

NATIONAL KLINISK RETNINGSLINJE FOR
BEHANDLING AF HØFEBER
(ALLERGISK RHINOKONJUNKTIVITIS)

2015

NATIONAL KLINISK RETNINGSLINJE FOR BEHANDLING AF HØFEBER (ALLERGISK RHINOKONJUNKTIVITIS)

National klinisk retningslinje for behandling af høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis)

© Sundhedsstyrelsen, 2015. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Versionsnummer 1.0

Versionsdato: 23. juni 2015

Format: PDF

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, juni 2015

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-625-0

Indhold

0 Indledning	8
0.1 Baggrund	8
0.2 Formål	10
0.3 Afgrænsning af patientgruppe	10
0.4 Målgruppe/brugere	11
0.5 Emneafgrænsning	11
0.6 Patientperspektivet	11
0.7 Juridiske forhold	11
1 Fokuseret spørgsmål 1	12
1.1 Anbefaling	12
1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	12
1.3 Baggrund for valg af spørgsmål	12
1.4 Litteratur	12
1.5 Gennemgang af evidensen	12
1.6 Summary of Findings-tabel PICO 1	13
1.7 Arbejdsgruppens overvejelser	15
1.8 Rationale for anbefaling	15
2 Fokuseret spørgsmål 2	16
2.1 Anbefaling	16
2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	16
2.3 Baggrund for valg af spørgsmål	16
2.4 Litteratur	16
2.5 Gennemgang af evidensen	16
2.6 Summary of Findings-tabel PICO 2	17
2.7 Arbejdsgruppens overvejelser	17
2.8 Rationale for anbefaling	17
3 Fokuseret spørgsmål 3	17
3.1 Anbefaling	17
3.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	18
3.3 Baggrund for valg af spørgsmål	18
3.4 Litteratur	18
3.5 Gennemgang af evidensen	18
3.6 Summary of Findings-tabel PICO 3	19
3.7 Arbejdsgruppens overvejelser	20
3.8 Rationale for anbefaling	20
4 Fokuseret spørgsmål 4	21
4.1 Anbefaling	21
4.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	21
4.3 Baggrund for valg af spørgsmål	21
4.4 Litteratur	22
4.5 Gennemgang af evidensen	22
4.6 Summary of Findings-tabel PICO 4	22
4.7 Arbejdsgruppens overvejelser	24
4.8 Rationale for anbefaling	25
5 Fokuseret spørgsmål 5	25
5.1 Anbefaling	25
5.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	25
5.3 Baggrund for valg af spørgsmål	25
5.4 Litteratur	25
5.5 Gennemgang af evidensen	25

5.6 Summary of Findings-tabel PICO 5	26
5.7 Arbejdsgruppens overvejelser	26
5.8 Rationale for anbefaling	27
6 Fokuseret spørgsmål 6	27
6.1 Anbefaling	27
6.2 Baggrund for valg af spørgsmål	27
6.3 Litteratur	27
6.4 Gennemgang af evidensen	28
6.5 Summary of Findings-tabel PICO 6	29
6.6 Arbejdsgruppens overvejelser	30
6.7 Rationale for anbefaling	31
7 Fokuseret spørgsmål 7	31
7.1 Anbefaling	31
7.2 Baggrund for valg af spørgsmål	31
7.3 Litteratur	32
7.4 Gennemgang af evidensen	32
7.5 Summary of Findings-tabel PICO 7	32
7.6 Arbejdsgruppens overvejelser	33
7.7 Rationale for anbefaling	34
8 Fokuseret spørgsmål 8	34
8.1 Anbefaling	34
8.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	34
8.3 Baggrund for valg af spørgsmål	34
8.4 Litteratur	35
8.5 Gennemgang af evidensen	35
8.6 Summary of Findings-tabel PICO 8	36
8.7 Arbejdsgruppens overvejelser	37
8.8 Rationale for anbefaling	38
9 Fokuseret spørgsmål 9	38
9.1 Anbefaling	38
9.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	38
9.3 Baggrund for valg af spørgsmål	38
9.4 Litteratur	38
9.5 Gennemgang af evidensen	38
9.6 Summary of Findings-tabel PICO 9	39
9.7 Arbejdsgruppens overvejelser	40
9.8 Rationale for anbefaling	40
10 Referenceliste	40
11 Bilag	48
Bilag 1: Implementering	49
Bilag 2: Monitorering	50
Bilag 3: Opdatering og videre forskning	51
Bilag 4: Beskrivelse af anvendt metode	53
Bilag 5: Fokuserede spørgsmål	54
Bilag 6: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	61
Bilag 7: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart	64
Bilag 8: Evidensvurderinger	80

Bilag 9: Arbejdsgruppen og referencegruppen	81
Bilag 10: Forkortelser og begreber	84
Bilag 11: Narrative analyser	85
Narrativ analyse PICO 1	85
Narrativ analyse PICO 2	87
Narrativ analyse PICO 5	88
Narrativ analyse PICO 7	89
Narrativ analyse PICO 9	90
Bilag 12: Gennemgang af studier i PICO 9	92
Bilag 13: Praktiske råd - PICO 9	95
Baggrund om husstøvmideallergi	95
Husstøvmider og husstøvmideallergener	95
Interventioner mod husstøvmideallergi	96
Praktiske råd	96

EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org> og bilag 6 og 8.

Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling for interventionen, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller når den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis √

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

Centrale budskaber

Dette afsnit er identisk med NKR Quick Guide, der publiceres sammen med den nationale kliniske retningslinje.

Behandling med nasalsteroid, antihistaminer og leukotrienreceptorantagonister

(↑↑) Anvend nasalsteroid frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med persisterende allergisk rhinitis. (⊕⊕⊕○)

(↑) Overvej at give øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med øjensymptomer ved allergisk rhinokonjunktivitis. (⊕○○○)

(↑) Overvej at give peroral non-sederende antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis. (⊕⊕○○)

Behandling med systemisk glukokortikoid

(↓) Anvend kun intramuskulær glukokortikoid til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen efter nøje overvejelse, når der ikke opnås tilstrækkelig symptomlindring på kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid, da der ikke er evidens for, at virkningen er bedre end ved kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid, og fordi der er potentielle skadevirkninger. (⊕○○○)

(↑) Overvej at give glukokortikoid peroralt frem for intramuskulært til behandling af patienter med svær allergisk rhinokonjunktivitis, hvis der er behov for behandling med systemisk glukokortikoid. (⊕○○○)

Immunterapi

(↑) Overvej at give allergen-specifik immunterapi til patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. (⊕⊕⊕○)

(↑) Overvej at give allergen-specifik immunterapi til patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider, når der ikke opnås tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. (⊕○○○)

(↓) Anvend kun allergen-specifik immunterapi for at forebygge astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis over for græs eller birk efter nøje overvejelse, da den forebyggende effekt er usikker, og da behandling med immunterapi er omfattende med potentielle bivirkninger. (⊕⊕○○)

Reduktion af husstøvmideniveau i hjemmet

(↑) Overvej at udføre tiltag for nedbringelse af husstøvmideniveauet, da det muligvis kan have en gavnlig virkning på symptomerne. (⊕○○○)

0 Indledning

0.1 Baggrund

Omkring 20-30 % af den voksne danske befolkning har allergisk rhinokonjunktivitis (høfeber)^(1,2), og prævalensen har i de vestlige lande været stigende de sidste årtier⁽³⁾. Mange høfeberpatienter har samtidig ko-morbiditet i form af astma⁽⁴⁾.

Allergisk rhinokonjunktivitis kan give generende symptomer som tilstoppet, kløende og løbende næse samt nysen og evt. også øjensymptomer i form af røde, kløende øjne, der løber i vand. Disse symptomer kan medføre, at børn har svært ved at følge med i skolen, og voksne har svært ved at passe deres arbejde og symptomerne kan dermed have stor påvirkning af livskvaliteten. Mange møder op på arbejde uden at kunne yde på optimalt niveau, mens enkelte må sygemeldes.

Diagnosen stilles ved en relevant sygehistorie kombineret med en positiv priktest og/eller specifik IgE. En sygehistorie med beskrivelse af de klassiske symptomer er oftest tilstrækkelig til at stille diagnosen, men ikke altid nok til at afklare, hvad der er den udløsende årsag. Til dette formål kan der laves enten en priktest og/eller måling af specifik IgE i blodet. Sensitivitet og specificitet af priktest og specifik IgE varierer fra allergen til allergen, hvorfor det kan være nødvendigt at udføre begge undersøgelser. I tvivlstilfælde kan en provokationstest overvejes, men heller ikke denne undersøgelse har 100 % sensitivitet og 100 % specificitet. Der er således ikke en guldstandard for at stille diagnosen.

Den logiske behandling er at undgå allergenet, der forårsager symptomerne. Det kan imidlertid være svært og i nogle tilfælde umuligt, især hvis der er tale om flere klinisk betydende allergener. Det er derfor ofte nødvendigt med symptomatisk behandling, hvilket kan bestå af en eller flere af nedenstående præparater:

1. Antihistaminer – kan administreres lokalt (næsespray eller øjendråber) eller systemisk i form af tabletter.
2. Glukokortikoider – kan administreres lokalt (i næse eller øjne) eller systemisk som tabletter eller intramuskulært.
3. Leukotrienreceptorantagonister – administreres peroralt.

Der er således et stort udvalg af symptomlindrende præparater. De kan indbyrdes kombineres afhængig af sværhedsgrad af de enkelte symptomer, patientpræferencer og eventuelle bivirkninger. Der sker løbende en udvikling af nye præparater. Det er derfor en udfordring for de behandlende læger at have et overblik over, hvad det er bedst at bruge.

Ved svær allergisk rhinokonjunktivitis, hvor der er symptomer på trods af symptomlindrende behandling med nasalsteroid og antihistamin, bliver systemisk glukokortikoid eller allergen-specifik immunterapi anvendt. Allergen-specifik immunterapi ændrer det immunologiske respons på eksposition for allergener. Behandlingen har vist sig at have potentiale til at modificere det naturlige forløb af allergisk rhinokonjunktivitis med mulig langtidseffekt. I Danmark findes ekstrakter til subkutan behandling med græs, birk, husstøvmider, hest, hund, kat, bi og hveps. Sublingual immunterapi er i Danmark kun muligt mod græsallergi, men der er positive resultater fra studier med husstøvmideallergener, og studier med birk er undervejs. Da mange patienter på et tidspunkt udvikler astma, er det blevet hypotetiseret, at

astma kan forebygges ved immunterapi, men evidensgrundlaget er stadig begrænset.

Retningslinjen er ikke en behandlingsalgoritme og medtager hverken sundhedsøkonomiske effekter eller organisatoriske forhold.

For allergisk rhinokonjunktivitis er det vigtigt at motivere patienten for en sufficient symptomatisk behandling med nasalsteroid og/eller antihistamin (lokalt eller systemisk) før allergenspecifik immunterapi og især før systemisk glukokortikoid (intramuskulært eller peroralt) overvejes. Dette dokument beror på en evidensbase- ret tilgang, hvilket har mange fordele. Imidlertid kan mangel på evidens skyldes flere faktorer, og er ikke nødvendigvis et udtryk for at der ikke er en sammenhæng mellem behandling og outcome.

I denne retningslinje er besvaret 9 klinisk behandlingsrelevante spørgsmål:

Fokuseret spørgsmål 1

Bør patienter med persisterende allergisk rhinitis tilbydes behandling med nasalsteroid frem for peroral antihistamin?

Fokuseret spørgsmål 2

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis med øjensymptomer tilbydes behandling med øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin?

Fokuseret spørgsmål 3

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med peroral antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister?

Fokuseret spørgsmål 4

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med glukokortikoid intramuskulært frem for kombinationsbehandling med nasalsteroid og peroral antihistamin?

Fokuseret spørgsmål 5

Bør patienter med svær allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med glukokortikoid peroralt eller intramuskulært, hvis der er behov for systemisk glukokortikoid?

Fokuseret spørgsmål 6

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes allergenspecifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

Fokuseret spørgsmål 7

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

Fokuseret spørgsmål 8

Bør børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen tilbydes allergen-specifik immunterapi for at forebygge astma?

Fokuseret spørgsmål 9

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider anbefales at reducere udsættelse for husstøvmider i hjemmet?

0.2 Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Formålet med arbejdet med denne retningslinje er at udfærdige anbefalinger for udvalgte dele af behandlingen af allergisk rhinokonjunktivitis (høfeber). Anbefalingerne er baseret på en gennemgang af evidensen for disse udvalgte dele af behandlingen af allergisk rhinokonjunktivitis. I alt besvarer retningslinjen 9 fokuserede spørgsmål (PICO-spørgsmål). Anbefalingerne kan anvendes som klinisk beslutningsstøtte.

0.3 Afgrænsning af patientgruppe

I denne retningslinje inkluderes patienter med allergisk rhinokonjunktivitis (synonymt med høfeber), der omfatter patienter med næse- og/eller øjensymptomer.

Denne retningslinje omfatter både børn og voksne med høfeber uafhængig af sværhedsgrad af symptomer, varighed af allergiske symptomer, det udløsende allergen og om der er samtidig ko-morbiditet så som astma eller andre allergier. De fleste spørgsmål og dermed anbefalinger afgrænses til undergrupper af patienter med høfeber som beskrevet nedenfor. Se bilag 10 for liste over forkortelser og begreber brugt i denne retningslinje.

PICO-spørgsmål 1 omhandler patienter med persisterende allergisk rhinitis.

PICO-spørgsmål 2 omhandler patienter med allergisk konjunktivitis.

PICO-spørgsmål 3 omhandler patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.

PICO-spørgsmål 4 omhandler patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen.

PICO-spørgsmål 5 og 6 omhandler patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen, og som ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid.

PICO-spørgsmål 7 omhandler patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider, og som ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid.

PICO-spørgsmål 8 omhandler patienter under 18 år uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen, som ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid.

PICO-spørgsmål 9 omhandler patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider.

0.4 Målgruppe/brugere

Målgruppen for denne retningslinje er primært sundhedspersonale, der er involveret i behandlingen af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis (praktiserende læger, speciallæger med særlig viden om/interesse for allergi, børnelæger, øre-næsehalslæger, øjenlæger, sygeplejersker, apotekere, farmakonomer med flere). Desuden kan patienter bruge retningslinjen i samspil med råd og vejledning fra den behandlingsansvarlige.

0.5 Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigt at få afklaret evidensen. Denne nationale kliniske retningslinje beskæftiger sig således kun med udvalgte dele af behandlingsindsatsen for allergisk rhinokonjunktivitis.

0.6 Patientperspektivet

De patientforeninger, der er relevante for retningslinjen, har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i bilag 9.

0.7 Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede ud-sagn med inddragelse af relevant sagkundskab.

Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, og patienter kan også orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

1 Fokuseret spørgsmål 1

Bør patienter med persisterende allergisk rhinitis tilbydes behandling med nasalsteroid frem for peroral antihistamin?

1.1 Anbefaling

(↑↑) **Anvend nasalsteroid frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med persisterende allergisk rhinitis. (⊕⊕⊕○)**

1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

De fleste næsesprays med glukokortikoid er receptpligtig medicin, men enkelte kan købes i håndkøb. Antihistaminer kan ligeledes ordineres både på recept og som håndkøbsmedicin. Det er vigtigt, at brugerne uanset udleveringsmåde informeres tilstrækkeligt om brugen af disse lægemidler (anvendelsesmåde og skadevirkninger).

Der er stor forskel i den systemiske biotilgængelighed indbyrdes mellem steroider til lokal brug. Det kan derfor overvejes at give et produkt med lav systemisk biotilgængelighed, især til børn. De nyere produkter har ofte lav biotilgængelighed⁽⁵⁾.

Hvis der er manglende effekt af en enkelt behandlingsform, kan det forsøges at kombinere flere behandlingsformer.

1.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Næsespray med glukokortikoid og peroral antihistamin er to af de hyppigst brugte behandlinger til høfeber, og det er derfor vigtigt for den kliniske beslutningstagning, hvilken af de to behandlinger, der har størst virkning.

1.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er en guideline⁽⁴⁾ suppleret med 2 randomiserede kontrollerede studier (RCT) fra den opdaterende søgning^(6,7). Guidelinen bygger på 11 studier, men da den ikke rapporterer alle de kritiske outcomes, er de relevante data fra disse studier fundet i en gennemgang af primærartiklerne⁽⁸⁻¹⁸⁾. Af de 11 studier blev 4 ekskluderet^(10,11,13,14).

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

1.5 Gennemgang af evidensen

Der var i alt 9 studier med i denne analyse: 7 fra ARIA^(8,9,12,15-18) og 2 fra den opdaterende søgning^(6,7). Af disse indgår 5 i SoF-tabellen^(7-9,12,18), mens 4 er med i en narrativ analyse^(6,15-17), da de ikke opgiver standardafvigelse.

Arbejdsgruppen inddelte oprindeligt næsesymptom-outcomes i to kategorier: 1. tilstoppet næse. 2. Kløende, løbende næse og/eller nysen. Disse to kategorier blev

imidlertid modificeret i den efterfølgende meta-analyse og i nedenstående tabel over Summary of Findings (SoF-tabel), da resultaterne i de enkelte studier blev opgivet enten som en total symptomscore eller for hvert af næsesymptomerne. I den narrative analyse bruges den oprindelige inddeling suppleret med en total symptomscore for de studier, som kun opgiver dette.

Der var moderat evidens for, at næsesymptomer (kritiske outcomes) blev bedre lindret i klinisk relevant omfang ved behandling med nasalsteroid end med antihistamin. Dette blev fundet på tværs af studier både i SoF-tabellen og i den narrative analyse. Der blev ikke fundet en forskel mellem de to behandlinger i forhold til lindring af øjensymptomer (vigtigt outcome). Livskvaliteten (vigtigt outcome) blev forbedret mere ved behandling med nasalsteroid end ved behandling med antihistamin i 2 studier. Et mindre studie kunne dog ikke finde forskel i livskvaliteten mellem de to grupper⁽²⁾.

To studier rapporterede næseblødning (vigtigt outcome) hos 16 % og 7% i gruppen behandlet med nasalsteroid, mens dette blev rapporteret hos 0% og 6% i gruppen behandlet med antihistamin.

Der er i litteratursøgningen ikke fundet undersøgelser af de langsigtede skadevirkninger 'væksthæmning', 'diabetes' eller 'knoglebrud', der alle var sat som vigtige outcomes. Studier af børn med astma behandlet med moderate doser inhalationssteroid har vist, at denne behandling muligvis kan have en negativ effekt på sluthøjden hos nogle. Der findes dog enkelte studier, som ikke kom med i søgningen, der viser, at nasalsteroid med lav systemisk biotilgængelighed ikke påvirker langtidsvæksten blandt børn med allergisk rhinokonjunktivitis^(19,20).

Der var ingen data på de vigtige outcomes 'fraværsdage fra skole/arbejde' og 'dødsighed (skadevirkning)'.

Den narrative analyse kan ses i bilag 11.

1.6 Summary of Findings-tabel PICO 1

Bør patienter med persisterende allergisk rhinitis tilbydes behandling med nasalsteroid frem for peroral antihistamin?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe (Antihistamin) Baseline-risiko	Interventionsgruppe (Nasalsteroid) Effekten i interventionsgruppen (lavere er bedre for interventionsgruppen)			
Tilstoppet næse (nasal obstruction)	-	Gennemsnitlig tilstoppet næse i interventionsgruppen var 0,56 standardafvigelser lavere (0,82 lavere til 0,29 lavere)	917 (3 RCT) (9,12,18)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Løbende næse (runny nose)	-	Gennemsnitlig løbende næse i interventionsgruppen var 0,47 standardafvigelser lavere (1 lavere til 0,05 højere)	622 (2 RCT) (9,18)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Kløende næse (itchy nose)	-	Gennemsnitlig kløende næse i interventionsgruppen var 0,42 stan-	917 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk

		dardafvigelse lavere (0,65 lavere til 0,18 lavere)	(9,12,18)		
Nysen (sneezing)	-	Gennemsnitlig nysen i interventionsgruppen var 0,52 standardafvigelse lavere (0,73 lavere til 0,32 lavere)	917 (3 RCT) (9,12,18)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Næsesymptomer (total) (total nasal symptoms)	-	Gennemsnitlige næsesymptomer total i interventionsgruppen var 0,7 standardafvigelse lavere (0,93 lavere til 0,47 lavere)	307 (2 RCT) (7,18)	⊕⊕⊕○ MODERAT ²	Kritisk
Øjensymptomer (eye symptoms)	-	Gennemsnitlige øjensymptomer i interventionsgruppen var 0,08 standardafvigelse lavere (0,23 lavere til 0,08 højere)	662 (3 RCT) (8,9,18)	⊕⊕⊕○ MODERAT ³	Vigtig
Livskvalitet (kvalitet of life)	Gennemsnitlig livskvalitet i kontrolgruppe var -1.3	Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0,9 standardafvigelse lavere (1,18 lavere til 0,62 lavere)	295 (1 RCT) ⁽¹²⁾	⊕⊕⊕○ MODERAT ⁴	Vigtig
Fraværdsdage fra arbejde/skole (days away from work/school)	Studiepopulation		(0 Studier)		Vigtig
	-	-			
Døsighed (skadevirkning) (dizziness – side effect)	-	-	(0 Studier)		Vigtig
Næseblødning (skadevirkning) (nasal bleeding – side effect)	-	-	(0 Studier)		Vigtig
Knoglebrud (skadevirkning) (fractured bones – side effect)	-	-	(0 Studier)		Vigtig
Diabetes (skadevirkning) (diabetes – side effect)	Studiepopulation		(0 Studier)		Vigtig
	-	-			
Væksthæmning (skadevirkning). Growth retardation (side effect)	-	-	(0 Studier)		Vigtig

* Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval;

1. Høj heterogenitet
2. To studier med små studiearme
3. Den anbefalede behandling vil variere i de to ender af konfidensintervallet
4. Et enkelt studie

1.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var moderat.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Nasalsteroid lindrer næsesymptomerne bedre end peroral antihistamin.</p> <p>Nasalsteroid giver hos nogle patienter næseblødning. Det ser ikke ud til, at nasalsteroid giver væksthæmning hos børn.</p> <p>Der blev ikke fundet studier, der undersøgte om nasalsteroid giver diabetes eller knoglebrud på længere sigt.</p>
Patientpræferencer	Der er store individuelle forskelle i patientpræferencer. Nasalsteroid gives lokalt, og det vil de fleste patienter formentlig foretrække. Andre patienter vil dog foretrække peroral antihistamin, da de ikke bryder sig om at tage næsespray, eller fordi de er bekymrede for indholdet af binyrebarkhormon i næsesprayen.
Andre overvejelser	Brug af nasalsteroid kræver instruktion af sundhedspersonale, og er derfor marginalt mere ressourcekrævende end peroral antihistamin.

