluderades i en känslighetsanalys erhöles en sammanvägd förbättring i medelvärdesskillnad med behandling på 0,78 poäng (95 % KI 0,51 till 1,05) på en symtomskattningsskala från 1–10 resultat, jämfört med placebo. På grund av att den övre gränsen för det konfidensintervallet överlappar det uppsatta tröskelvärdet, gjordes ett avdrag på grund av bristande samstämmighet vid bedömning av det sammanvägda resultatets evidensstyrka.

Symtomlindrande läkemedelsanvändning

Punktestimatet från studien av Ippoliti och medarbetare från år 2003 var numerärt avvikande från övriga punktestimat. Vid kontroll av primärstudien kunde inte det inkluderade punktestimatet verifieras, varpå det exkluderades ur analysen. Till exempel skulle felaktig dataextraktion kunna ligga bakom detta avvikande punktestimat.

I tre primärstudier, som inkluderades i metaanalysen av Chen från år 2020 [2], hade spridningsmåtten avvikande låga värden. Vid kontroll av dessa värden upptäcktes att i studien av Okamoto och medarbetare från år 2019 hade standardfel i stället för standaravvikelse extraherats av översiktsförfattarna. Detta värde räknades om till standardavvikelse och inkluderades i den gemensamma metaanalysen.

I studierna av Luo och medarbetare från år 2014 samt Yonekura och medarbetare från år 2010 kunde inte de infogade värdena för standardavvikelse återfinnas. Däremot återfanns värden för konfidensintervall, utifrån vilka värden för standardavvikelser beräknades och inkluderades i den gemensamma metaanalysen (Figur 3). Fyra av de inkluderade primärstudierna i översikten av Csonka och medarbetare rapporterade data för detta utfallsmått och extraherades direkt ur primärstudierna [3, 5-7] (Figur 3).

Det fanns en statistisk heterogenitet (statistisk variation) i metaanalysen (Figur 3). Denna heterogenitet återfanns i studierna som utvärderade kvalsterallergi. Däremot indikerade samtliga punktestimat i analysen en bättre effekt av behandling jämfört med placebo (även om flera av de enskilda punktestimaten inte var förknippade med en statistiskt signifikant skillnad). Därför gjordes bedömningen att den kliniska heterogeniteten är låg. I en känslighetsanalys exkluderades punktestimaten från subgruppen kvalsterallergi som indikerar en mindre skillnad i effekt mellan behandling och placebo än det sammanvägda punktestimatet, vilket inte förändrade det sammanvägda resultatet nämnvärt. På grund av detta gjordes inget avdrag på grund av bristande samstämmighet vid bedömning av det sammanvägda resultatets evidensstyrka.

Biverkningar

Data för antal studiedeltagare som upplevde minst en biverkan extraherades ur översikten av Chen och medarbetare [2]. Fyra av de inkluderade primärstudierna i översikten av Csonka och medarbetare rapporterade data för detta utfallsmått och extraherades direkt ur primärstudierna [4-7] (Figur 5).

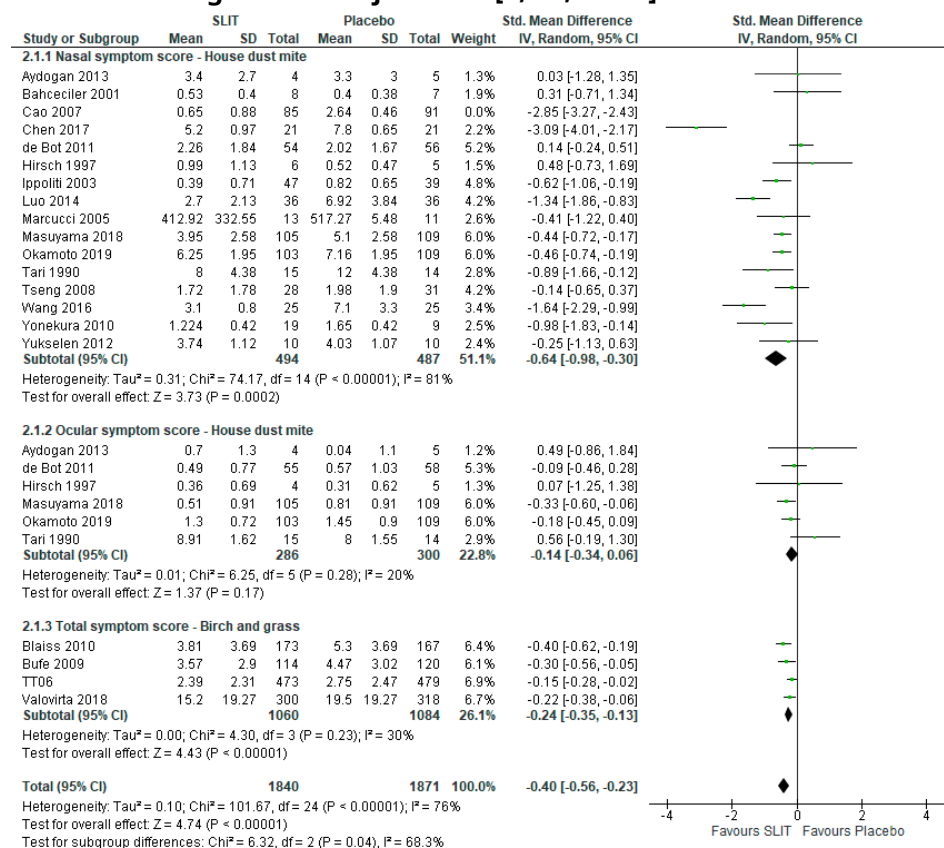
Det fanns, även för detta utfallsmått, en statistisk heterogenitet i metaanalysen (Figur 5). Däremot indikerade samtliga punktestimat i analysen, med undantag av ett, en ökad risk för biverkningar med SLIT, jämfört med placebo (även om flera av de enskilda punktestimaten inte var förknippade med en statistisk signifikant skillnad). Således gjordes bedömningen att den kliniska heterogeniteten är låg. I en känslighetsanalys exkluderades punktestimatet från studien av Yukselen och medarbetare från år 2012, som indikerade mer biverkningar med placebo än med SLIT, vilket lämnade det sammanvägda resultatet väsentligen oförändrat. På grund av detta gjordes inget avdrag på grund av bristande samstämmighet vid bedömning av det sammanvägda resultatets evidensstyrka.

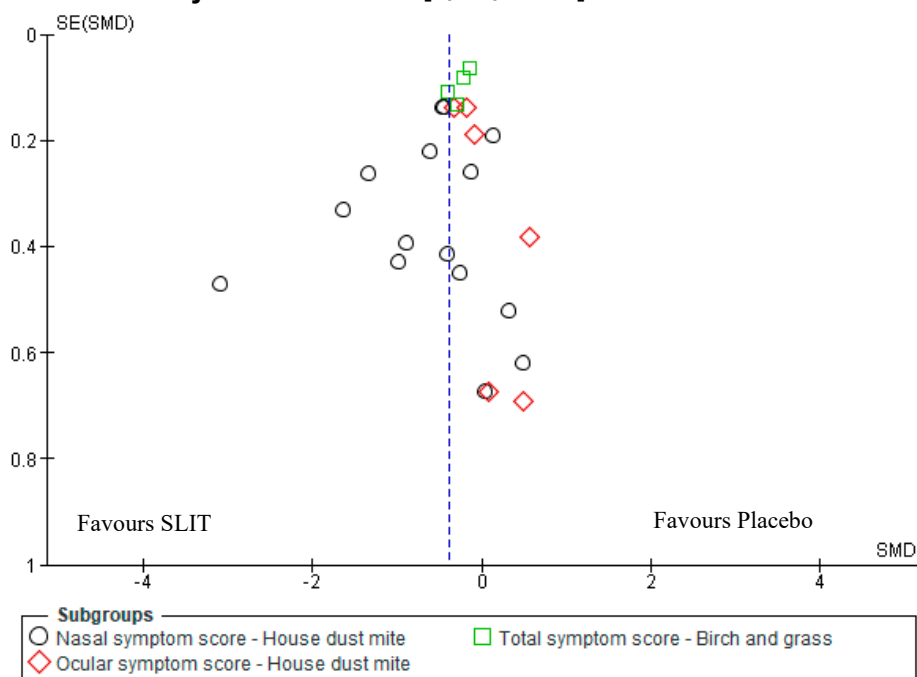
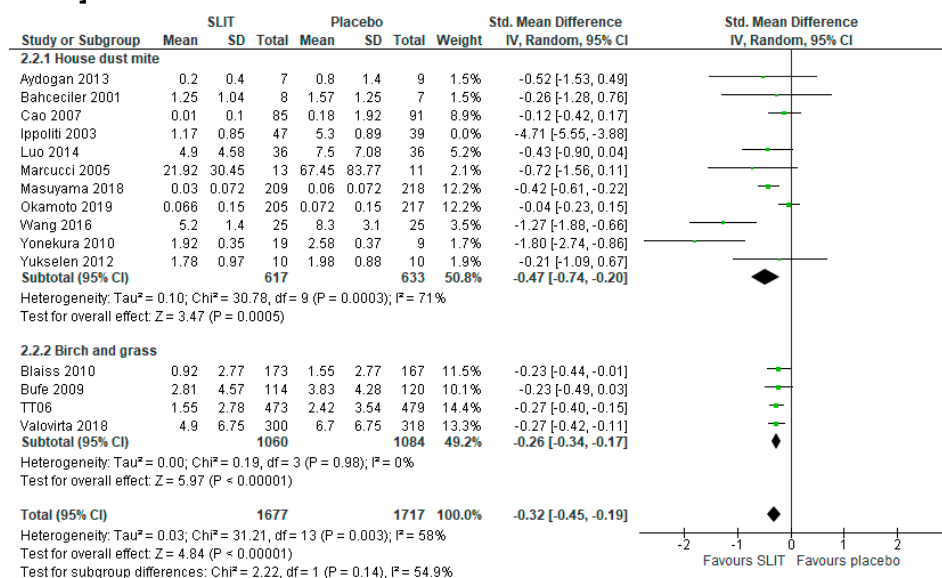
Risk för publikationsbias

Risk för publikationsbias i de sammanvägda resultaten för utfallsmåtten sjukdomskontroll och läkemedelsanvändning undersöktes med hjälp av trattdiagram (Figur 2 och 4). Potentiellt saknas ett litet antal studier med få deltagare i trattdiagrammen där placebo har en bättre effekt än aktiv

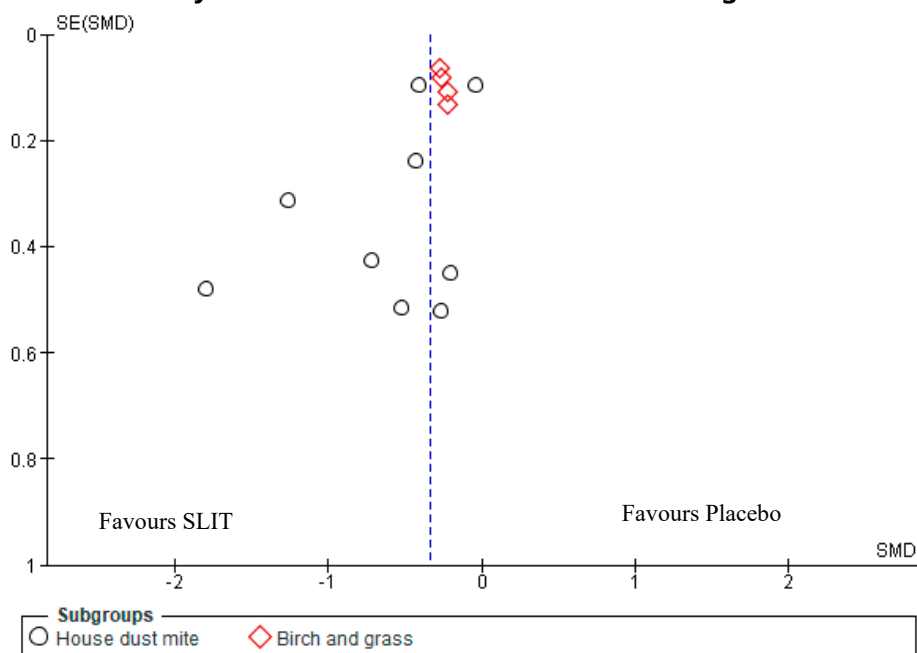
behandling. Eftersom sådana studier endast kan vrida de sammanvägda resultaten mot noll, vilket medför att medelvärdesskillnaden oförändrat är mindre än en poäng på en skala från 0–10, gjordes inte några avdrag för publikationsbias vid bedömningen av evidensstyrka för de sammanvägda resultaten.

Risk för publikationsbias i de sammanvägda resultaten för utfallsmåttet biverkningar undersöktes inte på grund av att för få studier fanns tillgängliga som rapporterade detta för dessa utfallsmått. Bedömningen gjordes dock att de studier som potentiellt har genomförts men inte har publicerats (utifrån det potentiella publikationsbiasmönster som återfinns i Figur 2 och Figur 4) rimligen inte kan vrida resultatet i en sådan utsträckning att slutsatsen ändras.

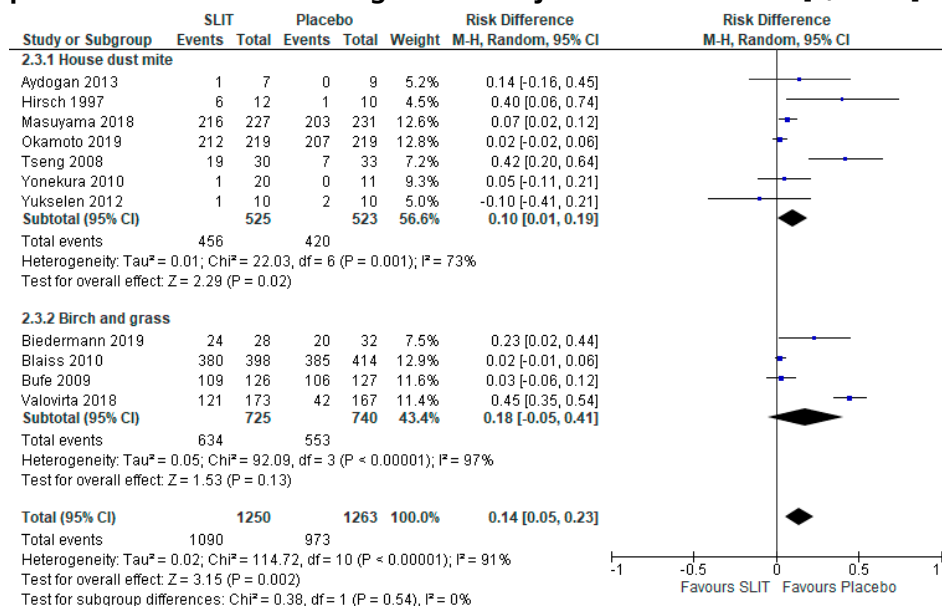
Figur 1. Effekt på sjukdomskontroll av SLIT jämfört med placebo hos barn med allergisk rinokonjunktivit [2, 15, 17-19].

Figur 2. Trattediagram för effekten av SLIT jämfört med placebo på utfallsmåttet sjukdomskontroll [2, 15, 17-19].**Figur 3. Effekt på symtomlindrande läkemedelsanvändning av SLIT jämfört med placebo hos barn med allergisk rinokonjunktivit [2, 15, 17-19].**

Figur 4. Tratttdiagram för effekten av SLIT jämfört med placebo på utfallsmåttet symtomlindrande läkemedelsanvändning.



Figur 5. Antal deltagare som upplever biverkningar. SLIT jämfört med placebo hos barn med allergisk rinokonjunktivit och astma [2, 16-19].



Fråga enligt PICOS-formatet

Vilken effekt har sublingual immunterapi (SLIT) på sjukdomskontroll hos barn med allergisk rinokonjunktivit orsakad av björk, gräs eller kvalster, med eller utan astma, jämfört med placebo eller ingen behandling?

Frågan utgår från:

Patientgrupp (population/problem – P): Barn med allergisk rinit, konjunktivit eller rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster, oavsett förekomst av astma hos individerna i populationen.

Åtgärd (intervention – I): Sublingual immunterapi (SLIT).

Kontrollgrupp (control/comparison – C): Placebo eller ingen behandling.

Utfallsmått (outcome – O): Sjukdomskontroll, symtomlindrande läkemedelsanvändning, och biverkningar.

Sökdokumentation och urval

En uttömmande litteratursökning efter systematiska översikter (SÖ) som potentiellt kunde besvara frågan gjordes i juni år 2025.. Det gjordes en kombinerad sökning för barn och vuxna, eftersom många studier på området inkluderar både barn och vuxna. Sökningen identifierade 263 artiklar, varav 14 lästes i fulltext. Läs mer i bilagan *Sökdokumentation*

För denna frågeställning bedömdes två systematiska översikter [1, 2] i kombination bedömdes ha bäst relevans för frågeställningen (se avsnittet Fråga enligt PICOS-formatet ovan). Övriga 12 översikter som lästes i fulltext exkluderades och återfinns i referenslistan [8-19].

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	263
Studier som relevansbedömdes i fulltext	14
Studier som kvalitetsgranskades	2 SÖ
Studier som inkluderades i underlaget	2 SÖ

Referenser

1. Csonka P, Hamelmann E, Turkalj M, Roberts G, Mack DP. SQ sublingual immunotherapy tablets for children with allergic rhinitis: A review of phase three trials. *Acta Paediatr.* 2024; 113(6):1209–20.
2. 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.
3. Trial TT06 as reported in Summary of product Characteristics for Itulazax 12 SQ-Bet, updated 10 jul 2025. ALK-Abello Ltd.
4. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(3):1058–66.e6.
5. Bufer 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(1):167–73.e7.
6. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(1):64–71, .e1–4.
7. 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.
8. 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.
9. Elliott J, Kelly SE, Johnston A, Skidmore B, Gomes T, Wells GA. Allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis and/or asthma: an umbrella review. *CMAJ Open.* 2017; 5(2):E373–e85.
10. 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.
11. 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.
12. Li Y, Yu SY, Tang R, Zhao ZT, Sun JL. Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-

- analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med J (Engl)*. 2018; 131(21):2583–8.
13. Lin SY, Azar A, Suarez-Cuervo C, Diette GB, Brigham E, Rice J, et al. Role of sublingual immunotherapy in the treatment of asthma: An updated systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8(9):982–92.
 14. 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.
 15. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7:24.
 16. Samajdar SS, Moitra S, Sarkar S, Tripathi SK. Efficacy and Safety of Subcutaneous vs. Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Exp Allergy*. 2025; 55(2):199–201.
 17. Sarfraz Z, Sarfraz A, Cherrez-Ojeda I. Investigating Experimental Treatments for Rhinitis: A State-of-the-Art Systematic Review. *Ear Nose Throat J*. 2024.
 18. Tie K, Miller C, Zanation AM, Ebert Jr CS. Subcutaneous Versus Sublingual Immunotherapy for Adults with Allergic Rhinitis: A Systematic Review with Meta-Analyses. *Laryngoscope*. 2022; 132(3):499–508.
 19. Wang Y, Li Y, Zhao CQ, Han ZQ, Zhu ML. [A Meta-analysis of sublingual immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinitis]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019; 33(1):17–22.

Id 4c: Allergen immunterapi för barn med allergisk rinokonjunktivit, utan astma

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster, utan förekomst av astma.

Erbjud behandling med allergen immunterapi.

Prioritet: 3.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden har en betydande effekt på risken för att utveckla astma, samt minskar astmasymtom och läkemedelsanvändning mot astma. Åtgärden minskar också symtom och läkemedelsanvändning mot allergisk rinokonjunktivit.

Kommentar: Astma är en kronisk sjukdom och att tidigt förebygga astmautveckling är väldigt viktigt. För denna patientgrupp finns inga alternativa behandlingar med bättre effekt. De flesta biverkningarna är milda eller måttliga och är ofta övergående. SCIT har dock en högre risk för allvarliga biverkningar än SLIT.

Tillstånd

Barn med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster, utan förekomst av astma och med otillräcklig effekt av standardbehandling.

Åtgärd

Allergen immunterapi (AIT).

Om tillståndet

Allergisk rinokonjunktivit (rinit eller konjunktivit) är en inflammation i slemhinnorna i ögon, näsan och svalg, som orsakas av allergener som pollen, kvalster eller pälsdjur. Vanliga symtom inkluderar nysningar, rinnande eller täppt näsa, kliande ögon och trötthet. Den allergiska reaktionen utlöses när immunsystemet felaktigt identifierar ett ofarligt ämne som ett hot. Tillståndet är ofta långvarigt och kan påverka livskvaliteten.

Allergisk rinokonjunktivit debuterar oftast före 30 års ålder och prevalensen beräknas till cirka 20–30 procent av alla barn och vuxna.

