

**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>

Emneord: Angiv emneord, spørg Sundhedsstyrelsens bibliotek.

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning.

Høringsversion: 23.04.14

Format: Pdf

HØRINGSVERSION

Indhold

Indledning	7
Formål	7
Afgrænsning af patientgruppe	7
Målgruppe/brugere	8
Emneafgrænsning	8
Patientperspektivet	8
Juridiske forhold	8
Fokuseret spørgsmål 1	9
Anbefaling	9
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	9
Baggrund for valg af spørgsmål	9
Litteratur	9
Gennemgang af evidensen	9
Summary of Findings-tabel PICO 1	10
Arbejdsgruppens overvejelser	11
Rationale for anbefaling	12
Fokuseret spørgsmål 2	12
Anbefaling	12
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	12
Baggrund for valg af spørgsmål	13
Litteratur	13
Gennemgang af evidensen	13
Summary of Findings-tabel PICO 2	13
Arbejdsgruppens overvejelser	13
Rationale for anbefaling	14
Fokuseret spørgsmål 3	14
Anbefaling	14
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	14
Baggrund for valg af spørgsmål	14
Litteratur	15
Gennemgang af evidensen	15
Summary of Findings-tabel PICO 3	15
Arbejdsgruppens overvejelser	17
Rationale for anbefaling	17
Fokuseret spørgsmål 4	17
Anbefaling	17
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	18
Baggrund for valg af spørgsmål	18
Litteratur	18
Gennemgang af evidensen	18
Summary of Findings-tabel PICO 4	19
Arbejdsgruppens overvejelser	20
Rationale for anbefaling	21
Fokuseret spørgsmål 5	21
Anbefaling	21
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	21
Baggrund for valg af spørgsmål	22
Litteratur	22
Gennemgang af evidensen	22
Summary of Findings-tabel PICO 5	22
Arbejdsgruppens overvejelser	22

Rationale for anbefaling	23
Fokuseret spørgsmål 6	23
Anbefaling	23
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	23
Baggrund for valg af spørgsmål	23
Litteratur	24
Gennemgang af evidensen	24
Summary of Findings-tabel PICO 6	25
Arbejdsgruppens overvejelser	26
Rationale for anbefaling	27
Fokuseret spørgsmål 7	27
Anbefaling	27
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	27
Baggrund for valg af spørgsmål	27
Litteratur	28
Gennemgang af evidensen	28
Summary of Findings-tabel PICO 7	28
Arbejdsgruppens overvejelser	29
Rationale for anbefaling	30
Fokuseret spørgsmål 8	30
Anbefaling	31
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	31
Baggrund for valg af spørgsmål	31
Litteratur	31
Gennemgang af evidensen	32
Summary of Findings-tabel PICO 8	32
Arbejdsgruppens overvejelser	33
Rationale for anbefaling	34
Fokuseret spørgsmål 9	34
Anbefaling	35
Praktiske råd og særlige patientovervejelser	35
Baggrund for valg af spørgsmål	35
Litteratur	35
Gennemgang af evidensen	35
Summary of Findings-tabel PICO 9	36
Arbejdsgruppens overvejelser	36
Rationale for anbefaling	37
Referenceliste	37
Bilag 44	
Bilag 1: Baggrund	45
Bilag 2: Implementering (max 2 sider)	47
Bilag 3: Monitorering (max 1 side)	48
Bilag 4: Opdatering og videre forskning (max 1 side)	49
Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode (max 1 side)	50
Bilag 6: Fokuserede spørgsmål	51
Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	57
Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart	60

Bilag 9: Evidensvurderinger	76
Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen	77
Bilag 11: Forkortelser og begreber	79
Bilag 12: Narrative analyser	80
Narrativ analyse PICO 1	80
Narrativ analyse PICO 2	82
Narrativ analyse PICO 5	83
Narrativ analyse PICO 7	83
Narrativ analyse PICO 9	84
Bilag 13: Gennemgang af studier i PICO 9	85
Bilag 14: Praktiske råd - PICO 9	87
Husstøvmider og husstøvmideallergener	87
Interventioner mod husstøvmideallergi	88
Praktiske råd	89

HØRINGSVERSION

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 7 og 9.