1.8 Rationale for anbefaling

I formuleringen af anbefalingen blev der lagt vægt på, at næsesymptomer lindres bedre af nasalsteroid end antihistamin både for de enkelte næsesymptomer og for en samlet symptomscore. Det er ikke fundet, at nasalsteroid giver væksthæmning. Der blev ikke fundet studier, der undersøgte om nasalsteroid giver diabetes eller knoglebrud på længere sigt, men da behandlingen gives lokalt i begrænsede doser må disse skadevirkninger anses for usandsynlige. Anbefalingen er stærk, idet kvaliteten af evidensen er god.

2 Fokuseret spørgsmål 2

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis med øjensymptomer tilbydes behandling med øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin?

2.1 Anbefaling

(↑) Overvej at give øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med øjensymptomer ved allergisk rhinokonjunktivitis. (⊕○○○)

2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

De fleste øjendråber med antihistamin og peroral antihistamin kan købes i håndkøb på apoteker og i supermarkeder, mens enkelte kun kan købes med recept. Det er vigtigt, at brugerne uanset udleveringsmåde informeres tilstrækkeligt om brugen af disse lægemidler (anvendelsesmåde og skadevirkninger).

Ved moderate til svære symptomer, eller ved samtidige symptomer fra næsen, kan det være nødvendigt at behandle både lokalt og systemisk.

2.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Øjendråber med antihistamin og peroral antihistamin er to af de hyppigst brugte behandlinger til øjensymptomer ved høfeber, og det er således vigtigt at vide, hvilken af de to behandlinger, der bedst lindrer øjensymptomerne.

2.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 2 RCT^(21,22).

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

2.5 Gennemgang af evidensen

Begge RCT undersøgte det kritiske outcome 'øjensymptomer'. Forsøgspersonerne i begge studier skulle tage fast behandling bestående af enten øjendråber med antihistamin og placebo tabletter eller øjendråber med placebo og antihistamin tabletter i 7 dage⁽²²⁾ eller 4 uger⁽²¹⁾. Derefter kom forsøgspersonerne tilbage til en provokationstest forudgået af den faste behandling hhv. 2 timer før⁽²¹⁾ eller 15 minutter før⁽²²⁾ provokationen. Begge studier fandt, at øjendråber med antihistamin var signifikant bedre end peroral antihistamin til at reducere øjensymptomerne ved provokationen. Værdien af begge studier er imidlertid begrænset af, at der måles øjensymptomer ved en provokation, hvilket ikke nødvendigvis afspejler den normale eksposition for luftbårne allergener. Da der svares upræcist på spørgsmålet, er tiltroen til de fundne resultater således nedgraderet til meget lav.

Ingen af de to studier undersøgte de vigtige outcomes 'livskvalitet', 'fraværsdage' eller 'døsigthed (skadevirkning)'.

2.6 Summary of Findings-tabel PICO 2

Da der ikke blev opgivet resultater med standardafvigelser, var det ikke muligt at lave meta-analyse. Der er således lavet en narrativ analyse, som kan ses i bilag 11.

2.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Der er muligvis en bedre effekt af lokal behandling på øjetsymptomer frem for systemisk.</p> <p>Lokalbehandling med øjendråber kan undertiden give øget irritation lokalt men har ingen kendte systemiske bivirkninger.</p> <p>Systemisk antihistamin kan give døsighed, om end dette ikke er blevet undersøgt i de to inkluderede studier.</p>
Patientpræferencer	Det er meget individuelt, hvilken behandling, der foretrækkes. Nogle patienter – især børn – vil ikke bryde sig om at bruge øjendråber og vil derfor foretrække peroral antihistamin.

2.8 Rationale for anbefaling

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at antihistamin øjendråber er en skånsom behandling, der er simpel at administrere, og som kun virker lokalt. Der er således ingen kendte systemiske bivirkninger, og virkningen i provokationsforsøg er mindst ligeså god som ved peroral behandling. I praksis vil patientpræferencer og samtidige symptomer fra næsen formentlig være afgørende for administrationsvejen. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

3 Fokuseret spørgsmål 3

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med perorale non-sederende antihistaminer frem for leukotrienreceptorantagonister?

3.1 Anbefaling

(↑) Overvej at give peroral non-sederende antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis. (⊕⊕○○)

3.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Antihistaminer kan erhverves både på recept og i håndkøb. Leukotrienreceptorantagonister er receptpligtig medicin og har i Danmark kun indikation til astmabehandling. Brug af leukotrienreceptorantagonist som førstevalg til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis vil således være off-label anvendelse. Patienter med både astma og allergisk rhinokonjunktivitis kan ved behandling med leukotrienreceptorantagonist opleve lindring af deres symptomer på allergisk rhinokonjunktivitis.

Hvis der er manglende effekt af en enkelt behandlingsform, kan det forsøges at kombinere flere behandlingsformer.

3.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Leukotrienreceptorantagonister er en relativt ny stofgruppe, der blev introduceret til behandling af astma, men som også har vist effekt på allergisk rhinokonjunktivitis. Antihistamin er en særdeles velafprøvet lægemiddelgruppe, der har været på markedet i mange år. Dette spørgsmål blev stillet for at afklare, om leukotrienreceptorantagonister virker bedre end antihistamin givet som tablet.

3.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for dette spørgsmål er en guideline (ARIA)⁽⁴⁾, der bygger på 8 RCT. Af de 8 studier blev 1 ekskluderet i denne retningslinje, da den undersøgte virkningen af et produkt, som ikke forhandles i Danmark. De øvrige 7 studier blev inkluderet⁽²³⁻²⁹⁾.

I den opdaterende søgning blev der fundet yderligere 1 RCT, som blev inkluderet⁽³⁰⁾.

Der er således 8 RCT inkluderet i dette spørgsmål.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

3.5 Gennemgang af evidensen

Arbejdsgruppen inddelte oprindeligt næsesymptom-outcomes i to kategorier: 1. tilstoppet næse. 2. Kløende, løbende næse og/eller nysen. Disse to kategorier blev imidlertid modificeret i vores analyse, da resultaterne i de enkelte studier blev opgivet enten som en total symptomscore eller score for hvert af næsesymptomerne.

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes 'næsesymptomer total' og 'øjensymptomer' var moderat.

Den udførte meta-analyse viste, at behandling med antihistamin og leukotrienreceptorantagonister har næsten samme effekt på både næsesymptomer og øjensymptomer. Der sås dog en tendens til, at alle symptom-outcomes blev en anelse lavere ved behandling med antihistamin, men dette var ikke statistisk signifikant.

Meta-analysen viste desuden, at der ikke var signifikant forskel i forbedringen af livskvaliteten ved de to behandlinger.

De vigtige outcomes 'fraværdsdage', 'døsighed (skadevirkning)' og 'abdominalsmerter (skadevirkning)' blev ikke belyst i nogen af de inkluderede studier.

3.6 Summary of Findings-tabel PICO 3

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med peroral antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe (Leukotrienreceptorantagonister) Baseline-risiko	Interventionsgruppe (Antihistamin) Effekten i interventionsgruppen (lavere er bedre for interventionsgruppen)			
Tilstoppet næse (nasal obstruction)	-	Gennemsnitlig tilstoppet næse i interventionsgruppen var 0,01 standardafvigelser højere (0,09 lavere til 0,11 højere)	1633 (4 RCT) (23-25,29)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Kløende næse (itchy nose)	-	Gennemsnitlig kløende næse i interventionsgruppen var 0,53 standardafvigelser lavere (1,25 lavere til 0,19 højere)	1633 (4 RCT) (23-25,29)	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}	Kritisk
Nysen (sneezing)	-	Gennemsnitlig nysen i interventionsgruppen var 0,46 standardafvigelser lavere (1,32 lavere til 0,39 højere)	1633 (4 RCT) (23-25,29)	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}	Kritisk
Løbende næse (runny nose)	-	Gennemsnitlig løbende næse i interventionsgruppen var 0,21 standardafvigelser lavere (0,77 lavere til 0,36 højere)	1633 (4 RCT) (23-25,29)	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}	Kritisk
Næsesymp-tomer (total) (total nasal symptoms)	-	Gennemsnitlige næsesymptomer total i interventionsgruppen var 0,08 standardafvigelser lavere (0,15 lavere til 0,01 lavere)	3847 (7 RCT) (23-28,30)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Øjensymptomer (eye symptoms)	-	Gennemsnitlige øjensymptomer i interventionsgruppen var 0,09 standardafvigelser lavere (0,19 lavere til 0 lavere)	2954 (6 RCT) (23-27,29)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Livskvalitet (kvalitet of life)	-	Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0,05 standardafvigelser lavere (0,13 lavere til 0,04 højere)	2767 (5 RCT) (24-27,29)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Vigtig
Fraværdsdage fra arbejde/skole (days away from work/school)	-	-	(0 studier)		Vigtig

Døsighed (skadevirkning) (dizziness – side effect)	-	-	(0 studier)	Vigtig
Abdominal smerter (skadevirkning) (abdominal pain – side effect)	-	-	(0 studier)	Vigtig

* Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval;

1. Skjult allokering og anden bias
2. Høj heterogenitet

3.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der blev ikke fundet forskel i effekt mellem de to behandlinger. Antihistamin er velafprøvet gennem mange år, og selvom de inkluderede studier ikke rapporterede døsighed, så er det en velkendt bivirkning af de ældre (1. generations) produkter, hvorimod det er mindre hyppigt ved de nyere produkter i normal dosering. Der er ingen kendte langtidsbivirkninger. Leukotrienreceptorantagonister er nyere, og selvom de inkluderede studier ikke rapporterede abdominalsmerter, så er det en velkendt bivirkning.
Patientpræferencer	Det skønnes ikke, at behandlingen af præferencefølsom.

3.8 Rationale for anbefaling

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ikke var forskel på effekt af de to undersøgte behandlinger. Antihistamin er en særdeles velafprøvet og velkendt lægemiddelgruppe til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis. Desuden har leukotrienreceptorantagonister ikke indikationen allergisk rhinokonjunktivitis. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen var lav.

4 Fokuseret spørgsmål 4

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis over for pollen tilbydes behandling med glukokortikoid intramuskulært frem for kombinationsbehandling med nasalsteroid og peroral antihistamin?

4.1 Anbefaling

(↓) Anvend kun intramuskulær glukokortikoid til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen efter nøje overvejelse, når der ikke opnås tilstrækkelig symptomlindring på kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid, da der ikke er evidens for, at virkningen er bedre end ved kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid, og fordi der er potentielle skadevirkninger. (⊕○○○)

4.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Glukokortikoid injiceret intramuskulært er systemisk behandling og er ikke førstevalg til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Nogle patienter er ikke opmærksomme på, at de bliver behandlet med systemisk glukokortikoid, men anser det nærmere for en 'vaccination'. Det er således vigtigt med grundig oplysning om både effekt og mulige bivirkninger til patienten, før der træffes beslutning om behandling.

Før man overvejer behandling med systemisk glukokortikoid, skal man sikre sig, at der først er forsøgt optimal behandling med nasalsteroid og antihistamin.

Behandling af børn og unge under 18 år med systemisk glukokortikoid bør undgås og kun i meget sjældne tilfælde foretages efter nøje overvejelse, da denne behandling i andre sammenhænge har vist at have effekt på kort- og langtidsvækst, afhængig af dosis og varighed.

4.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid bliver hyppigt brugt som symptomlindrende behandling. Enkelte patienter opnår imidlertid ikke symptomfrihed ved denne behandling, og her kan behandling med systemisk steroid, herunder intramuskulær glukokortikoid overvejes. Det er en efterspurgt behandling hos nogle patienter, da den er simpel og hurtig. Der kan imidlertid være langtidsbivirkninger ved systemisk glukokortikoid-behandling (osteoporose, diabetes, væksthæmning), som måske overskygger den positive virkning på høfebersymptomerne. Dette spørgsmål blev stillet for at afgøre, hvilken af de to behandlinger, der er mest virksom og for at afklare, om langtidsbivirkninger ved behandling med intramuskulær glukokortikoid gør, at det ikke bør foretrækkes som behandling.

4.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽³¹⁾, der bygger på 18 studier, hvoraf 2 RCT kan bidrage til at besvare dette spørgsmål^(32,33). Endvidere blev der identificeret ét observationelt studie⁽³⁴⁾.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

4.5 Gennemgang af evidensen

De kritiske outcomes 'knoglebrud' og 'diabetes' blev undersøgt i et observationsstudie af Aasbjerg fra 2013⁽³⁴⁾. Dette studie er veludført og inkluderede 86.368 patienter, hvoraf 45.471 havde fået en eller flere glukokortikoid-injektioner. Resultatet af studiet var, at der fandtes en signifikant øget risiko både for udvikling af diabetes (relativ risiko 1.5) og osteoporose (relativ risiko 1.2) sammenlignet med høfeber-patienter behandlet med immunterapi. I dette studie blev den intramuskulære behandling således ikke holdt op imod antihistamin og nasalsteroid. Langtidsbivirkningerne forventes imidlertid at være et resultat af systemisk glukokortikoid-behandling, og hverken antihistamin eller nasalsteroid er vist at kunne give disse langtidsbivirkninger, og derfor fandt arbejdsgruppen, at resultaterne kan bruges. Studiedesignet er imidlertid et retrospektivt registerstudie og har dermed en række indbyggede begrænsninger. Resultaterne skal derfor fortolkes varsomt.

På trods af grundig litteratursøgning blev der ikke identificeret studier, der undersøgte det kritiske outcome 'væksthæmning'.

To RCT besvarede de vigtige outcomes om symptomlindring. Samlet set var der ingen forskel i effekt i mellem de to behandlinger, men de to studier havde meget heterogene resultater. Det ene studie fandt, at der ikke var forskel i effekt mellem nasalsteroid og intramuskulært glukokortikoid⁽³³⁾. I modsætning til dette fandt det andet studie, at intramuskulær glukokortikoid var langt mere virksomt end nasalsteroid⁽³²⁾.

Der blev ikke fundet studier på børn og unge og dermed ingen data vedrørende mulige bivirkninger hos disse aldersgrupper. Det er dog velkendt at systemisk steroid har systemiske bivirkninger, også hos børn.

4.6 Summary of Findings-tabel PICO 4

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med glukokortikoid intramuskulært frem for kombinationsbehandling med nasalsteroid og peroral antihistamin?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe (Nasalsteroid og peroral antihistamin) Baseline	Interventionsgruppe (Intramuskulær glukokortikoid) Effekt i interventionsgruppe (lavere er bedre for interventionsgruppen)				
Osteoporose	Studiepopulation		RR 1.2	44226	⊕○○○	Kritisk

(proxy for knoglebrud) (skadevirkning) (osteoporosis as a proxy for fractured bones – side effect)	11 pr. 1000	14 pr. 1000 (11 til 17)	(1.0 til 1.5)	(1 observationelt studie) ⁽³⁴⁾	Meget lav ¹	
Diabetes (skadevirkning) (diabetes – side effect)	Studiepopulation		RR 1.5 (1.3 til 1.8)	44226 (1 observationelt studie) ⁽³⁴⁾	⊕⊕○○ Lav	Kritisk
	16 pr. 1000	24 pr. 1000 (21 til 29)				
Væksthæmning (skadevirkning) (growth retardation – side effect)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Kritisk
	-	-				
Tilstoppet næse (nasal obstruction)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Næseflåd, kløe og/eller nysen (runny nose, itchy nose og/or sneezing)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Totale næsesymptomer (total nasal symptoms)	-	Gennemsnitlige totale næsesymptomer i interventionsgruppen var 0,24 standardafvigelser lavere (1.9 lavere til 1.42 højere)	-	49 (2 RCT) ^{(32) (33)}	⊕○○○ Meget lav 2 4 6 7 8	Vigtig
Øjensymptomer (eye symptoms)	Gennemsnitlige øjensymptomer i kontrolgruppen var 0,4	Gennemsnitlige øjensymptomer i interventionsgruppen var 0,73 højere (0,17 lavere til 1.63 højere)	-	30 (1 RCT) ⁽³³⁾	⊕○○○ Meget lav 2 3 4 5	Vigtig
Livskvalitet (kvalitet of life)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Fraværdsdage fra arbejde/skole (days away from work/school)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Døsighed (skadevirkning) (dizziness – side effect)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				

Lokal atrofi (skadevirkning) (local atrophy – side effect)	Studiepopulation	-	(0 studier)	Vigtig
---	-------------------------	---	-------------	--------

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention. **CI:** Konfidens-interval. **RR:** Relativ risiko

1. Osteoporose proxy for knoglebrud
2. Uklar blinding, sekvens-generering, selektiv outcome rapportering og anden risiko for bias
3. Studiet inkluderede ikke antihistamin
4. Brede konfidensintervaller
5. Et studie med få patienter i hver gruppe
6. Ingen af de inkluderede studier brugte antihistamin
7. Kun total næsesymptomer blev rapporteret
8. Resultaterne forskellige i de to studier

4.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter

Der blev ikke fundet evidens for forskel i effekt. Det kan ikke udelukkes, at intramuskulær glukokortikoid givet mod pollenallergi i sæsonen på langt sigt kan øge risikoen for at udvikle diabetes og osteoporose. Der er rapporteret lokale bivirkninger med atrofi af hud og muskelvæv ved intramuskulær injektion af glukokortikoid, men dette er ikke undersøgt i de inkluderede studier. Der er ikke fundet vækstpåvirkning hos børn som behandles med nasalsteroid.

Der er ved behandling med intramuskulær glukokortikoid risiko for at overbehandle patienten, da behandlingen ikke kan trækkes tilbage hvis pollensæsonen bliver mild, begynder senere end normalt eller afbrydes af en regnperiode.

Patientpræferencer

Det er meget individuelt, hvilken behandling der ønskes. De fleste patienter vil formentlig foretrække nasalsteroid og antihistamin, når de muligt alvorlige bivirkninger holdes op imod de symptomer, som behandlingen skal lindre. Enkelte patienter vil dog ønske intramuskulær glukokortikoid.

4.8 Rationale for anbefaling

I formuleringen af anbefalingen blev der lagt vægt på, at der er sparsom evidens for, at 1-2 intramuskulære injektioner af glukokortikoid til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis i pollensæsonen kan øge risikoen for at udvikle diabetes og osteoporose, men det er uvist, om behandlingseffekten er bedre end ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

5 Fokuseret spørgsmål 5

Bør patienter med svær allergisk rhinokonjunktivitis over for pollen tilbydes behandling med glukokortikoid peroralt eller intramuskulært, hvis der er behov for systemisk glukokortikoid?

5.1 Anbefaling

(↑) Overvej at give glukokortikoid peroralt frem for intramuskulært til behandling af patienter med svær allergisk rhinokonjunktivitis, hvis der er behov for behandling med systemisk glukokortikoid. (⊕○○○)

5.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Før man overvejer behandling med systemisk glukokortikoid, skal man sikre sig, at der først er forsøgt optimal behandling med nasalsteroid og antihistamin samt evt. som næste valg, leukotrienreceptorantagonist.

Behandling af børn og unge under 18 år med systemisk glukokortikoid bør undgås og kun i meget sjældne tilfælde foretages efter nøje overvejelse, da denne behandling i andre sammenhænge har vist at have negativ effekt på kort- og langtidsvækst, afhængig af dosis og varighed.

5.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Nogle høfeber-patienter behandles med systemisk glukokortikoid, når symptomerne er værst og ikke lindres af nasalsteroid og antihistamin. Dette spørgsmål blev stillet for at afklare hvilken administrationsvej, der er at foretrække: intramuskulær eller peroral?

5.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽³¹⁾, der bygger på 18 RCT, hvoraf et kan bidrage til at besvare dette spørgsmål⁽³⁵⁾.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

5.5 Gennemgang af evidensen

På trods af grundig litteratursøgning blev der ikke fundet studier, der kunne besvare de kritiske outcomes 'knoglebrud', 'diabetes' og 'væksthæmning'. Kun et enkelt

studie kunne bidrage med at besvare de vigtige outcomes 'tilstoppet næse', 'næseflåd, kløe og nysen' og 'øjensymptomer' ⁽³⁵⁾. Dette var et veldegnat RCT med 36 høfeber-patienter med allergi over for birk. De fik enten intramuskulær glukokortikoid dagen før birkesæsonen og placebo tabletter under sæsonen eller intramuskulær placebo dagen før birkesæsonen og prednisolon tabletter under sæsonen. Den intramuskulære behandling og tabletbehandlingen blev givet i sammenlignelige doser. Begge behandlinger holdt symptomerne nede på samme niveau som før birkesæsonen. Studiet er imidlertid begrænset af, at der er få forsøgspersoner, og at der ikke er en placebo-gruppe, men pollen-niveauerne er beskrevet, og det må formodes at forsøgspersonerne ville have haft symptomer uden glukokortikoid-behandling.

Der var ingen studier, der undersøgte de vigtige outcomes 'livskvalitet', 'fravær fra arbejde/skole' og 'lokal atrofi'.

5.6 Summary of Findings-tabel PICO 5

Der er ikke foretaget en meta-analyse til dette spørgsmål, da studiet ikke angiver standard-afvigelser, men en narrativ analyse kan ses i bilag 11.

5.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Begge interventioner er virksomme, og der er ikke forskel på effekt.</p> <p>Der er rapporteret om lokale bivirkninger med atrofi af hud og muskelvæv ved intramuskulær injektion af glukokortikoid, men dette er ikke undersøgt i det inkluderede studie. Der er derudover ikke rapporteret, om der er flere bivirkninger ved den ene administrationsvej frem for den anden.</p> <p>Peroral behandling kan justeres afhængig af, om sæsonen kommer senere end normalt eller er kortere end normalt eller afbrydes af f.eks. en regnvejrperiode. Der undgås derved overbehandling. Desuden kan doseringen justeres efter sværhedsgraden af patientens symptomer.</p>
Patientpræferencer	Det er meget individuelt, hvilken behandling der ønskes. Nogle patienter vil formentlig foretrække intramuskulær behandling, da det er simpelt og hurtigt. Andre patienter vil formentlig foretrække tabletbehandlingen, da der derved

kan undgås overbehandling.