Tillståndet avser barn med allergi mot björk, gräs eller kvalster, utan förekomst av astma och med otillräcklig effekt av standardbehandling, exempelvis genom att begränsa exponering och lindra symtom med hjälp av receptfria läkemedel, såsom antihistamin-tabletter, nasala steroider och ögondroppar med antihistamin eller natriumkromoglikat. Barn med allergisk rinokonjunktivit löper ökad risk att utveckla allergisk astma på sikt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Allergen immunterapi är en behandling för allergisk rinokonjunktivit där allergenet ges för att desensibilisera immunsystemet. Behandlingen kan till exempel ges som injektioner eller tabletter under flera års tid. Målet är att minska allergiska reaktioner genom att träna immunsystemet att tolerera allergenet. Allergen immunterapi mot luftburen allergi kan möjligen förebygga utveckling av allergisk astma.

Slutsatser om åtgärden

Vid allergisk rinokonjunktivit utan förekomst av astma hos barn, ger immunterapi:

- en måttlig⁸ 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 ⊕⊕⊕○).
- 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 ⊕⊕○○○).

⁸ 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 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 ökad risk för biverkningar (punktestimat saknas, därav Synthesis Without Meta-analysis (SWiM-analys)), jämfört med placebo (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).

Det går inte att bedöma effekten på antalet deltagare som använder nasala steroider (mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○).

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar är ett av utfallsmått och redovisas i tabell 4. Biverkningarna av AIT hos barn är huvudsakligen milda till måttliga lokalreaktioner och kan bestå av klåda, svullnad, halsirritation samt öronklåda [1]. Se även produktresumén för de aktuella läkemedlen, på Fass.se eller på ”läkemedelsfakta” hos lakemedelsverket.se

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem randomiserade kontrollerade studier. Av dessa [1-5] var fyra utförda i europeiska länder [2-5], och den femte i Japan [1].

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 [1, 2], i två studier mot gräspollen [4, 5], och i den femte studien var de allergiska mot gräspollen och/eller björkpollen [3]. I tre av studierna hade inga av deltagarna astmasymtom vid studiestart [2, 4, 5], och i en av studierna hade 3,5 procent av deltagarna astmasymtom [1]. I en av studierna hade 20 procent av deltagarna mycket lindriga astmasymtom (så lindriga att symtomen sannolikt inte hade upptäckts om deltagarna inte hade inkluderats i studien)[3].

I fyra av studierna [1, 2, 4, 5] jämfördes sublingual immunterapi (SLIT) mot placebo, och i den femte [3] jämfördes subkutan immunterapi (SCIT) mot ingen behandling.

Tre av studierna hade en behandlingslängd på tre år, och det var även dessa studier som undersökte immunterapins påverkan på astmautveckling [3-5]. I en av dessa studier avslutades uppföljningen i samband med behandlingen [4], i en studie avslutades uppföljningen två år efter att behandlingen avslutades [5], och i den tredje studien avslutades uppföljningen sju år efter att behandlingen avslutades [3]. Uppföljningsdata från studien av Valovirta och medarbetare från 2018 presenteras i samma publikation som resultat vid behandlingsavslut [5]. Data från uppföljning efter två respektive sju år från studien av Möller och medarbetare från 2002 [3] publicerades i två separata

publikationer [6, 7]. Två av studierna hade en behandlingslängd på ett år och uppföljningen avslutades i samband med behandlingen [1, 2]. Dessa studier undersökte inte immunterapins påverkan på astmautveckling.

Av de fem studierna bedömdes tre ha en övergripande måttlig risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått [1, 2, 5]. Övriga två randomiserade studier [3, 4] och de två uppföljningspublikationerna [6, 7] bedömdes ha en övergripande hög risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått på grund av att studierna var oblidade. Vid bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet har avdrag för risk för bias gjorts med ett steg enligt GRADE i de fall när en eller flera av studierna som underbygger ett resultat är oblidade.

Hälsoekonomisk bedömning

Den immunterapi i form av tabletter (SLIT) som ingår i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av barn bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med ingen behandling (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs). Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning av immunterapi i form av injektioner (SCIT).

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Tabell 1. Effekt på astmautveckling.

Utfall	Antal publikationer, studier och deltagare Risk för bias	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Astmautveckling - effektdata från RCT. Se Figur 1.	5 publikationer [3-7] med data från 3 RCT [3-5]. 1 034 deltagare Måttlig risk för bias i en studie [5] och hög risk för bias i två studier med avseende på detta utfallsmått [3, 4]. Niggeman 2006 och Jacobssen 2007 [6, 7] är uppföljningspublikationer till Möller 2002 [3]. Publikationen Valovirta 2018 [5] redovisar även uppföljningsdata.	Riskkvot = 0,57 (0,43 till 0,78) Frekvens astma totalt: Immunterapi = 11,6 % Placebo/ingen behandling = 19,1 %	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ger en måttlig ^b minskning av risk för att utveckla astma, jämfört med placebo eller ingen behandling.	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande precision: Inget avdrag, optimal information size = 708. KI-kvot = 1,7

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.

Tabell 2. Effekt på symtom av allergisk rinokonjunktivit respektive astma.

Utfall	Antal publikationer, studier och deltagare Risk för bias	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Symtom av allergisk rinokonjunktivit. Se Figur 2.	6 publikationer [1-3, 5-7] med data från 4 RCT [1-3, 5] 1 409 deltagare Måttlig risk för bias i tre av studierna [1, 2, 5] och hög risk för bias i den fjärde studien [3] med avseende på detta utfallsmått. Niggeman 2006 och Jacobssen 2007 [6, 7] är uppföljningspublikationer till Möller 2002 [3].	SMD = -0,38 (-0,52 till -0,23)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ger en liten minskning av symtom av allergisk rinokonjunktivit, jämfört med placebo eller ingen behandling.	SMD på 0,38 motsvarar cirka 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
Antal deltagare med astmasymtom Se Figur 3.	1 RCT [5] 775 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått.	Risikkvot = 0,76 (0,61 till 0,95) Placebo 32,3 % (n= 398) SLIT 24,7 % (n = 377) p = 0,017	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi minskar antalet deltagare med astmasymtom mer än placebo.	Bristande precision: Avdrag med ett steg pga. ett litet underlag. Optimal information size = 1 105 KI-kvot = 1,6

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 konfidensintervalllets bredd, där intervalllets övre gräns divideras med dess undre gräns.

a) Standardavvikelsen i kontrollgruppen från studien med störst vikt i metaanalysen [5] användes vid konvertering från SMD till MD.

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

Tabell 3. Effekt på användning av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit respektive astma.

Utfall	Antal studier och deltagare Risk för bias	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Medication score (ARC Medication) Se Figur 4.	2 RCT [1, 2] 443 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	SMD = -0,20 (-0,39 till -0,01)	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att immunterapi ger en minskning av användning av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit jämfört med placebo	Bristande precision: Avdrag med två steg pga. ett litet underlag och ett konfidensintervall som angränsar till noll.
Antal deltagare som använder nasala steroider Se Figur 5.	1 RCT [3] 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	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för bias: Avdrag med ett steg ^a Bristande precision: Avdrag med två steg pga. konfidensintervallet innefattar ett.
Antal deltagare som använder läkemedel mot astma Se Figur 6.	1 RCT [5] 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	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi minskar antalet deltagare som använder läkemedel mot astma mer än placebo	Bristande precision: Avdrag med ett steg pga. ett litet underlag. Optimal information size = 805 KI-kvot = 1,9

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.

Tabell 4. Risk för biverkningar.

Utfall	Antal studier och deltagare Risk för bias	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Risk för biverkningar – sammanvägning av sex punktestimat nedan.	2 RCT [1, 5] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Syntes utan metaanalys (SWiM), 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.	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ökar risken för biverkningar, jämfört med placebo. Resultatet stöds av en omfattande systematisk översikt på området [8].	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.
Antal deltagare med negativa händelser (adverse events). Se Figur 7.	2 RCT [1, 5] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot = 1,05 (1,00 till 1,11)	⊕⊕○○ 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 [8].	Bristande precision: Avdrag med två steg pga ett konfidsintervall som angränsar till ett. Optimal information size = 1 116
Antal deltagare med allvarligt negativa händelser (serious adverse events). Se Figur 7.	2 RCT [1, 5] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot = 0,99 (0,20 till 4,84)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Bristande precision: Avdrag med tre steg pga. ett mycket brett konfidsintervall som överlappar ett. KI-kvot = 24,2

Utfall	Antal studier och deltagare Risk för bias	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Antal deltagare med negativa händelser (adverse events) som leder till behandlings-avbrott. Se Figur 7.	2 RCT [1, 5] 1 270 deltagare Måttlig risk för bias i båda studierna med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot = 4,38 (1,35 till 14,23)	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att immunterapi ger en ökning av antal deltagare med negativa händelser som leder till behandlings-avbrott, jämfört med placebo.	Bristande precision: Avdrag med ett steg pga. ett brett konfidensintervall. KI-kvot = 10,5 Optimal information size = 426
Antal deltagare med biverkningar (adverse reactions). Se Figur 7.	1 RCT [1] 458 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot = 3,47 (2,62 till 4,60)	⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet för att immunterapi ger en ökning av antal deltagare med biverkningar, jämfört med placebo. Resultatet stöds av en omfattande systematisk översikt på området [8].	Bristande precision: inget avdrag. KI-kvot = 1,8 Optimal information size = 32
Antal deltagare med allvarliga biverkningar (serious adverse reactions). Se Figur 7.	1 RCT [1] 458 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått	Antal händelser: Placebo: 0/231 SLIT: 0/227 Riskkvot: N/A	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Bristande precision: Avdrag med tre steg pga. avsaknad av händelser
Antal deltagare med biverkningar (adverse reactions) som leder till behandlingsavbrott. Se Figur 7.	1 RCT [1] 458 deltagare Måttlig risk för bias i studien med avseende på detta utfallsmått	Riskkvot = 12,21 (1,60 till 93,14)	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att immunterapi ger en ökning av antal deltagare med biverkningar som leder till behandlingsavbrott, jämfört med placebo.	Bristande precision: Avdrag med två steg pga. ett mycket brett konfidensintervall. KI-kvot = 58 Optimal information size = 368

Bilaga: Kunskapsunderlag

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.

SWiM: Synthesis without meta-analysis, en analys-metod av flera studier när punktestimat ej finns.

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Tabell 5.

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Astma- utveckling	Symtom ARC eller astma	Läkemedels användning AR eller astma	Biverkningar
Masuyama m.fl. 2018 [1] RCT Japan Måttlig risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	458 barn (5–17 år) med AR mot kvalster utan astma. Genomsnitt 11 år (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)

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Astma- utveckling	Symtom ARC eller astma	Läkemedels användning AR eller astma	Biverkningar
						<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 m.fl. 2018 [5] RCT 11 europeiska länder 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 till 1,43) p = 0,667	Deltagare med astmasymtom* Placebo 32,3 % SLIT 24,7 % OR (95 % KI): 0,548 (0,334 till 0,899) p = 0,017	Deltagare som använder astmaläkem edel* Placebo 24,0 % SLIT 16,1 % OR (95 % KI): 0,337 (0,171 till 0,665)	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 %)

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Astma- utveckling	Symtom ARC eller astma	Läkemedels användning AR eller astma	Biverkningar
			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 hade det ursprungliga reversibilitetskravet och var det mest konservativa effektestimatet var de två tillgängliga, relativt sett.	*) under uppföljningsperioden ARC-VAS symtom (skala 0-100)** <i>Genomsnitt (95 % KI):</i> Placebo 25,5 (21,7 till 29,3) SLIT 19,6 (16,0 till 23,3) Placebo vs SLIT (95 % KI): 5,8 (2,2 till 9,4) p = 0,002 **) under år 5	p = 0,02 Placebo (308) SLIT (300) *) under uppföljningsperioden Daily ARC medication score** Mean (95 % CI): Placebo 6,7 (5,6 till 7,9) SLIT 4,9 (3,9 till 6,0) Placebo vs SLIT (95 % KI): 1,8 (0,9 till 2,7) p < 0,001	<i>Antal deltagare som avbröt studien pga. AE:</i> Placebo: 13 (3 %) SLIT 39 (10 %)

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Astma- utveckling	Symtom ARC eller astma	Läkemedels användning AR eller astma	Biverkningar
					**) under gräspollenssä song år 5	
Novembre m.fl. 2004 [4] RCT Italien Randomiserad 3-årigt 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 till 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 Whiskers plot	Medication scores (rinokonjunk tivit, konjunktivit och astma)* År 3 (median) Intervention: 8 Kontroll: 20 Inga uppgifter om spridning p=0,02 *) Ungefärliga data från Whiskers plot	-
Aydogan m.fl. 2013 [2] Turkiet/UK/Cypern	18 barn (5–10 år) allergiska mot kvalster. Totalt analyserades 7 barn i	Behandling med SLIT jämfört med placebo.		Total nasal symptom score, medelvärde (SD) Intervention: Baslinje = 3,6±3,8	Total medication score, (ARC medication) mean (SD)	

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Astma- utveckling	Symtom ARC eller astma	Läkemedels användning AR eller astma	Biverkningar
RCT Måttlig risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	interventionsgruppen och 9 barn i kontrollgruppen. Ingen hade astma vid studiestart. 1 års behandlingstid. Uppföljningen avbröts i samband med behandlingen.			12 månader = 3,4±2,7 Kontroll: Baslinje = 2±1,6 12 månader = 3,3±3 P > 0,05 Total ocular symptom score, medelvärde (SD) Intervention: Baslinje = 3,6±3,8 12 månader = 0,7±1,3 Kontroll: Baslinje = 2,0±1,5 12 månader = 0,04±0,1 P ≥ 0,05	Intervention: Baslinje = 0,5±0,5 12 månader = 0,2±0,4 Kontroll: Baslinje = 0,3±0,3 12 månader = 0,8±1,4 P > 0,05	
Möller m.fl. 2002 [3] RCT <i>Uppföljningspublikationer</i> 2-årsuppföljning:	205 barn (6-14 år) med allergisk rinokonjunktivit, allergi mot gräs och/eller björkpollenallergi. Medelålder 10,7 år, 33 % flickor.	Behandling med SCIT jämfört med ingen behandling	Astmautveckling 3 år [3]: SCIT: 19 astma, 60 ingen astma. (24 % astma) Kontroll: 32 astma, 40 ingen astma (44 % astma)	The rhinitis VAS (0-100) mean (SE) symptom score: 3 år [3]: SCIT: -25* (2,5)* mm Kontroll: -10* (2,5)* mm p < 0,01 5 år [7]:	Prescription nasal steroids during treatment phase: SCIT: 21/103 Control: 25/102	-

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Astma- utveckling	Symtom ARC eller astma	Läkemedels användning AR eller astma	Biverkningar
Niggemann m.fl. 2006 [7] 7-årsuppföljning: Jacobsen m.fl. 2007 [6] 6 deltagande center från Sverige, Norge, Danmark, Finland, Tyskland och Österrike Hög risk för bias med avseende på samtliga utfallsmått	20 % hade mycket lindrig astma vid studiestart (18 % i behandlingsgruppen och 22 % i kontrollgruppen) 3 års behandlingstid och 7 års uppföljningstid efter behandlingsavslut.		OR (95 % KI): 2,52 (1,3 till 5,1) p < 0,05 5 år [7]: SCIT: 15 astma, 60 ingen astma. (20 % astma) Kontroll: 29 astma, 38 ingen astma (43 % astma) OR (95 % KI): 2,68 (1,3 till 5,7) p < 0,05 10 år [6]: SCIT: 16 astma, 48 ingen astma. (25 % astma) Kontroll: 24 astma, 29 ingen astma (45 % astma) OR (95 % KI):	SCIT: -21,5 (2,5)* mm Kontroll: - 7,4 (2,5)* mm p < 0,01 10 år [6]: SCIT: -19,9 (3,0)* mm Kontroll: - 11,5 (3,0)* mm p < 0,05 *) Data från figur 4 i Jacobsen 2007 [6] The conjunctivitis VAS (0-100) mean (SE) symptom score: 3 år [3]: SCIT: -27* (2,5)* mm Kontroll: -15* (2,5)* mm p < 0,05* 5 år [7]: SCIT: -29,4 (2,5)* mm Kontroll: - 11,8 (2,5)* mm		

Författare År Referens Studiedesign Land Risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll- grupp	Astma- utveckling	Symtom ARC eller astma	Läkemedels användning AR eller astma	Biverkningar
			2,5 (1,1 till 5,9) p < 0,05	p < 0,001 10 år [6]: SCIT: -20,9 (2,5)* mm Kontroll: - 12,4 (2,5)* mm p < 0,05* *) Data från figur 4 i Jacobsen 2007 [6]		

Metaanalys

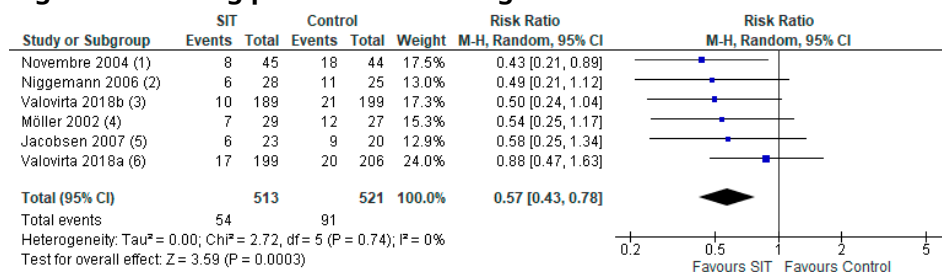
Metaanalyser utfördes i mjukvaran Review Manager 5.4.1 (Cochrane Collaboration). Metoden Mantel-Haenzel användes för dikotoma riskkvoter och metoden Inverse variance för övriga typer av utfallsmått. Random effects model valdes för samtliga metaanalyser på grund av att den modellen (jämfört med fixed effects model) utgör en mer konservativ estimering av konfidensintervallets bredd.

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.

Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) har använts för utfallet biverkningar då punktestimat saknas för de studierna.

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



Footnotes

(1) After 3 years of treatment.

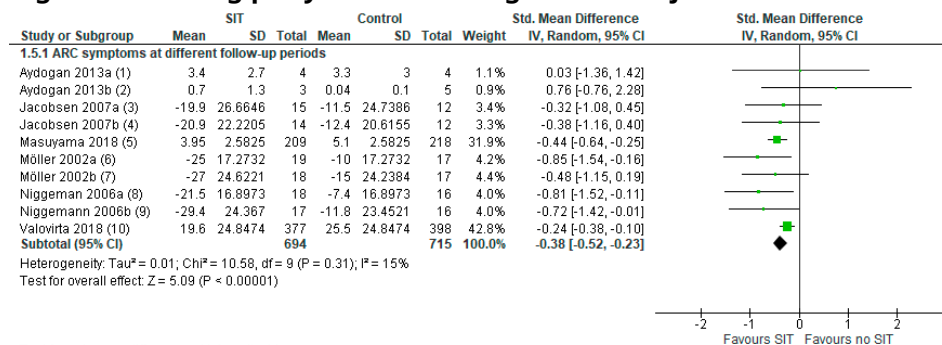
(2) At 2 years of follow up. Events and participants adjusted according to total number of available participants at EOT.

(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.

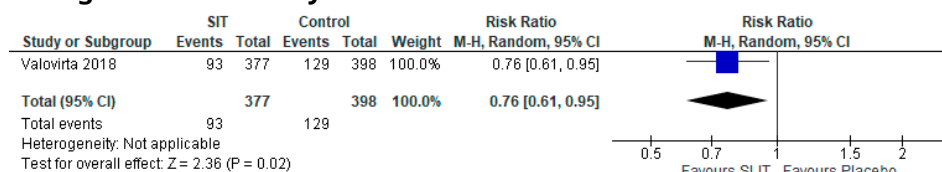
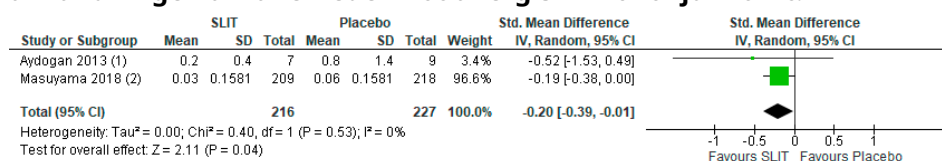
(6) After 3 years of treatment. Events and participants adjusted according to total number of available participants at EOT.

Figur 2. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo eller ingen behandling på symtom av allergisk rinokonjunktivit.