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

Identisk med NKR quick guide.

De centrale budskaber, dvs. de anbefalinger, der udspringer af hvert af de fokuserede spørgsmål, listes op med tilhørende bokse indeholdende med de relevante symboler for styrken af anbefalingen.

Vi publicerer alle nationale kliniske retningslinjer sammen med en quick guide. Den giver et overblik over retningslinjens væsentligste anbefalinger og evidensgradering.

Målet er, at quick guiden så vidt muligt fylder max 1 A4-side med tekst på begge sider. På længere sigt skal man kunne downloade vores quick guides via en applikation. Den vil blandt andet give brugerne den fordel, at den altid indeholder den nyeste udgave af en quick guide.

Indledning

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

Afgrænsning af patientgruppe

I denne retningslinje skelnes mellem 3 patientgrupper: patienter med allergisk rhinokonjunktivitis (synonymt med høfeber; en samlebetegnelse, der dækker over både allergisk rhinitis og allergisk konjunktivitis), patienter med allergisk rhinitis (synonymt med høfeber kun med næsesymptomer) og patienter med allergisk konjunktivitis (synonymt med høfeber kun med øjensymptomer). Se bilag 11 for liste over forkortelser og begreber brugt i denne retningslinje.

Denne retningslinje omfatter som udgangspunkt både børn og voksne med høfeber uafhængig af sværhedsgrad af symptomer, varighed af allergiske symptomer og det udløsende allergen. De fleste spørgsmål og dermed anbefalinger afgrænses til undergrupper af patienter med høfeber som beskrevet nedenfor.

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 omhandler patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen, og som ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid.

PICO-spørgsmål 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.

Målgruppe/brugere

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

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 høfeber.

Patientperspektivet

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de har haft mulighed for at afgive hørings svar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i bilag 10.

Juridiske forhold

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udgaver 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.

Fokuseret spørgsmål 1

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

Anbefaling

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

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

De fleste næsespray 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.

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.

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er en guideline⁽¹⁾ suppleret med 2 randomiserede kontrollerede studier (RCT) fra den opdaterende søgning^(2,3). 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⁽⁴⁻¹⁴⁾. Af de 11 studier blev 4 ekskluderet^(6,7,9,10).

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

Gennemgang af evidensen

Der var i alt 9 studier med i denne analyse: 7 fra ARIA^(4,5,8,11-14) og 2 fra den opdaterende søgning^(2,3). Af disse indgår 5 i SoF-tabellen^(3-5,8,14), mens 4 er med i en narrativ analyse^(2,11-13), da de ikke opgiver standarddeviationer.

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 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 effekt på sluthøjden hos nogle. Der foreligger ikke i litteraturen lignende resultater for brug af nasalsteroid.

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

Den narrative analyse kan ses i bilag 12.

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 Baseline-risiko	Interventionsgruppe 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) (5,8,14)	⊕⊕⊕○ 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) (5,14)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Kløende næse (itchy nose)	-	Gennemsnitlig kløende næse i interventionsgruppen var 0,42 standardafvigelser lavere (0,65 lavere	917 (3 RCT) (5,8,14)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk

		til 0,18 lavere)			
Nysen (sneezing)	-	Gennemsnitlig nysen i interventionsgruppen var 0,52 standardafvigelser lavere (0,73 lavere til 0,32 lavere)	917 (3 RCT) (5,8,14)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Næsesymptomer (total) (total nasal symptoms)	-	Gennemsnitlige næsesymptomer total i interventionsgruppen var 0,7 standardafvigelser lavere (0,93 lavere til 0,47 lavere)	307 (2 RCT) (3,14)	⊕⊕⊕○ MODERAT ²	Kritisk
Øjensymptomer (eye symptoms)	-	Gennemsnitlige øjensymptomer i interventionsgruppen var 0,08 standardafvigelser lavere (0,23 lavere til 0,08 højere)	662 (3 RCT) (4,5,14)	⊕⊕⊕○ MODERAT ³	Vigtig
Livskvalitet (kvalitet of life)	Gennemsnitlig livskvalitet i kontrolgruppe var -1.3	Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0,9 standardafvigelser lavere (1,18 lavere til 0,62 lavere)	295 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ⁴	Vigtig
Fraværsdage 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 med små studiearme

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var moderat.