5.8 Rationale for anbefaling

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ikke ses forskel i effekt mellem intramuskulær glukokortikoid og peroral glukokortikoid. Det er uafklaret, om langtidsbivirkningerne er hyppigere ved den ene administrationsvej fremfor den anden. Det er generelt kendt, at risikoen for bivirkninger af systemisk glukokortikoid afhænger af dosis, varighed og antal af behandlinger. Peroral behandling kan gives som en kort kur, når symptomerne er værst og skal ikke nødvendigvis dække hele sæsonen. Derved kan den samlede dosis af glukokortikoid mindskes, og derved mindskes også risikoen for langtidsbivirkninger. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

6 Fokuseret spørgsmål 6

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

6.1 Anbefaling

(↑) Overvej at give allergen-specifik immunterapi til patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. (⊕⊕⊕○)

6.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Immunterapi er den eneste tilgængelige behandling af allergisk rhinokonjunktivitis som har potentiale for ikke alene at mindske symptomer, men også at ændre sygdommens forløb og prognose. Dette spørgsmål blev derfor stillet for at afklare, om der er sikker evidens for effekt på høfebersymptomerne.

Der findes flere administrationsveje og ekstrakt-typer til immunterapi. For at få det mest korrekte overblik over virkningen af den tilgængelige behandling i Danmark valgte arbejdsgruppen kun at inkludere de behandlingsformer, der er til rådighed i Danmark. Græspollen er det hyppigst udløsende allergen for allergisk rhinokonjunktivitis i Danmark, og arbejdsgruppen valgte derfor at fokusere på dette allergen.

Der er aktuelt følgende godkendte produkter til subkutan anvendelse i Danmark: Alutard SQ; Aquagen SQ. Der er aktuelt følgende godkendte produkter til sublingual anvendelse i Danmark: Grazax (frysetørrede tabletter 75.000 SQ-T phleum pratensae).

6.3 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review om immunterapi over for sæsonbetinget allergisk rhinokonjunktivitis, der bygger på 55

RCT⁽³⁶⁾, suppleret med 4 RCT fra den opdaterende søgning⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Af de 55 studier i reviewet blev 47 ekskluderet og 8 inkluderet⁽⁴¹⁻⁴⁸⁾. De fleste studier blev ekskluderet, fordi der blev undersøgt et allergen, der ikke findes i Danmark, eller en behandling som ikke er tilgængelig i Danmark.

Der blev således inkluderet 12 studier. Af de 12 studier undersøgte 3 studier virkningen af subkutan immunterapi med græs^(43,45,47), mens 9 studier undersøgte virkningen af sublingual immunterapi med græs^(37-42,44,46,48). I denne analyse er resultaterne af de 12 studier slået sammen, da det blev formodet, at de to behandlingsformer er mere eller mindre ligeværdige.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

6.4 Gennemgang af evidensen

Symptomscoren faldt samlet set klinisk relevant og signifikant mere i den gruppe, der modtog immunterapi sammenlignet med den gruppe, der modtog placebo. Et enkelt studie undersøgte virkningen udover anden sæson⁽³⁸⁾. Dette studie sammenlignede de to grupper både under immunterapien og 1 og 2 år efter afslutningen af den 3-årige behandling. Immunterapi-gruppen havde fortsat klinisk relevant og signifikant lavere symptomscore end placebo-gruppen andet år efter ophør af behandlingen, men forskellen mellem de to grupper var mindre end ved afslutning af behandlingen. Yderligere et RCT, som af metodemæssige årsager blev ekskluderet, har vist den samme persisterende virkning efter afslutning af behandling⁽⁴⁹⁾.

Det samlede forbrug af symptomlindrende medicin (medicinscoren) faldt klinisk relevant og signifikant mere i den gruppe, der modtog immunterapi sammenlignet med den gruppe, der modtog placebo. Der var kun et enkelt studie, der undersøgte virkningen efter anden sæson⁽³⁸⁾. Dette studie sammenlignede de to grupper både under immunterapibehandlingen og 1 og 2 år efter afslutningen af den 3-årige behandling. 2 år efter ophørt behandling havde immunterapi-gruppen fortsat lavere medicinscore end placebo-gruppen. Dette var imidlertid ikke statistisk signifikant, hvorfor det er uafklaret, om der ses en vis aftagende virkning over tid. Yderligere et RCT, som af metodemæssige årsager blev ekskluderet, har vist den samme vedvarende virkning efter afslutning af behandling⁽⁴⁹⁾.

Anafylaktiske reaktioner (defineret som enten symptomer på anafylaksi eller adrenalin-behandling på baggrund af symptomer fremkaldt af behandlingen) blev registreret 13 gange i interventionsgrupperne og 1 gang i kontrolgruppen.

Livskvaliteten blev signifikant, men beskedent bedre i gruppen, der modtog immunterapi sammenlignet med gruppen, der modtog placebo.

Der var ikke studier, der undersøgte det vigtige outcome 'fravær fra arbejde/skole'.

De resultater, der er fundet i denne analyse, stemmer godt overens med tidligere udførte meta-analyser, der også inkluderer produkter, som ikke findes i Danmark^(50,51).

6.5 Summary of Findings-tabel PICO 6

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Antal deltagere (Studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe (Placebo)	Interventionsgruppe (Allergen-specifik immunterapi)			
Symptomscore (Symptom score) (1/2)	-	Baselinerisiko Effekten i interventionsgruppen (lavere er bedre for interventionsgruppen)	3438 (9 studier) ^(37-39,41,42,44-46,48)	⊕⊕⊕○ MODERAT <u>1</u>	Kritisk
Symptomscore (Symptom score) (2/2)	-	Gennemsnitlig symptomscore (Symptom score) i interventionsgruppen var 0,73 lavere (0,95 lavere til 0,5 lavere)	44 (1 studie) ⁽⁴⁷⁾	⊕⊕○○ LAV <u>2</u>	Kritisk
Medicin score (medication score) (1/2)	-	Gennemsnitlig medicinscore, sæson 1 (medication score) i interventionsgruppen var 0,56 lavere (0,78 lavere til 0,33 lavere)	3438 (9 studier) ^(37-39,41,42,44-46,48)	⊕⊕⊕○ MODERAT <u>1</u>	Kritisk
Medicin score (medication score) (2/2)	-	Gennemsnitlig medicinscore, sæson 2 (medication score) - Medicinscore, sæson 2, slutværdier i interventionsgruppen var 1494 lavere (2763,86 lavere til 224,14 lavere)	44 (1 studie) ⁽⁴⁷⁾	⊕⊕○○ LAV <u>2</u>	Kritisk
Anafylaksi (Anaphylaxis)	1 anafylaksi i kontrolgruppe 13 anafylaksi i interventionsgruppe		3857 (12 studier) ⁽³⁷⁻⁴⁸⁾	⊕⊕⊕⊕ HØJ	Kritisk
Livskvalitet (Quality of	-	Gennemsnitlig livskvalitet (Quality of	2257 (6 studier)	⊕⊕○○ LAV <u>3 4</u>	Vigtig

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

life) (RQLQ)		life) (RQLQ) i interventionsgruppen var 0,29 lavere (0,48 lavere til 0,1 lavere)	(37,39,44-47)	
Fravær fra arbejde/skole (days away from work/school)	-	-	(0 studier)	Vigtig

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval;

1. Et enkelt studie vurderede effekten efter sæson 2
2. Et lille studie, brede konfidensintervaller
3. Høj heterogenicitet
4. Et enkelt studie vurderede livskvalitet efter sæson 2

6.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var moderat.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Symptomerne og symptomlindrende medicinforbrug ser ud til at blive mindre ved immunterapi end med placebo. Endvidere er behovet for symptomlindrende medicin mindre ved immunterapi end ved placebo. Der er påvist en effekt op til 2 år efter endt behandling, men det er uvist hvor længe og i hvilken grad denne effekt fortsætter herefter.</p> <p>Der blev rapporteret om 13 tilfælde af anafylaksi blandt de mere end 2000 forsøgspersoner, der modtog immunterapi.</p>
Patientpræferencer	Det er meget individuelt, om patienterne ønsker immunterapi eller ej. Især er subkutan immunterapi ressourcekrævende, men også sublingual immunterapi kræver tid for patienterne og god compliance. Med tanke på de positive resultater, vil de fleste patienter med moderate til svære symptomer vælge immunterapi, men en del patienter vil antageligt kun ønske symptomatisk behandling.
Andre overvejelser	Der er i denne analyse kun undersøgt de produkter, der findes i Danmark. Resultaterne kan derfor være anderledes i andre lande.

taterne stemmer godt overens med tidligere større meta-analyser. Der er således ikke grund til at tro, at den snævre inklusion af studier har haft betydning for anbefalingens udformning.

Immunterapi er en kompleks behandling for både patient og læge.

6.7 Rationale for anbefaling

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at immunterapi virker bedre på symptomerne end placebo. Desuden mindsker det behovet for symptomlindrende behandling bedre i forhold til placebo. Risikoen for anafylaksi vurderes at være relativt lav, forudsat at de internationale forskrifter for behandlingen følges. Anbefalingen er svag, fordi behandlingen er kompleks og forudsætter individuel vurdering.

7 Fokuseret spørgsmål 7

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

7.1 Anbefaling

(↑) Overvej at give allergen-specifik immunterapi til patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. (⊕○○○)

7.2 Baggrund for valg af spørgsmål

Immunterapi opfattes af mange læger som en virksom behandling af astma hos husstøvmide-allergiske patienter⁽⁵²⁾, men det er usikkert om der også er effekt ved allergisk rhinokonjunktivitis. Dette spørgsmål blev derfor stillet for at afklare om der er evidens for effekt på høfebersymptomerne.

Der findes flere administrationsveje og ekstrakt-typer til immunterapi-behandling. For at få det mest korrekte overblik over virkning af den tilgængelige behandling i Danmark valgte arbejdsgruppen kun at inkludere de behandlingsformer, der er til rådighed i Danmark.

Der er aktuelt følgende godkendte produkter til subkutan anvendelse i Danmark: Alutard SQ; Aquagen SQ. Der er aktuelt ingen godkendte produkter til sublingual anvendelse i Danmark.

7.3 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er en guideline⁽⁴⁾ suppleret med 1 RCT fra den opdaterende søgning⁽⁵³⁾.

Guidelinen bygger på 6 RCT. Af disse undersøgte 2 RCT den behandling, der er tilgængelig i Danmark^(54,55). Disse studier blev inkluderet. De resterende 4 studier undersøgte immunterapi-behandlinger der ikke er tilgængelig i Danmark, og disse studier blev ekskluderet.

Der blev således inkluderet i alt 3 RCT⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

7.4 Gennemgang af evidensen

Symptomerne blev i de to studier i SoF-tabellen^(53,54) afhjulpet klinisk relevant og signifikant bedre af immunterapi end af placebo. Da der er tale om få studier med relativ små studiearme og på grund høj heterogenicitet er den samlede tiltro til dette estimat lavt. Der blev fundet lignende resultat i den narrative analyse af studiet af Pichler⁽⁵⁵⁾.

Brugen af symptomlindrende medicin var i de to studier i SoF-tabellen^(53,54) mindre blandt de, der modtog immunterapi end blandt de, der modtog placebo, men dette fund var ikke signifikant og således er den kliniske relevans uafklaret.

Anafylaktiske reaktioner (defineret som enten symptomer på anafylaksi eller adrenalin-behandling på baggrund af symptomer fremkaldt af behandlingen) blev registreret 2 gange i interventionsgrupperne (den ene fremgår af SoF-tabellen og den anden af den narrative analyse) og 0 gange i kontrolgruppen.

Der var ingen studier, der undersøgte livskvalitet og fravær fra arbejde/skole.

Den narrative analyse kan ses i bilag 11.

7.5 Summary of Findings-tabel PICO 7

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (Studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrol-gruppe (Placebo)	Interventions-gruppe (Allergen-specifik immunterapi)				
Baselinerisiko		Effekten i interventionsgruppen (lavere er bedre for interventionsgruppen)				

Næsesymptomer (total) (Total nasal symptom score)	-	Gennemsnitlig total næsesymptomscore (Nasal symptom score) i interventionsgruppen var 3,24 standardafvigelser lavere (5,71 lavere til 0,77 lavere)	-	56 (2 RCT) (53,54)	⊕⊕○○ Lav ^{1 2}	Kritisk
Medicinscore (Medication score)	-	Gennemsnitlig medicinscore (Medication score) i interventionsgruppen var 0,54 standardafvigelser lavere (1,12 lavere til 0,03 højere)	-	56 (2 RCT) (53,54)	⊕⊕⊕○ MODE-RAT ²	Kritisk
Anafylaksi (skadevirkning) (anaphylaxis) side effect)	1 anafylaksi i kontrolgruppe 0 anafylaksi i interventionsgruppe		-	32 (1 RCT) (53)	⊕○○○ Meget lav ^{3 4}	Kritisk
Livskvalitet (kvalitet of life)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
Fravær fra arbejde/skole (days away from work/school)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention. **CI:** Konfidens interval; **RR:** Relativ risiko;

1. Høj heterogenitet
2. To små studier
3. Et enkelt lille studie
4. Ingen blinding

7.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der er effekt af subkutan immunterapi på symptomerne og medicinscoren sammenholdt med placebo. Der er i de inkluderede studier påvist enkelte tilfælde af anafylaksi ved behandling med subkutan immunterapi mod allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider.
Patientpræferencer	Det er meget individuelt om patienterne ønsker immunterapi eller ej. Subkutan

immunterapi er ressourcekrævende. Med tanke på de positive resultater, vil de fleste patienter med moderate til svære symptomer nok vælge immunterapi, men enkelte patienter vil antagelig fortsat ønske symptomatisk behandling.

Andre overvejelser

Der er i denne analyse kun undersøgt de produkter, der findes i Danmark. Det har ikke været muligt at identificere meta-analyser om subkutan immunterapi over for husstøvmider hos patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.

7.7 Rationale for anbefaling

I formuleringen af anbefalingen blev der lagt vægt på, at den sparsomme evidens taler for, at immunterapi hos voksne mindsker både symptomerne og brugen af symptomlindrende medicin. Der er i de inkluderede studier registreret enkelte anafylaktiske reaktioner, men det bliver stadig anset som en sjælden bivirkning ved immunterapien. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

8 Fokuseret spørgsmål 8

Bør børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen tilbydes allergen-specifik immunterapi for at forebygge astma?

8.1 Anbefaling

(↓) Anvend kun allergen-specifik immunterapi for at forebygge astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis over for græs eller birk efter nøje overvejelse, da den forebyggende effekt er usikker og da immunterapi er omfattende med potentielle bivirkninger. (⊕⊕○○)

8.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Blandt børn med moderat til svær allergisk rhinokonjunktivitis, hvor immunterapi alligevel overvejes, kan den beskyttende virkning mod udvikling af astma indgå i overvejelserne, og hos enkelte patienter være tungen på vægtskålen i forhold til at immunterapi vælges.

Forebyggelse af astma er ikke i sig selv indikation for immunterapi, men kan opfattes som en mulig supplerende gavnlig effekt.

8.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Allergen-specifik immunterapi ændrer immunforsvarets respons over for et givent allergen og har derfor potentiale for at ændre forløbet af allergisk sygdom, og i bedste fald kurere patienten. Mange patienter med allergisk rhinokonjunktivitis har

astma eller udvikler på et tidspunkt astma. Dette spørgsmål blev stillet for at afklare, om allergen-specifik immunterapi kan forebygge udviklingen af astma hos børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollenallergener.

Der findes flere administrationsveje og ekstrakt-typer til immunterapi-behandling. For at få det mest korrekte overblik over virkning af den tilgængelig behandling i Danmark valgte arbejdsgruppen kun at inkludere de behandlingsformer, der er til rådighed i Danmark.

For græs og birk er aktuelt følgende godkendte produkter til subkutan anvendelse i Danmark: Alutard SQ; Aquagen SQ. For græs er der aktuelt følgende godkendte produkter til sublingual anvendelse i Danmark: Grazax (frysetørrede tabletter 75.000 SQ-T phleum pratensae).

8.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽⁵⁶⁾, der bygger på 6 artikler⁽⁵⁷⁻⁶²⁾ indeholdende 4 RCT (et studie blev publiceret i 3 artikler med forskellig opfølgningstid⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾). Det ene studie blev ekskluderet fordi de brugte et 5-græsekstrakt, som ikke findes i Danmark⁽⁶²⁾ og behandlingen blev givet som sublinguale dråber, hvilket er en administrationsform, som heller ikke findes i Danmark. Et studie undersøgte virkningen blandt patienter med allergi over for *Parietaria judaica* (springknap)⁽⁶⁰⁾. Dette blev ekskluderet, da denne behandling ikke findes i Danmark. Et studie undersøgte børn med allergi over for forskellige allergener og ikke kun pollen og blev således ekskluderet⁽⁶¹⁾. I det sidste inkluderede studie blev udviklingen af astma vurderet efter henholdsvis afsluttet behandling⁽⁵⁷⁾, 2 år efter afsluttet behandling⁽⁵⁸⁾ og 7 år efter afsluttet behandling⁽⁵⁹⁾. Af disse tre artikler blev 2-års opfølgningen inkluderet, da den passede bedst med den ønskede timing⁽⁵⁸⁾ (indenfor 5 år efter opstart af behandling).

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

8.5 Gennemgang af evidensen

Der blev trods grundig litteratursøgning kun fundet 1 RCT, der kan besvare det kritiske outcome 'udvikling af astma'⁽⁵⁸⁾. Der er tale om et open-label studie fra 6 pædiatriske centre i Europa med 205 børn i alderen 6-14 år med allergisk rhinokonjunktivitis over for græs eller birk. Børnene blev inddelt i to grupper. Den ene gruppe modtog subkutan immunterapi og symptomatisk behandling ved behov, mens den anden gruppe kun modtog symptomatisk behandling ved behov. To år efter afsluttet behandling (varigheden af behandlingen var 3 år) blev det opgjort, at odds-ratioen for udvikling af astma var 2,68 i immunterapiens favør – det vil sige, at der var mere end dobbelt så mange, der havde udviklet astma i kontrolgruppen sammenlignet med immunterapigruppen. Ved opfølgning 7 år senere blev dette resultat genfundet. Studiet er velgennemført, men da studiet er 'open-label' og fordi der kun er dette ene studie er den samlede tiltro til det fundne estimat lavt. De studier, som blev ekskluderet af forskellige årsager (se i afsnittet litteratur), finder alle en beskyttende virkning mod udvikling af astma ved immunterapi⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

De kritiske outcomes 'symptomscore', 'medicinscore' og 'anafylaksi' blev i løbet af udfærdigelsen af retningslinjen nedgraderet fra at være kritiske til at være vigti-

ge, fordi PICO 6 besvarede disse outcomes og arbejdsgruppen vurderede derefter, at disse outcomes nu kun var vigtige for behandlingsvalget.

Det ovennævnte studie undersøgte det vigtige outcome 'symptomscore'. Symptomscoren var bedre i gruppen, der modtog subkutan immunterapi, men dette fund var ikke signifikant.

Der blev ikke fundet studier, der kunne besvare de vigtige outcomes 'medicinscore', 'anafylaksi', 'livskvalitet' og 'fravær fra arbejde/skole'.

Der blev ikke fundet studier med sublingual immunterapi, der kunne bruges til at besvare dette spørgsmål.

8.6 Summary of Findings-tabel PICO 8

Bør børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen tilbydes allergen-specifik immunterapi for at forebygge astma?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (Studies)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe (Placebo)	Interventionsgruppe (Allergen-specifik immunterapi)				
	Baselinerisiko	Effekten i interventionsgruppen (lavere er bedre for interventionsgruppen)				
Udvikling af astma (development of asthma)	Studiepopulation		OR 2.68 (1.30 til 5.70)	142 (1 RCT) (58)	⊕⊕○○ Lav ^{1,2}	Kritisk
	433 pr. 1000	672 mere pr. 1000 (498 mere til 813 mere)				
Symptomscore (symptom score)	Den gennemsnitlige symptomscore i kontrolgruppen var -7.4	Den gennemsnitlige symptomscore i interventionsgruppen var 14.1 lavere (32.17 lavere til 3.97 højere)	-	183 (1 RCT) (58)	⊕⊕○○ Lav ^{1,2}	Vigtig
Medicinscore (medication score)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Anafylaksi (skadevirkning) (anaphylaxis – side effect)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Livskvalitet (kvalitet of life)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Fraværsdage fra arbejde/skole (days away from work/school)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidens interval; OR: Odds ratio;

1. Ingen blinding, uklar sekvensgenerering og allocation concealment
 2. Et enkelt studie med små studiegrupper
-

8.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Det tyder på, at subkutan immunterapi kan have en vis gavnlig virkning i forhold til udvikling af astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis.</p> <p>Bivirkningerne er ikke rapporteret i det inkluderede studie, men det er velkendt, at anafylaksi er en sjælden bivirkning ved immunterapi.</p>
Patientpræferencer	<p>Det er individuelt om den enkelte patient/familie ønsker immunterapi for at forebygge astma.</p> <p>Subkutan immunterapi er ressourcekrævende for patient og familie. Derfor vil de fleste formentlig kun ønske behandlingen for at afhjælpe symptomerne på allergisk rhinokonjunktivitis og ikke udelukkende for at mindske risikoen for at udvikle astma. Nogle patienter/familier vil dog antagelig gerne modtage immunterapi for at forebygge astma.</p> <p>Sublingual immunterapi vil for mange patienter/familier nok være at foretrække frem for subkutan immunterapi, da det er mindre tidskrævende, uden smerter og med mindre risiko for svær systemisk allergisk reaktion/anafylaksi, men den forebyggende effekt på astma er ikke afklaret.</p>
Andre overvejelser	Subkutan immunterapi er ressourcekrævende og kan være en byrde for patienten.

8.8 Rationale for anbefaling

Den fundne evidens tyder på, at allergen-specifik immunterapi kan have en beskyttende virkning mod udvikling af astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis. Der blev imidlertid i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at den fundne evidens var af lav kvalitet og at immunterapi er en byrde for patienten. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er lav.

9 Fokuseret spørgsmål 9

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider anbefales at reducere udsættelse for husstøvmider i hjemmet?

9.1 Anbefaling

(↑) Overvej at udføre tiltag for nedbringelse af husstøvmideniveauet, da det muligvis kan have en gavnlig virkning på symptomerne. (⊕○○○)

9.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Der findes talrige interventioner, der kan bruges som redskaber til at mindske husstøvmideniveauet. I dette spørgsmål bliver virkningen af disse interventioner lagt sammen i én stor analyse. Dette er ikke nødvendigvis den mest brugbare metode for klinikerne, der skal rådgive en patient, da der her ofte tages stilling til om en enkelt eller få interventioner vil virke. Derfor har arbejdsgruppen udfærdiget en række praktiske råd, som kan bruges i den kliniske hverdag (se bilag 13).