Test for subgroup differences: Not applicable

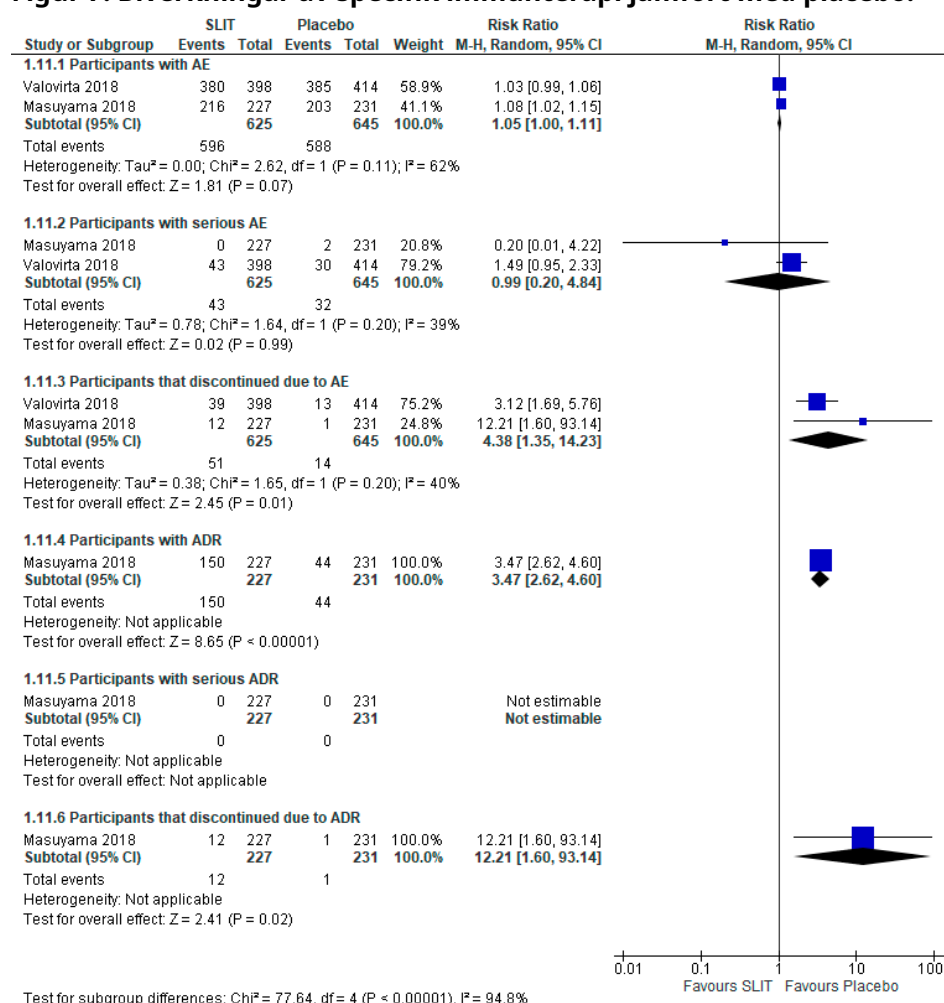
Footnotes

- (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 på antal deltagare med astmasymtom.**Figur 4. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo på användningen av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit.****Footnotes**

- (1) Total medication score (ARC medication) after 1 year of treatment
 (2) AR medication score after 1 year of treatment

Figur 5. Effekt av specifik immunterapi jämfört med ingen behandling på antal deltagare som använder nasala steroider.

Figur 6. Effekt av specifik immunterapi jämfört med placebo på antal deltagare som använder läkemedel mot astma.**Figur 7. Biverkningar av specifik immunterapi jämfört med placebo.**

Fråga enligt PICOS-formatet

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

Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Barn med allergisk rinokonjunktivit mot björk, gräs eller kvalster, utan förekomst av astma och med otillräcklig effekt av standardbehandling.
- **Åtgärd** (intervention – I): Allergen immunterapi (AIT)
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Placebo eller ingen behandling
- **Utfallsmått** (outcome – O): Primära: Utveckling av astma. Sekundära: Symtom av allergisk rinokonjunktivit respektive astma, användning av läkemedel mot allergisk rinokonjunktivit respektive astmaläkemedel, biverkningar.
- **Studietyp** (study design – S): RCT och NRSI

Sökmetod och urval

SBU gjorde en sökning efter systematiska översikter gjordes i oktober år 2024 och identifierade 811 publikationer. Ingen av dessa publikationer motsvarade uppsatt PICO fullständigt men översikten av Farraia och medarbetare från år 2022 [9] 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 utgångspunkt (sökning utfördes 30 december år 2021) och dessa inkluderade samt refererade studier screenades mot vårt uppsatta PICO.

Dessutom identifierades ytterligare tio systematiska översikter [10-19] som delvis har relevans för PICO och två översiktsartiklar [20, 21] 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 [1-7, 22, 23] från sju studier bedömdes vara relevanta för vårt PICO. Två av dessa publikationer [6, 7] var uppföljningspublikationer till studien av Möller och medarbetare från 2002 [3]. Fem av dessa studier var randomiserade och kontrollerade studier [1-5] och två var icke-randomiserade och kontrollerade studier [22, 23].

En kompletteringssökning efter primärstudier publicerade efter december år 2021 utfördes i januari år 2025 och identifierade 543 publikationer. Av

dess 543 publikationer bedömdes 21 i fulltext och tre icke-randomiserade och kontrollerade studier inkluderades [24-26].

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

Totalt uppfyllde 12 publikationer uppsatta inklusions- och exklusionskriterier [1-7, 22-26].

Av de icke-randomiserade studierna bedömde SBU att två studier hade en oacceptabelt hög risk för bias på grund av avsaknad av hantering av confounders (förväxlingsfaktorer) [22, 26]. Studierna exkluderades därför från vidare analys.

I Socialstyrelsens underlag redovisas endast de slutsatser som baseras på RCT:er [1-7]. Underlaget i sin helhet finns tillgängligt på SBU's hemsida: www.sbu.se.

Urval av studier

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
Studier som ingår i detta underlag	7

Referenser

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernandez-Pena J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs Context*. 2018; 7:212552.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Halken S. Allergen Immunotherapy for the Prevention of Allergic Asthma. *Curr Treat Options Allergy*. 2018; 5(4):453–69.
17. 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).
18. 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.
19. Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Front immunol*. 2023; 14:1274241.
20. Arshad SH. Does allergen immunotherapy for allergic rhinitis prevent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 129(3):286–91.
21. Batard T, Taillé C, Guilleminault L, Bozek A, Floch VL, Pfaar O, et al. Allergen Immunotherapy for the Prevention and Treatment of Asthma. *Clin Exp Allergy*. 2024.
22. 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.
23. Jutel M, Brüggjenjürgen 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.
24. 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.
 25. 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.
 26. 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.

Id 5a: Systemisk behandling med interleukin-hämmare

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn och vuxna med atopiskt dermatit, som är aktuella för systemisk behandling

Erbjud behandling med interleukinhämmare (dupilumab, tralokinumab eller lebrikizumab).

Prioritet: 3.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger en kliniskt relevant minskning av tillståndets svårighetsgrad, en minskning av klåda, samt en ökning i livskvalitet. Åtgärden ger ingen påvisad ökning av biverkningar på kort sikt.

Kommentar: Även en liten effekt på klåda kan ha stor betydelse för de personer som är mest påverkade. Smärta från injektionen kan vara problematiskt för barn.

Tillstånd

Barn och vuxna med atopiskt dermatit, som är aktuella för systemisk behandling.

Åtgärd

Systemisk behandling med interleukin-hämmare (dupilumab, tralokinumab eller lebrikizumab).

Om tillståndet

Atopiskt eksem, eller atopisk dermatit, är ett kroniskt återkommande inflammatoriskt hudutslag som oftast debuterar i barndomen, men kan kvarstå (eller debutera) i vuxen ålder. Tillståndet innebär intensiv klåda med torr och sprucken hud, med påverkan på exempelvis sömn och annan livskvalitet. Diagnosen ställs enligt fastställda kriterier, där klåda, sjukdomshistoria, samsjuklighet och lokalisation av hudutslagen beaktas. De

allra flesta patienter kan uppnå symtomkontroll med hjälp av mjukgörande och antiinflammatoriska krämer.

Tillståndet avser svår atopisk dermatit där standardbehandling (topikal behandling med mjukgörande och antiinflammatorisk kräm) eller annan systemisk behandling inte har räckt till eller bedöms olämplig för att uppnå symtomkontroll.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Interleukin-hämmare (IL-hämmare) är godkända för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos barn och vuxna, som är aktuella för systemisk behandling. Lebrikizumab och tralokinumab är godkända från 12 års ålder, och dupilumab från 6 månader.

IL-hämmare ges i form av injektioner, vanligen 1 gång varannan vecka, med förfyllda injektionspennor i olika styrkor. (Dupilumab finns i styrkorna 200 mg och 300 mg, tralokinumab i 150 mg och 300 mg, lebrikizumab i 250 mg.) Behandlingen inleds ofta med en högre startdos i form av två injektioner, följt av lägre underhållsdoser i form av en injektion varannan vecka, i enlighet med godkänd produktresumé och läkares ordination. Vid utebliven respons efter 16 veckors behandling ska utsättning övervägas. Förskrivning av IL-hämmare bör göras av läkare med särskild kunskap om atopisk dermatit, såsom dermatolog, allergolog eller barnallergolog.

Slutsatser om åtgärden

Vid måttlig till svår atopisk dermatit hos barn och vuxna ger IL-hämmare, jämfört med placebo (med eller utan grundbehandling)

- troligen en kliniskt relevant genomsnittlig minskning av tillståndets svårighetsgrad; medelvärdesskillnad EASI⁹: -9,6 [95 % KI: -11 till -8,2] (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- möjligen en liten genomsnittlig minskning av klåda; medelvärdesskillnad med NRS¹: -1,8 [-2,1 till -1,6] (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)
- möjligen en liten genomsnittlig ökning i livskvalitet; medelvärdesskillnad DLQI¹: -4,0 [95 % KI: -4,6 till -3,4] (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)

⁹ EASI, Eczema Area and Severity Index, ett validerat skattningsverktyg utformat för att objektivt bedöma fysiska tecken vid atopiskt dermatit. Fyra kroppsregioner bedöms separat. Skattningen görs av vårdgivaren. Skala 0–72; NRS, Numeric rating scale. Självskattning av klåda. Skala 0–10; DLQI, Dermatology Life Quality Index. Frågeformulär där patienten får besvara frågor om hur mycket hudbesvären har påverkat livskvaliteten under den senaste veckan. Skala 0–30.

- ingen påvisad ökning av biverkningar oavsett typ vid behandling upp till 16 veckor; OR=0,95 [95 % KI: 0,85 till 1,05] (hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕).

Det går inte att dra några tillförlitliga slutsatser om allvarliga biverkningar (mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○).

Kommentar: Behandlingen ger en effekt på svårighetsgrad, klåda och livskvalitet. Dock finns i samtliga fall en osäkerhet om effektens storlek, vilken kan bero på det specifika läkemedlet, och den kliniska relevansen inte alltid är given.

Biverkningar av någon typ ökar inte under en begränsad behandlingstid av cirka 16 veckor, den vanligaste studielängden i de inkluderade studierna. Det begränsade underlaget för barn gör att slutsatsen om risk för biverkningar hos barn är mer osäker. Förekomst av mer ovanliga biverkningar är därmed osäker och skulle kräva fler långtidsstudier. För allvarliga biverkningar bedöms underlaget otillräckligt för att kunna dra några tillförlitliga slutsatser.

Smärta från injektionen kan vara särskilt problematiskt för barn och bör beaktas vid behandling. Denna aspekt har inte explicit ingått i granskningen.

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Se slutsatsen om åtgärden ovan. Enligt produktresuméerna för de aktuella läkemedlen är de vanligaste biverkningarna från IL-hämmare förkylning, reaktioner på injektionsstället, konjunktivit, torra ögon, artralgi, oral herpes och eosinofili. Se även produktresumén för de aktuella läkemedlen, på Fass.se eller på "läkemedelsfakta" hos lakemedelsverket.se

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt av Chu och medarbetare från 2023 [1]. Översikten innehåller en nätverksmetaanalys där 75 olika systemiska behandlingar (olika dosering av samma behandling räknades som olika interventioner) från 149 RCT:er (totalt 28 686 deltagare, varav 21 397 randomiserades till någon intervention, och 7 289 till placebo) har jämförts med varandra. Studier på både barn och vuxna (medelålder 34,6 år) som var aktuella för systemisk behandling av svår till måttlig atopisk dermatit inkluderades. Studielängden varierade från 1–52 veckor, med en mediantid på 13 veckor. Effekter på bland annat symtom, klåda, livskvalitet och biverkningar presenteras. Subgruppsanalyser avseende bland annat närvaro av grundbehandling, ålder, studielängd och svårighetsgrad vid studiestart utfördes.

Översiktsförfattarna bedömde att utfallen i studierna i de flesta fall hade låg risk för bias (gemensam bedömning för säkerhets respektive effektutfall presenteras).

Översiktsförfattarnas definition av systemisk behandling var bred och definierades av exklusionskriterierna; vitaminer, interventioner som ej var specifika läkemedelsmolekyler (exempelvis örtblandningar), samt pro- och prebiotika. Bland de inkluderade interventionerna ingick förutom IL-hämmare, även JAK-hämmare, metotrexat, montelukast och medicinsk UV-behandling. Placebobehandling, med eller utan grundbehandling, utgjorde referensbehandling.

Författarna har i artikeln jämfört och rangordnat alla behandlingar (med olika doseringar separerade) utifrån sammanvägd effekt i en nätverksmetaanalys. Eftersom den aktuella frågeställningen i detta underlag specifikt gäller jämförelsen mellan IL-hämmare (som läkemedelsklass, och oavsett dos) och placebo, har de resultat som är relevanta ur detta hänseende extraherats. 30 studier [2-28] med 10 220 randomiserade deltagare som jämförde effekten av IL-hämmare med placebo (med eller utan grundbehandling) ingick i översikten. Av dessa var 24 studier (8040 individer) på vuxna [2-5, 7-10, 12, 13, 19-21, 23-28], tre (1359 individer) på både barn och vuxna [6, 11, 14], och fyra (1081 individer) på enbart barn [16-18, 22]. I studierna på barn var medelåldern cirka 11 år, och endast en studie (dupilumab, 162 deltagare) omfattade barn under 6 år [17].

Den metodologiska kvaliteten i översikten är god avseende definition av frågeställning, sökstrategi, dataextraktion och bedömning av studiekvalitet (bedömning enligt ROBIS). SBU har gjort en egen syntes och tillförlitlighetsbedömning av de resultat som är relevanta för denna frågeställning. Författarnas egna syntes och tillförlitlighetsbedömning av de sammanvägda resultaten har därför inte bedömts i detalj av SBU, men har i vissa delar använts som ett kompletterande stöd i SBU:s bedömning.

Hälsoekonomisk bedömning

De IL-hämmare som ingår i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av barn och vuxna med atopisk dermatit bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med ingen behandling (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka (Sammanvägd effekt av tre IL-hämmare, i standarddos.)

Utfall	Baslinjenivå i de granskade studierna	Absolut effekt MD [95 % KI], jämfört med placebo	Relativ effekt OR [95 % KI], jämfört med placebo	Antal deltagare och studier	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Svårighetsgrad (EASI, skala 0-72 , högre poäng innebär högre svårighetsgrad)	29 [1]	Minskning med 8 till 11 skalsteg. MD= -9.6 [-11 till -8.2]	(Tolkningsstöd: cirka 28–37 % minskning jämfört med baslinjen)	10 200 randomiserade deltagare från 30 studier [2-14, 16-20, 22-28] enligt Chu [1]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet till att medeleffekten av olika IL-hämmare är kliniskt relevant avseende EASI. Avdrag: heterogenitet (-1) ^a	MCID: 6,6 [32] **PI: -16,5 till -2.4
Klåda (NRS, skala 1-10 , högre poäng innebär mer klåda)	7,0 [1]	Minskning med 1.8 till 2,4 skalsteg. MD= -1,8 [-2,1 till -1,6]	(Tolkningsstöd: cirka 26–34 % minskning jämfört med baslinjen)	9 985 randomiserade deltagare från 29 studier [2-11, 14, 16-20, 22-28] enligt Chu [1]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet till en liten* medeleffekt av IL-hämmare avseende klåda. Avdrag: heterogenitet (-1) ^a och precision (-1) ^b .	MCID: 2-3 punkter [33] **PI: -2,9 till -0,7
Livskvalitet (DLQI, skala 0-30 , högre poäng innebär sämre livskvalitet)	15 [1]	Minskning med 3,3 till 4,6 skalsteg. MD= -4,0 [-4,6 till -3,4]	(Tolkningsstöd: cirka 22–30 % minskning jämfört med baslinjen)	9 770 randomiserade deltagare från 25 studier [3, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 16-20, 22-28] enligt Chu [1]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet till en liten* medeleffekt av IL-hämmare avseende livskvalitet. Avdrag: heterogenitet (-1) ^a och precision (-1) ^b .	MCID: 4 [34] **PI: -6,5 till -1,5
Förekomst någon biverkning (OR)	592 per 1000 (enligt Chu [1])	--	Ingen skillnad. OR =	8 804 randomiserade deltagare från 25	⊕⊕⊕⊕ Ingen påvisad (statistiskt signifikant) ökning av biverkningar	**PI: 0,8 till 1,1

Utfall	Baslinjenivå i de granskade studierna	Absolut effekt MD [95 % KI], jämfört med placebo	Relativ effekt OR [95 % KI], jämfört med placebo	Antal deltagare och studier	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
			0,95 [0,85 till 1,05]	studier [2-4, 7, 9-12, 16-21, 23-28] enligt Chu [1]	jämfört med placebo under 16 veckor***.	
Förekomst allvarlig biverkan (OR)	22 per 1000 (enligt Chu [1])	--	Minskad risk. OR = 0,50 [0,37 till 0,67]	9 155 randomiserade deltagare från 26 studier [2-4, 7-12, 16-21, 23-28] enligt Chu [1]	⊕○○○ Det går inte att uttala sig om förekomst av allvarliga biverkningar jämfört med placebo. Avdrag: Precision (-3) ^c .	**PI: 0,4 till 0,7

MD = Medelskillnad; **MCID** = Minimally Clinically Important Difference; **OR** = Oddsquot; **PI** = Prediktionsintervall.

*Med liten effekt avses att konfidensintervallet överlappar med MCID, men att den relativa minskningen jämfört med baslinjenivån ändå inte kan anses försumbar.

**PI visar inom vilket intervall effekten i en framtida studie kan förväntas om hänsyn tas till heterogeniteten i materialet. Om de sammanvägda studierna uppvisar stor spridning i effekt sinsemellan (hög heterogenitet) förväntas även framtida studier uppvisa stor spridning i effekt. Detta motsäger inte att den genomsnittliga effekten av många studier sannolikt ligger inom det snävare konfidensintervallet.

***Studierna varade vanligtvis (17 av 25 studier) i 16 veckor (3 varade längre).

a) Effekten kan variera beroende på läkemedel.

b) Medeleffekten är av liknande storlek som MCID.

c) Antalet allvarliga biverkningar i studierna är lågt (enligt Chu[1]), resultatet är därmed mycket osäkert. Fler långtidsstudier behövs, det går inte säkert att utesluta ökad förekomst av allvarliga och sällsynta biverkningar.

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Svårighetsgrad EASI (skala 0–72), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Klåda NRS (skala 0–10), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Livskvalitet DLQI (skala 0–30), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Allvarliga biverkningar Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Biverkningar Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A
Chu m.fl. 2023 Systematisk översikt [1] (ingående studier [2-20, 22-28]) med nätverksmetaanalys, studier inkluderades oavsett land/språk. Låg risk för bias för översikten	Barn och vuxna med atopisk dermatit som är aktuella för systemisk behandling. EASI vid baslinjen cirka 30.	I: IL-hämmare. Standarddos, varierande uppföljningstid. K: Placebo, med eller utan grundbehandling. (Även annan systemisk behandling i bred bemärkelse, exempelvis läkemedel och ljusterapi, ingår i översikten.) Exkludering: vitaminer, interventioner som inte är specifika läkemedelsmolekyler	Dupilumab (-12.30 till -9.19) (++++) ^B Tralukinumab (-8.67 till -4.27) (++++) ^B Lebrikizumab (-12.36 till -5.84) (++++) ^B	Dupilumab (-2.38 till -1.90) (++++) ^B Tralukinumab (-1.51 till -0.65) (++++) ^B Lebrikizumab (-2.32 till -1.24) (++++) ^B	Dupilumab (-5.18 till -3.98) (++++) ^B Tralukinumab (-3.21 till -1.51) (++++) ^B Lebrikizumab (-5.55 till -2.31) (++++) ^B	Dupilumab (-14 till -7) (+++) ^B Tralukinumab (-13 till 1) (+++) ^B Lebrikizumab (-20 till 12) (++) ^B	Dupilumab (-50 till 10) (++++) ^B Tralukinumab (-43 till 40) (+++) ^B Lebrikizumab (-48 till 171) (++) ^B

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljning stid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Svårighetsgrad	Klåda	Livskvalitet	Allvarliga biverkningar	Biverkningar
			EASI (skala 0–72), medelförändring vs placebo.	NRS (skala 0–10), medelförändring vs placebo.	DLQI (skala 0-30), medelförändring vs placebo.	Skillnad per 1000 vs placebo.	Skillnad per 1000 vs placebo.
			Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A
		(exempelvis örtblandningar), samt pro- och prebiotics.					
		OBS: Endast jämförelse med placebo visas i följande kolumner.					

^A**NMA** = NätverksMetaAnalys. **CrI** = Credible Interval. CrI är den Bayesianska statistikens motsvarighet till konfidensinterval i frekventistisk statistik. Ett 95-procentigt CrI är det interval som med 95 procents sannolikhet innehåller den skattade parametern. I studien användes Bayesiansk NMA för att väga samman direkta och indirekta effektjämförelser.