Balancen mellem gavnlige og skade-

Nasalsteroid lindrer næsesymptomerne

lige effekter	<p>bedre end peroral antihistamin.</p> <p>Nasalsteroid giver hos enkelte patienter næseblødning.</p> <p>Der blev ikke fundet studier, der undersøgte om nasalsteroid giver væksthæmning, diabetes eller knoglebrud på længere sigt.</p>
Patientpræferencer	<p>Der er store individuelle forskel 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.</p>
Andre overvejelser	<p>Brug af nasalsteroid kræver instruktion af sundhedspersonale, og er derfor marginalt mere ressourcekrævende end peroral antihistamin.</p>

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. Der blev ikke fundet studier, der undersøgte om nasalsteroid giver væksthæmning, diabetes eller knoglebrud på længere sigt, men da behandlingen gives lokalt i begrænsede doser må disse skadevirkninger anses for meget sjældne. Anbefalingen er stærk, idet kvaliteten af evidensen er god.

Fokuseret spørgsmål 2

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

Anbefaling

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

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

De fleste øjendråber med antihistamin og perorale antihistaminer 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 næse, kan det være nødvendigt at behandle både lokalt og systemisk.

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.

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er 2 RCT^(15,16).

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

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⁽¹⁶⁾ eller 4 uger⁽¹⁵⁾. Derefter kom forsøgspersonerne tilbage til en provokationstest forudgået af den faste behandling hhv. 2 timer før⁽¹⁵⁾ eller 15 minutter før⁽¹⁶⁾ 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 'døsighed (skadevirkning)'.

Summary of Findings-tabel PICO 2

Da der ikke blev opgivet resultater med standarddeviationer, var det ikke muligt at lave meta-analyse. Der er således lavet en narrativ analyse, som kan ses i bilag 12.

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der er muligvis en bedre effekt af lokal behandling på øjensymptomer frem for systemisk. Lokalbehandling med øjendråber kan undertiden give øget irritation lokalt men har ingen kendte systemiske bivirkninger. Systemisk antihistamin kan give døsig-

hed om end det ikke er blevet undersøgt i de to studier, der er inkluderet.

Patientpræferencer

Det er meget individuelt, hvilken behandling der foretrækkes. Mange patienter vil formentlig foretrække lokalbehandling med øjendråber. Nogle patienter – især børn – vil imidlertid ikke bryde sig om at bruge øjendråber og vil derfor foretrække peroral antihistamin.

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. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

Fokuseret spørgsmål 3

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

Anbefaling

(↑) Overvej at give perorale antihistaminer til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis. (⊕⊕○○)

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Antihistaminer kan erhverves både på recept og i håndkøb. Leukotrienreceptorantagonister er receptpligtig medicin og er i Danmark godkendt 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.

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 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.

Litteratur

Evidensgrundlaget for dette spørgsmål er en guideline⁽¹⁾ der bygger på et systematisk review for sæsonbetinget allergisk rhinokonjunktivitis af Rodrigo et al.⁽¹⁷⁾. Det systematiske review bygger på 5 RCT, som alle er inkluderet i denne retningslinje⁽¹⁸⁻²²⁾.

ARIA bygger desuden på 3 studier for helårs-allergisk rhinitis. Af de 3 studier blev 1 ekskluderet i denne retningslinje, da den undersøgte virkningen af Zafirlukast, som ikke forhandles i Danmark. De øvrige to studier blev inkluderet^(23,24).

I den opdaterende søgning blev der fundet yderligere 1 RCT, som blev inkluderet⁽²⁵⁾.

Der er således 9 RCT inkluderet i dette spørgsmål.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

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 'øjen-symptomer' var moderat.

Den udførte meta-analyse viste, at behandling med antihistamin og leukotrien-receptorantagonister har næsten samme effekt på både næsesymptomer og øjen-symptomer. 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 'fraværsdage', 'døsighed (skadevirkning)' og 'abdominalmerter (skadevirkning)' blev ikke belyst i nogen af de inkluderede studier.