9.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Den mest logiske behandling af allergi er at undgå allergenet. Det er dog næsten umuligt helt at undgå eksponering for husstøvmider. Dette spørgsmål blev stillet for at afklare om interventioner, der reducerer forekomst af husstøvmider i hjemmet, kan mindske symptomer eller behov for medicin hos patienter med husstøvmide-allergi.

9.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽⁶³⁾, der bygger på 9 RCT⁽⁶⁴⁻⁷²⁾, suppleret med 1 RCT fra den opdaterende søgning⁽⁷³⁾. Da reviewet kun beskriver studierne narrativt, er de 9 studier fundet frem i fuld tekst og gennemgået for at få de relevante data.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 7. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 8.

9.5 Gennemgang af evidensen

Aktuelle litteraturgennemgang omfattede 10 studier, hvoraf de 9 var inkluderede i den sidst opdaterede Cochrane metaanalyse⁽⁶³⁾. Disse 10 primærstudier omfattede forskellige interventioner: to studier som undersøgte effekten af HEPA filtre^(64,71),

to af Acarisider^(66,69), fire af allergentætte madrasovertræk^(65,67,70,72), et af allergentætte madrasovertræk og Acarisider⁽⁶⁸⁾ og et som undersøgte effekten af en speciel hovedpude med allergentæt overtræk og lokaliseret luftfiltrering via luftkanaler i puden forbundet med et HEPA filter (PureZone)⁽⁷³⁾. I tre af undersøgelserne af madrasovertræk og et med Acarisider var der samtidig anbefalet rengøring, vask af sengetøj og udluftning, og i de tre af undersøgelserne af madrasovertræk var der et specielt program herfor. De fleste af interventionerne medførte et fald i niveauet af husstøvmide ekspositionen eller et surrogatmål for dette, men af varierende niveau og ikke sikkert klinisk relevant. De fleste af de studier som viste klinisk effekt undersøgte en intervention, som omfattede allergentætte madrasovertræk, og som i tre studier medførte reduktion i symptomscore eller forbedret livskvalitet. Også i undersøgelsen af en speciel hovedpude med allergentæt overtræk og ”indbygget” luftfiltrering fandtes effekt. Der fandtes ikke klinisk effekt af HEPA filtre.

Der er også i disse studier en betydelig risiko for placeboeffekt især i de studier, hvor der er opfordret til ekstra vask og udluftning.

En beskrivelse af de enkelte studier er i bilag 12.

9.6 Summary of Findings-tabel PICO 9

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider anbefales at reducere udsættelse for husstøvmider i hjemmet?

Outcomes	Absolut effekt *(95% CI)		Antal deltagere (Studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe (Vanlig rengøring)	Interventionsgruppe (Tiltag for at nedbringe husstøvmideniveauet)			
	Baseline	Effekten i interventionsgruppen (lavere er bedre for interventionsgruppen)			
Symptomscore (symptom score)	-	Gennemsnitlig symptomscore (symptom score) i interventionsgruppen var 0,27 standardafvigelser lavere (0,64 lavere til 0,1 højere)	352 (4 RCT) (65,70,72,73)	⊕○○○ Meget lav 1,2,3	Kritisk
Husstøvmide mængde (house dust mite level)	-	Gennemsnitlig husstøvmide mængde (house dust mites level) i interventionsgruppen var 0,71 standardafvigelser lavere (1,42 lavere til 0,01 højere)	312 (5 RCT) (66,70-73)	⊕○○○ Meget lav 2,4,5	Vigtig
Livskvalitet (quality of life)	-	Gennemsnitlig livskvalitet (quality of life) i interventionsgruppen var 0,44 standardafvigelser lavere (0,88 lavere til 0,01 højere)	95 (2 RCT) (68,73)	⊕⊕○○ Lav ^{3,6}	Vigtig
Fraværdsdage fra arbejde/skole (days away from school/work)	-	-	(0 studier)		Vigtig

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval

1. Uklar blinding i 2 studier
 2. Høj heterogenitet
 3. Brede konfidensintervaller
 4. Uklar sekvensgenerering i 4 studier
 5. 2 studier brugte partikler over 0.3 µg og ikke mængden af husstøvmider
 6. Et studie med høj risiko for bias i sekvensgenerering, allocation concealment og blinding
-
-

9.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter

De fleste interventioner er uden bivirkninger, men nogle interventioner kan være dyre og ressourcekrævende. Det ser ud til, at nogle interventioner kan reducere udsættelsen for husstøvmideallergener i hjemmet. Det er usikkert om interventionerne har en klinisk relevant effekt på symptomerne.

Patientpræferencer

Nogle patienter vil gerne aktivt gøre noget for at mindske symptomer og evt. medicinforbrug. Andre patienter vil hellere undgå at bruge tid og penge på interventionerne.

9.8 Rationale for anbefaling

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er en tendens til, at husstøvmideallergenniveauet kan reduceres ved at lave interventioner. Denne reduktion i husstøvmideallergenniveau ser ud til at kunne medføre en reduktion i symptomerne, men grundet studierne lave kvalitet har arbejdsgruppen kun lille tiltro til at de fundne estimater er korrekte. Samlet set mener arbejdsgruppen dog ikke, at det kan udelukkes at interventionerne har en vis gavnlig virkning, og der er ingen helbredsmæssige bivirkninger ved interventionerne. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

10 Referenceliste

(1) Gronhoj Larsen C, Gyldenlove M, Linneberg A. Allergic rhinitis is often undiagnosed and untreated: results from a general population study of Danish adults. Clin Respir J 2013;7(4):354-358.

- (2) Nissen SP, Kjaer HF, Host A, Nielsen J, Halken S. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(6):549-555.
- (3) Linneberg A. The increase in allergy and extended challenges. *Allergy* 2011;66 Suppl 95:1-3.
- (4) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. Geneva: World Health Organization (WHO); 2010 Dec 23. 153 p.
- (5) Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68(9):1102-1116.
- (6) Takahashi G, Matsuzaki Z, Okamoto A, Ito E, Matsuoka T, Nakayama T, et al. A randomized control trail of stepwise treatment with fluticasone propionate nasal spray and fexofenadine hydrochloride tablet for seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 2012;61(1):155-62.
- (7) Kulapaditharom B, Pornprasertsuk K, Boonkitticharoen V. Clinical assessment of levocetirizine and budesonide in treatment of persistent allergic rhinitis regarding to symptom severity. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2010;93(2):215-223.
- (8) Bender BG, Milgrom H. Comparison of the effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine on daytime alertness and performance in children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(3):344-349.
- (9) Condemi J, Schulz R, Lim J. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray versus loratadine in seasonal allergic rhinitis: efficacy and quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(5):533-538.
- (10) D'Ambrosio FP, Gangemi S, Merendino RA, Arena A, Ricciardi L, Bagnato GF. Comparative study between fluticasone propionate and cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26(6):277-282.
- (11) Munch EP, Soborg M, Norreslet TT, Mygind N. A comparative study of dexchlorpheniramine maleate sustained release tablets and budesonide nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1983;38(7):517-524.
- (12) Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, Hampel FC, Jr, Howland WC, 3rd, Rogenes PR, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998;47(2):118-125.
- (13) Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):261-266.

- (14) Rinne J, Simola M, Malmberg H, Haahtela T. Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effect on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):426-432.
- (15) Gehanno P, Desfougeres JL. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52(4):445-450.
- (16) Jordana G, Dolovich J, Briscoe MP, Day JH, Drouin MA, Gold M, et al. Intranasal fluticasone propionate versus loratadine in the treatment of adolescent patients with seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1996;97(2):588-595.
- (17) Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 2001;161(21):2581-2587.
- (18) Schoenwetter W, Lim J. Comparison of intranasal triamcinolone acetonide with oral loratadine for the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17(3):479-492.
- (19) Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105(2):E22.
- (20) Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr, Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(6):407-413.
- (21) Crampton HJ. Comparison of ketotifen fumarate ophthalmic solution alone, desloratadine alone, and their combination for inhibition of the signs and symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model: A double-masked, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25(7):1975-1987.
- (22) Spangler DL, Abelson MB, Ober A, Gomes PJ. Randomized, double-masked comparison of olopatadine ophthalmic solution, mometasone furoate monohydrate nasal spray, and fexofenadine hydrochloride tablets using the conjunctival and nasal allergen challenge models. *Clin Ther* 2003;25(8):2245-2267.
- (23) Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(5):917-922.
- (24) Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF, Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-

blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(6):592-600.

(25) Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002;32(7):1020-1028.

(26) van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(2):214-222.

(27) van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff AJ, Meltzer EO, Ratner PH, Menten J, et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* 2003;58(12):1268-1276.

(28) Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings* 2007;28(3):296-304.

(29) Chen ST, Lu KH, Sun HL, Chang WT, Lue KH, Chou MC. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(1):49-54.

(30) Lu S, Malice MP, Dass SB, Reiss TF. Clinical studies of combination montelukast and loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Journal of Asthma* 2009;46(9):878-883.

(31) Ostergaard MS, Ostrem A, Soderstrom M. Hay fever and a single intramuscular injection of corticosteroid: a systematic review. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2005;14(3):124-130.

(32) Laursen LC, Faurschou P, Munch EP. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. topical beclomethasone dipropionate and placebo in hay fever. *Allergy* 1988;43(6):420-424.

(33) Pichler WJ, Klint T, Blaser M, Graf W, Sauter K, Weiss S, et al. Clinical comparison of systemic methylprednisolone acetate versus topical budesonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1988;43(2):87-92.

(34) Aasbjerg K, Torp-Pedersen C, Vaag A, Backer V. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. *Respir Med* 2013;107(12):1852-1858.

(35) Laursen LC, Faurschou P, Pals H, Svendsen UG, Weeke B. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients. *Allergy* 1987;42(3):168-172.

(36) Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systemat-

ic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013 May;131(5):1361-1366.

(37) Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P, Hebert J, Noonan M, et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: A large randomized controlled trial. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2014;112(2):146-153.e2.

(38) Durham SR, Emminger W, Kapp A, De Monchy JGR, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):717-725.e5.

(39) Murphy K, Gawchik S, Bernstein D, Andersen J, Pedersen MR. A phase 3 trial assessing the efficacy and safety of grass allergy immunotherapy tablet in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis with or without conjunctivitis, with or without asthma. *J Negat Results Biomed.* 2013 Jun 1;12:10.

(40) Reich K, Gessner C, Kroker A, Schwab JA, Pohl W, Villesen H, et al. Immunologic Effects and Tolerability Profile of In-Season Initiation of a Standardized-Quality Grass Allergy Immunotherapy Tablet: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Adults with Grass Pollen-Induced Rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33(7):828-840.

(41) Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):167-173.e7.

(42) Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61(2):185-190.

(43) Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302(6771):265-269.

(44) 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, 71.e1-4.

(45) Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):319-325.

(46) Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):72-80, 80.e1-2.

- (47) Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):87-93.
- (48) Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):802-809.
- (49) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(7):468-475.
- (50) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12):002893.
- (51) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):001936.
- (52) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186. doi(8):CD001186.
- (53) Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: An open randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy* 2010;40(6):922-932.
- (54) Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2003;33(8):1076-1082.
- (55) Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Lowenstein H, Bircher A, Bischof M, et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52(3):274-283.
- (56) Kim JM., Lin SY., Suarez-Cuervo C., Chelladurai Y., Ramanathan M., Segal JB., et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131(6):1155-67.
- (57) Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host 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):251-256.
- (58) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host 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):855-859.

- (59) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host 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):943-948.
- (60) La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):425-432.
- (61) Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):206-211.
- (62) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Co-seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):851-857.
- (63) Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(7):001563.
- (64) Antonicelli L, Bilo MB, Pucci S, Schou C, Bonifazi F. Efficacy of an air-cleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. *Allergy* 1991;46(8):594-600.
- (65) Brehler R., Kniest F. Encasing study in mite-allergic patients - One-year, double-blind, placebo and environment-controlled investigation. *Allergy Clin Immunol Int* 2006;18(1):15-19.
- (66) Geller-Bernstein C, Pibourdin JM, Dornelas A, Fondarai J. Efficacy of the acaricide: acaridust for the prevention of asthma and rhinitis due to dust mite allergy, in children. *Allerg Immunol (Paris)* 1995;27(5):147-154.
- (67) Ghazala L., Schmid F., Helbling A., Pichler W.J., Pichler C.E. Efficacy of house dust mite- and allergen-impermeable encasings in patients with house dust mite allergy. *Allergologie* 2004;27(1):26-34.
- (68) Incorvaia C., Yacoub M.R., Rapetti A., Zapelli I., Qualizza R., Brame B., et al. Do environmental measures improve quality of life in mite-induced allergic rhinitis? *Ital J Allergy Clin Immunol* 2008;18(1):18-21.
- (69) Kniest FM, Young E, Van Praag MC, Vos H, Kort HS, Koers WJ, et al. Clinical evaluation of a double-blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1991;21(1):39-47.
- (70) Moon JS, Choi SO. Environmental controls in reducing house dust mites and nasal symptoms in patients with allergic rhinitis. *Yonsei Med J* 1999;40(3):238-243.
- (71) Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in

the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(6):1050-1057.

(72) Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Buijnzeel-Koomen CA, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349(3):237-246.

(73) Stillerman A, Nachtsheim C, Li W, Albrecht M, Waldman J. Efficacy of a novel air filtration pillow for avoidance of perennial allergens in symptomatic adults. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2010;104(5):440-449.

(74) Malling HJ, Hansen KS, Garvey LH. Anaphylaxis. *Ugeskr Laeger* 2014;176(22):V12130730.

11 Bilag

Bilag 1:	Implementering
Bilag 2:	Monitorering
Bilag 3:	Opdatering og videre forskning
Bilag 4:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 5:	Fokuserede spørgsmål på PICO-form
Bilag 6:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 7:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 8:	Evidensvurderinger
Bilag 9:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Bilag 10:	Forkortelser og begreber
Bilag 11:	Narrative analyser
Bilag 12:	Gennemgang af studier PICO 9
Bilag 13:	Praktiske råd - PICO 9

Bilag 1: Implementering

Sundhedsstyrelsen opfordrer til, at alle relevante aktører påtager sig et medansvar i forhold til at sikre implementeringen af den nationale kliniske retningslinje for behandling af høfeber. Dette afsnit beskriver, hvilke aktører der kan spille en særlig rolle i den forbindelse. Afsnittet indeholder desuden arbejdsgruppens forslag til de konkrete aktiviteter, som de pågældende aktører kan iværksætte for at understøtte implementeringen. Der kan være visse barrierer for implementeringen, så som lokale behandlingstraditioner, men arbejdsgruppen håber, at retningslinjen vil blive brugt i videst mulige omfang.

Den nationale kliniske retningslinje udgives i sit fulde format og som en Quick-guide på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. Herudover er en applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer, under udvikling.

Implementering af national klinisk retningslinje for behandling af høfeber er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#). Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

Sundhedsstyrelsen ser meget gerne, at den nationale kliniske retningslinje omtales i lægehåndbogen på www.sundhed.dk og i diverse tidsskrifter.

De faglige selskaber, herunder Dansk Selskab for Allergologi, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Otolaryngologi, Hoved- og Halskirurgi, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Oftalmologisk Selskab og Dansk Lungemedicinsk selskab, er vigtige aktører i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår, at den nationale kliniske retningslinje for behandling af høfeber omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til Quick guiden og den fulde version af retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Sundhedsstyrelsen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at Astma-Allergi Danmark kan spille en rolle heri.

Bilag 2: Monitorering

Monitorering med feedback baseret på data (herunder indikatormålinger) har på det generelle plan vist sig at have gunstig effekt på graden af implementering.

Der findes ikke kliniske databaser for høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis) i Danmark med indikatorer, der kan anvendes til at belyse effekten af denne nationale kliniske retningslinje. Langt de fleste patienter med høfeber ses udelukkende i almen praksis, og da der ikke er diagnoseregistrering i almen praksis, er det umiddelbart vanskeligt at adskille høfeberpatientforløbene fra andre patientforløb og dermed også vanskeligt at monitorere på relevante patient-outcomes, som symptomer og behandlingsbivirkninger.

Arbejdsgruppen har derfor opstillet en række målbare indikatorer der går på at opgøre forbruget af de respektive behandlingsformer /lægemidler, der er behandlet i retningslinjen.

Indikatorer

Antal registrerede afhentede recepter på Grazax/Alutard.

Antal immunterapibehandlinger på sygehus- og i speciallægepraksis

Forbrug af depotsteroid blandt patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.

Forbrug af receptpligtige perorale antihistaminer til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Forbrug af receptpligtig nasalsteroid til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Forbrug af leukotrienreceptorantagonister til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Datakilder

Arbejdsgruppen kan anbefale brug af data fra Lægemiddeldatabasen, evt. suppleret med indikationen/diagnosen, såfremt den fremgår af data. Disse data kan suppleres med data fra Landspatientregisteret og Sygesikringsregisteret.

Bilag 3: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Arbejdsgruppen skal tage eksplicit stilling til, om der er særlige forhold på området, der gør, at retningslinjen bør opdateres med et andet interval.

Videre forskning

En række områder er relevante for videre forskning:

- Betydning af eksponering og reduktion heraf til patienter med allergisk rhinokonjunktivitis og allergi overfor indendørsallergener som husstøvmider og pelsdyr
- Langtidseffekt af sublingual immunterapi hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis
- Effekt af sublingual immunterapi med indendørsallergener (husstøvmideallergener og pelsdyrsallergener)
- Effekt af mere målrettet allergenspecifik immunterapi ved hjælp af komponentanalyse
- Forebyggelse af progression af allergisk rhinit og udvikling af astma hos børn mild / tidlig allergisk rhinit med allergenspecifik immunterapi tidligt i forløbet
- Resultat af GAP studiet mht forebyggelse af astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis og pollenallergi
- Bedre viden om effekt og bivirkninger af nasalsteroid og systemisk steroid (især til børn med allergisk rhinokonjunktivitis). Evt. blot med bedre registrering
- Primær forebyggelse af allergiske lidelser
- Genetik og epi-genetik og allergisk rhinitis
- Miljøet og allergisk rhinit (kemikalier, rengøring, dyrehold, tobak, udstødning, kostfaktorer etc)
- Sammenhængen mellem rhinitis og astma, både allergisk og non-allergisk
- Biomarkører der kan bidrage til vurdering af risiko for forværring, comorbiditet, behandlingsrespons etc.
- Effekt af immunterapi med modificerede major allergener (mindsket anafylaksirisiko)

- Udvikling af allergen ekstrakter, der giver mulighed for alternative administrationsformer (sublingual, epikutan) ved immunterapi
- Udvikling af lokal steroid med lav biotilgængelighed/systemisk effekt og evaluering af brug til børn og unge

Bilag 4: Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR-metodeguide <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/nkr-hoefer>

Bilag 5: Fokuserede spørgsmål

Oversigt over de spørgsmål, den kliniske retningslinje svarer på. Spørgsmål skal være formuleret ud fra PIRO/PICO-tilgangen og være specifikke og klart afgrænsede.

Fokuseret spørgsmål 1

Bør patienter med persisterende allergisk rhinitis tilbydes behandling med nasalsteroid frem for peroral antihistamin?

<i>Population</i>	Patienter med persisterende allergisk rhinitis defineret som symptomer mindst 4 dage om ugen i mindst 4 uger
<i>Intervention</i>	Næsespray med glukokortikoider
<i>Sammenligning</i>	Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin
<i>Outcome</i>	Næseflåd/kløe og/eller nysen (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)
	Tilstoppet næse (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)
	Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
	Fraværdsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor det første år efter opstart)
	Øjensymptomer (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
	Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
	Næseblødning (skadevirkning) (vigtig) (indenfor det første år efter opstart)
	Knoglebrud (skadevirkning) (Vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
	Diabetes (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
	Væksthæmning (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Fokuseret spørgsmål 2

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis med øjensymptomer tilbydes behandling med øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin?

<i>Population</i>	Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis med øjensymptomer
<i>Intervention</i>	Øjendråber med H1-antihistamin
<i>Sammenligning</i>	Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin
<i>Outcome</i>	Øjensymptomer (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart) Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart) Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor det første år efter opstart) Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Fokuseret spørgsmål 3

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med peroral antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister?

<i>Population</i>	Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis
<i>Intervention</i>	Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin
<i>Sammenligning</i>	Peroral behandling med leukotrienreceptorantagonister Interventionen og sammenligningen var oprindeligt stillet op omvendt, men for at formulere en klarere anbefaling, blev disse byttet rundt under udfærdigelsen af retningslinjen.
<i>Outcome</i>	Øjensymptomer (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)

Tilstoppet næse (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)

Næseflåd, kløe og/eller nysen (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)

Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor det første år efter opstart)

Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Abdominalsmerter (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Fokuseret spørgsmål 4

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med glukokortikoid intramuskulært frem for kombinationsbehandling med nasalsteroid og peroral antihistamin?

Population

Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen

Intervention

Glukokortikoider intramuskulært

Sammenligning

Peroral behandling med både non-sederende H1-antihistamin og næsespray med glukokortikoider

Outcome

Knoglebrud (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Diabetes (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Væksthæmning (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Øjensymptomer (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Tilstoppet næse (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Lokal atrofi (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Fokuseret spørgsmål 5

Bør patienter med svær allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med glukokortikoid peroralt eller intramuskulært, hvis der er behov for systemisk glukokortikoid?

Population

Patienter der 1) har allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen og 2) ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid

Intervention

Glukokortikoider peroralt

Sammenligning

Glukokortikoider intramuskulært

Outcome

Knoglebrud (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Diabetes (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Væksthæmning (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Øjensymptomer (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Tilstoppet næse (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig)

(indenfor 30 dage efter opstart)

Lokal atrofi (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Fokuseret spørgsmål 6

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

<i>Population</i>	Patienter der 1) har allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græspollen og 2) ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid
<i>Intervention</i>	Allergen-specifik immunterapi med pollenekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider
<i>Sammenligning</i>	Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider
<i>Outcome</i>	Symptomscore (kritisk) (indenfor 5 år) Medicinscore (kritisk) (indenfor 5 år) Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk) (i forbindelse med behandling) Livskvalitet (vigtig) (indenfor 5 år) Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 5 år)

Fokuseret spørgsmål 7

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider tilbydes allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

<i>Population</i>	Patienter der 1) har allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider og 2) ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid
-------------------	---

<i>Intervention</i>	Allergen-specifik immunterapi med husstøvmideekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider
<i>Sammenligning</i>	Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider
<i>Outcome</i>	Symptomscore (kritisk) (indenfor 5 år) Medicinscore (kritisk) (indenfor 5 år) Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk) (i forbindelse med behandling) Livskvalitet (vigtig) (indenfor 5 år) Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 5 år)

Fokuseret spørgsmål 8

Bør børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen tilbydes allergen-specifik immunterapi for at forebygge astma?