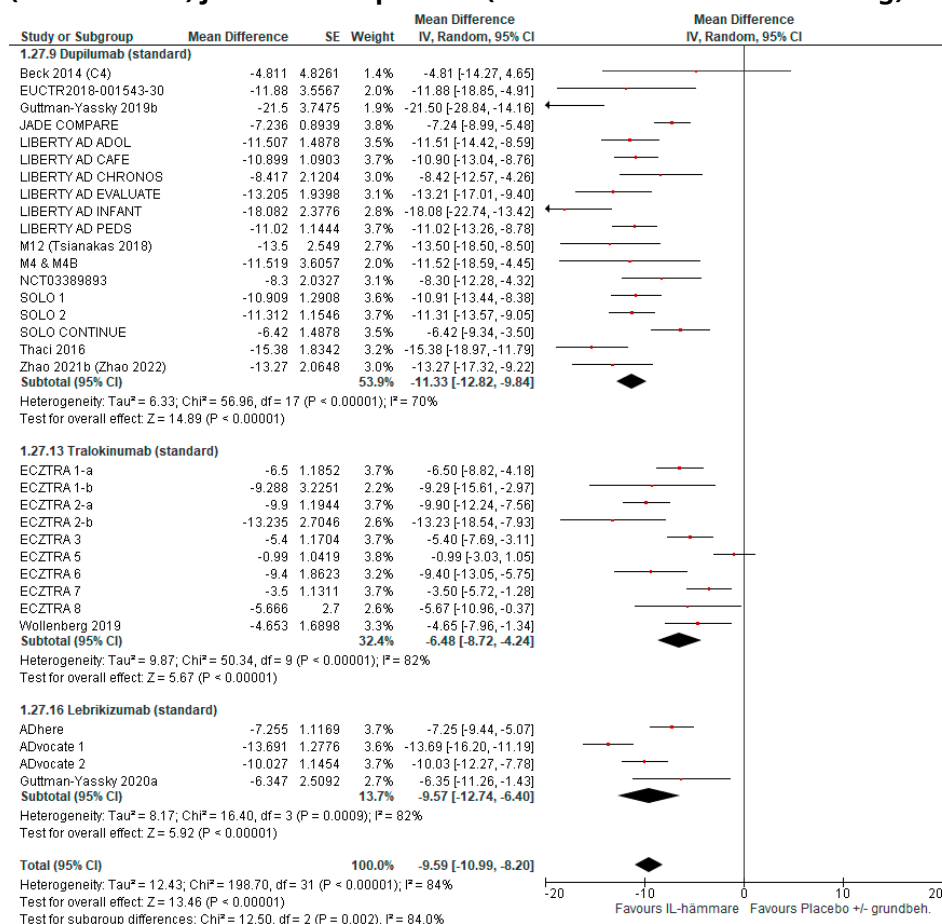
^BAvser tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE av översiktsförfattarna.

Metaanalys

Data för följande metaanalyser är hämtade från de parvisa metaanalyser som finns i översikten av Chu [1], dock har endast standarddoseringar enligt godkänd produktresumé använts här. Prediktionsintervall (PI)¹⁰ har beräknats utifrån resultaten i metaanalysen och anges i tabellen *Summering av effekt och evidensstyrka*, i stycket *Kommentar*.

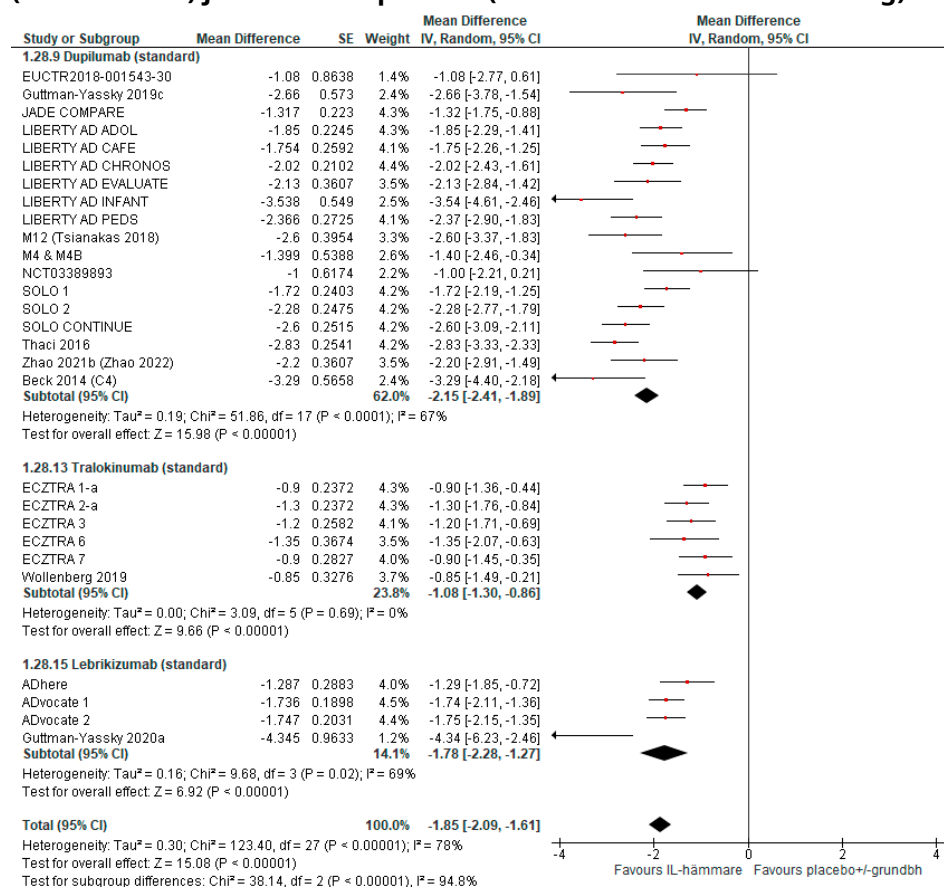
I översikten [1] utförde författarna även subgruppsanalyser avseende bland annat ålder (barn/vuxna), svårighetsgrad vid baslinjen (allvarlig/ej allvarlig atopisk dermatit) och grundbehandling (med/utan). Inga skillnader i effekt beroende på någon av de studerade subgrupperna observerades. SBU kan konstatera att det utifrån materialet inte går att dra några säkra slutsatser om eventuella effektskillnader mellan de analyserade patientgrupperna.

Figur 1. Svårighetsgrad skattat med EASI (skala 0–72). IL-hämmare (standarddos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).

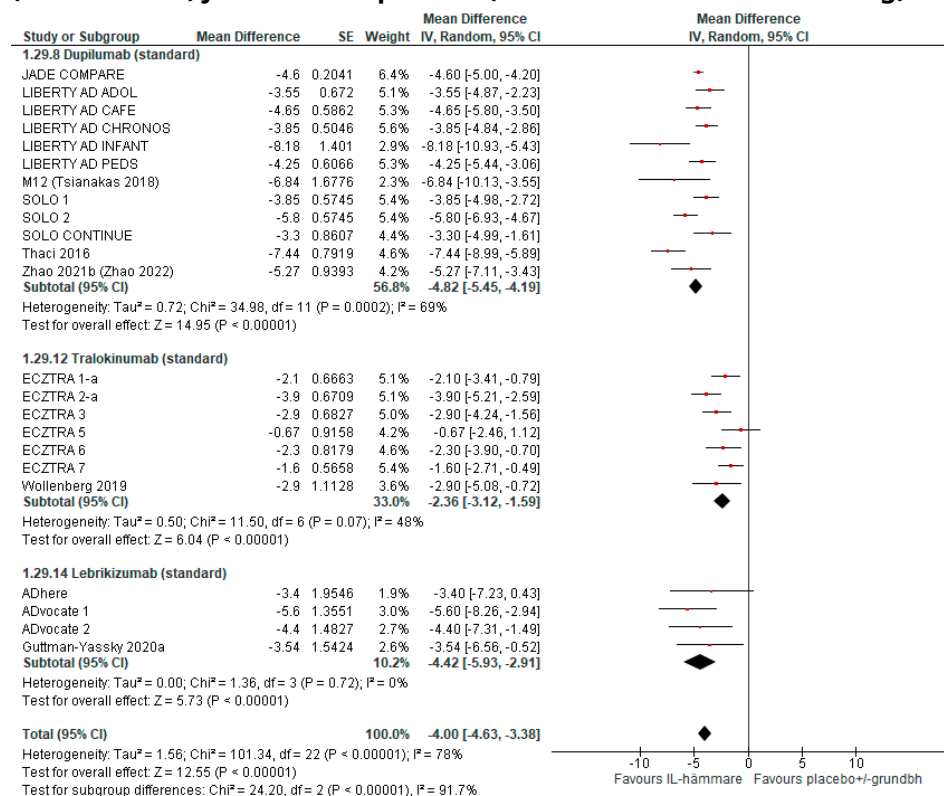


¹⁰ PI visar inom vilket intervall effekten i en framtida studie kan förväntas om hänsyn tas till heterogeniteten i materialet. Om de sammanvägda studierna uppvisar stor spridning i effekt sinsemellan (hög heterogenitet) förväntas även framtida studier uppvisa stor spridning i effekt. Detta motsäger inte att den genomsnittliga effekten av många studier sannolikt ligger inom det snävrare konfidensintervallet.

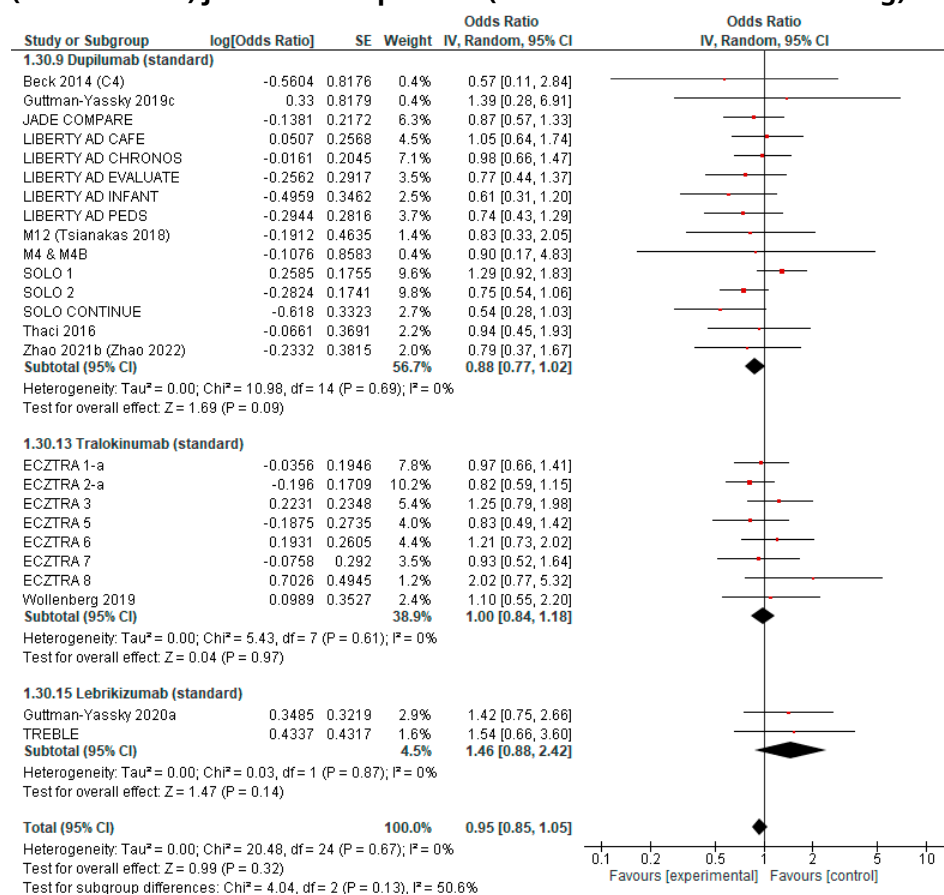
Figur 2. Klåda skattad med NRS (skala 0–10). IL-hämmare (standarddos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).



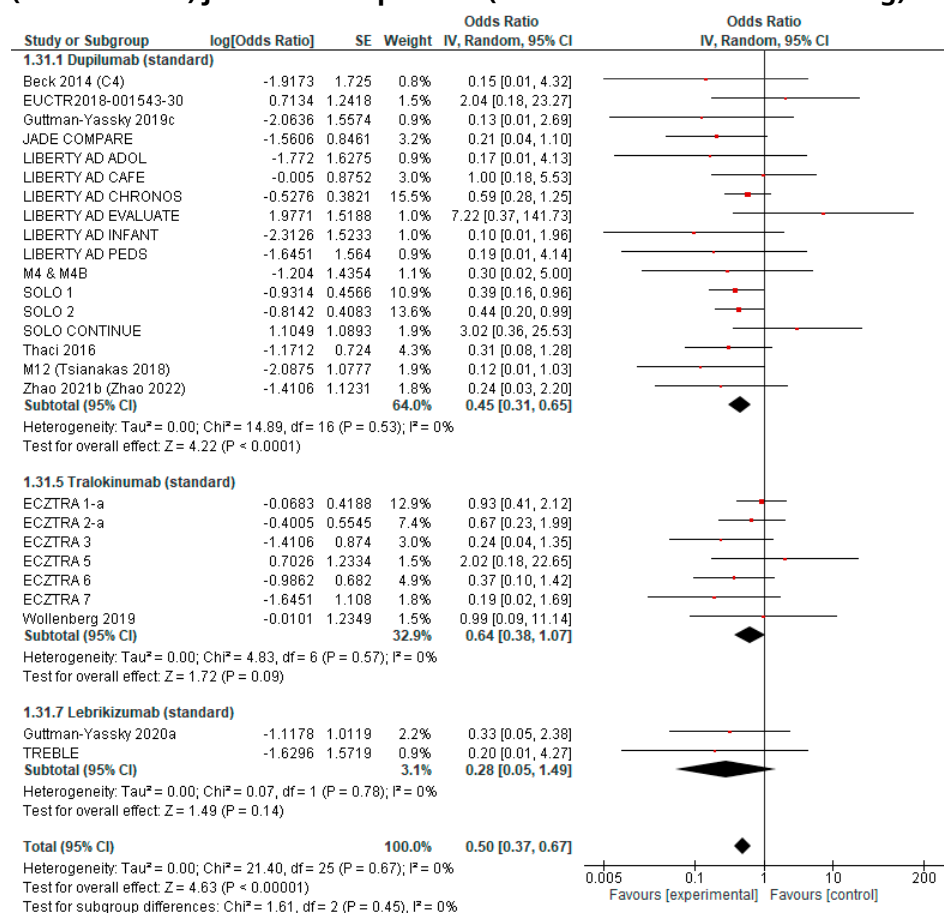
Figur 3. Livskvalitet skattad med DLQI (skala 0–30). IL-hämmare (standarddos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).



Figur 4. Förekomst någon biverkning. Oddsquot för IL-hämmare (standarddos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).



Figur 5. Förekomst allvarlig biverkan. Oddskvot för IL-hämmare (standarddos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).



Fråga enligt PICOS-formatet

Vilken effekt har IL-hämmare på individer med atopisk dermatit jämfört med placebo?

Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Barn och vuxna med atopiskt eksem, som är aktuella för systemisk behandling.
- **Åtgärd** (intervention – I): Systemisk behandling med IL-hämmarna dupilumab, tralokinumab eller lebrikizumab. Dosering enligt produktresumé.
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Placebo (med eller utan standardbehandling).
- **Utfallsmått** (outcome – O): Primära: Sjukdomskontroll (såsom svårighetsgrad mätt med t.ex. EASI, POEM eller SCORAD; klåda mätt med t.ex. NRS), biverkningar. Sekundära: sömn, livskvalitet (t.ex. DLQI, cDLQI, iDLQI)
- **Studietyp** (study design – S): RCT
- **Övriga inklusions- eller exklusionskriterier:** -

Sökdokumentation och urval

Sökning efter systematiska översikter utfördes i mars 2025. Identifierad litteratur genomsöktes från och med 2023. Läs mer i bilagan *Sökdokumentation*.

Översikter som utifrån granskning av abstrakt och titel bedömdes uppfylla PICO granskades vidare i fulltext. Av de i fulltext granskade översikterna valdes den översikt ut som bäst bedömdes uppfylla PICO och samtidigt bedömdes hålla en god metodologisk kvalitet.

En systematisk översikt av Drucker och medarbetare exkluderades [29-31], trots att den hade liknande inklusionskriterier som den inkluderade översikten av Chu [1]. Till skillnad från Chu så var översikten från Drucker en så kallad levande översikt som regelbundet uppdateras med återkommande publikationer, samt på [Research - Eczema Therapies](#). Dock var överensstämmelsen med PICO (i denna frågeställning, se avsnitt *Fråga enligt PICOS-formatet*) sämre för Drucker eftersom studier kortare än åtta veckor exkluderats, att färre relevanta utfall presenteras och att inga slutsatser för barn presenteras.

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	688
Studier som relevansbedömdes i fulltext	93
Studier som kvalitetsgranskades	1 SÖ
Studier som inkluderades i underlaget	1 SÖ

Referenser

1. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Diaz Martinez JP, Ceccacci R, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2023; 152(6):1470-92.
2. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014; 371(2):130-9.
3. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaci D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384(12):1101-12.
4. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10086):2287-303.
5. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1):158-67 e1.
6. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023; 188(6):740-8.
7. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018; 178(5):1083-101.

8. EUCTR2018-001543-30 Ct. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.
9. Gutermuth J, Pink AE, Worm M, Soldbro L, Bjerregard Oland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol*. 2022; 186(3):440-52.
10. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suarez-Farinas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1):155-72.
11. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(4):411-20.
12. Merola JF, Bagel J, Almgren P, Ropke MA, Lophaven KW, Vest NS, et al. Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: Results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 85(1):71-8.
13. NCT03389893 Ct. Effect of Dupilumab (Anti-IL4R α) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis.
14. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical. *JAMA Dermatol*. 2023; Feb 1;159(2):(Feb 1;159(2)):182-91.
15. NCT04444752 Ct. A Study to Assess the Efficacy and Safety of CBP-201 in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis.
16. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(5):1282-93.
17. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 400(10356):908-19.
18. Reich K, Langley RG, Salvador JFS, Staumont-Salle D, Costanzo A, Pink AE, et al. Safety of tralokinumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis followed for up to 4.5 years: an integrated analysis of 8 clinical trials. *Br J Dermatol*. 2025.
19. Silverberg JI, Adam DN, Zirwas M, Kalia S, Gutermuth J, Pinter A, et al. Tralokinumab Plus Topical Corticosteroids as Needed Provides Progressive and Sustained Efficacy in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Over a 32-Week Period: An ECZTRA 3 Post Hoc Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(4):547-59.
20. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2335-48.
21. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(5):863-71 e11.
22. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(1):44-56.
23. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016; 387(10013):40-52.
24. Tsianakas A, Luger TA, Radin A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178(2):406-14.
25. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021; 184(3):437-49.
26. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1):135-41.

27. Worm M, Simpson EL, Thaci D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(2):131-43.
28. Zhao Y, Wu L, Lu Q, Gao X, Zhu X, Yao X, et al. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2022; 186(4):633-41.
29. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. *JAMA dermatology.* 2024; 160(9):936-44.
30. Drucker AM, Lam M, Elsayi R, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, et al. Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living systematic review and network meta-analysis. *The British journal of dermatology.* 2024; 190(2):184-90.
31. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(6):659-67.
32. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012; 67(1):99-106.
33. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Medrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96(7):978-80.
34. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology.* 2015; 230(1):27-33.

Id 5b: Systemisk behandling med JAK-hämmare

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn och vuxna med atopisk dermatit, som är aktuella för systemisk behandling.

Erbjud behandling med JAK-hämmare (abrocitinib, baricitinib eller upadacitinib).

Prioritet: 4.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden ger en kliniskt relevant minskning av tillståndets svårighetsgrad, en minskning av klåda, samt en ökning i livskvalitet. Åtgärden ger även en ökad förekomst av biverkningar av någon typ, som dock varierar beroende på läkemedel och dos.

Kommentar: Det finns en ökad risk för biverkningar jämfört med interleukinhämmare vid behandling av atopisk dermatit. Riskerna för biverkningar är större hos den äldre populationen. Hos barn är risken för biverkningar mindre studerat. En fördel är att läkemedlet kan tas i tablettform.

Tillstånd

Barn och vuxna med atopisk dermatit, som är aktuella för systemisk behandling.

Åtgärd

Systemisk behandling med JAK-hämmare (abrocitinib, baricitinib eller upadacitinib).

Om tillståndet

Atopiskt eksem, eller atopisk dermatit, är ett kroniskt återkommande inflammatoriskt hudutslag som oftast debuterar i barndomen, men kan kvarstå (eller debutera) i vuxen ålder. Tillståndet innebär intensiv klåda med torr och sprucken hud, med påverkan på exempelvis sömn och annan

livskvalitet. Diagnosen ställs enligt fastställda kriterier, där klåda, sjukdomshistoria, samsjuklighet och lokalisering av hudutslagen beaktas. De allra flesta patienter kan uppnå symtomkontroll med hjälp av mjukgörande och antiinflammatoriska krämer.