Summary of Findings-tabel PICO 3

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis tilbydes behandling med perorale antihistaminer frem for leukotrien-receptorantagonister?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrol-gruppe Baseline-risiko	Interventionsgruppe Effekten i interventionsgruppen (lavere er bedre for interventionsgruppen)			
Tilstoppet næse (nasal ob-	-	Gennemsnitlig tilstoppet næse i interventionsgruppen var 0,01 standarddeviationer lavere (0,11 lavere til 0,09 højere)	1633 (4 RCT)	⊕⊕⊕○	Kritisk

struction)			(18-20,24)	MODERAT ¹	
Kløende næse (itchy nose)	-	Gennemsnitlig kløende næse i interventionsgruppen var 0,53 standarddeviationer højere (0,19 lavere til 1.25 højere)	1633 (4 RCT) (18-20,24)	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}	Kritisk
Nysen (sneezing)	-	Gennemsnitlig nysen i interventionsgruppen var 0,46 standarddeviationer højere (0,39 lavere til 1.32 højere)	1633 (4 RCT) (18-20,24)	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}	Kritisk
Løbende næse (runny nose)	-	Gennemsnitlig løbende næse i interventionsgruppen var 0,21 standarddeviationer højere (0,36 lavere til 0,77 højere)	1633 (4 RCT) (18-20,24)	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}	Kritisk
Næsesymp-tomer (total) (total nasal symptoms)	-	Gennemsnitlige næsesymptomer total i interventionsgruppen var 0,08 standarddeviationer højere (0,01 højere til 0,15 højere)	3847 (7 RCT) (18-22,26,27)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Øjensymptomer (eye symptoms)	-	Gennemsnitlige øjensymptomer i interventionsgruppen var 0,09 standarddeviationer højere (0 højere til 0,19 højere)	2954 (6 RCT) (18-22,24)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Kritisk
Livskvalitet (kvalitet of life)	-	Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0,05 standarddeviationer højere (0,04 lavere til 0,13 højere)	2767 (5 RCT) (19-22,24)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	Vigtig
Fraværsdage fra arbejde/skole (days away from work/school)	-	-	(0 studier)		Vigtig
Døsighed (skadevirkning) (dizziness – side effect)	-	-	(0 studier)		Vigtig
Abdominalsmerter (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

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>Der blev ikke fundet forskel i effekt mellem de to behandlinger.</p> <p>Antihistamin er velafprøvet gennem mange år og selvom de inkluderede studier ikke rapporterede dødsghed, så er det en velkendt bivirkning. Der er ingen kendte langtidsbivirkninger.</p> <p>Leukotrienreceptorantagonister er nyere og selvom de inkluderede studier ikke rapporterede abdominalsmerter, så er det en velkendt bivirkning.</p>
Patientpræferencer	Det skønnes ikke, at behandlingen af præferencefølsom.

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, som er en særdeles velafprøvet og velkendt lægemiddelgruppe til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis, vil af de fleste læger foretrækkes frem for leukotrienreceptorantagonister, og arbejdsgruppen fandt ingen grund til at dette skulle ændres. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen var lav.

Fokuseret spørgsmål 4

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

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. (⊕○○○)

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.

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.

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 populær behandling hos mange 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.

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽²⁸⁾, der bygger på 18 studier, hvoraf 2 RCT kan bidrage til at besvare dette spørgsmål^(29,30). Endvidere blev der identificeret ét observationelt studie⁽³¹⁾.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

Gennemgang af evidensen

De kritiske outcomes 'knoglebrud' og 'diabetes' blev undersøgt i det observationelle studie af Aasbjerg fra 2013⁽³¹⁾. 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 høfeberpatienter 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'.

De 2 RCT besvarede de vigtige outcomes om symptom-lindring. 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⁽³⁰⁾. I modsætning til dette fandt det andet studie, at intramuskulær glukokortikoid var langt mere virksomme end nasalsteroid⁽²⁹⁾.