<i>Population</i>	Patienter under 18 år uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen
<i>Intervention</i>	Allergen-specifik immunterapi med pollenekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider
<i>Sammenligning</i>	Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider
<i>Outcome</i>	Udvikling af astma (kritisk) (indenfor 5 år) Symptomscore (kritisk) (indenfor 5 år) Medicinscore (kritisk) (indenfor 5 år) Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk) (i forbindelse med behandling)

Livskvalitet (vigtig) (indenfor 5 år)

Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig)
(indenfor 5 år)

Fokuseret spørgsmål 9

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider anbefales at reducere udsættelse for husstøvmider i hjemmet?

Population

Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider

Intervention

Tiltag til reduktion af niveauet af husstøvmider i eget hjem, defineret ved en eller flere af nedenstående

- Hyppigere støvsugning
- Mekanisk ventilation
- Kemisk rengøring
- Luftfilter
- Hyppigere vask af sengetøj (dyner, hovedpuder og evt. rullemadras)
- Fjernelse af gulvtæpper
- Udskiftning af ældre madrasser
- Allergentæt madrasovertæk

Sammenligning

Ingen tiltag; vanlig rengøring.

Outcome

Symptomscore (kritisk) (indenfor 1 år efter tiltag)

Mængde husstøvmider i hjemmet (vigtig) (indenfor 1 år efter tiltag)

Livskvalitet (vigtig) (indenfor 1 år efter tiltag)

Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 1 år efter tiltag)

Bilag 6: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Der er således følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede skadevirkninger ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.
-

Svag/betinget anbefaling for ↑

Overvej at...

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet
- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede skadevirkninger
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- *De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den*
- *Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer*

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom ...

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- *Evidens af lav kvalitet*
- *Usikker effekt ved interventionen*
- *Usikre skadevirkninger ved interventionen*
- *De utilsigtede skadevirkninger ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt*
- *Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den*
- *Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.*

Stærk anbefaling imod ↓↓

Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- *Evidens af høj kvalitet*
- *Den tilsigtede effekt af interventionen er lav*
- *Visse eller betydelige utilsigtede skadevirkninger ved interventionen*

- *Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen*

Implikationer:

- *De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.*
- *Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen*

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For:

Det er god praksis at...

Imod:

Det er ikke god praksis at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de er stærke eller svage.

Bilag 7: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart

Til denne kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer, nærmere beskrevet i Metodehåndbogen. Søgningerne er foretaget af Jens Peter Andersen i samarbejde med fagkonsulent Morten Schjørring Opstrup. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser vil være tilgængelige via SST.dk

Inledende søgning efter kliniske retningslinjer er foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA database, The Cochrane Library, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Kunnskapssenteret (Norge), Medline, Embase og Cinahl.

Søgningerne er foretaget i perioden 4. juli 2014 - 22. januar 2015, fordelt på tre omgange. Den første del af søgninger er en international søgning på guidelines og medicinske teknologivurderinger (MTV). I de øvrige omgange er der søgt mere specifikt med udgangspunkt i de fokuserede spørgsmål (PICOs). I anden søgerunde er der fremfundet sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser), der i sidste søgerunde er suppleret med opfølgende primærlitteratur. Alle søgninger på primærlitteratur er søgt på randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, og hvor nødvendigt er der suppleret med observationelle studier.

Søgetermer

Engelsk: allergic rhinitis, allergic rhinoconjunctivitis, allergic conjunctivitis, pollinosis, hay fever, nasal allergy, nose obstruction, nasal congestion, nasal pruritus, rhinorrhea, antihistamine, nasal steroid, antileukotrienes, intramuscular steroid, immunotherapy, house dust, mites, indoor air pollution, cleaning

Dansk: allergisk rhinitis, allergisk rhinokonjunktivitis, allergisk konjunktivitis, allergisk helårssnue, høfeber, høsnu, pollenallergi

Norsk: allergisk rhinitt, allergisk konjunktivitt, allergisk sesongrhinitt, allergisk helårsrhinitt, pollenallergi, høysnue, helårssnue

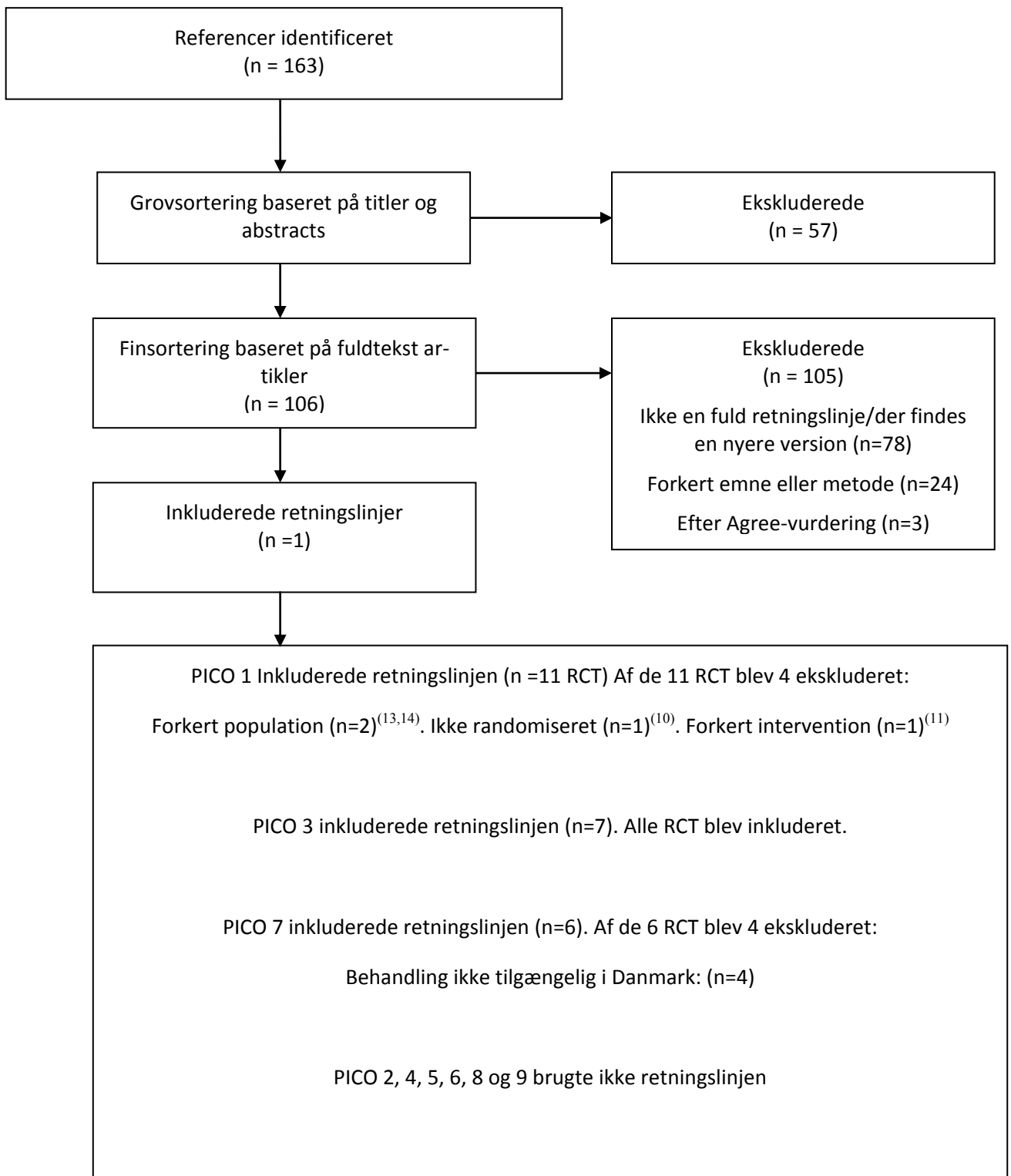
Svensk: allergisk rinit, allergisk rinokonjunktivit, allergisk konjunktivit, hösnuva, pollinos, pollenallergi, säsongbunden rinit, allergisk snuva, helårssnuva

Inklusionskriterier

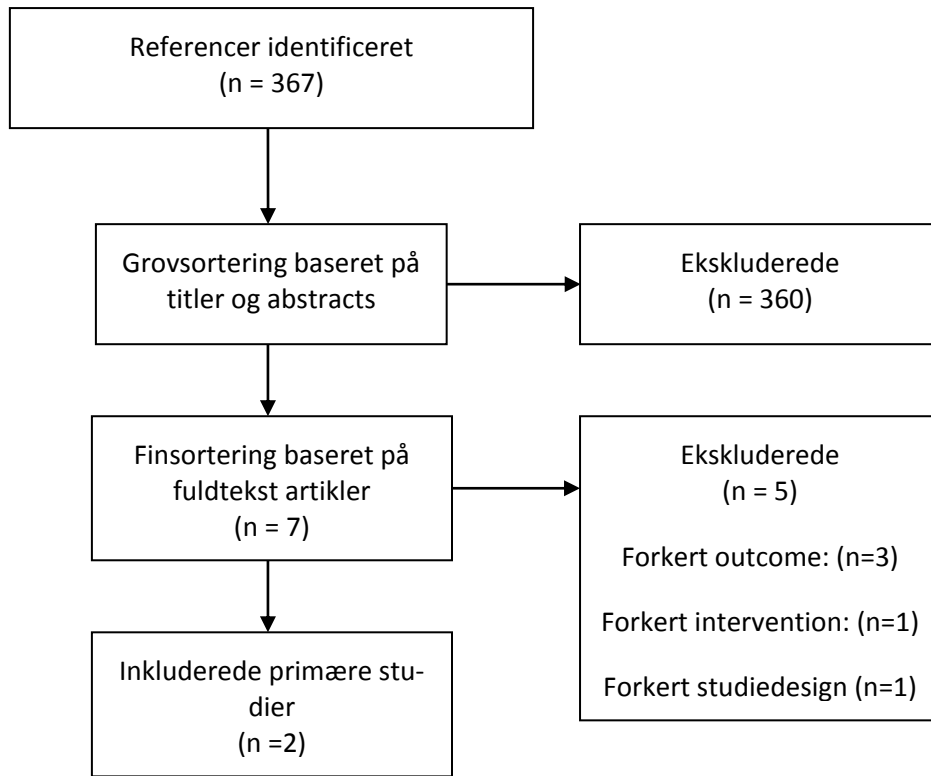
Publikationsår: De sidste 10 år (2003 – november 2014). For inkluderede reviews og guidelines, der indeholdt studier udført før 2003, blev disse studier inkluderet.

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk. For inkluderede reviews og guidelines, der indeholdt studier på andre sprog, blev disse studier inkluderet. Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, HTA, meta-analyser, systematiske reviews, RCT, observationelle studier

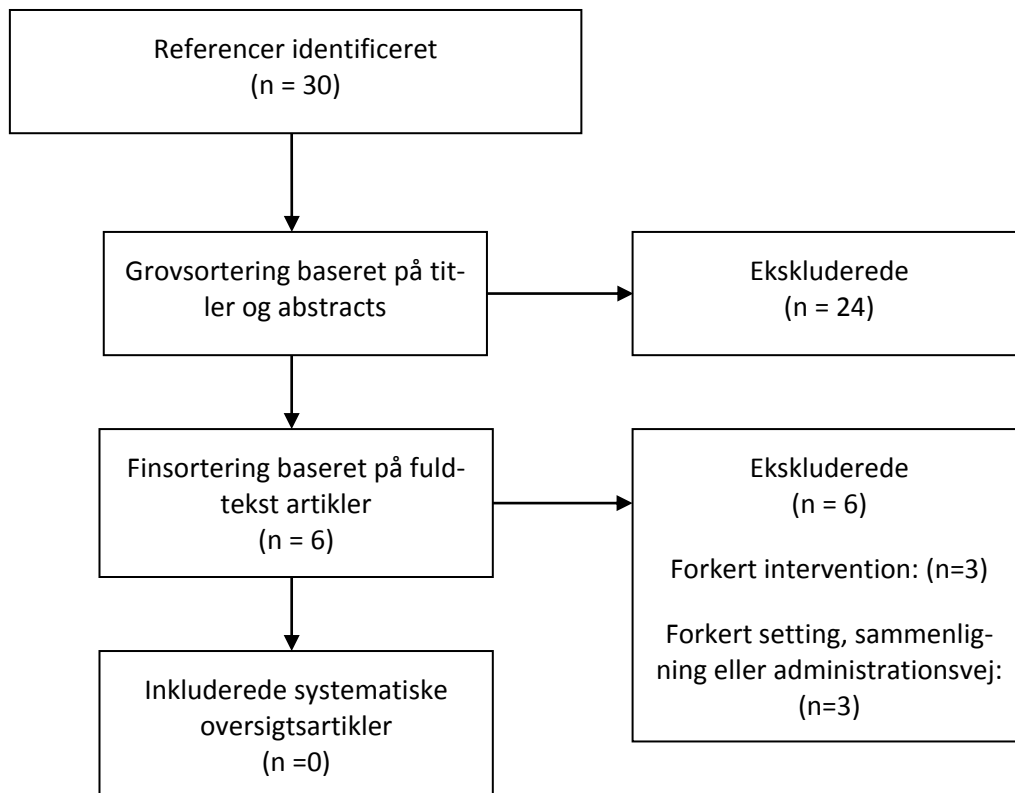
Flowchart. Søgning efter retningslinjer



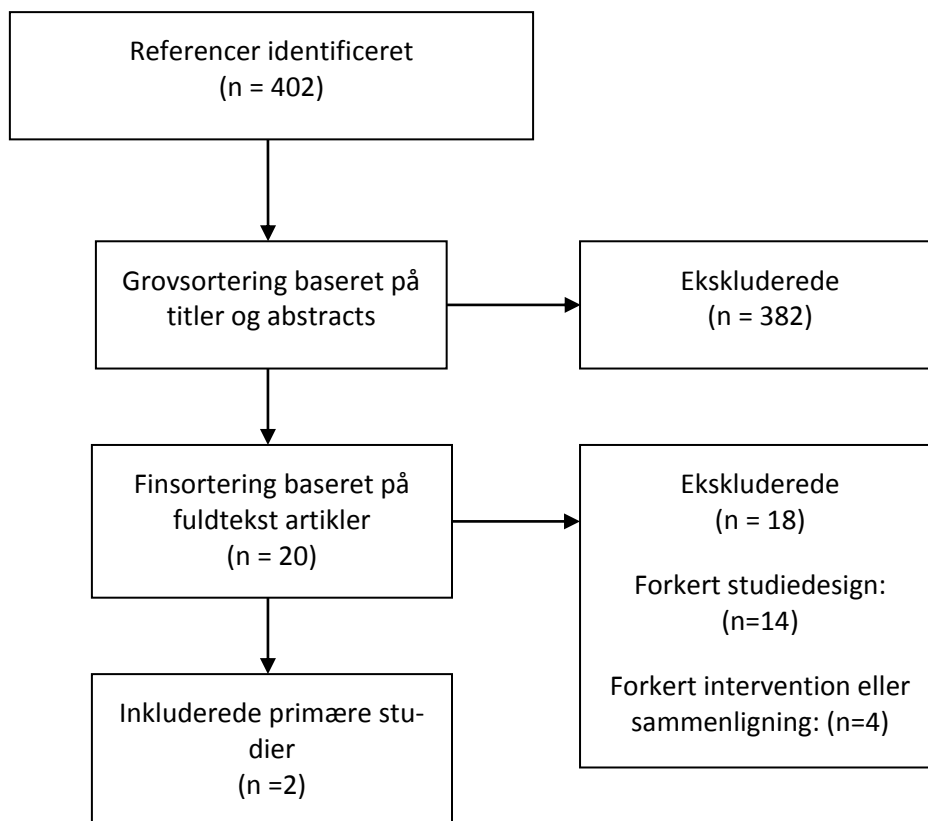
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 1 fra 2007-2014



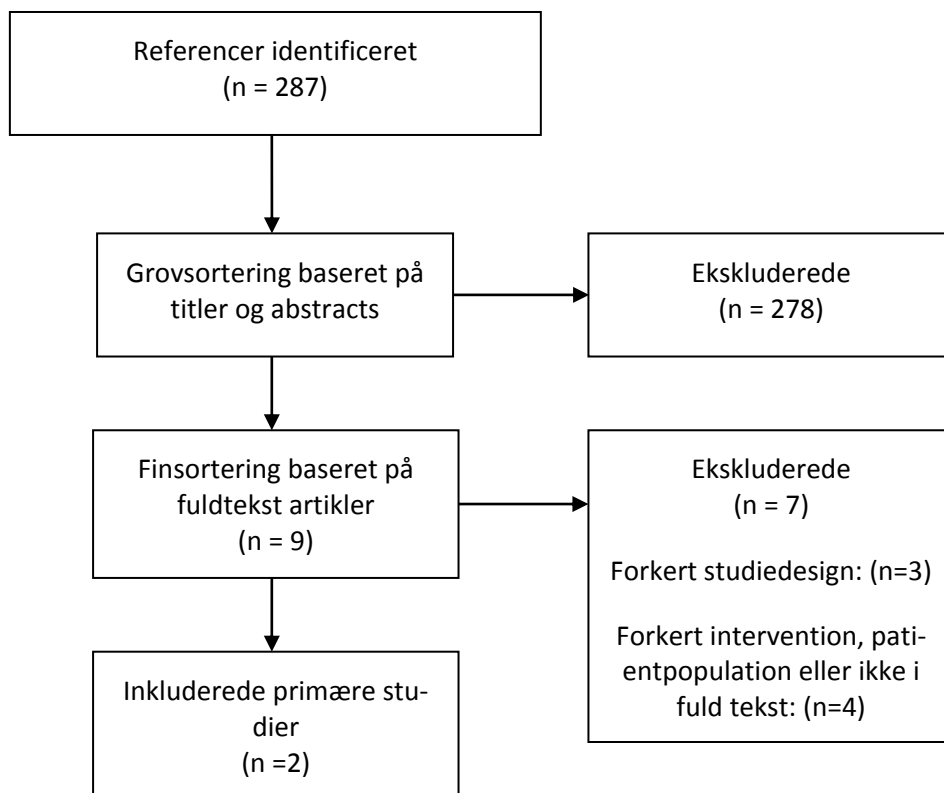
Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 2



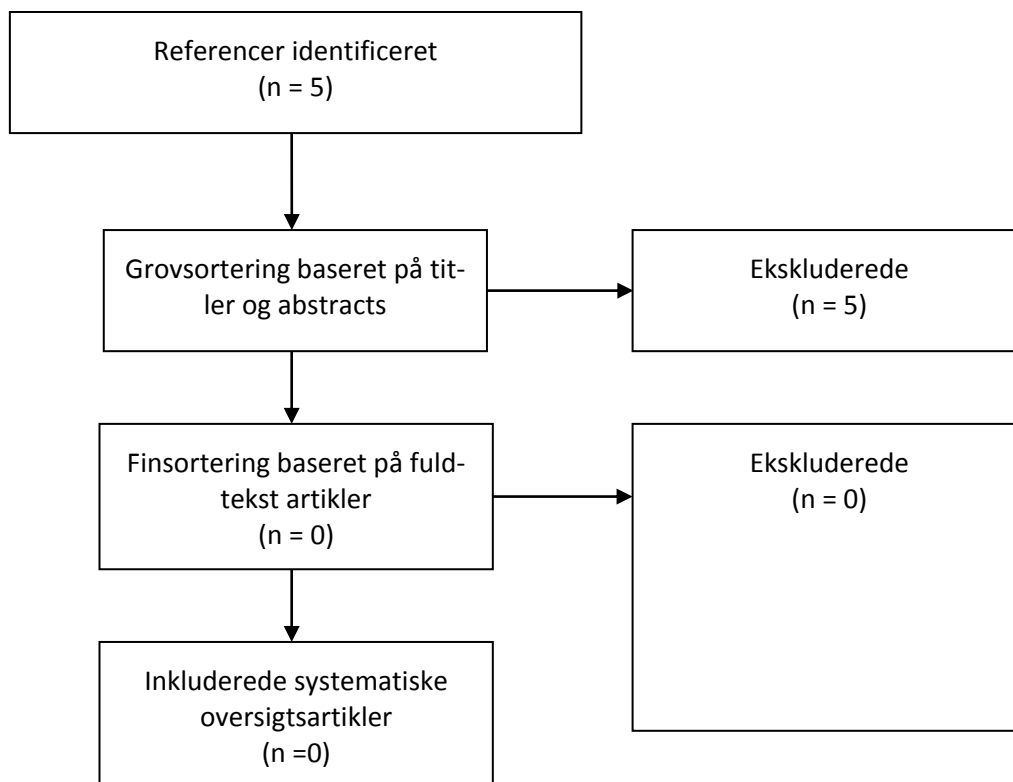
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 2



Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 3 fra 2007-2014

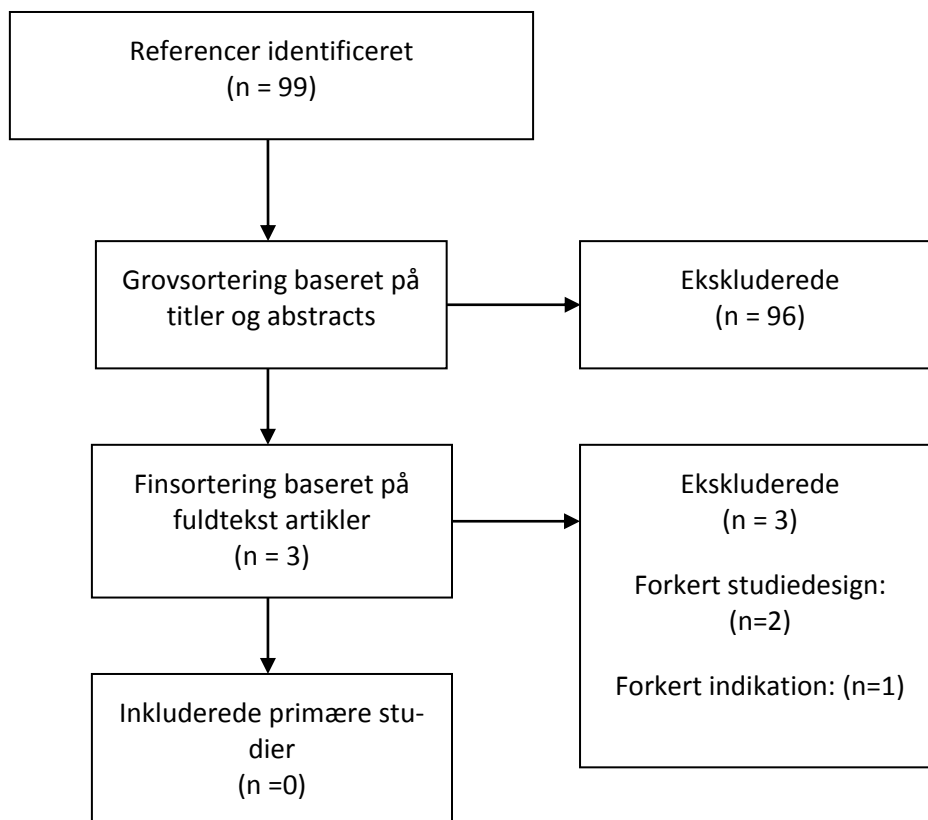


Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 4



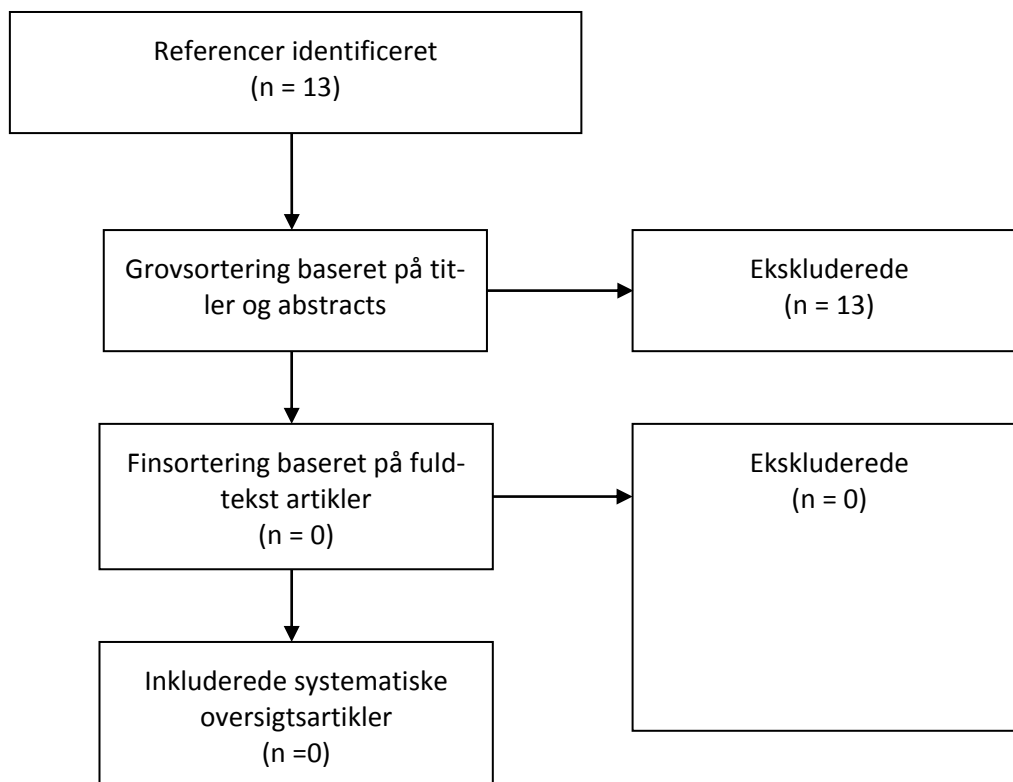
Anden litteratur: Inklusion af 1 systematisk review (2 RCT).

Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 4



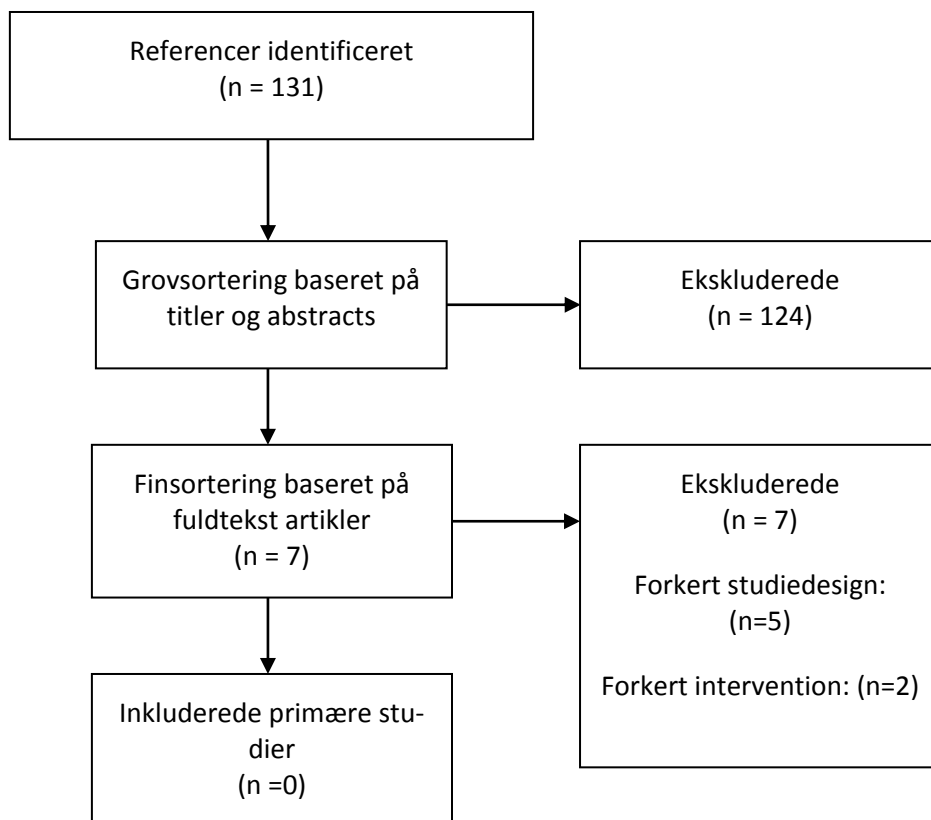
Anden litteratur: 1 observationelt studie.

Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 5

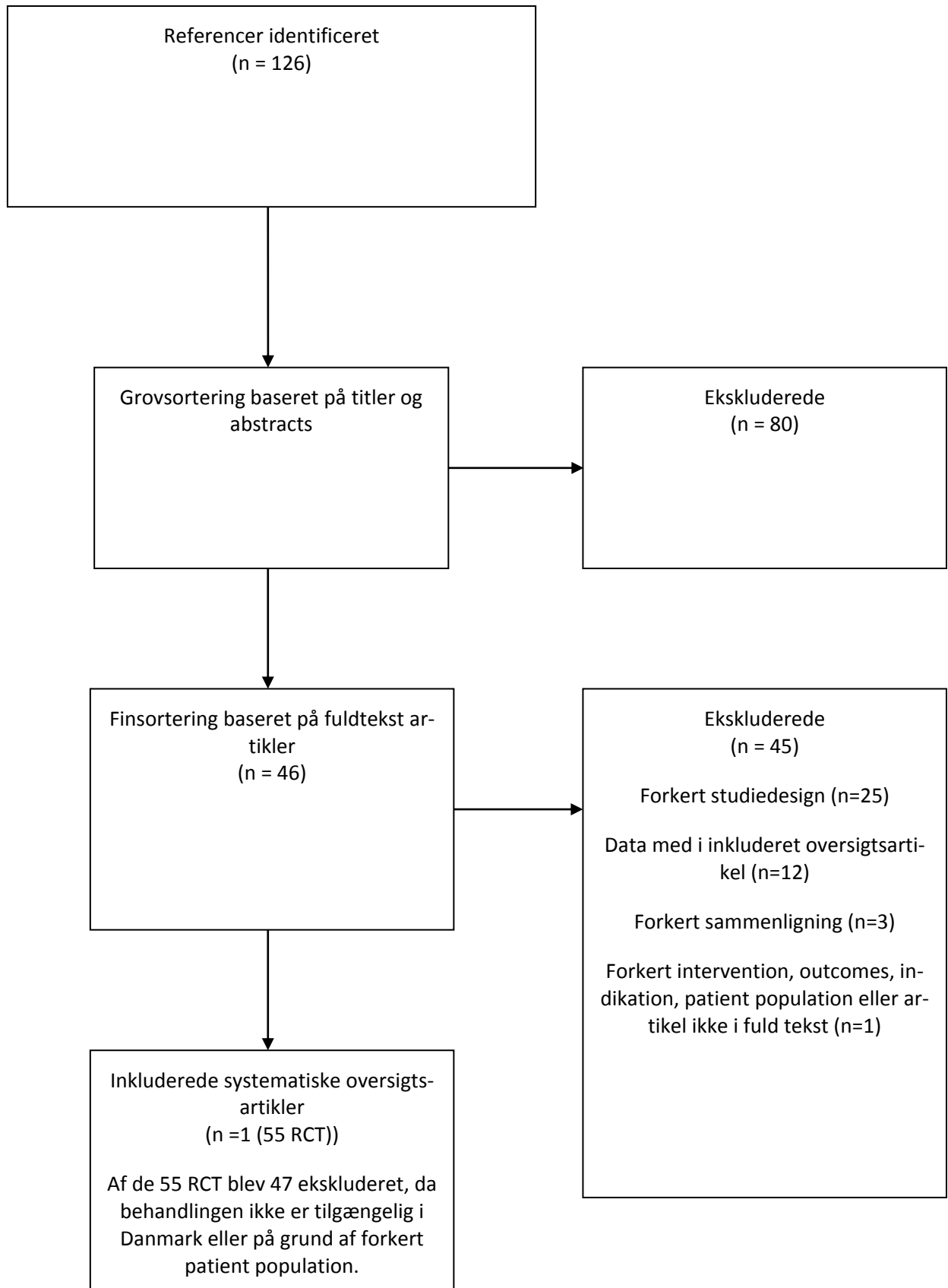


Anden litteratur: Inklusion af 1 systematisk review (1 RCT).

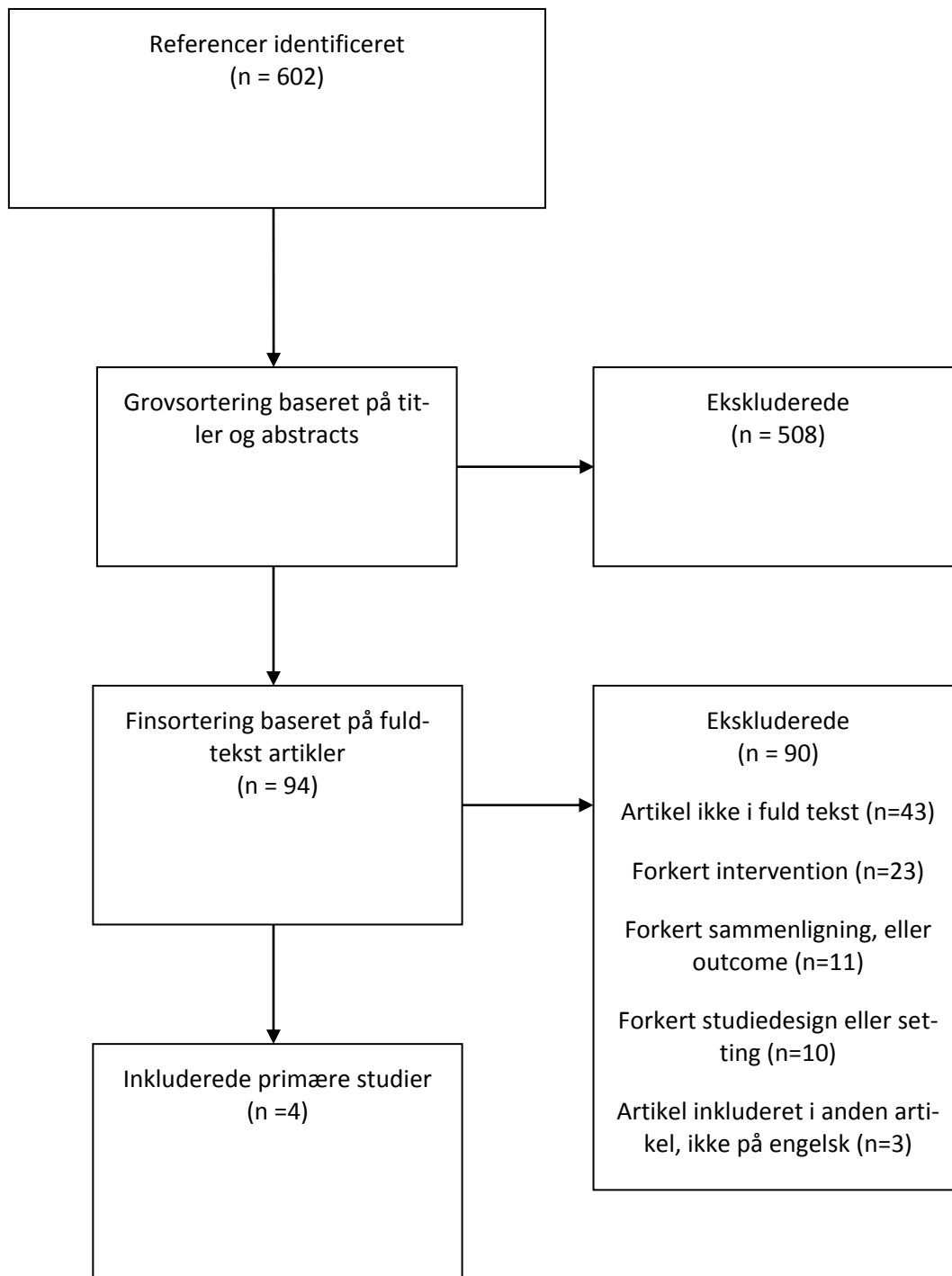
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 5



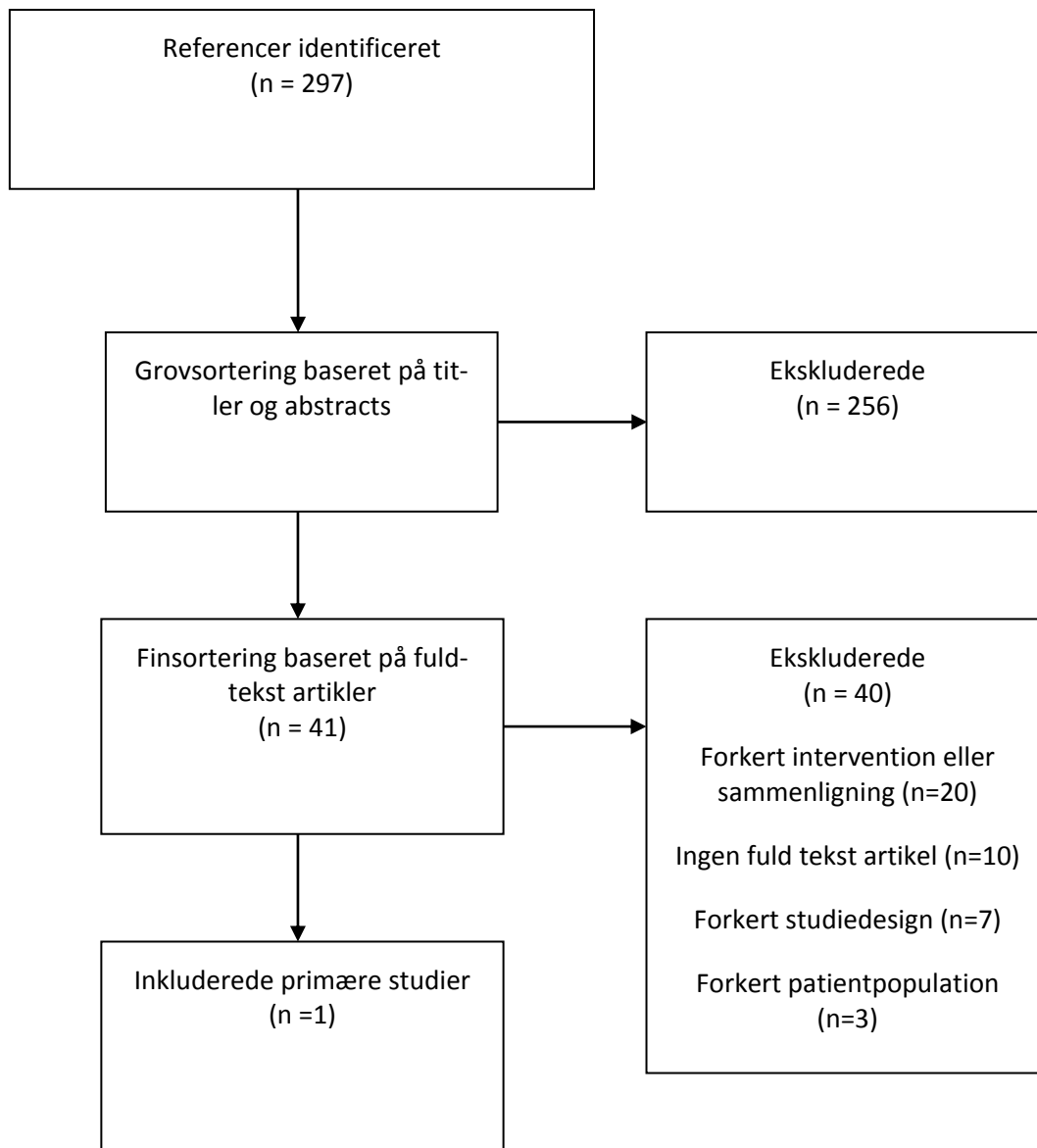
Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 6



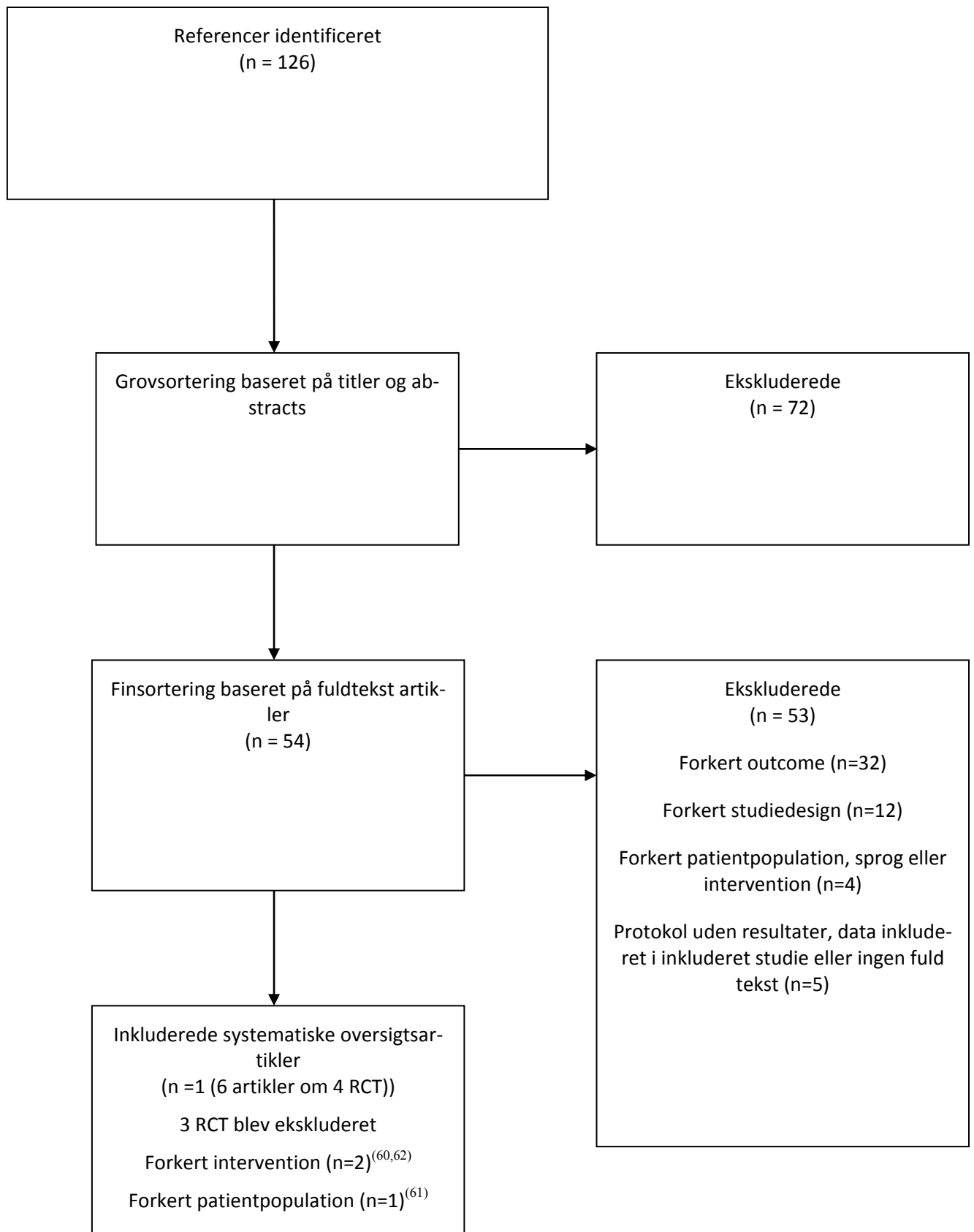
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 6 fra 2011-2014