Tillståndet avser måttlig till svår atopisk dermatit där standardbehandling (topikal behandling med mjukgörande och antiinflammatorisk kräm) eller annan systemisk behandling inte har räckt till eller bedöms olämplig för att uppnå symtomkontroll.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

JAK-hämmare är godkända för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos barn och vuxna, som är aktuella för systemisk behandling. Baricitinib är godkänd från två års ålder och abrocitinib och upadacitinib från 12 år. Aktuella läkemedel har begränsad subvention, se bilagan *Hälsoekonomiskt underlag*.

JAK-hämmare tas i form av en tablett en gång per dag. Tabletterna finns i flera godkända styrkor för atopisk dermatit (baricitinib 2 och 4 mg, upadacitinib 15 och 30 mg, abrocitinib 50, 100 och 200 mg) och aktuell dosering anpassas till den individuella patientens förutsättningar enligt godkänd produktresumé och läkares ordination. Förskrivning av JAK-hämmare bör göras av läkare med särskild kunskap om atopisk dermatit, såsom dermatolog, allergolog eller barnallergolog.

Slutsatser om åtgärden

Vid måttlig till svår atopisk dermatit hos barn och vuxna ger JAK-hämmare, jämfört med placebo (med eller utan grundbehandling)

- troligen en kliniskt relevant genomsnittlig minskning av tillståndets svårighetsgrad; medelvärdesskillnad EASI: -8,3 [95 % KI -9,8 till -6,8] (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- möjligen en liten genomsnittlig minskning av klåda; medelvärdesskillnad med NRS: -1,8 [95 % KI -2,1 till -1,5] (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)
- möjligen en liten genomsnittlig ökning i livskvalitet; medelvärdesskillnad DLQI: -4,0 [95 % KI -5,1 till -2,8] (låg tillförlitlighet ⊕⊕○○)
- troligen en ökad genomsnittlig förekomst av biverkningar av någon typ; OR=1,33 [1,20 till 1,5] (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).

Det går inte att dra några tillförlitliga slutsatser om allvarliga biverkningar (mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○).

Kommentar: Behandlingen ger en effekt på svårighetsgrad, klåda och livskvalitet. Dock finns i samtliga fall en osäkerhet om effektens storlek, vilken kan bero på läkemedel och dos, och den kliniska relevansen är inte alltid given. På samma sätt ger behandlingen en ökad risk för biverkningar som varierar beroende på läkemedel och dos. För allvarliga biverkningar bedöms underlaget otillräckligt för att kunna dra några tillförlitliga slutsatser.

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar av någon typ ökar jämfört med placebo (se slutsatser om åtgärden ovan). Vanliga biverkningarna för JAK-hämmare är infektioner i övre luftvägarna, urinvägsinfektioner, huvudvärk, illamående, akne, diarré och virala hudinfektioner (herpes), detta enligt produktresuméer och den i detta underlag granskade översikten [1]. Se även produktresumén för de aktuella läkemedlen, på Fass.se eller på ”läkemedelsfakta” hos lakemedelsverket.se

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt av Chu och medarbetare från 2023 [1]. Översikten innehåller en nätverksmetaanalys där 75 olika systemiska behandlingar (olika dosering av samma behandling räknades som olika interventioner) från 149 RCT:er (totalt 28 686 deltagare, varav 21 397 randomiserades till någon intervention, och 7 289 till placebo) har jämförts med varandra. Studier på både barn och vuxna (medelålder 34,6 år) som var aktuella för systemisk behandling av svår till måttlig atopisk dermatit inkluderades. Studielängden varierade från 1–52 veckor, med en mediantid på 13 veckor. Effekter på bland annat symtom, klåda, livskvalitet och biverkningar presenteras. Subgruppsanalyser avseende bland annat närvaro av grundbehandling, ålder, studielängd och svårighetsgrad vid studiestart utfördes.

Översiktsförfattarna bedömde att utfallen i studierna i de flesta fall hade låg risk för bias (gemensam bedömning för säkerhets- respektive effektutfall presenteras).

Översiktsförfattarnas definition av systemisk behandling var bred och definierades av exklusionskriterierna (vitaminer, interventioner som ej var specifika läkemedelsmolekyler (exempelvis örtblandningar), samt pro- och prebiotics. Bland de inkluderade interventionerna ingick förutom JAK-hämmare, bland annat interleukinhämmare, metotrexat, montelukast och medicinsk UV-behandling. Placebobehandling, med eller utan grundbehandling, utgjorde referensbehandling.

Chu och medarbetare [1] har i artikeln jämfört och rangordnat alla behandlingar (med olika doseringar separerade) utifrån sammanvägd effekt i en nätverksmetaanalys. Eftersom den aktuella frågeställningen i detta underlag specifikt gäller jämförelsen mellan JAK-hämmare (som läkemedelsklass, och oavsett dos) och placebo, har de resultat som är relevanta ur detta hänseende extraherats. 17 studier med 8 588 randomiserade deltagare som jämförde effekten av JAK-hämmare med placebo (med eller utan grundbehandling) ingick i översikten. Av dessa var nio studier på vuxna [2-9], sju på både barn och vuxna [10-15], och en på enbart barn (medelålder 15 år) [16].

Den metodologiska kvaliteten i översikten är god avseende definition av frågeställning, sökstrategi, dataextraktion och bedömning av studiekvalitet (bedömning enligt ROBIS). SBU har gjort en egen syntes och tillförlitlighetsbedömning av de resultat som är relevanta för denna frågeställning. Författarnas egna syntes och tillförlitlighetsbedömning av de sammanvägda resultaten har därför inte bedömts i detalj av SBU, men har i vissa delar använts som ett kompletterande stöd i SBU:s bedömning.

Hälsoekonomisk bedömning

De JAK-hämmare som ingår i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av barn och vuxna med atopisk dermatit bedöms vara kostnadseffektiva, jämfört med placebo (givet att gällande subventionsbegränsningar efterlevs).

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka (Sammanvägd effekt av tre JAK-hämmare, i hög respektive låg dos).

Utfall	Baslinjenivå i de granskade studierna	Absolut effekt MD [95 % KI], jämfört med placebo)	Relativ effekt Oddsquot, OR [95 % KI], jämfört med placebo	Antal deltagare och studier	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Svårighetsgrad (EASI, skala 0–72, högre poäng innebär högre svårighetsgrad)	29 [1]	Minskning med 7 till 10 skalsteg. MD = -8,3 [-9,8 till -6,8]	<i>(Tolkningsstöd: cirka 24–34 % minskning jämfört med baslinjen)</i>	8 588 randomiserade deltagare från 17 studier [2-16] enligt Chu [1]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet till att medeleffekten av olika JAK-hämmare är kliniskt relevant avseende EASI. Avdrag: heterogenitet (-1) ^A ,	Minimal Clinically Important Difference (MCID): 6.6 [20] Prediktionsintervall (PI)**: -0.1 till -17
Klåda (NRS, skala 1–10, högre poäng innebär mer klåda)	7,0 [1]	Minskning med 1.5 till 2 skalsteg. MD = -1,8 [-2,1 till -1,5]	<i>(Tolkningsstöd: cirka 21–29 % minskning jämfört med baslinjen)</i>	8 588 randomiserade deltagare från 17 studier [2-16] enligt Chu [1]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet till en liten* medeleffekt av JAK-hämmare avseende klåda. Avdrag: heterogenitet (-1) ^A och precision (-1) ^B .	MCID: 2-3 punkter [21] PI***: -0,1 till -3,5

Utfall	Baslinjenivå i de granskade studierna	Absolut effekt MD [95 % KI], jämfört med placebo)	Relativ effekt Oddskvot, OR [95 % KI], jämfört med placebo	Antal deltagare och studier	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Livskvalitet (DLQI, skala 0–30, högre poäng innebär sämre livskvalitet)	15 [1]	Minskning med 3 till 5 skalsteg. MD = -4,0 [-5,1 till -2,8]	<i>(Tolkningsstöd: cirka 20-34 % minskning jämfört med baslinjen)</i>	6 633 randomiserade deltagare från 14 studier [2-6, 8, 9, 11, 13-16] enligt Chu [1]	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet till en liten* medeleffekt av JAK-hämmare avseende livskvalitet. Avdrag: heterogenitet (-1) ^A och precision (-1) ^B .	MCID: 4 [22] PI ^{**} : 2,0 till -10
Förekomst någon biverkning (OR)	592 per 1000 [1]	<i>(Tolkningsstöd: Upp till cirka 150 fler per 1000 [1])</i>	Ökad risk för någon biverkan. OR = 1,33 [1,20 till 1,5]	8 588 randomiserade deltagare från 17 [2-16] studier enligt Chu [1]	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet till att JAK-hämmare ökar risken för biverkningar oavsett typ. Avdrag: heterogenitet (-1) ^A .	PI ^{**} : 2 till 0,9
Förekomst allvarlig biverkan (OR)	22 per 1000 [1]	-	Ingen skillnad. OR = 0,9 [0,6 till 1,2]	8 588 randomiserade deltagare från 17 [2-16] studier enligt Chu [1]	⊕○○○ Det går inte att dra några slutsatser (mycket låg tillförlitlighet). Avdrag: Precision (-3) ^C .	PI ^{**} : 1,15 till 0,67

Bilaga: Kunskapsunderlag

KI = Konfidensintervall; **MD** = Medelvärdesskillnad; **OR** = Oddsquot; **PI** = Prediktionsintervall.

*Med liten effekt avses att konfidensintervallet överlappar med MCID, men att den relativa minskningen jämfört med baslinjenivån ändå inte kan anses försumbar.

**PI visar inom vilket intervall effekten i en framtida studie kan förväntas om hänsyn tas till heterogeniteten i materialet. Om de sammanvägda studierna uppvisar stor spridning i effekt sinsemellan (hög heterogenitet) förväntas även framtida studier uppvisa stor spridning i effekt. Detta motsäger inte att den genomsnittliga effekten av många studier sannolikt ligger inom det snävare konfidensintervallet.

^aEffekten kan variera beroende på dos eller läkemedel.

^bMedeleffekten är av liknande storlek som MCID.

^cKI omfattar både avsevärd ökning och avsevärd minskning, antalet allvarliga biverkningar i studierna är lågt (enligt Chu [1]) , fler långtidsstudier behövs, det går inte säkert att utesluta ökad förekomst av allvarliga biverkningar.

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Svårighetsgrad. EASI (skala 0–72), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Klåda. NRS (skala 0–10), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Livskvalitet. DLQI (skala 0–30), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Allvarliga biverkningar. Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Biverkningar. Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A
Chu m.fl. 2023 systematisk översikt [1] (ingående studier [2-16]) med nätverksmeta analys, studier inkluderades oavsett land/språk. Låg risk för bias för översikten	Barn och vuxna med atopisk dermatit som är aktuella för systemisk behandling. EASI vid baslinjen cirka 30. Exkludering: vitaminer, interventioner som inte är specifika läkemedelsmolekyler	I: JAK-hämmare. Alla doser, varierande uppföljningstid. K: Placebo, med eller utan grundbehandling. (Även annan systemisk behandling i bred bemärkelse, exempelvis läkemedel och	Upadacitinib 30 mg: -16,6 till -11,4 15 mg: -14,2 till -8,6 (++++/++++) ^B Baricitinib 2–4 mg: -8,8 till -3,2 1 mg: -6,8 till -0,1 (++++/+++) ^B Abrocitinib 200 mg: -11,9 till -7,0 100 mg: -9,49 till -4,3 (++++/++++) ^B	Upadacitinib 30 mg: -3,4 till -2,5 15 mg: -2,4 till -1,5 (++++/++++) ^B Baricitinib 2–4 mg: -1,7 till -0,8 1 mg: -1,3 till -0,1 (++++/++++) ^B Abrocitinib 200 mg: -2,6 till -1,8 100 mg: -1,8 till -1,0 (++++/++++) ^B	Upadacitinib 30 mg: -11,2 till -8,3 15 mg: -9,8 till -6,9 (++++/++++) ^B Baricitinib 2–4 mg: -3,8 till -1,8 1 mg: -2,7 till -0,2 (++++/++++) ^B Abrocitinib 200 mg: -5,4 till -3,7 100 mg: -3,7 till -1,9 (++++/++++) ^B	Upadacitinib 30 mg: -11 till 7 15 mg: -12 till 7 (++/++) ^B Baricitinib 2–4 mg: -13 till 6 1 mg: -6 till 36 (++/++) ^B Abrocitinib 200 mg: -10 till 18 100 mg: -11 till 16 (++/++) ^B	Upadacitinib 30 mg: 72 till 141 15 mg: 14 till 95 (++++/++++) ^B Baricitinib 2–4 mg: 18 till 99 1 mg: -36 till 72 (++++/++++) ^B Abrocitinib 200 mg: 45 till 122 100 mg: -42 till 51 (++++/++++) ^B

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studie-period, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Svårighetsgrad. EASI (skala 0–72), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Klåda. NRS (skala 0–10), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Livskvalitet. DLQI (skala 0–30), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Allvarliga biverkningar. Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Biverkningar. Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A
	(exempelvis örtblandningar), samt pro- och prebiotics.	ljusterapi, ingår i översikten). OBS: Endast jämförelse med placebo visas i följande kolumner.					

^ANMA, NätverksMetaAnalys. CrI, Credible Interval. CrI är den Bayesianska statistikens motsvarighet till konfidensinterval i frekventistisk statistik. Ett 95-procentigt CrI är det interval som med 95 procents sannolikhet innehåller den skattade parametern. I studien användes Bayesiansk NMA för att väga samman direkta och indirekta effektjämförelser.

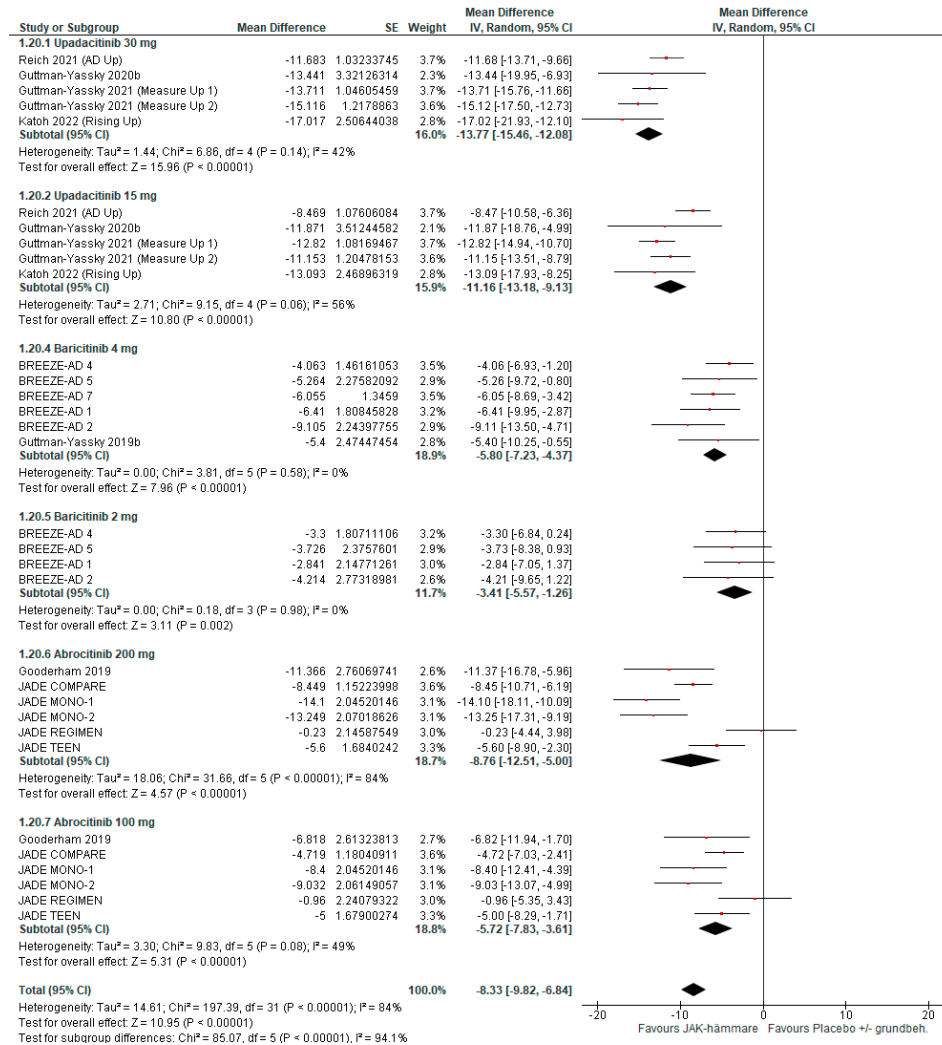
^BAvser tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE av översiktsförfattarna, avseende hög/låg dos.