Der foreligger ikke studier på børn og unge og dermed ingen data vedrørende mulige bivirkninger hos disse aldersgrupper.

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 Baseline	Interventionsgruppe Effekt i interventionsgruppe				
Osteoporose (proxy for knoglebrud) (skadevirkning) (osteoporosis as a proxy for fractured bones – side effect)	11 pr. 1000	14 pr. 1000 (11 til 17)	RR 1.2 (1.0 til 1.5)	44226 (1 observationelt studie) ⁽³¹⁾	⊕○○○ Meget lav ¹	Kritisk
Diabetes (skadevirkning) (diabetes – side effect)	16 pr. 1000	24 pr. 1000 (21 til 29)	RR 1.5 (1.3 til 1.8)	44226 (1 observationelt studie) ⁽³¹⁾	⊕⊕○○ Lav	Kritisk
Væksthæmning (skadevirkning) (growth retardation – side effect)	-	-	-	(0 studier)		Kritisk
Tilstoppet næse (nasal obstruction)	-	-	-	(0 studier)		Vigtig
Næseflåd, kløe og/eller nysen (runny nose, itchy nose og/or sneezing)	-	-	-	(0 studier)		Vigtig

Totale næsesymptomer (total nasal symptoms)	-	Gennemsnitlige totale næsesymptomer i interventionsgruppen var 0,24 standarddeviationer lavere (1.9 lavere til 1.42 højere)	-	49 (2 RCT) (29) ⁽³⁰⁾	⊕○○○ Meget lav 2.4.6.2.8	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) (30)	⊕○○○ Meget lav 2.3.4.5	Vigtig
Livskvalitet (kvalitet of life)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
Fraværsdage 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 små studiearme
6. Ingen af de inkluderede studier brugte antihistamin
7. Kun total næsesymptomer blev rapporteret
8. Resultaterne forskellige i de to studier

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 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 alvoren af de symptomer, som behandlingen skal lindre. Enkelte patienter vil dog ønske intramuskulær glukokortikoid.

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, mens behandlingseffekten ikke er påvist at være bedre end ved behandling med nasalsteroid og antihistamin. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

Fokuseret spørgsmål 5

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

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. (⊕○○○)

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

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 behand-

ling i andre sammenhænge har vist at have effekt på kort- og langtidsvækst, afhængig af dosis og varighed.

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?

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽²⁸⁾, der bygger på 18 RCT, hvoraf et kan bidrage til at besvare dette spørgsmål⁽³²⁾.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

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'⁽³²⁾. Dette var et veldesignet 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 placebogruppe, 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'.

Summary of Findings-tabel PICO 5

Der er ikke meta-analyse til dette spørgsmål, da studiet ikke angiver standarddeviationer, men der er lavet en narrativ analyse, som kan ses i bilag 12.

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Begge interventioner er virksomme, og der er ikke forskel på effekt. Der er rapporteret om lokale bivirkninger med atrofi af hud og muskelvæv ved intramuskulær injektion af glukokortiko-

id, 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.

Peroral behandling kan justeres afhængig af, om sæsonen kommer senere end normalt eller er kortere end normalt eller afbrydes af f.eks. en regnvejrsperiode. Der undgås derved overbehandling.

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 tablet-behandlingen, da der derved kan undgås overbehandling.

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.

Fokuseret spørgsmål 6

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

Anbefaling

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

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

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 den al-

lergiske reaktion. 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-behandling. 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.

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).

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review om immunterapi over for sæsonbetinget allergisk rhinokonjunktivitis, der bygger på 55 RCT⁽³³⁾, suppleret med 4 RCT fra den opdaterende søgning⁽³⁴⁻³⁷⁾. Af de 55 studier i reviewet blev 47 ekskluderet og 8 inkluderet⁽³⁸⁻⁴⁵⁾. 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^(40,42,44), mens 9 studier undersøgte virkningen af sublingual immunterapi med græs^(34-39,41,43,45). 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 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

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⁽³⁵⁾. Dette studie sammenlignede de to grupper både under immunterapibehandlingen 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 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 persistente virkning efter afslutning af behandling (Durham 1999).