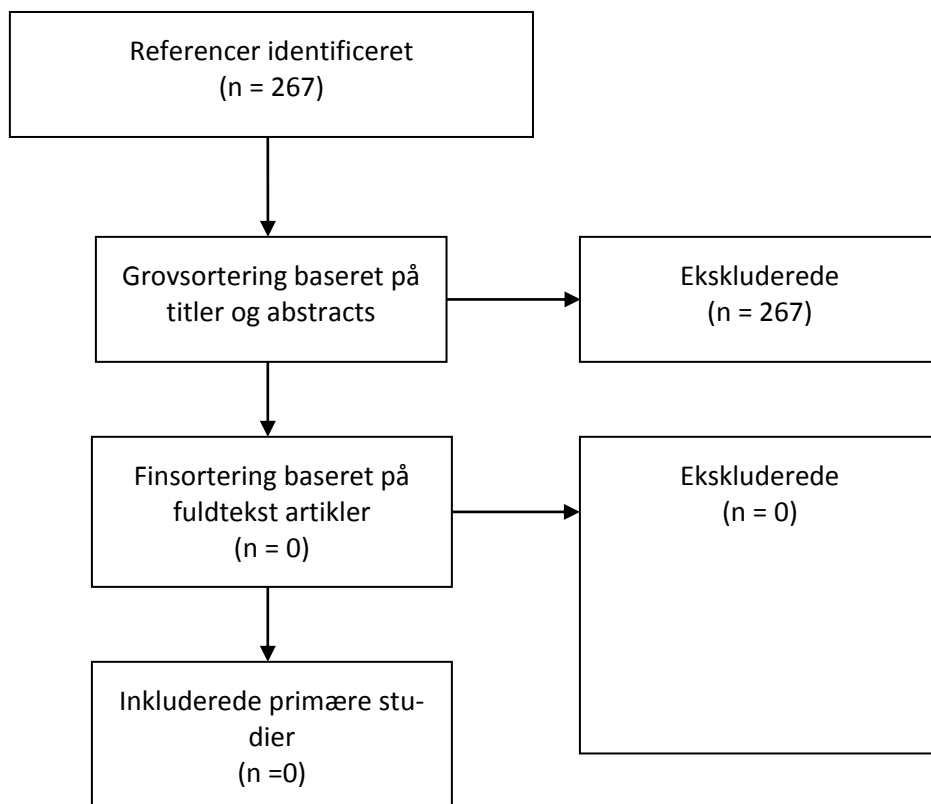
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 7 fra 2007-2014



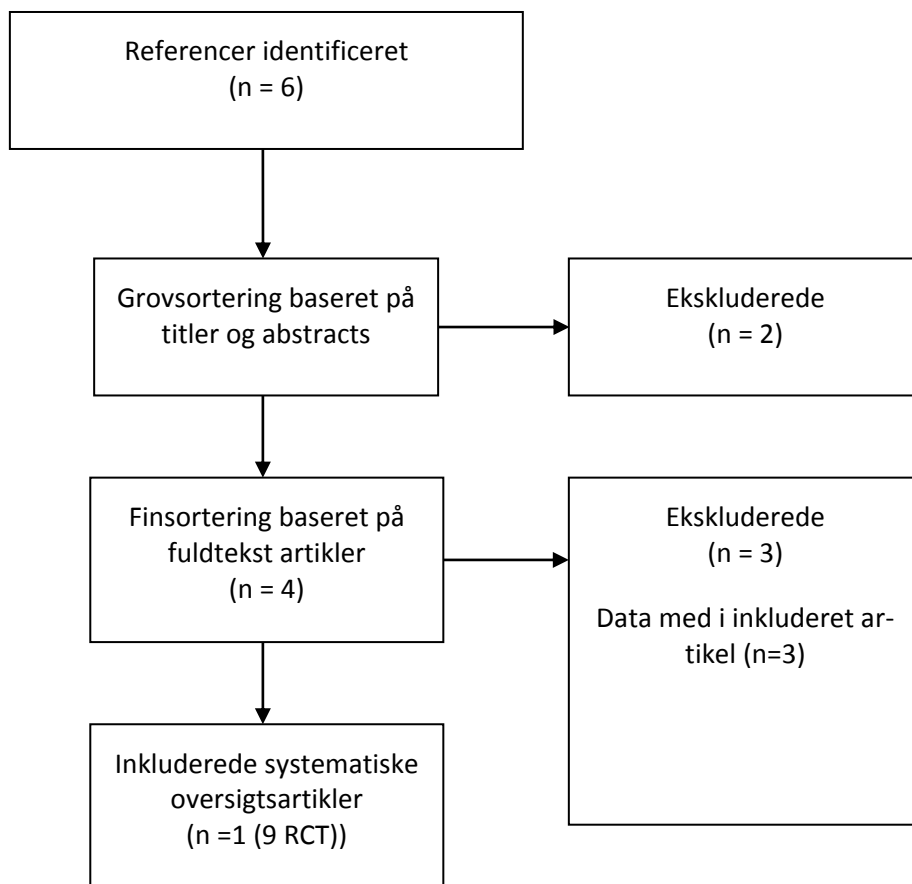
Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 8



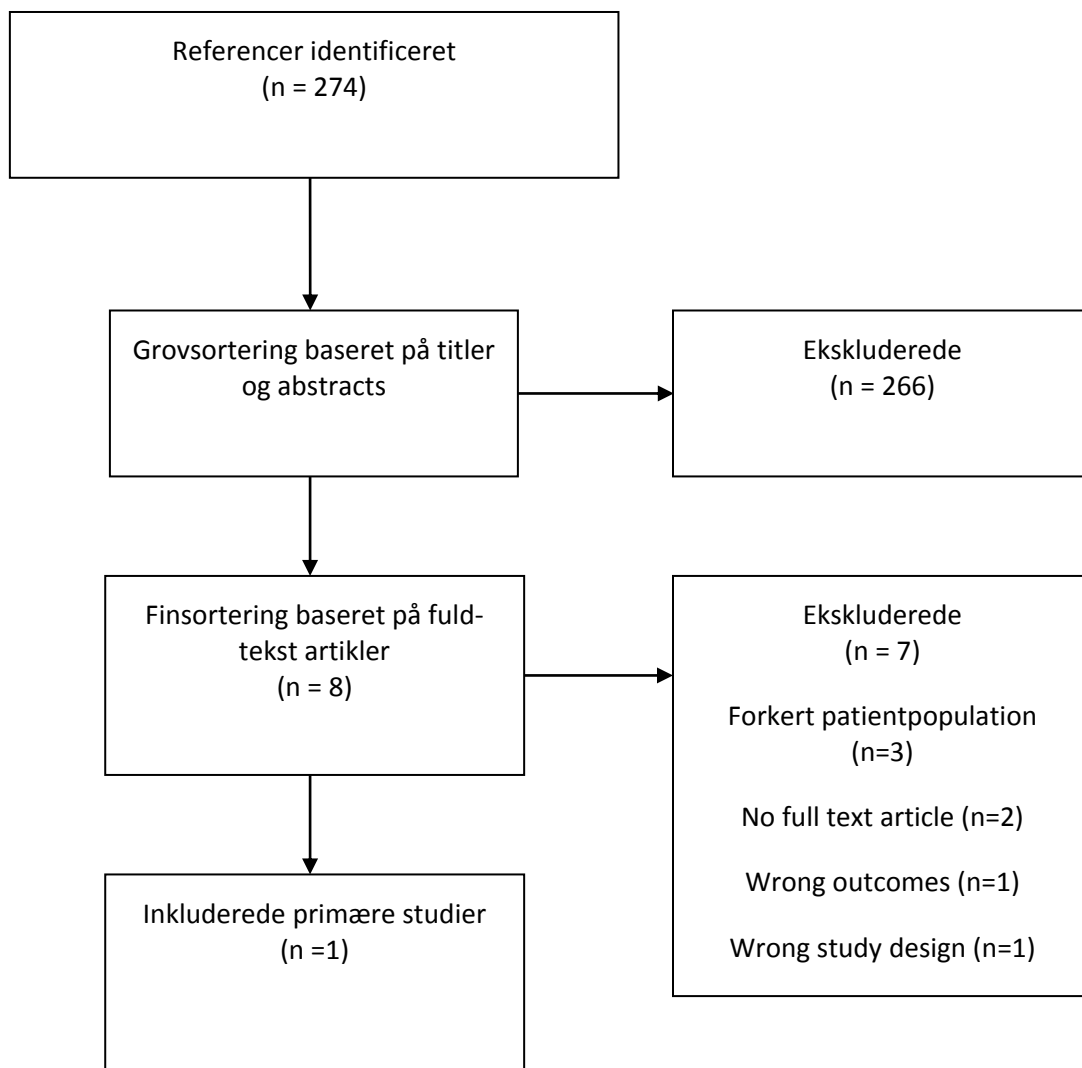
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 8 fra 2011-2014



Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 9



Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 9 fra 2009-2014



Bilag 8: Evidensvurderinger

Der linkes til:

- Udvidede evidensprofiler
- AGREE-vurderinger
- AMSTAR-vurderinger
- Hvis relevant: Samlet RevMan-fil med risk of bias-vurderinger, characteristics of studies og meta-analyser.

Arbejdsgruppens AGREE-vurderinger af guidelines kan tilgås her
<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/nkr-hoefeber>

Arbejdsgruppens AMSTAR-vurderinger kan tilgås her
<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/nkr-hoefeber>

Evidensprofiler kan tilgås her <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/nkr-hoefeber>

Bilag 9: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. NKR for høfeber består af følgende personer:

- Formand: Karsten Junker, konsulent, Sundhedsstyrelsen
- Nikolaj Askjær, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin. Praktiserende læge, Bagsværd
- Peter Darling, udpeget af Dansk Selskab for Otolaryngologi, Hoved og Halskirurgi (DSOHH), speciallæge, Odense Universitetshospital
- Susanne Halken, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab, professor, overlæge dr.med., Odense Universitets Hospital
- Kirsten Skamstrup Hansen, udpeget af Dansk Selskab for Allergologi, Overlæge, ph.d., Herlev Hospital
- Steffen Heegaard, udpeget af Dansk Oftalmologisk Selskab, Overlæge, dr. med., Glostrup Hospital
- Lone Winther, udpeget af Dansk Selskab for Allergologi, overlæge, dr. med., Gentofte Hospital
- Susanne Rygner, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, praktiserende læge Roskilde (deltog i 1. arbejdsgruppemøde)
- Birthe Hellqvist Dahl, udpeget af Dansk Sygeplejeselskab, Oversygeplejerske, Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital (deltog i 1. arbejdsgruppemøde)

Morten Schjørring Opstrup har som en del af sekretariatet, jf. nedenfor, været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til retningslinje til drøftelse i arbejdsgruppen.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#) [indsæt link].

Susanne Halken har på grund af sin funktion som 'investigator' eller rådgiver i forbindelse med immunterapi-studier ikke medvirket i formulering af anbefalinger for PICO-spørgsmål 6 og 8.

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedr. NKR for høfeber består af følgende personer:

- Anne Holm Hansen, udpeget af Astma og Allergi Danmark.
- Ole Hillberg, udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab, overlæge, lektor, dr. med., Lungemedicinsk Afdeling A, Aarhus Universitetshospital (trådt i stedet for Uffe Bødtger, der oprindeligt var udpeget af selskabet)
- Sandra Manata, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, fuldmægtig, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Nikolaj Mors, udpeget af Region Hovedstaden, Center for Sundhed, Enhed for Hospitalsplanlægning, Region Hovedstaden
- Bo Kristensen, udpeget af Danske Regioner. Arbejdssted: Danske Regioner (har ikke deltaget i referencegruppemøderne)

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Jens Peter Andersen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Julie Bolvig Hansen, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Karsten Junker, formand, Sundhedsstyrelsen
- Lone Bilde, projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Morten Schjørring Opstrup, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for høfeber har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Allergologi
- Dansk Selskab for Otolaryngologi
- Dansk Lungemedicinsk Selskab

- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Dansk Sygepleje Selskab
- Dansk Selskab for Fysioterapi
- Danske Patienter
- Astma-Allergi Danmark
- Videnscenter for Allergi
- Danske Regioner
- Kommunernes Landsforening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- LVS - Lægevidenskabelige Selskaber

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Hans Jørgen Malling, Overlæge, dr. med., Gentofte Hospital
- Johan Hellgren, MD, ph.d, Associate Professor/Senior ENT, Consultant Head of Department Department of ENT, Institute for Clinical Sciences Sahlgrenska Academy, Sahlgrenska Universitet, Sverige
- Mats Holmström, Professor, MD, ÖNH-kliniken/Dept of Otorhinolaryngology Karolinska University Hospital, Sverige

Bilag 10: Forkortelser og begreber

Følgende forkortelser og begreber er anvendt i rapporten:

Allergisk rhinokonjunktivitis = Høfeber

En samlebetegnelse, der dækker over både allergisk rhinitis og allergisk konjunktivitis. Nogle patienter vil have symptomer fra både øjne og næse, mens andre kun vil have symptomer fra enten øjne eller næse.

Allergisk rhinitis = Høfeber kun med næsesymptomer

Allergisk konjunktivitis = Høfeber kun med øjensymptomer

Glukokortikoid = steroid = kortikosteroid, bruges synonymt

RQLQ = Rhinitis Quality of Life Questionnaire

RCT = Randomiseret kontrolleret studie

Systemisk glukokortikoid = glukokortikoid givet peroralt eller intramuskulært

Definition af anafylaksi⁽⁷⁴⁾:

’Anafylaksi er en hurtigt indsættende, generaliseret, potentielt livstruende og oftest uventet overfølsomhedsreaktion, der oftest omfatter flere organsystemer. Symptomerne varierer i sværhedsgrad. Ofte opfattes anafylaksi synonymt med shock, men behandlet adækvat i tide, behøver anafylaksi ikke nødvendigvis at progrediere til shock. Reaktionen skyldes aktivering og frigørelse af højpotente, vasoaktive mediatorer fra mastceller og basofile granulocytter. Symptomerne kan i forskellig grad medinddrage alle organsystemer og omfatter oftest kutane, respiratoriske, kardiovaskulære, gastrointestinale og cerebrale symptomer.’

Bilag 11: Narrative analyser

Narrativ analyse PICO 1

Bør patienter med persisterende allergisk rhinitis tilbydes behandling med nasalsteroid frem for peroral antihistamin?						
Outcome	Studie	Skala og varighed	Intervention/Kontrol	Resultater	GRADE kvalitet (Design, RoB, Upræcist effektestimater, manglende overførbare, inkonsistente resultater, Andre overvejelser)	KVALITET
Outcome 1: Tilstoppet næse	Jordana ⁽¹⁶⁾	Symptomskala 0-3 hver dag i 28 dage (gennemsnit)	4 ugers fluticasonpropionat 200 mikrog/d / loratadin 10 mg/d (n=121 fluticason og 119 for loratadin)	Gennemsnitlig tilstopning var signifikant lavere i fluticasongruppen (1,1 vs 1,6 ved opvågning (p<0,0001) og 0,9 vs 1,2 resten af dagen (p<0,0001))	2 RCTs, høj risiko for bias (-1) på grund af skjult allokering og sekvens generering i et studie og manglende blinding i det andet studie, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbare, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Takahashi ⁽⁶⁾	Symptomskala 0-3 hver dag i 6 uger (Areal under kurven)	6 ugers fluticason 200 mikrog/d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og 26 i fexofenadingrouppen)	Tilstoppet næse var signifikant lavere i fluticasongruppen (p=0,0175)		
Outcome 2: Næseflåd, kløe og/eller nysen	Jordana ⁽¹⁶⁾	Symptomskala 0-3 hver dag i 28 dage (gennemsnit)	4 ugers fluticasonpropionat 200 mikrog/d / loratadin 10 mg/d (n=121 fluticason og 119 for loratadin)	Genemsnitlig score for hhv. næseflåd, kløe og nysen var signifikant lavere i fluticasongruppen (0,8 vs 1,0 for nysen, p=0,0006, 0,7 vs 0,9 for kløe p=0,011, 0,7 vs 1.1 p<0,0001)	2 RCTs, høj risiko for bias (-1) på grund af skjult allokering og sekvens generering i et studie og manglende blinding i det andet studie, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbare, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Takahashi ⁽⁶⁾	Symptomskala 0-3 hver dag i 6 uger (Areal under kurven)	6 ugers fluticason 200 mikrog/d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og 26 i fexofenadingrouppen)	Areal under kurven for nysen, kløe og næseflåd var signifikant lavere for fluticasongruppen (p= 0,0128 for nysen, p=0,0166 for kløe og p=0,0008 for næseflåd)		
Outcome 3: Symptomer total	Kaszuba ⁽¹⁷⁾	Symptomskala for øjne og næse (0-24) hver dag i 4 uger	4 ugers fluticasonpropionat 100 mikrog/d pr. næsebor / loratadintablet 10 mg/d efter behov (n=44 i hver gruppe)	Begge grupper tog medicin i samme antal dage (17 for fluticason og 18 for loratadin). Medianscore gennem de fire uger var 7,0 for loratadingrouppen og 4,0 for fluticasongruppen, statistisk signifi-	3 RCTs, høj risiko for bias (-1) på grund af manglende blinding i to studier og skjult allokering og sekvens generering i det tredje studie, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbare, ingen upræcise	Moderat

				kant.	effektestimater, ingen andre overvejelser.	
	Takahashi ⁽⁶⁾	Næsesymptomer skala 0-3 hver dag i 6 uger (Areal under kurven)	6 ugers fluticason 200 mikrog /d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og 26 i fexofenadigruppen)	Areal under kurven var signifikant lavere i fluticasongruppen, p=0,0015		
	Gehanno ⁽¹⁵⁾	Klinikervurderet gennemsnitlig symptom-score total (0-15) og patientvurderet næsesymptom-score var evalueret ved 2 og 4 uger	4 ugers fluticasonpropionat 200 mikrog/d / loratadin 100 mg /d (n=57 i hver gruppe)	Klinikervurderet gennemsnitlig næsesymptom-score total var forbedret signifikant mere i fluticasongruppen sammenlignet med loratadigruppen (p=0,014). Patientvurderet symptom-score var forbedret signifikant mere i fluticasongruppen sammenlignet med loratadigruppen p=0,0193)		
Outcome 4: Øjen-symptomer	Jordana ⁽¹⁶⁾	Symptomskala 0-3 hver dag i 28 dage (gennemsnit)	4 ugers fluticasonpropionat 200 mikrog / d / loratadin 10 mg /d (n=121 fluticason og 119 for loratadin)	Gennemsnitlig symptom-score var ikke signifikant forskellig i de to gruppr. (0,9 vs. 0,8, p=0,29)	2 RCTs, høj risiko for bias (-1) på grund af skjult allokering og sekvens generering i et studie og manglende blinding i det andet studie, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbare, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Takahashi ⁽⁶⁾	Symptomskala 0-3 hver dag i 6 uger (Areal under kurven)	6 ugers fluticason 200 mikrog /d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og 26 i fexofenadigruppen)	Areal under kurven var ikke signifikant forskellig i de to gruppr..		
Outcome 5: Livskvalitet	Kaszuba ⁽¹⁷⁾	RQLQ samle score	3 ugers fluticasonpropionat 100 mikrog/d pr. næsebor / loratadintablet 10 mg/d efter behov (n=44 i hver gruppe)	Fluticasongruppen havde en statistisk lavere RQLQ scala score 14 og 28 dage.	2 RCTs, høj risiko for bias (-1) på grund af manglende blinding, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbare, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Takahashi ⁽⁶⁾	RQLQ samlet score	6 ugers fluticason 200 mikrog /d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og	RQLQ ændrede sig ikke signifikant forskelligt i de to grupper.		

			26 i fexofenadigruppen)			
Outcome 6: Fraværsdage fra arbejde/skole	Ingen data					
Outcome 7: Døsighed (skadevirkning)	Ingen data					
Outcome 8: Næseblødning (skadevirkning)	Takahashi ⁽⁶⁾	Antal patienter med næseblødning	6 ugers fluticason 200 mikrog /d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og 26 i fexofenadigruppen)	4 patienter (16%) i fluticasongruppen havde næseblødning, ingen i fexofenadigruppen. Ingen i fexofenadigruppen havde næseblødning.	2 RCTs, høj risiko for bias (-1) på grund af skjult allokering og sekvens generering i et studie og manglende blinding i det andet studie, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbare, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Jordana ⁽¹⁶⁾	Antal patienter med næseblødning	4 ugers fluticasonpropionat 200 mikrog / d / loratadin 10 mg /d (n=121 fluticason og 119 for loratadin)	7% i fluticasongruppen og 4% i loratadigruppen.		
Outcome 9: Knoglebrud (skadevirkning)	Ingen data					
Outcome 10: Diabetes (skadevirkning)	Ingen data					
Outcome 11: Væksthæmning (skadevirkning)	Ingen data					

Narrativ analyse PICO 2

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis med øjensymptomer tilbydes behandling med øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin?				
Outcome	Outcome 1: Øjensymptomer (Kritisk)	Outcome 2: Livskvalitet (Vigtig)	Outcome 3: Fraværsdage fra arbejde/skole (Vigtig)	Outcome 4: Døsighed (skadevirkning) (Vigtig)
Studie	Crampton og Spangler ^(21,22)	Ingen data	Ingen data	Ingen data
Måleredskab og tidspunkt	0-4 øjenkløscore , 4 uger			

Intervention/Kontrol	Crampton: Ketotifen Fumarat 0,025% (N=27) / Desloratadin 5mg (N=27) Spangler: Olopatadin 0,1% / Fexofenadin Hydrochlorid 180 mg (N=73 i total for begge behandlinger)			
Resultater	Crampton: Øjendråber forbedrede øjensymptomer signifikant mere end orale antihistaminer ved provokation (kløscore 0,71 for Ketotifen og 1,74 for Desloratadin efter 7 minutter). Spangler: Øjendråber forbedrede øjensymptomer signifikant mere end orale antihistaminer ved provokation (kløscore ca. 1,2 for Olopatadin og 1,7 for fexofenadin efter 7 minutter).			
GRADE kvalitet (Design, Risiko for bias, Upræcist effektestimat, manglende overførbarhed, inkonsistente resultater, Andre overvejelser)	2 RCT, høj risiko for bias (-1), Ingen inkonsistente resultater grundet sammenlignelige resultater, manglende overførbarhed (-2) grundet studiedesign (provokationsundersøgelser), ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.			
Kvalitet	Meget lav kvalitet			

Narrativ analyse PICO 5

Bør patienter med svær allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med glukokortikoid peroralt eller intramuskulært, hvis der er behov for systemisk glukokortikoid?				
Outcome	Outcome 1-3 og 7-9: Knoglebrud (kritisk), diabetes (kritisk), væksthæmning (kritisk), livskvalitet (vigtig), fraværsdage (vigtig) og læk atrofi (vigtig)	Outcome 4: Øjensymptomer (vigtig)	Outcome 5: Tilstoppet næse (Vigtig)	Outcome 6: Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig)
Studie	Ingen data	Laursen ⁽³⁵⁾	Laursen	Laursen
Måleredskab og tidspunkt		Symptomskala (0-3) ved baseline og to uger efter	Symptomskala (0-3) ved baseline og to uger efter	Symptomskala (0-3) ved baseline og to uger efter
Intervention /Kontrol		Intramuskulær betamethasondipropionat 2 ml / oral prednisolon 7.5 mg daglig	Intramuskulær betamethasondipropionat 2 ml / oral prednisolon 7.5 mg daglig	Intramuskulær betamethasondipropionat 2 ml / oral prednisolon 7.5 mg daglig

Resultater		Behandling startede kort før birkepollenssæsonen, hvor patienterne ikke havde nogen symptomer. Begge behandlinger forebyggede en forværring i øjensymptomer gennem birkepollenssæsonen.	Behandling startede kort før birkepollenssæsonen, hvor patienterne ikke havde nogen symptomer. Begge behandlinger forebyggede en forværring i øjensymptomer gennem birkepollenssæsonen.	Behandling startede kort før birkepollenssæsonen, hvor patienterne ikke havde nogen symptomer. Begge behandlinger forebyggede en forværring i øjensymptomer gennem birkepollenssæsonen.
GRADE kvalitet (Design, Risiko for bias, Upræcist effektestimat, manglende overførbarehed, inkonsistente resultater, Andre overvejelser)		1 RCT, lav risiko for bias, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarehed, upræcist effektestimat (-1) grundet kun et studie, ingen andre overvejelser	1 RCT, lav risiko for bias, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarehed, upræcist effektestimat (-1) grundet kun et studie, ingen andre overvejelser	1 RCT, lav risiko for bias, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarehed, upræcist effektestimat (-1) grundet kun et studie, ingen andre overvejelser
Kvalitet		Moderat	Moderat	Moderat

Narrativ analyse PICO 7

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider tilbydes behandling med allergen-specifik immunterapi, når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?					
Outcome	Outcome 1: Symptomscore (kritisk)	Outcome 2: Medicinscore (kritisk)	Outcome 3: Anafylaksi (kritisk)	Outcome 4: Livskvalitet (vigtig)	Outcome 5: Fravær fra arbejde/skole (vigtig)
Studie	Pichler ⁽⁵⁵⁾	Ingen data	Pichler ⁽⁵⁵⁾	Ingen data	Ingen data
Måleredskab og tidspunkt	Subjektiv rhinitis score (VAS-scala) før og efter 1 års behandling med immunoterapi		Reaktioner under behandling		
Intervention/Kontrol	100.000 SQ-units Alutard eller placebo		100.000 SQ-enheder Alutard eller placebo		
Resultater	Før behandling var scorene: aktiv 22 og placebo 39,5. Efter behandling: aktiv 8 og placebo 26.		1 anafylaksi i interventionsgruppen og 0 tilfælde i kontrolgruppen.		