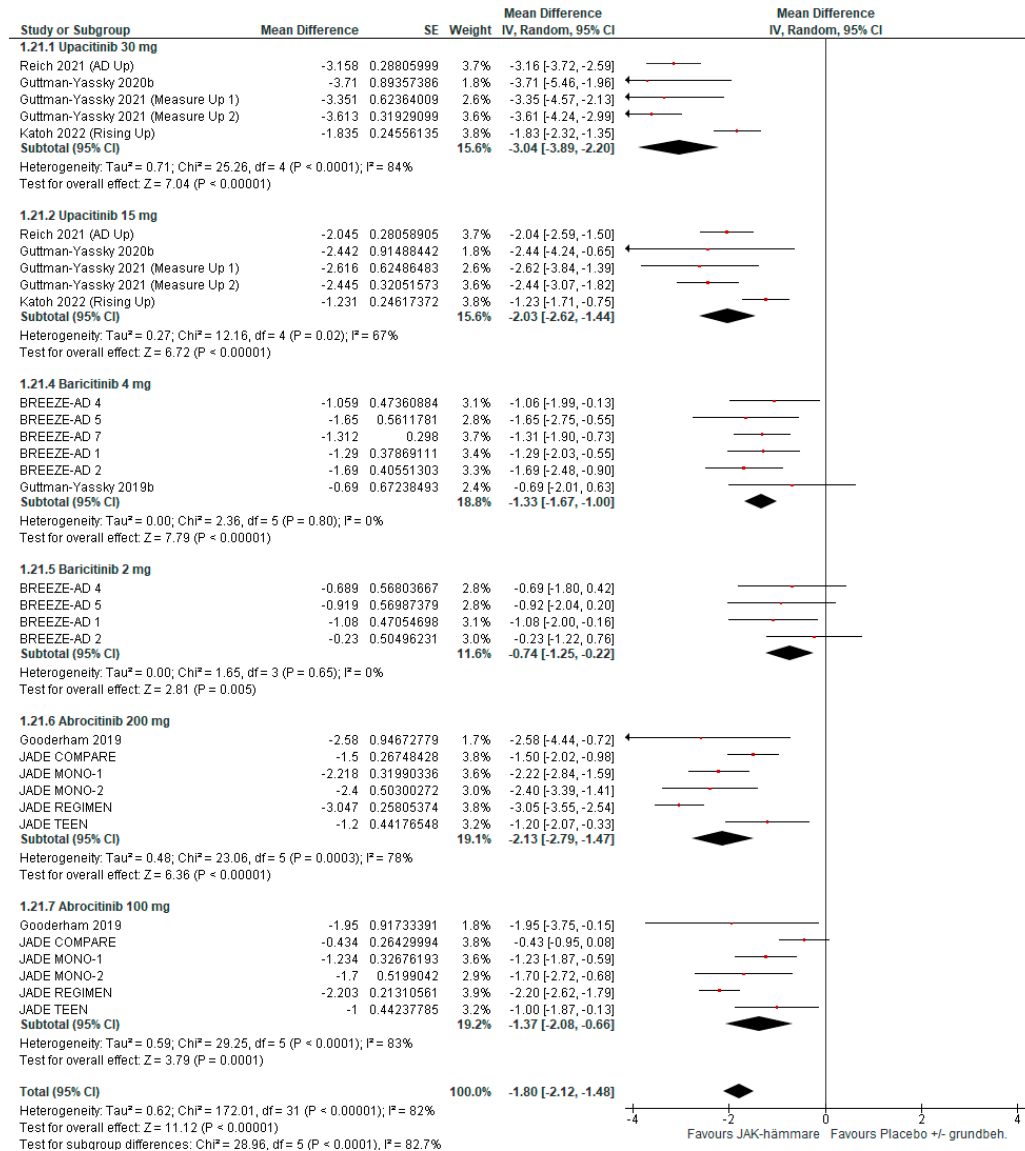
Metaanalys

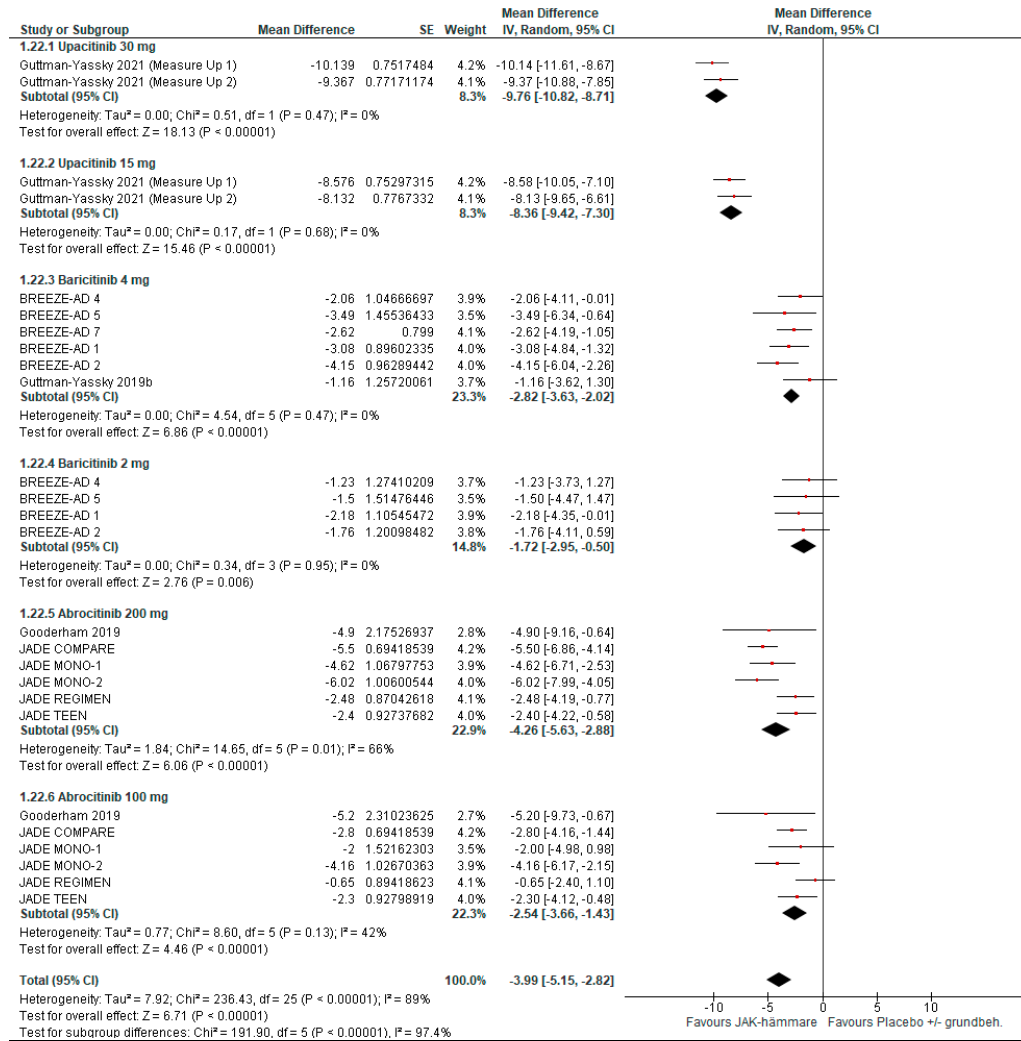
Data för följande metaanalyser är hämtade från de parvisa metaanalyser som finns i översikten av Chu [1], dock har endast doseringar enligt godkänd produktresumé använts här. Standardfelen har justerats upp för att korrigera för att kontrollgruppen i studier med tre interventionsarmar (hög och låg dos, samt placebo) räknats in två gånger i analysen. Prediktionsintervall (PI)¹¹ har beräknats utifrån resultaten i metaanalysen och anges i tabellen *Summering av effekt och evidensstyrka*, i stycket *Kommentar*.

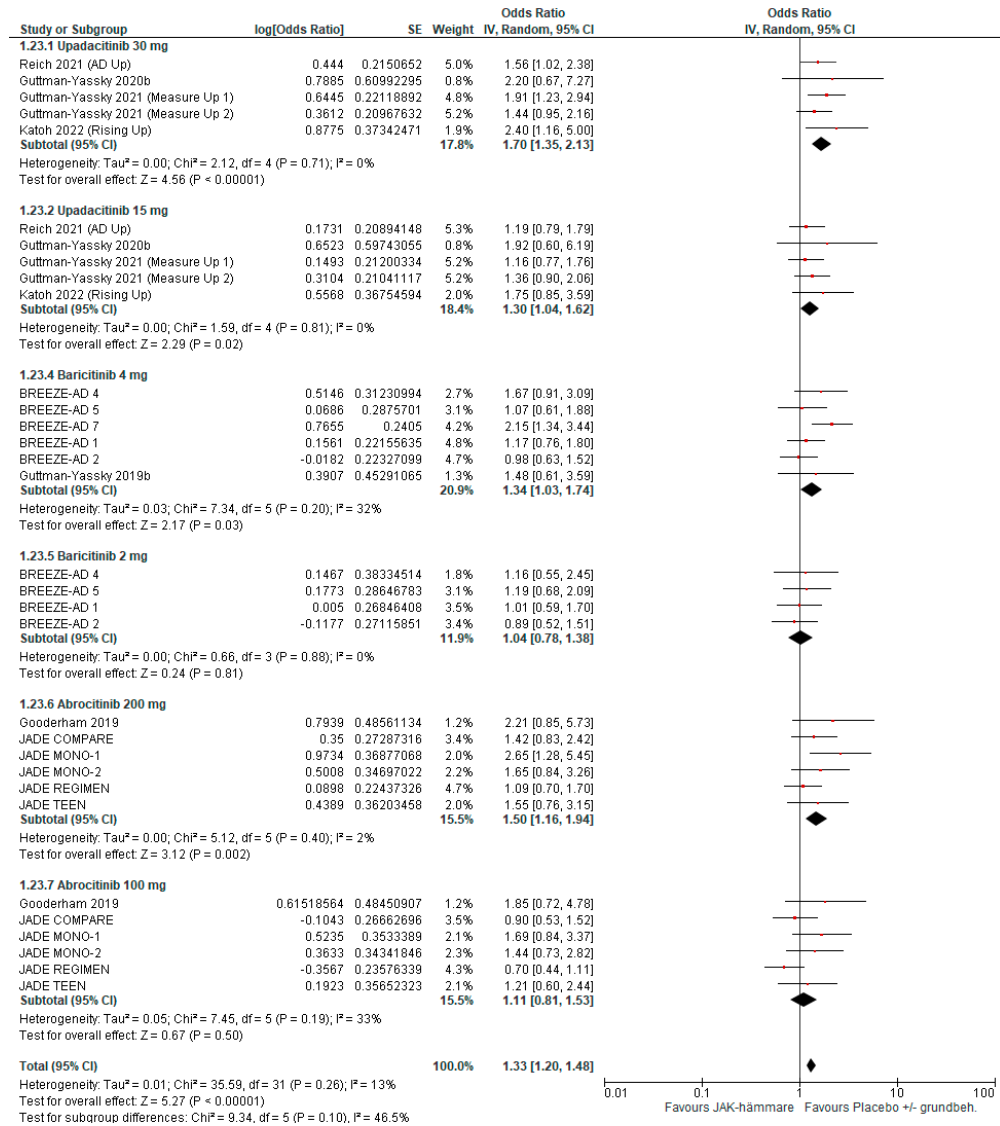
I översikten [1] utförde författarna även subgruppsanalyser avseende bland annat ålder (barn/vuxna), svårighetsgrad vid baslinjen (allvarlig/ej allvarlig atopisk dermatit) och grundbehandling (med/utan). Inga skillnader i effekt beroende på någon av de studerade subgrupperna observerades. SBU kan konstatera att det utifrån materialet inte går att dra några säkra slutsatser om eventuella effektskillnader mellan de analyserade patientgrupperna.

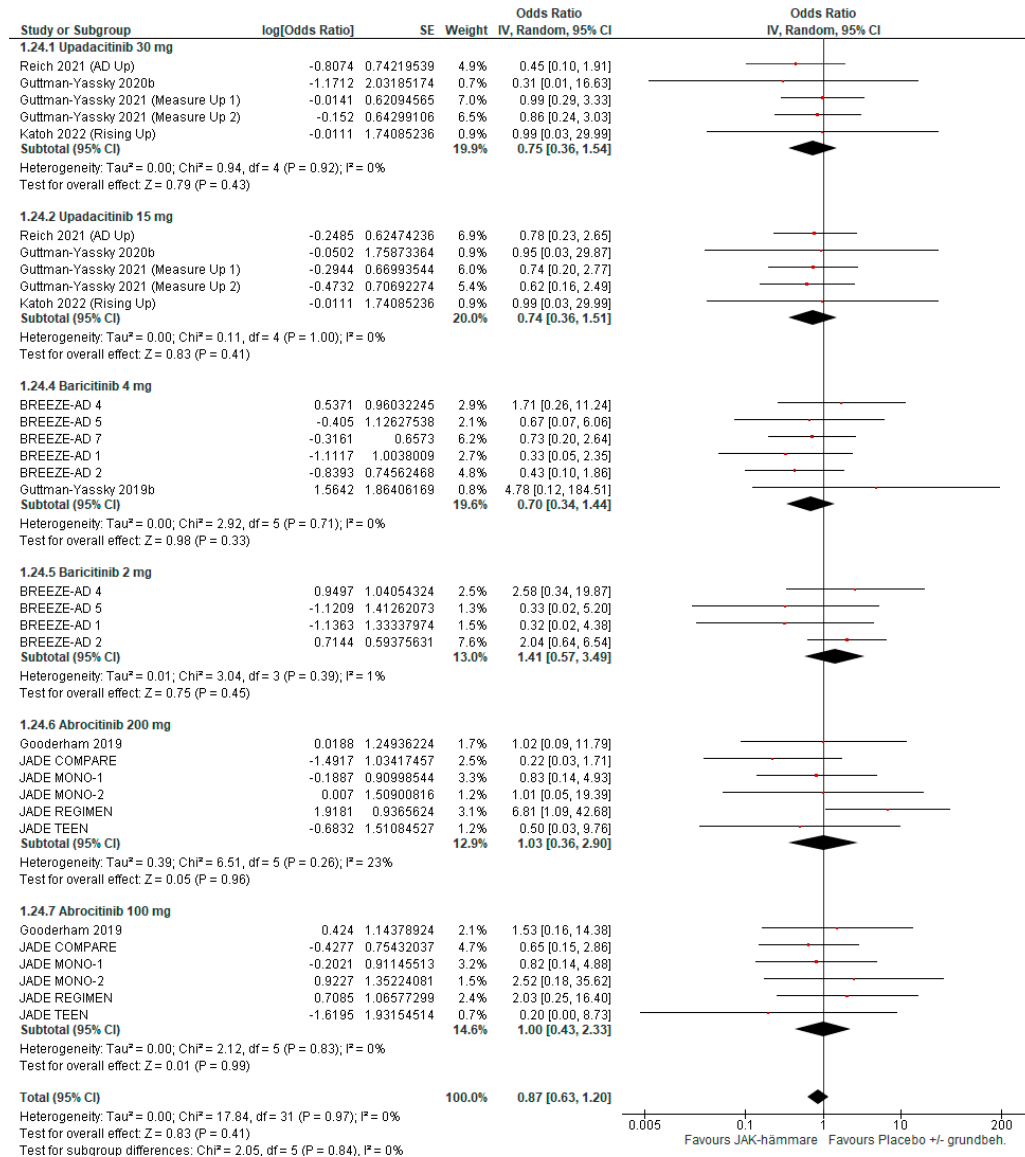
¹¹ PI visar inom vilket intervall effekten i en framtida studie kan förväntas om hänsyn tas till heterogeniteten i materialet. Om de sammanvägda studierna uppvisar stor spridning i effekt sinsemellan (hög heterogenitet) förväntas även framtida studier uppvisa stor spridning i effekt. Detta motsäger inte att den genomsnittliga effekten av många studier sannolikt ligger inom det snävare konfidensintervallet.

Figur 1. Svårighetsgrad skattat med EASI (skala 0–72). JAK-hämmare (hög/låg dos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).

Figur 2. Klåda skattad med NRS (skala 0–10). JAK-hämmare (hög/låg dos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).

Figur 3. Livskvalitet skattad med DLQI (skala 0–30). JAK-hämmare (hög/låg dos) jämfört med placebo (med eller utan basbehandling).

Figur 4. Förekomst någon biverkning. Oddsquot för JAK-hämmare (hög/låg dos) jämfört med placebo.

Figur 5. Förekomst allvarlig biverkan. Oddskvot för JAK-hämmare (hög/låg dos) jämfört med placebo.

Fråga enligt PICOS-formatet

Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Barn och vuxna med atopiskt eksem, som är aktuella för systemisk behandling
- **Åtgärd** (intervention – I): Systemisk behandling med JAK-hämmarna abrocitinib, baricitinib eller upadacitinib.
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Placebo (med eller utan standardbehandling).
- **Utfallsmått** (outcome – O): Primära: Sjukdomskontroll (såsom svårighetsgrad mätt med t.ex. EASI, POEM eller SCORAD; klåda mätt med t.ex. NRS), biverkningar. Sekundära: sömn, livskvalitet (t.ex. DLQI, cDLQI, iDLQI)
- **Studietyp** (study design – S): RCT
- **Övriga inklusions- eller exklusionskriterier:** -

Sökdokumentation och urval

Sökning efter systematiska översikter utfördes i mars 2025. Identifierad litteratur genomfördes från och med 2023. Läs mer i bilagan *Sökdokumentation*.

Översikter som utifrån granskning av abstrakt och titel bedömdes uppfylla PICO granskades vidare i fulltext. Av de i fulltext granskade översikterna valdes den översikt ut som bäst bedömdes uppfylla PICO och samtidigt bedömdes hålla en god metodologisk kvalitet.

En systematisk översikt av Drucker och medarbetare exkluderades [17-19], trots att den hade liknande inklusionskriterier som den inkluderade översikten av Chu [1]. Till skillnad från Chu så var översikten från Drucker en så kallad levande översikt som regelbundet uppdateras med återkommande publikationer, samt på [Research - Eczema Therapies](#). Dock var överensstämmelsen med PICO för denna frågeställning sämre för Drucker eftersom studier kortare än åtta veckor exkluderats, färre relevanta utfall presenteras och inga slutsatser för barn presenteras.

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	688
Studier som relevansbedömdes i fulltext	93
Studier som kvalitetsgranskades	1 SÖ
Studier som inkluderades i underlaget	1 SÖ

Referenser

1. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Diaz Martinez JP, Ceccacci R, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2023; 152(6):1470-92.
2. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol*. 2022; 187(3):338-52.
3. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, Zirwas M, Maverakis E, Han G, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*. 2021; 85(1):62-70.
4. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaci D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384(12):1101-12.
5. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020; 183(2):242-55.
6. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(12):1333-43.
7. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(3):877-84.
8. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4):913-21 e9.
9. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019; 155(12):1371-9.

10. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int.* 2022; 6:27-36.
11. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(1):104-12.
12. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10290):2169-81.
13. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021; 397(10290):2151-68.
14. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 396(10246):255-66.
15. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(8):863-73.
16. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021; 157(10):1165-73.
17. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. *JAMA dermatology.* 2024; 160(9):936-44.
18. Drucker AM, Lam M, Elsayi R, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, et al. Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living

- systematic review and network meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2024; 190(2):184-90.
19. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochwerg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(6):659-67.
 20. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012; 67(1):99-106.
 21. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Medrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(7):978-80.
 22. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015; 230(1):27-33.

Id 5c: Systemisk behandling med metotrexat

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För barn och vuxna med atopisk dermatit, som är aktuella för systemisk behandling.

Erbjud behandling med metotrexat.

Prioritet: 6.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden ger en kliniskt relevant minskning av tillståndets svårighetsgrad. Det går inte att bedöma effekten på klåda, livskvalitet eller biverkningar utifrån kunskapsunderlaget men det finns lång erfarenhet av åtgärden. Det finns en del allvarliga biverkningar, samtidigt som det finns annan systemisk behandling med bättre effekt och mildare biverkningsprofil. Åtgärden kan ändå vara ett alternativ till andra systemiska behandlingar när dessa inte är aktuella.

Tillstånd

Barn och vuxna med atopisk dermatit, som är aktuella för systemisk behandling.

Åtgärd

Systemisk behandling med metotrexat.

Om tillståndet

Atopiskt eksem, eller atopisk dermatit, är ett kroniskt återkommande inflammatoriskt hudutslag som oftast debuterar i barndomen, men kan kvarstå (eller debutera) i vuxen ålder. Tillståndet innebär intensiv klåda med torr och sprucken hud, med påverkan på exempelvis sömn och annan livskvalitet. Diagnosen ställs enligt fastställda kriterier, där klåda, sjukdomshistoria, samsjuklighet och lokalisation av hudutslagen beaktas. De allra flesta patienter kan uppnå symtomkontroll med hjälp av mjukgörande och antiinflammatoriska krämer.

Tillståndet avser måttlig till svår atopisk dermatit där standardbehandling (topikal behandling med mjukgörande och antiinflammatorisk kräm) inte har räckt till för att uppnå symtomkontroll.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

Metotrexat saknar godkänd indikation för atopisk dermatit, men används off-label utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet vid detta tillstånd. Godkända indikationer för metotrexat inkluderar olika inflammatoriska sjukdomar såsom psoriasis och reumatism, men även olika cancersjukdomar. Dosering av metotrexat vid behandling av de olika tillstånden skiljer sig kraftigt. Metotrexat kan tas i form av tabletter, som subkutan injektion, samt även som intravenös infusion.

För behandling av atopisk dermatit ges metotrexat vanligen i form av tabletter en gång per vecka med dosering anpassad efter individens ålder och kroppsvikt. För individer som inte tolererar oral behandling kan subkutana injektioner provas. Förskrivning av metotrexat bör göras av läkare med särskild kunskap om atopisk dermatit, såsom dermatolog, allergolog eller barnallergolog. Ansvar för behandling utanför godkänd indikation ligger på den förskrivande läkaren, som ska beakta såväl risker som nytta för den enskilda patienten.

Slutsatser om åtgärden

Vid måttlig till svår atopisk dermatit hos barn och vuxna ger oral behandling med metotrexat, jämfört med placebo (med eller utan standardbehandling)

- möjligen en minskning av sjukdomens svårighetsgrad; medelvärdesskillnad EASI¹²: -6,9 [95 % CrI¹: -11,9 till -1,9] (låg tillförlitlighet. ⊕⊕○○).

Det går inte att dra några slutsatser om effekt på klåda eller livskvalitet. Det går heller inte att dra några slutsatser om biverkningar eller allvarliga biverkningar (mycket låg tillförlitlighet).

¹² EASI, Eczema Area and Severity Index, ett validerat skattningsverktyg utformat för att objektivt bedöma fysiska symptom vid AD. Fyra kroppsregioner bedöms separat. Skattningen görs av vårdgivaren. Skala 0–72; NRS, Numeric rating scale. Självskattning av klåda. Skala 1–10; DLQI, Dermatology Life Quality Index. Frågeformulär där patienten får besvara frågor om hur mycket hudbesvären har påverkats under den senaste veckan. Skala 0–30.

Kommentar:

Endast studier med metotrexat som oral behandling (tablett) ingår i kunskapsunderlaget. Slutsatserna är därmed begränsade till behandling i denna distributionsform.

Behandlingen ger en möjlig effekt på svårighetsgrad (utvärderat med EASI), men effektens storlek och kliniska relevans är osäker. För övriga utfall kan inga slutsatser dras baserat på de granskade ingående studierna.

Osäkerheten orsakas bland annat av att det saknas direkt jämförande studier mellan metotrexat och standardbehandling, effektskattningen bygger alltså enbart på indirekta jämförelser. Det begränsade underlaget för barn gör att effekten hos barn är ännu mer osäker.

De presenterade slutsatserna ger ingen ledning för bedömning av risk för biverkningar, vilket är särskilt viktigt för exempelvis barn och andra potentiellt känsliga grupper.

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Vanliga lindriga biverkningar av metotrexat är illamående och trötthet. De vanligaste allvarliga biverkningarna är påverkan på leverfunktion samt blodbild, och mer ovanliga är pancytopeni och lungfibros.

Inga slutsatser kunde dras om förekomsten av biverkningar utifrån det granskade underlaget, se slutsatsen om åtgärden ovan. Enligt produktresuméerna för läkemedel med metotrexat beror biverkningarnas frekvens och allvarlighetsgrad på aktuell dosering, behandlingsfrekvens, administreringsform, samt behandlingens varaktighet. Patienten ska därför följas upp noga.

Se även produktresumén för de aktuella läkemedlen, på Fass.se eller på ”läkemedelsfakta” hos lakemedelsverket.se

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt av Chu och medarbetare från 2023 [1]. Översikten innehåller en nätverksmetaanalys där 75 olika systemiska behandlingar (olika dosering av samma behandling räknades som olika interventioner) från 149 RCT:er (totalt 28 686 deltagare, varav 21 397 randomiserades till någon intervention, och 7 289 till placebo) har jämförts med varandra. Studier på både barn och vuxna (medelålder 34,6 år) som var aktuella för systemisk behandling av svår till måttlig atopisk dermatit inkluderades. Studielängden varierade från 1–52 veckor, med en mediantid på 13 veckor. Effekter på bland annat symtom, klåda, livskvalitet och biverkningar presenteras (enskilda analyser för varje utfall).

Subgruppsanalyser avseende bland annat närvaro av standardbehandling, ålder, studielängd och svårighetsgrad vid studiestart utfördes¹³.

Översiktsförfattarna bedömde att utfallen i studierna i de flesta fall hade låg risk för bias (gemensam bedömning för säkerhets- respektive effektutfall presenteras).

Översiktsförfattarna definition av systemisk behandling var bred och definierades av exklusionskriterierna (vitaminer, interventioner som ej var specifika läkemedelsmolekyler (exempelvis örtblandningar), samt pro- och prebiotica). Bland de inkluderade interventionerna ingick förutom metotrexat, bland annat IL-hämmare (interleukin-hämmare), JAK-hämmare (janus kinas-hämmare), montelukast och medicinsk UV-behandling. Placebobehandling, med eller utan standardbehandling, utgjorde referensbehandling.

Författarna har i artikeln jämfört och rangordnat alla behandlingar (med olika doseringar separerade) utifrån sammanvägd effekt i en nätverksmetaanalys. Eftersom den aktuella frågeställningen i detta underlag specifikt gäller jämförelsen mellan metotrexat och placebo, har de resultat som är relevanta ur detta hänseende extraherats. Metotrexat analyserades oavsett dosering.

Inga studier som direkt jämför metotrexat med placebo ingår i underlaget. Dock kan en indirekt jämförelse härledas genom nätverkets ingående direkta jämförelser. För utfallet svårighetsgrad (EASI) är det enklaste exemplet på detta att utgå från de direkta jämförelserna mellan metotrexat och de två substanserna ciklosporin (två olika doser) och azatioprin, samt mellan dessa två (ciklosporin och azathiopin) och standardbehandling.

I nätverket beskriver dessa jämförelser loopar med de tre kortaste vägarna (samtliga bestående av två steg) för den indirekta jämförelsen metotrexat-standardbehandling avseende symtom:

- Metotrexat - ciklosporin (låg dos) - standardbehandling [2-4]
- Metotrexat - ciklosporin (hög dos) - standardbehandling [5-9]
- Metotrexat - azathiopin - standardbehandling [10-12]

Totalt antal studier för dessa indirekta jämförelser är 11 [2-12], med totalt 526 randomiserade deltagare, varav 143 barn (medelåldern 10 år), studierna varade i genomsnitt 11 veckor, fyra studier varade i 12 veckor, och två i 8 veckor. Flera och mer komplexa vägar för den indirekta jämförelsen mellan metotrexat och placebo kan härledas från nätverket, dock bidrar vanligen de kortaste vägarna mest till den indirekta jämförelsen. Det är dessa ovan

¹³ Inga skillnader i effekt beroende på någon av de studerade subgrupperna observerades. SBU kan konstatera att det utifrån materialet inte går att dra några säkra slutsatser om eventuella effektskillnader mellan de analyserade patientgrupperna.

beskrivna direkta jämförelserna som särskilt beaktats i SBU:s bedömning av tillförlitlighet för den indirekta jämförelsen mellan metotrexat och standardbehandling, men skattningen av effekt bygger på hela nätverket.

Den metodologiska kvaliteten i översikten är god avseende definition av frågeställning, sökstrategi, dataextraktion och bedömning av studiekvalitet (bedömning enligt ROBIS). SBU har inte gjort en egen syntes för denna frågeställning (metotrexat jämfört med placebo), utan har utgått från de indirekta effekttestimat som presenteras av författarna. SBU har sedan gjort en egen bedömning av resultatens tillförlitlighet.

Konsensusutlåtande

Eftersom det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för utfallen klåda och livskvalitet har Socialstyrelsen samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att tillfråga en konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av vård vid allergi. Panelen har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Systemisk behandling med metotrexat minskar problem med klåda hos barn och vuxna med atopisk dermatit, som är aktuella för systemisk behandling, jämfört med endast standardbehandling (ja/nej).

Konsensus uppnåddes inte för påstående 1 eftersom 100 procent av endast 9 svarande¹⁴ instämde i påståendet.

Påstående 2: Systemisk behandling med metotrexat ger bättre förutsättningar för ökad livskvalitet hos barn och vuxna med atopisk dermatit, som är aktuella för systemisk behandling, jämfört med endast standardbehandling (ja/nej)

Konsensus uppnåddes inte för påstående 2 eftersom 100 procent av endast 10 svarande¹⁴ instämde i påståendet.

Eftersom konsensus inte uppnåddes (p.g.a. för få svarande) så går det inte att dra några slutsatser om åtgärdens effekt på dessa utfall.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon bedömning av kostnadseffektiviteten för denna rekommendation.

¹⁴ Det krävs 30 svarande för att uppnå konsensus enligt Socialstyrelsens metod.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka (Sammanvägd effekt av metotrexat jämfört med standardbehandling, från indirekt jämförelse i nätverksmetaanalys)

Utfall	Baslinjenivå i de granskade studierna	Absolut effekt MD [95 % CrI] ¹ , jämfört med placebo	Relativ effekt [95 % CrI] ¹ , jämfört med placebo	Antal deltagare och studier	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Svårighetsgrad (EASI, skala 0–72, högre poäng innebär högre svårighetsgrad)	29 [1]	Minskning med 2 till 12 skalsteg. MD = -6,9 (-11,9 till -1,9) (Indirekt jämförelse)	<i>(Tolkningsstöd: cirka 6–41 % minskning jämfört med baslinjen)</i>	25 881 randomiserade deltagare från 146 studier ingick i nätverksmetaanalysen i Chu [1]. 11 studier med 526 deltagare utgjorde primära loopar i den indirekta jämförelsen [2-12].	⊕⊕○○ Metotrexat kan ha en effekt, men effektens storlek och kliniska relevans är osäker. Avdrag: precision (-2) ^A	MCID: 6,6 [16]
Klåda (NRS, skala 1–10, högre poäng innebär mer klåda)	7,0 [1]	Minskning med 3 till ökning med 1 skalsteg. MD = -1,3 (-3,4 till 0,8) (Indirekt jämförelse)	<i>(Tolkningsstöd: cirka 11–49 % minskning jämfört med baslinjen)</i>	22 621 randomiserade deltagare från 91 studier ingick i nätverksmetaanalysen i Chu [1] (SBU bedömde att analys av primära loopar var överflödigt)	⊕○○○ Det går inte att dra några tillförlitliga slutsatser om effekten på klåda. Avdrag: precision (-3) ^B	MCID: 2-3 skalsteg [17]

Utfall	Baslinjenivå i de granskade studierna	Absolut effekt MD [95 % CrI] ¹ , jämfört med placebo)	Relativ effekt [95 % CrI] ¹ , jämfört med placebo	Antal deltagare och studier	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
				då CrI är icke-konklusivt.)		
Livskvalitet (DLQI, skala 0–30, högre poäng innebär sämre livskvalitet)	15 [1]	Minskning med noll till 7 skalsteg. MD= -3,7 (-7.4 till 0,03) (Indirekt jämförelse)	<i>(Tolkningsstöd: cirka 0,2–49 % minskning jämfört med baslinjen)</i>	18 363 randomiserade deltagare från 61 studier ingick i nätverksmetaanalysen i Chu [1] (SBU bedömde att analys av primära loopar var överflödigt då CrI är icke-konklusivt).	⊕○○○ Det går inte att dra några tillförlitliga slutsatser om effekten på livskvalitet. Avdrag: precision (-3) ^B	MCID: 4 [18]
Förekomst någon biverkning (OR)	592 per 1000 [1]	--	Från 145 färre till 343 fler biverkningar per 1000. RD = 177 [-145 till 343] (Indirekt jämförelse)	23 035 randomiserade deltagare från 94 studier ingick i nätverksmetaanalysen i Chu [1]. (SBU bedömde att analys av primära loopar var överflödigt då CrI är icke-konklusivt).	⊕○○○ Det går inte att dra några tillförlitliga slutsatser om effekten på biverkningar. Avdrag: precision (-3) ^B	

Utfall	Baslinjenivå i de granskade studierna	Absolut effekt MD [95 % CrI] ¹ , jämfört med placebo)	Relativ effekt [95 % CrI] ¹ , jämfört med placebo	Antal deltagare och studier	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Förekomst allvarlig biverkan (OR)	22 per 1000 [1]	--	Från 21 färre till 852 fler allvarliga biverkningar per 1000. RD= 7 [-21 till 852] (Indirekt jämförelse)	22 900 randomiserade deltagare från 90 studier ingick i nätverksmetaanalysen i Chu [1]. (SBU bedömde att analys av primära loopar var överflödigt då CrI är icke-konklusivt).	⊕○○○ Det går inte att dra några tillförlitliga slutsatser om effekten på allvarliga biverkningar. Avdrag: precision (-3) ⁸	

CrI = Credible Interval (trovärdigt intervall); **MCID** = Minimal Clinically Important Difference

¹CrI är den Bayesianska statistikens motsvarighet till konfidensintervall i frekventistisk statistik. Ett 95-procentigt CrI är det intervall som med 95 procents sannolikhet innehåller den skattade parametern. I studien användes Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA) för att väga samman direkta och indirekta effektjämförelser.

^AEffektens storlek är osäker (brett bayesianskt intervall, CrI), effekten kan vara lägre än MCID, inga direkta jämförelser finns, tillförlitligheten hos de direkta jämförelser som beskriver de mest relevanta indirekta jämförelserna är som bäst låg (++)

⁸Effekten är mycket osäker eftersom CrI omfattar både en liten ökning och en minskning. Inga direkta jämförelser finns.

Översikt av inkluderade studier

Inkluderade studier

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljnings-tid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Svårighetsgrad EASI (skala 0–72), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Klåda NRS (skala 0–10), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Livskvalitet DLQI (skala 0–30), medelförändring vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Allvarliga biverkningar Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Biverkningar Skillnad per 1000 vs placebo. Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A
Chu m.fl. 2023 Systematisk översikt [1] med nätverksmeta analys, studier inkluderades oavsett land/språk. Låg risk för bias för översikten	Barn och vuxna med atopisk dermatit som är aktuella för systemisk behandling. EASI vid baslinjen cirka 30. Exkludering: vitaminer, interventioner som inte är specifika	I: Metotrexat, varierande uppföljningstid. K: Placebo, med eller utan standardbehandling. (Även annan systemisk behandling i bred bemärkelse, exempelvis läkemedel och ljusterapi, ingår i översikten).	-6,9 (-11,9 till -1.9) (++) ^B (Endast indirekt jämförelse, inga direkta jämförelser för metotrexat-placebo).	-1,3 (-3.4 till 0,79) (++) ^B (Endast indirekt jämförelse, inga direkta jämförelser för metotrexat-placebo)	-3,7 (-7.4 till 0,03) (++) ^B (Endast indirekt jämförelse, inga direkta jämförelser för metotrexat-placebo)	7 (-21 till 852) (+) ^B (Endast indirekt jämförelse, inga direkta jämförelser för metotrexat-placebo)	177 (-154 till 343) (++) ^B (Endast indirekt jämförelse, inga direkta jämförelser för metotrexat-placebo)

Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusions-kriterier, studieperiod, uppföljnings-tid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Svårighetsgrad	Klåda	Livskvalitet	Allvarliga biverkningar	Biverkningar
			EASI (skala 0–72), medelförändring vs placebo.	NRS (skala 0–10), medelförändring vs placebo.	DLQI (skala 0–30), medelförändring vs placebo.	Skillnad per 1000 vs placebo.	Skillnad per 1000 vs placebo.
			Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A	Resultat från NMA, nedre till övre gräns för 95 % CrI anges. ^A
	läkemedelsmolekyler (exempelvis örtblandningar), samt pro- och prebiotics.	OBS: Endast jämförelse med placebo visas i följande kolumner.					

^ANMA, NätverksMetaAnalys. CrI, Credible Interval. CrI är den Bayesianska statistikens motsvarighet till konfidensintervall i frekventistisk statistik. Ett 95-procentigt CrI är det intervall som med 95 procents sannolikhet innehåller den skattade parametern. I studien användes Bayesiansk NMA för att väga samman direkta och indirekta effektjämförelser.

^BAvser tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE av översiktsförfattarna. Författarna uppger att det inte finns trovärdig evidens för intransitivitet eller inconsistency i nätverket, även om ingen statistisk analys presenteras. Författarnas evidensgradering bygger på GRADE utifrån principen om "minimally contextualised framework" [19], vilken bland annat innebär en minimal värdering av effektstorlek och mer fokus på förekomst av effekt oavsett storlek. Osäkerhet i precision väger därför tungt i bedömningen.

Fråga enligt PICOS-formatet

Vilken effekt har metotrexat på individer med atopisk dermatit jämfört med placebo?

Frågan utgår från:

- **Patientgrupp** (population/problem – P): Barn och vuxna med atopiskt eksem, som inte uppnått tillräcklig effekt med standardbehandling.
- **Åtgärd** (intervention – I): Systemisk behandling med metotrexat.
- **Kontrollgrupp** (control/comparison – C): Placebo (med eller utan standardbehandling).
- **Utfallsmått** (outcome – O): Primära: Sjukdomskontroll (såsom svårighetsgrad mätt med t.ex. EASI, POEM eller SCORAD; klåda mätt med t.ex. NRS), biverkningar. Sekundära: sömn, livskvalitet (t.ex. DLQI, cDLQI, iDLQI)
- **Studietyp** (study design – S): RCT
- **Övriga inklusions- eller exklusionskriterier:** -

Sökdokumentation och urval

Sökning efter systematiska översikter utfördes i mars 2025. Identifierad litteratur genomsöktes från och med 2023. Läs mer i bilagan *Sökdokumentation*.

Översikter som utifrån granskning av abstrakt och titel bedömdes uppfylla PICO granskades vidare i fulltext. Av de i fulltext granskade översikterna valdes den översikt ut som bäst bedömdes uppfylla PICO och samtidigt bedömdes hålla en god metodologisk kvalitet.

En systematisk översikt av Drucker och medarbetare exkluderades [13-15], trots att den hade liknande inklusionskriterier som den inkluderade översikten av Chu [1]. Till skillnad från Chu så var översikten från Drucker en så kallad levande översikt som regelbundet uppdateras med återkommande publikationer, samt på [Research - Eczema Therapies](#). Dock var överensstämmelsen med PICO (i denna frågeställning, se avsnitt *Fråga enligt PICOS-formatet*) sämre för Drucker eftersom studier kortare än åtta veckor exkluderats, att färre relevanta utfall presenteras och att inga slutsatser för barn presenteras.

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	688
Studier som relevansbedömdes i fulltext	93
Studier som kvalitetsgranskades	1 SÖ
Studier som inkluderades i underlaget	1 SÖ

Referenser

1. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, Guyatt GH, Diaz Martinez JP, Ceccacci R, et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2023; 152(6):1470-92.
2. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(3):351-6.
3. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(2):562-9 e3.
4. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(4):639-45.
5. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2023; 189(6):674-84.
6. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1994; 130(3):376-80.
7. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet*. 1991; 338(8760):137-40.
8. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994; 130(5):634-40.

9. Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1990; 70(4):323-9.
10. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002; 147(2):324-30.
11. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9513):839-46.
12. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(2):353-9.
13. Drucker AM, Lam M, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, Yiu ZZN, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis Update. *JAMA dermatology.* 2024; 160(9):936-44.
14. Drucker AM, Lam M, Elsayi R, Prieto-Merino D, Malek R, Ellis AG, et al. Comparing binary efficacy outcomes for systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis in a living systematic review and network meta-analysis. *The British journal of dermatology.* 2024; 190(2):184-90.
15. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochwerg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(6):659-67.
16. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012; 67(1):99-106.
17. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Medrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96(7):978-80.
18. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology.* 2015; 230(1):27-33.
19. Brignardello-Petersen R, Florez ID, Izcovich A, Santesso N, Hazlewood G, Alhazanni W, et al. GRADE approach to drawing conclusions from a network meta-analysis using a minimally contextualised framework. *BMJ.* 2020; 371:m3900.

Id 6: Oral provokation med penicillin till vuxna med förmodad feldiagnosticerad penicillinallergi

Rekommendation till hälso- och sjukvården

För vuxna med förmodad feldiagnosticerad penicillinallergi.

Erbjud oral provokation med penicillin.

Prioritet: 4.

SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.

Motivering

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden innebär att allergimisstanken kan avskrivas för minst 95 procent av individerna. Icke-allvarliga allergiska reaktioner inträffar hos mindre än 5 procent och allvarliga allergiska reaktioner hos mindre än 0,5 procent av individerna.

Tillstånd

Vuxna med förmodad feldiagnosticerad penicillinallergi, med låg risk för en allergisk reaktion vid en provokation med penicillin.

Åtgärd

Oral provokation med penicillin.

Om tillståndet

Omkring 5–10 procent av befolkningen har varningsmärkning för penicillinallergi, men det finns en betydande överdiagnostik och vid fördjupad utredning kan misstanken om allvarlig överkänslighet ofta avskrivas. Många rapporterade penicillinallergier kan i själva verket vara icke-allergiska känsligheter som till exempel kan ge upphov till mindre utslag eller illamående. Tillståndet avser personer som tidigare har fått diagnosen penicillinallergi, men där man misstänker att personen felaktigt har fått diagnosen, och som bedöms ha låg risk för en allergisk reaktion vid en provokation med penicillin.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

Om åtgärden

En oral provokation med penicillin kan användas för att undersöka om en person har penicillinallergi eller inte. En sådan provokation kan utföras när det finns skäl att misstänka att personen felaktigt har fått diagnosen, och att personen har en låg risk för allergisk reaktion vid en provokation.

Bedömningen görs utifrån anamnes, och personer som bedöms ha en låg risk för allergisk reaktion kan då erbjudas åtgärden. Provokationen kan föregås av blodprov eller hud-/pricktest, eller ske ”direkt”, utan föregående provtagningar.

Åtgärden innebär att den misstänkta allergin testas genom att patienten får penicillin under medicinsk övervakning. Om ingen reaktion uppstår, utesluts allergin. Åtgärden syftar till att möjliggöra framtida behandling med penicillin som ofta är förstahandsvalet av antibiotika, och således undvika potentiellt onödig användning av antibiotika med bredare spektrum. Åtgärden kan också minska onödig oro hos patienter, som felaktigt har klassificerats som allergiska mot penicillin.

Slutsatser om åtgärden

Hos vuxna personer med misstänkt penicillinallergi där risken för en allergisk reaktion bedöms vara låg och som genomgår en direkt provokation med penicillin

- kan allergimisstanken avskrivas för minst 95 % av individerna, absolut effekt 98 % (95 % KI 97 % till 99 %) (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- inträffar icke-allvarliga allergiska reaktioner hos mindre än 5 procent av individerna, absolut risk 2 % (95 % KI 1% till 3 %) (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○)
- inträffar allvarliga allergiska reaktioner hos mindre än 0,5 procent av individerna, absolut risk 0 % (95 % KI 0 % till 0,34 %) (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○).

Kommentar:

Med ”direkt provokation” menas att blodprov, pricktest, eller motsvarande metoder inte genomfördes inför provokationen. Inför en eventuell provokation bedömdes risken för allergisk reaktion med hjälp av ett kliniskt beslutsstöd, där fokus låg på vilken typ av reaktion som ledde till att misstanken kring penicillinallergi väcktes och för hur lång tid sedan den reaktionen inträffade.

I de studier som ingår i detta underlag genomgick enbart patienter som enligt beslutsstödet bedömdes ha en låg risk för allergisk reaktion en provokation med penicillin. Oftast användes amoxicillin eller penicillin V vid provokationen.

Ger åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Risken för allergiska reaktioner redovisas under *Slutsatser om åtgärden*.

Vilka studier ingår i granskningen?

En systematisk översikt av Stul och medarbetare från 2024 [1] bedömdes ha bäst relevans för frågeställningen. Översikten inkluderade studier där vuxna med misstänkt feldiagnosticerad penicillinallergi genomgick en process där allergin utvärderas med målsättning att avskriva misstanken för de patienter som inte är allergiska, så kallad "delabeling". Studier som enbart använde kliniska beslutsstöd inför direkt provokation med penicillin inkluderades. Beslutsstöden fokuserade på den indexreaktion som ledde till att penicillinallergi, eller misstanke om penicillinallergi, noterades i patientens journal, t.ex. "Vilken typ av reaktion var det, för hur länge sedan inträffade den, i vilket sammanhang uppstod den? Behandlades reaktionen, och i så fall på vilket sätt?" I de ingående studierna fick enbart patienter som med hjälp av ett kliniskt beslutsstöd bedömdes ha en låg risk för allergisk reaktion en provokation med penicillin.