GRADE kvalitet (Design, Risiko for bias, Upræcist effekt-estimat, manglende overførbarehed, inkonsistente resultater, Andre overvejelser)	1 RCT, høj risiko for bias (-1) på grund af usikker sekvensgenerering, skjult allokering og inkomplet outcomedata, manglende overførbarehed (-1) på grund af blandet population af rhinitis og astma patienter, ingen inkonsistente resultater, upræcist effekttestimat (-1) på grund af kun et studie med små grupper, ingen andre overvejelser.		1 RCT, høj risiko for bias (-1) på grund af usikker sekvensgenerering, skjult allokering og inkomplette outcomedata, manglende overførbarehed (-1) på grund af blandet population af rhinitis og astma patienter, ingen inkonsistente resultater, upræcist effekttestimat (-1) på grund af kun et studie med små grupper, ingen andre overvejelser.		
Kvalitet	Meget lav kvalitet		Meget lav kvalitet		

Narrativ analyse PICO 9

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider anbefales at reducere udsættelse for husstøvmider i hjemmet?						
Outcome	Outcome 1: Symptomscore (kritisk)	Outcome 2: Livskvalitet (vigtig)	Outcome 3: Fraværsdage (vigtig)	Outcome 4: Mængde af husstøvmider (vigtig)		
Reference	Kniest ⁽⁶⁹⁾	Ghazala ⁽⁶⁷⁾	Ingen data	Antonicelli ⁽⁶⁴⁾	Ghazala ⁽⁶⁷⁾	Kniest ⁽⁶⁹⁾
Måleredskab og tidspunkt	(rate 0-252) daglig symptomscore, 12 måneder	Rhinitis spørgeskema (E. Junipr.), 12 uger		Støvsuge i 30 min af gulvet i soveværelset månedligt efter 2 måneders behandling	Støvsuge madrassen i 2 min efter 9-11 ugers behandling	Støvsuge alle tekstilobjekter og ikke-tekstile gulvbelæggninger efter 12 måneder
Intervention/Kontrol	Kemisk rengøring (acaricider) (n=10 boliger) ved baseline og seks måneder senere / Kontrol rengøring (n=10)	Madrasovertræk (VarioProtect) (n=13) / placebo madrasbetræk (n=13)		Luft filter (n= 5) / Intet luft filter (n=4)	Madrasovertræk (VarioProtect) (n=13) / placebo madrasbetræk (n=13)	Kemisk rengøring (n=10 boliger) ved baseline og seks måneder senere / Kontrol rengøring (n=10 andre boliger)

	andre boliger)					
Resultater	Et år efter initial behandling, var symptom-scorene blevet mindre i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (matchedede par $P=0,025$; grupper $0,025 > P > 0,01$). Otte af de 10 subjekter i interventionsgruppen forbedrede sig mere end deres kontrol; tre blev symptomfri. I interventionsgruppen forbedrede 80% deres symptomer og i kontrolgruppen forbedrede 40% deres symptomer.	Analysen af Rhinitis spørgeskemaet, (E. Junipr.) viste en bedring i rhinitis symptomer hos 26 patienter, såvel efter intervention ($p=0,02$) som placebo ($p=0,025$).		En sammenligning med og uden Evi-racair luftfilter viste ingen signifikante forskelle. I stedet var en spontan nedgang i allergenmængde observeret i relation til sæsonen.	En statistisk signifikant reduktion i allergenmængde fra $1,43 \text{ ug/m}^2/2\text{min}$ til $0,65 \text{ ug/m}^2/2\text{min}$ efter brugen af madrastetræk. Ingen reduktion i placebo-gruppen.	Støveksposering var lavere i gruppen, som anvendte acaricider, efter 12 måneder.
GRADE kvalitet (Design, Risiko for bias, Upræcist effektestimat, manglende overførbarehed, inkonsistente resultater, Andre overvejelser)	1 RCT, cross over, høj risiko for bias på grund af skjult allokering og sekvens generering, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarehed, begrænsninger (-1) på grund af kun et studie med få patienter	1 RCT, cross over, høj risiko for bias (-1) på grund af selektiv rapportering af udfald og andre risiko for bias, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarehed, begrænsninger (-1) på grund af kun et studie med få patienter.		3 studier, to cross over studier, høj risiko for bias (-1) på grund af to studier med manglende blinding, inkonsistente resultater på grund af to studier, der rapporterer en behandlingseffekt og et studie, der ikke fandt en effekt, ingen manglende overførbarehed, upræcist effektestimat (-1) på grund af tre studier med små studiegrupper, ingen andre overvejelser.		
Kvalitet	Lav kvalitet	Lav kvalitet		Meget lav kvalitet		

Bilag 12: Gennemgang af studier i PICO 9

Antonicelli⁽⁶⁴⁾ 4-måneders randomiseret cross-over studie med 9 husstøvmide-allergikere (10-28 år) fordelt i to grupper. Den ene gruppe brugte et ventilationsanlæg med luftfilter (HEPA-filter) i soveværelset 24 timer om dagen i 2 måneder efterfulgt af 2 måneder uden HEPA-filter, men med vanlig rengøring. Den anden gruppe begyndte med placebo luftfilter efterfulgt af HEPA-filter. Månedlige indsamlinger af støvprøver fra soveværelsesgulvet viste, at der ikke var forskel i mængden af husstøvmider mellem de to grupper. Der var imidlertid i begge grupper et spontant fald i husstøvmidemængden fra første til anden periode, måske på grund af årstidsvariation. Dette studie var desuden begrænset af, at der ikke var blinding, og at der ikke var information om sværhedsgraden af høfeber blandt patienterne.

Brehler⁽⁶⁵⁾: Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret RCT med 32 husstøvmide-allergikere (12-68 år), der brugte enten allergen-impermeable overtræk af madras, hovedpude og dyne/lagen eller placeboovertræk i et år. Gruppen med allergen-impermeable overtræk havde et fald i symptomscore fra 7.84 til 4.2, mens symptomscoren var uændret i gruppen med placeboovertræk. Dette studie var begrænset af, at det ikke blev opgjort, om der var en reduktion i husstøvmideniveauet, og der var et stort frafald – kun 22 gennemførte forsøget. Desuden var der ingen information om, hvor længe forsøgspersonerne havde haft høfeber.

Geller-Bernstein⁽⁶⁶⁾: Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret RCT med 35 husstøvmide-allergiske børn i alderen 4-12 år. Efter grundig rengøring på dag 0 og dag 90 blev der udført kemisk rengøring med enten akaricider eller placebo. Der blev udført almindelig rengøring mellem dag 0 og 90. Mængden af husstøvmider blev målt efter 0, 90 og 180 dage. I begge grupper var der et sammenligneligt fald i mængden af husstøvmider fra dag 0 til dag 180: I akaricid-gruppen faldt niveauet fra 10.05 µg der f/g støv til 4.15 µg der f/g støv. I placebo-gruppen faldt niveauet fra 6.01 µg der f/g støv til 3.01 µg der f/g støv.

Ghazala⁽⁶⁷⁾: Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret cross-over studie med 30 husstøvmide-allergikere, der blev opdelt i to grupper, der enten brugte allergen-impermeabelt madrasovertræk eller placeboovertræk. Begge grupper skulle desuden vaske sengelinned ugentligt og lufte hyppigt ud. Det allergen-impermeable overtræk gav signifikant lavere niveau af husstøvmider fra 1.43 µg/m² til 0.65 µg/m². Placebo ændrede ikke på niveauet af husstøvmider (1.49 µg/m²). Både det allergen-impermeable overtræk og placeboovertræk gav signifikant bedre livskvalitet. Dette studie var begrænset af, at der var meget lave niveauer af husstøvmider ved baseline, at placebo-gruppen også skulle lave en intervention og at der ikke var nogen information om andre allergier hos forsøgspersonerne.

Incorvaia⁽⁶⁸⁾: Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret RCT med 25 husstøvmide-allergikere opdelt i fire grupper. Den ene gruppe skulle bruge polypropylen overtræk af seng og udføre kemisk rensning med akaricider, den anden gruppe skulle bruge polypropylen overtræk af seng og udføre kemisk rensning med placebo, den tredje gruppe skulle bruge placebo-overtræk og udføre kemisk rensning med akari-

cider og den fjerde gruppe brugte placebo overtræk og kemisk rensning med placebo. Efter 6 måneder var livskvaliteten steget i alle fire grupper, der var dog kun en statistisk signifikant forbedring i gruppen, der havde polypropylenovertræk og kemisk rensning med akaricider. Dette studie var begrænset af, at der ikke er beskrevet husstøvmideniveau eller symptomer efter 6 måneder og der er desuden ingen information om, hvornår på året studiet er udført.

Kniest⁽⁶⁹⁾: 20 husstøvmide-allergikere blev opdelt i to grupper. I 12 måneder skulle begge grupper udføre intensiv rengøring. Den ene gruppe skulle derudover udføre kemisk rengøring med akaricider efter 0 og 6 måneder. Efter 12 måneder var mængden af husstøvmider signifikant mindre og symptomerne signifikant forbedret i gruppen, der havde brugt akaricider. Dette studie var begrænset af, at det var ublindat og guanin-mængden brugt som en proxy for husstøvmideniveauet og studiedesignet er svært at vurdere.

Moon⁽⁷⁰⁾: Randomiseret ublindat studie med 30 husstøvmide-allergikere (6-31 år), der blev opdelt i to grupper i dette forsøg, der varede 4 uger. Den ene gruppe skulle vaske sengetæppe ved 55⁰ C hver anden uge, fjerne polstrede møbler og vaske gulvet i soveværelset hver dag samt bruge vinyl overtræk af madras. Kontrolgruppen fik kun vanlig mundtlig instruktion. Den aktive gruppe havde færre husstøvmider på soveværelsesgulv, seng og madras og færre næsesymptomer sammenlignet med placebogruppen. Dette studie var begrænset af, at det var ublindat, at der ikke var kontrolleret for farmakologisk behandling inklusiv immunterapi, at der ikke var informationer om varighed af høfeber hos patienter, og at der var kort follow-up.

Reisman⁽⁷¹⁾: Dobbelt-blindat placebo-kontrolleret cross-over studie med 40 husstøvmide-allergikere, der blev randomiseret til 2 grupper: Den ene gruppe havde ventilationsanlæg med luftfilter (HEPA-filter) i soveværelset i 4 uger og placebo-filter de næste 4 uger. Den anden gruppe havde først placebo-filter og derefter HEPA-filter. HEPA-filteret reducerede mængden af partikler på mindst 0,3 µm, men sammenlignet med placebo-filteret var der ikke signifikant forskel. Der var ingen signifikant forskel mellem symptomerne ved HEPA-filteret sammenlignet med placebo-filteret over hele perioden. Når data fra de sidste to uger af interventionsperioderne blev opgjort, blev der fundet statistisk signifikant lavere symptomer når HEPA-filteret blev brugt sammenlignet med placebo-filteret. Dette studie var begrænset af, at sværhedsgraden af høfeber hos patienterne var ubeskrevet, at der ikke var informationer om varighed af høfeber hos patienterne, at der ikke var en wash-out periode mellem de to interventioner, og at der var kort follow-up. Desuden blev mængden af husstøvmider målt som partikler på mindst 0.3 µm og ikke som mængden af allergen.

Terreehorst⁽⁷²⁾: Dobbelt-blindat placebo-kontrolleret RCT med 279 husstøvmide-allergikere (8-50 år), der blev opdelt i to grupper: Den ene gruppe fik allergenimpermeable madras-, dyne- og hovedpudeovertræk, den anden gruppe fik placebo overtræk. Desuden var alle en del af et allergi-program, hvor de blev opfordret til at vaske sengelinned ugentligt ved 60⁰ C og at rengøre, opvarme og udlufte deres hjem, som anbefalet i retningslinjer fra det Hollandske Astmaforbund. Der blev fundet en signifikant større reduktion af husstøvmideniveauet i den aktive gruppe sammenlignet med placebogruppen. Denne reduktion medførte dog ikke, at den aktive gruppe havde færre symptomer end placebogruppen. Det var et stort og veludført studie, men det havde visse begrænsninger: Det er ikke beskrevet, om forsøgspersonerne virkelig brugte overtrækket (adherence); Mange forsøgspersoner havde også andre allergier, I begge grupper var husstøvmideniveauet i madrassen lavt ved

baseline, og det vil således være svært at vurdere den kliniske relevans; Der var ingen informationer om sværhedsgraden eller varigheden af høfeber hos patienterne; Kontrolgruppen blev desuden også opfordret til rengøring.

Stillerman⁽⁷³⁾: Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret cross-over studie med 35 husstøvmide-allergikere. Den ene gruppe skulle i 2 uger bruge en speciel hovedpude med allergentæt overtræk og lokaliseret luftfiltrering via luftkanaler i puden forbundet med et HEPA filter (PureZone). Derefter havde gruppen 2 ugers pause efterfulgt af 2 uger med placeboovertræk og ventilator. Den anden gruppe begyndte med placebo og endte med den aktive intervention. Dette studie fandt, at der i den aktive periode var en signifikant formindsket mængde af partikler på mindst $0.3\mu\text{m}$ i soveværelset. Det lave antal af partikler på mindst $0.3\mu\text{m}$ blev tolket som proxy for et tilsvarende fald i mængden af husstøvmider. Der var en signifikant trend til lavere symptomer og bedre livskvalitet under interventionen.

Bilag 13: Praktiske råd - PICO 9

Det ser ud til, at der er en vis – om end svag - sammenhæng mellem tiltag for at reducere husstøvmidemængden i hjemmet og reduktion i symptomerne blandt patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider. På baggrund af den udførte litteraturgennemgang er det imidlertid ikke muligt at udtale sig om, hvilke interventioner, der bør udføres, og hvilke der ikke hjælper. Ikke desto mindre er det sådanne praktiske råd, som de fleste klinikere efterspørger. Derfor har arbejdsgruppen udfærdiget nedenstående praktiske råd, som ikke er koblet til den systematiske tilgang, der er brugt i den øvrige rapport.

Baggrund om husstøvmideallergi

Husstøvmider er en vigtig allergenkilde i indemiljøet i Danmark. Husstøvmideallergi er den hyppigste allergiform i Danmark og manifesterer sig oftest som astma og helårshinit, og mange har både astma og høfeber.

Husstøvmideallergikere har ofte allergiske senreaktioner, som giver anledning til kroniske symptomer, og selvom der oftest er tale helårssymptomer, vil der tit være en sæsonvariation med forværring efterår og vinter.

Husstøvmider og husstøvmideallergener

Der findes forskellige husstøvmidearter, hvoraf de hyppigste i Danmark er *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f) og *Dermatophagoides microceras* (Der m). De vigtigste allergener fra husstøvmiderne findes i husstøvmidernes ekskrementer. De 3 husstøvmidearter har mange forskellige allergene komponenter, som både kan være fælles og artsspecifikke. De fleste husstøvmideallergikere reagerer over for flere husstøvmidearter.

Husstøvmider trives bedst i fugtigt varmt miljø og lever af hår og skæl fra mennesker og dyr. Husstøvmiderne lever derfor overvejende i sovemiljøet, det vil sige madrasser, dyner, puder, sovedyr/bamser m.m. Imidlertid findes der også husstøvmider i varierende grad i gulvtæpper især i nærheden af sengen. Allerede når en madras er cirka fire måneder gammel kan den være kontamineret med husstøvmider i så høj grad, at det kan give anledning til symptomer hos husstøvmideallergikere. De fleste madrasser, som er ældre end fem år, vil være kontamineret i høj grad. Miderne trives på alle slags madrasser, uanset om det er springmadrasser, skummadrasser eller vandmadrasser. Og de trives også i alle slags dyner og puder, uanset om indholdet er fremstillet syntetisk eller af dun. Rullemadrasser kan have en midebegrænsende effekt, formentlig fordi de kan vaskes.

En høj relativ luftfugtighed er afgørende for om, der kan etableres en husstøvmidepopulation, og for om miderne kan overleve og formere sig. Boliger, som i vinterhalvåret har en relativ luftfugtighed på under 45 %, har en ringe mideforekomst. Om sommeren er det ikke muligt at opnå så lav en luftfugtighed ved naturlig ventilation.

Husstøvmiderne dør ved opvarmning til 55° C i seks timer eller ved dybfrysning til - 18° C i to døgn; men allergenerne er særdeles stabile over for både varme og kulde og kan holde sig i årevis under almindelige boligforhold. De fleste allergener er vandopløselige og kan derfor fjernes ved vask.

Interventioner mod husstøvmideallergi

Forsøg på reduktion af husstøvmideallergen-eksposition bør rette sig mod både nedsættelse af vækstbetingelserne for husstøvmidepopulationen og reduktion af reservoirs af husstøvmideallergener:

Tilstrækkelig ventilation af boligen og kontrol af luftfugtigheden er vigtig. Husstøvmiderne trives ikke ved en relativ luftfugtighed under 45 procent. Hvis der er dug på indersiden af ruderne (thermoruder/dobbeltruder) er luftfugtigheden over 45 procent. Luftfugtigheden kan også vurderes ved hjælp af et hygrometer. **Mekaniske ventilationsanlæg** kan nedbringe luftfugtigheden, men det er en dyr løsning. Ved **naturlig ventilation** kan en relativ luftfugtighed under 45 procent kun opnås om vinteren ved grundig udluftning, hvor den fugtige indendørsluft udskiftes med kold udendørsluft. Kombination af grundig udluftning og opvarmning i vintermånederne kan sædvanligvis holde luftfugtigheden nede. Desuden kan man reducere fugtproducerende aktiviteter som tørring af tøj og være opmærksom på eventuelle byggetekniske problemer med grundfugt.

Støvsugning af madrassen kan mindske reservoiret; men højst nedsætte allergenkonzentrationen til det halve. Brug af HEPA filtre kan medføre en mere effektiv opsamling af husstøvmideallergenerne ved støvsugning; men ellers er der ikke forskel på forskellige støvsugere med hensyn til husstøvmideallergi.

Vask, selv med koldt vand, fjerner 90 % af husstøvmideallergenerne, mens der skal mindst 55° C varmt vand til at dræbe husstøvmiderne. Rensning dræber husstøvmiderne, men fjerner kun i vekslende grad allergenerne.

Frysning af dyner m.m. (- 18° C i to døgn) dræber husstøvmiderne, men fjerner ikke allergenerne.

Syntetiske dyner og puder (inklusive ”astmadyner”) er ikke bedre ved husstøvmideallergi end andre dyner (inkl. dundyner og puder), puder og madrasser. Det væsentlige er, om det kan vaskes.

Skummadrasser og vandmadrasser er ikke bedre ved husstøvmideallergi end andre madrasser. En rullemandras, der vaskes jf. ovenstående, kan nedsætte ekspositionen for husstøvmider.

Indkapsling af madrassen i et **allergentæt madrasovertræk** reducerer patientens kontakt med husstøvmideallergener.

Ion-generatorer eller andre luftrensere har ingen klinisk virkning.

Praktiske råd

Foruden sufficient farmakologisk behandling er den logiske behandling af husstøvmideallergi at nedsætte ekspositionen for husstøvmider.

Selv om evidensen for klinisk effekt er særdeles beskeden, er det ikke ensbetydende med, at der ikke er effekt. Interventionens art må målrettes patientens symptomer, sværhedsgrad og effekt af farmakologisk behandling. Omfattende og dyre interventioner kan ikke anbefales. Nedenstående praktiske råd kan anbefales:

Til patienter med astma/rhinit og dokumenteret husstøvmideallergi anbefales det, at dyne, pude og rullemadras vaskes ved 60° C ca. hver tredje måned, og at der er lammelbund eller lignende under madrassen. Der er ingen grund til at anvende specielle dyner og puder, blot de kan vaskes, ligesom der ikke er forskel på hvilken slags madras (inklusive vandmadrasser) der anvendes.

Der anbefales en god ventilation af boligen, specielt soverummet, og en luftfugtighed på max. 45 % i vinterperioden. Udluftning 2 gange dagligt og anvendelse af mekanisk udsugning i køkken og badeværelse anbefales. Fugtkilder (og tøjtørring) indendørs bør undgås.

Hvis ovenstående ikke er tilstrækkeligt, bør en gammel madras (ca. 5 år) skiftes ud og man kan evt. supplere med et dokumenteret allergentæt madrasetræk. Væg-til-væg gulvtæppe kan eventuelt erstattes med glat vaskbar gulvbelægning.