I den systematiska översikten exkluderades studier som använde olika typer av blodprover eller hudtester för att bedöma patienternas risk för en allergisk reaktion vid en eventuell provokation [1]. Studier som utfördes i primärvården eller inom resursbegränsad öppenvård på sjukhus inkluderades. Alla jämförelser och studiedesigner accepterades för inklusion.

Resultat som extraherades ur de inkluderade studierna var hur stor andel av populationen där allergimisstanken kunde avskrivas (lyckad delabeling), hur stor andel av populationen som fick allergiska reaktioner av en direkt provokation och vilka typer av reaktioner (omedelbara eller fördröjda reaktioner, respektive allvarliga eller icke allvarliga reaktioner) som i de fallen inträffade.

Översiktens risk för bias bedömdes med SBU:s mall för systematiska översikter som baseras på Cochrane-mallen ROBIS. Den sammantagna bedömningen är att översikten har en låg risk för bias för de utfallsmått som översikten har utvärderat. Den potentiella metodologiska brist som finns i översikten är att risk för bias i inkluderade studier bedömdes av två personer oberoende av varandra endast i 25 procent av fallen. Övriga studier bedömdes av enbart en person. Däremot gjordes bedömningen med tydligt

uppsatta och validerade kriterier och bedömningen i sin helhet presenteras transparent i översikten.

Tolv studier inkluderades i översikten. I dessa studier utfördes delabeling-processer för totalt 1 070 patienter. Studierna utfördes i USA, Australien, Kanada och Storbritannien och inkluderade mellan 26 och 203 deltagare. Tre av studierna utfördes inom primärvården och nio studier utfördes i resursbegränsad öppenvård på sjukhus. En studie var randomiserad och kontrollerad och elva studier var okontrollerade observationsstudier, där tre var prospektiva kohortstudier, två var prospektiva tvärsnittsstudier, två var prospektiva fallseriestudier, en var en retrospektiv kohortstudie och tre var retrospektiva tvärsnittsstudier.

Utförande av provokation

Provokationen med penicillin utfördes av en läkare eller en utbildad sjuksköterska under överinseende av en allergolog, förutom i tre studier där provokationen utfördes av en specialist i allmänmedicin. Ett anafylaxikit fanns alltid tillgängligt på plats, och de flesta läkare hade återupplivningsutrustning till sitt förfogande. I alla studier användes ett standardiserat kliniskt beslutsstöd som syftade till att utesluta patienter som inte bedömdes ha en låg risk för allergisk reaktion vid en eventuell provokation. Det fanns vissa skillnader mellan de kliniska beslutsstöden som användes i de inkluderade studierna. Till exempel var det skillnader i tid som skulle ha förflutit sedan indexreaktionen inträffade för att patienten skulle kunna bedömas ha en låg risk för allergisk reaktion vid en eventuell provokation, och hur patienter med ”okända” indexreaktioner skulle bedömas med avseende på risk för allergisk reaktion.

De läkemedel som användes vid provokationen var oftast amoxicillin, penicillin V, eller flukloxacillin (mindre vanligt förekommande). De provokationsmetoder som användes var singeldos eller en provokation i tre steg, där dosen varierade från 500 till 1 000 mg. Tre studier använde en förlängd (tre dagars) provokation med amoxicillin. Två studier använde olika läkemedel och doser (beroende på de ingående centrens protokoll): amoxicillin 250–500 mg, penicillin V 250–500 mg, eller flukloxacillin 250 mg.

Patienterna observerades mellan 20–30 minuter efter varje dos under upptrappningsfasen och minst 60 minuter efter det att en full dos hade givits. I alla studier instruerades patienterna att rapportera om någon reaktion uppstod efter provokationen. I fem av studierna kontaktades även patienterna 3–7 dagar efter genomförd provokation. Tre av studierna utvärderade också efterföljande penicillinanvändning (mellan 3 månader och ett år efter provokationen) och eventuella reaktioner av den användningen.

Allergiska reaktioner efter provokation

Av de 1 070 patienterna fick 30 en allergisk reaktion efter provokationen. Ingen av dessa reaktioner bedömdes vara allvarlig.

Tio patienter fick en omedelbar reaktion, till exempel i form av olika typer av utslag, nässelfeber och förhöjt blodtryck. En del av reaktionerna krävde medicinsk behandling, till exempel med kortison, antihistamin eller adrenalin. Samtliga av dessa reaktioner upphörde inom 24 timmar.

20 patienter fick en fördröjd reaktion, till exempel i form av olika typer av utslag, illamående och halsont med hosta. Även en del av dessa reaktioner krävde medicinsk behandling.

Översiktsförfattarna rapporterar att inga allvarliga allergiska reaktioner inträffade vid provokationerna som utfördes inom ramen för de inkluderade studierna, samtidigt som de rapporterar att adrenalin användes i några fall i vissa av studierna i samband med provokation. Det är okänt varför adrenalin användes vid reaktioner som översiktsförfattarna benämner som icke-allvarliga, men i översikten rapporteras bland annat fall av "respiratory distress" i studien av Mak och medarbetare från 2022, och fall av "respiratory reaction" i studien av Blumenthal från 2018.

Risk för bias i inkluderade studier

Elva av de tolv studierna var okontrollerade observationsstudier, vilket generellt sett ger upphov till risk för snedvridning. Om samtliga studier hade varit placebokontrollerade skulle man fått veta hur många av de allergiska reaktionerna som uppstod som var noceboreaktioner, det vill säga allergiska reaktioner som uppkommer till följd av placebobehandling. Om avsaknad av kontrollgrupp har snedvridit resultatet, består snedvridningen i så fall av en överskattning av antalet sanna allergiska reaktioner, och därmed en underskattning av antalet lyckade delabelingprocesser.

Den risk för bias i de inkluderade studierna som översiktsförfattarna identifierade var främst att de elva observationsstudiernas resultat inte var justerade för potentiella confounders (förväxlingsfaktorer). Översiktsförfattarna för dock inga resonemang kring vilka dessa faktorer kan vara och hur de i så fall kan ha snedvridit resultatet. Elva av tolv studier var okontrollerade (det fanns bara en studiearm), därför är det oklart hur en potentiell confounder skulle kunna snedvrider resultatet. Den tolfte studien var randomiserad och kontrollerad.

Översiktsförfattarna noterar även att de ingående studierna generellt sett inkluderade relativt få patienter i respektive studie, vilket gör att antalet händelser är relativt litet. En beräkning av optimal informationsstorlek gjordes därför för samtliga utfallsmått.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon bedömning av kostnadseffektiviteten för denna rekommendation.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt och evidensstyrka

Utfall	Absolut effekt eller risk (95 % KI)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Andel av deltagarna där allergimisstanken kan avskrivas efter provokation med penicillin (successful delabeling). Se Figur 1.	Absolut effekt: 0,98 (0,97 till 0,99). 1 040 av 1 070 (97,2 %) av deltagarna fick inte en allergisk reaktion till följd av den orala provokationen, varpå allergimisstanken avskrevs. Optimal information size: 330. 95 % PI: 0,96 till 1,00.	1 RCT och 11 observationsstudier från en systematisk översikt [1] med totalt 1 070 deltagare.	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att allergimisstanken kan avskrivas för minst 95% av vuxna personer med misstänkt penicillinallergi och som bedöms ha en låg risk ^a för en allergisk reaktion efter provokation med penicillin.	Bristande överförbarhet: Avdrag med ett steg ^b Risk för bias: Inga avdrag ^c
Andel av deltagarna som fick en allergisk reaktion efter provokation med penicillin. Se Figur 2.	Absolut risk: 0,02 (0,01 till 0,03). 30 av 1 070 (2,8 %) deltagare fick en icke-allvarlig allergisk reaktion till följd av den orala provokationen. Optimal information size: 662. 95 % PI: 0,00 till 0,04.	1 RCT och 11 observationsstudier från en systematisk översikt [1] med totalt 1 070 deltagare.	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att mindre än 5 % av vuxna personer med misstänkt penicillinallergi och som bedöms ha en låg risk ^a för en allergisk reaktion efter provokation med penicillin, får en allergisk reaktion efter provokationen.	Bristande överförbarhet: Avdrag med ett steg ^b Risk för bias: Inga avdrag ^c

Utfall	Absolut effekt eller risk (95 % KI)	Antal deltagare (antal studier) och [referens]	Evidensstyrka (Tillförlitlighet till en kliniskt relevant medeleffekt)	Kommentar
Andel av deltagarna som fick en allvarlig allergisk reaktion efter provokation med penicillin.	Absolut risk: 0,0 (0 till 0,0034). 0 av 1 070 (0 %) av deltagare fick en allvarlig allergisk reaktion till följd av den orala provokationen. 95 % KI beräknat enligt Clopper-Pearson metoden. 99 % KI beräknat enligt Clopper-Pearson metoden: 0 till 0,0049. Optimal information size: 736. 95 % PI: 0 till 0,0047.	1 RCT och 11 observationsstudier från en systematisk översikt [1] med totalt 1 070 deltagare.	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för att mindre än 0,5 % av vuxna personer med misstänkt penicillinallergi och som bedöms ha en låg risk ^a för en allergisk reaktion efter provokation med penicillin, får en allvarlig allergisk reaktion efter provokationen	Bristande överförbarhet: Avdrag med ett steg ^b Risk för bias: Inga avdrag ^c

KI: Konfidensintervall. **Optimal information size:** Antal deltagare som krävs för att erhålla en statistisk styrka på 80 procent, beräknat via en post hoc-analys. **PI:** Prediktionsintervall. **RCT:** Randomiserad och kontrollerad studie.

- I de inkluderade studierna gjordes en bedömning av deltagarnas risk för att få en allergisk reaktion till följd av provokationen med hjälp av ett kliniskt beslutsstöd, där bland annat typ av indexreaktion och hur länge sen det var den uppstod kartlades. Enbart patienter som bedömdes ha en låg risk för allergisk reaktion genomgick en provokation.
- Avdrag för överförbarhet på grund av att resultatets giltighet och överförbarhet till klinisk vardag är kopplat till bakgrundsrisk, som i sin tur beror på hur beslutsstödet för bedömning av risk för allergisk reaktion inför en eventuell provokation är utformat.
- Risk för bias i studierna utgjordes av att studierna var okontrollerade. Inget avdrag gjordes på grund av att avsaknad av kontrollgrupp enbart kan leda till en överskattning av antalet sanna allergiska reaktioner, och därmed en underskattning av antalet lyckade delabelingprocesser.

Översikt av inkluderade studier

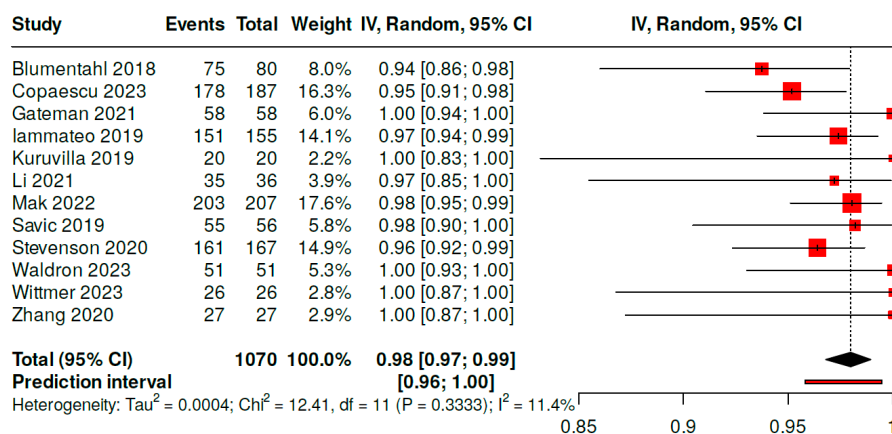
Författare, år, referens, studie-design, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Lyckad "delabeling"	Icke-allvarliga allergiska reaktioner	Allvarliga allergiska reaktioner
Stul et al. 2024 [1] Systematisk översikt Belgien Låg risk för bias	Vuxna med misstänkt feldiagnosticerad penicillinallergi, där risken för en allergisk reaktion bedöms vara låg (bedömt med hjälp av ett kliniskt beslutsstöd, utan blodprov eller hudtest). Alla jämförelser och studiedesigner inkluderades Studier som utfördes i primärvårdssetting eller i resursbegränsad öppenvårdssetting på sjukhus inkluderades.	Direkt oral provokation med penicillin, oftast amoxicillin eller penicillin V. Provokationsmetoder som användes var singeldos eller en provokation i tre steg, där dosen varierade från 500 till 1 000 mg.	Andel av populationen där allergimisstanken kunde avskrivas: 1 040 av 1 070 individer (97,2 %)	Andel av populationen som fick icke-allvarliga allergiska reaktioner vid en direkt provokation: 30 av 1 070 individer (2,8 %). Tio patienter (0,9 %) fick en omedelbar reaktion, och 20 (1,9 %) patienter fick en fördröjd reaktion. Exempel på reaktioner var olika typer av utslag, nässelfeber, förhöjt blodtryck illamående, och halsont med hosta. En del av reaktionerna krävde medicinsk behandling, till exempel med kortison, antihistamin eller adrenalin.	Andel av populationen som fick allvarliga allergiska reaktioner vid en direkt provokation: 0 av 1 070 individer (0%)

Metaanalys

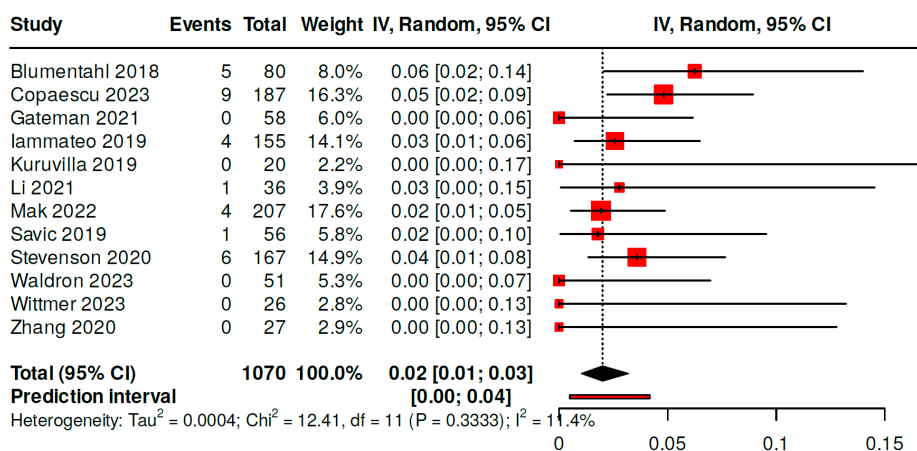
Metaanalyser från översikten av Stul och medarbetare [1] utfördes med Fixed Effects Model och gjordes därför om, då effekterna kan skilja sig från de stickprov som inkluderades i översikten om nya stickprov tas från populationer med till exempel en något annorlunda risk för allergisk reaktion, eller med en något annorlunda metod för provokation.

Metaanalys av proportioner utfördes i Meta-analysis Online, med metoden Inverse Variance och Random Effects Model, se Figur 1 och Figur 2. Känslighetsanalys gjordes också genom att göra meta-analys med GLMM (Generalized Linear Mixed Model) i statistikprogrammet R. Resultaten från de två olika metoderna var i det närmaste identiska.

Figur 1. Andel av deltagarna där allergimisstanken kan avskrivas efter provokation med penicillin (successful delabeling).



Figur 2. Andel av deltagarna som fick en icke-allvarlig allergisk reaktion efter provokation med penicillin.



Bedömning av evidensstyrka

Vid bedömning av evidensstyrka sattes tröskelvärden upp vad gäller risken att drabbas av allergiska reaktioner; 5 % för samtliga allergiska reaktioner, och 0,5 % för allvarliga allergiska reaktioner. De kunskapsanspråk som uttalas i tabellen *effekt och evidensstyrka* och i detta underlags slutsatser har gjorts i relation till dessa tröskelvärden.

Överförbarhet

Vid bedömning av de sammanvägda resultatens evidensstyrka har ett avdrag gjorts för bristande överförbarhet. Avdraget är gjort för att poängtera att resultatens överförbarhet till klinisk vardag beror på hur beslutsstödet för bedömning av risk för allergisk reaktion vid en provokation är utformat. För att resultaten ska vara överförbara till svensk klinisk praxis behöver beslutsstödet vara utformat på ett liknande sätt som beslutsstöden i de ingående studierna i översikten [1].

Precision

Detta underlag består av ett litet antal händelser. En beräkning av optimal informationsstorlek gjordes därför för att säkerställa att tillräcklig statistisk styrka fanns för de kunskapsanspråk som gjordes vid bedömning av de sammanvägda resultatens evidensstyrka. Även prediktionsintervall beräknades, för att undersöka hur den potentiella heterogeniteten i bakgrundsrisk (mindre skillnader i utformningen av de ingående studiernas beslutsstöd) kan påverka osäkerheten i resultaten.

Dessa beräkningar visade att underlaget är tillräckligt stort, och att prediktionsintervallen faller inom säkerhetsmarginalerna för kunskapsanspråken i tabellen *effekt och evidensstyrka* (intervallens övre gräns når inte uppsatta tröskelvärden), och således i slutsatserna till detta underlag. Därför gjordes inga avdrag för bristande precision.

Fråga enligt PICOS-formatet

Population (population/problem – P): Vuxna med misstänkt feldiagnosticerad penicillinallergi, där risken för en allergisk reaktion vid provokation med penicillin bedöms vara låg.

Insats (Intervention – I): Oral provokation med penicillin (ATC-kod J01C.)

Inklusion:

- Studier där enklare kliniska beslutsstöd (till exempel med fokus på typ av indexreaktion och tid sedan sådan reaktion inträffade) har använts för riskstratifiering.
- Studier där enbart lågriskpatienter genomgår provokation.

- Studier där provokation genomförs med doser som består av, eller som närmar sig, normaldosering, oavsett om upptrappning från lägre doser initialt utförs.

Exklusion:

- Studier där patienter har stratifierats med avseende på risk för provokationsreaktion, med hjälp av blodprov, hudtest, eller liknande.
- Studier där provokation genomförs med låga doser som motsvarar desensitiseringsbehandling.

Kontrollgrupp (control/comparison – C): Ingen provokation, placebo, eller annan metod än den som används i interventionsgruppen. Inget krav på kontrollarm i inkluderade studier.

Utfallsmått (Outcome – O):

- Andel av populationen som får reaktioner på provokationen, uppdelat på typer av reaktioner (till exempel snabba/långsamma respektive milda/allvarliga).
- Andel av populationen där man kan avskriva allergimisstanken (lyckad delabeling). Det kan innebära att misstanken avskrivs direkt (utan provokation) eller att provokation genomförs utan att reaktion inträffar.

Studiedesign: Samtliga studiedesigner inkluderas.

Sökdokumentation och urval

En uttömmande litteratursökning efter systematiska översikter gjordes i mars år 2025. Se sökdokumentation i Bilaga. Sökningen identifierade 212 artiklar, varav nio lästes i fulltext. En systematisk översikt av Stul och medarbetare från 2024 [1] bedömdes ha bäst relevans för frågeställningen. Övriga åtta systematiska översikter exkluderades [2-9].

Urval av studier

Bedömda och inkluderade studier	Antal
Studier som relevansbedömdes på titel- eller abstraktnivå	212
Studier som relevansbedömdes i fulltext	9
Studier som kvalitetsgranskades	1 SÖ
Studier som inkluderades i underlaget	1 SÖ

Referenser

1. Stul F, Heytens S, Ebo DG, Sabato V, Piessens V. Safe Penicillin Allergy Delabeling in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024; 12(9):2415–26.e1.
2. Blumenthal KG, Smith LR, Mann JTS, Saliccioli I, Accarino JJO, Shah RJ, et al. Reaction Risk to Direct Penicillin Challenges: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med.* 2024; 184(11):1374–83.
3. Cardoso-Fernandes A, Blumenthal KG, Chiriac AM, Tarrio I, Afonso-João D, Delgado L, et al. Frequency of severe reactions following penicillin drug provocation tests: A Bayesian meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2021; 11(4):e12008.
4. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist.* 2021; 3(1):dlaa123.
5. DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, Glick A, Newton H, Erinne O, et al. A Closer Look at Penicillin Allergy History: Systematic Review and Meta-Analysis of Tolerance to Drug Challenge. *Am J Med.* 2020; 133(4):452–62.e4.
6. Loprete J, Richardson R, Bramah V, Comben S, Li T, Beiglari L, et al. Delabeling, safety, and impact of β -lactam allergy testing: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023; 2(4):100160.
7. Powell N, Stephens J, Kohl D, Owens R, Ahmed S, Musicha C, et al. The effectiveness of interventions that support penicillin allergy assessment and delabeling of adult and pediatric patients by nonallergy specialists: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2023; 129:152–61.
8. Providencia R, Aali G, Zhu F, Leas BF, Orrell R, Ahmad M, et al. Penicillin Allergy Testing and Delabeling for Patients Who Are Prescribed Penicillin: A Systematic Review for a World Health Organization Guideline. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2024; 66(2):223–40.
9. Sousa-Pinto B, Tarrio I, Blumenthal KG, Araújo L, Azevedo LF, Delgado L, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(1):296–308.