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⁽³⁵⁾. Dette studie sammenlignede de to grupper både under immunterapibehandlingen og 1 og 2 år efter afslutningen af den 3-årige behandling. På dette tidspunkt havde immunterapi-gruppen fortsat lavere medicinscore end placebo-gruppen, men dette var ikke signifikant, hvorfor det er uafklaret, om der ses en vis aftagende virkning over tid. Yderligere et RCT, som af metodemæs-

sige årsager blev ekskluderet, har vist den samme persisterende virkning efter afslutning af behandling (Durham 1999).

Der blev af de mere end 1.500 forsøgspersoner, der modtog immunterapi, ikke identificeret ét eneste tilfælde af anafylaksi. Der var dog enkelte studier, der ikke rapporterede bivirkninger^(36,41,43,44).

Livskvaliteten blev signifikant, men ikke klinisk relevant, 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'.

Resultaterne fundet i denne analyse stemmer godt overens med tidligere udførte meta-analyser, der også inkluderer produkter, som ikke findes i Danmark^(46,47).

Summary of Findings-tabel PICO 6

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes behandling med 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	Interventionsgruppe			
	Baselinerisiko	Effekten i interventionsgruppen			
Symptomscore (Symptom score) (1/2)	-	Gennemsnitlig symptomscore (Symptom score) i interventionsgruppen var 0,73 lavere (0,95 lavere til 0,5 lavere)	3438 (9 studier) ^(34-36,38,39,41-43,45)	⊕⊕⊕○ MODERAT 1	Kritisk
Symptomscore (Symptom score) (2/2)	-	Gennemsnitlig symptomscore (Symptom score) I interventionsgruppen var 109 lavere (1298.45 lavere til 1080.45 højere)	44 (1 studie) ⁽⁴⁴⁾	⊕⊕○○ LAV 2	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) ^(34-36,38,39,41-43,45)	⊕⊕⊕○ MODERAT 1	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) ⁽⁴⁴⁾	⊕⊕○○ LAV 2	Kritisk
Livskvalitet (Quality of life) (RQLQ)	-	Gennemsnitlig livskvalitet (Quality of life) (RQLQ) i interventionsgruppen var 0,29 lavere (0,48 lavere til 0,1 lavere)	2257 (6 studier) ^(34,36,41-44)	⊕⊕○○ LAV 3 4	Vigtig
Anafylaksi (Anaphylaxis)	Studiepopulation		2702 (8 studier) ^(34-36,38,39,42,45,48)	⊕⊕⊕⊕ HØJ	Kritisk
	-	-			

*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.

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes behandling med 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	Interventionsgruppe			
	Basalinerisiko	Effekten i interventionsgruppen			

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

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var moderat.

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter

Symptomerne ser ud til at lindres bedre af immunterapi end 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.

Der er i de inkluderede studier ikke rapporteret tilfælde af anafylaksi. Selvom ingen af de inkluderede studier rapporterede om alvorlige systemiske reaktioner/anafylaksi er det en kendt om end sjælden bivirkning ved immunterapi. Det var dog ikke alle studier, der rapporterede bivirkninger.

Patientpræferencer

Det er meget individuelt om patienterne ønsker immunterapi eller ej. Især er subkutan immunterapi ressourcekrævende, men også sublingual immunterapi kræver tid for patienterne. Med tanke på de positive resultater, vil de fleste patienter med moderate til svære symptomer vælge immunterapi, men en del patienter vil antagelig kun ønske symptomatisk behandling.

Andre overvejelser

Der er i denne analyse kun undersøgt de produkter, der findes i Danmark. Resultaterne stemmer godt overens med tidli-

gere større meta-analyser. Der er således ikke grund til at tro, at den snævre inklusion af studier har haft betydning for anbefalingens udformning.

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 svære systemiske reaktioner/anafylaksi vurderes at være relativ lav, forudsat at de internationale forskrifter følges.

Fokuseret spørgsmål 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?

Anbefaling

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

√ **Det er god praksis kun efter nøje overvejelse at give allergen-specifik immunterapi til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider hos børn, som ikke er tilstrækkelig symptomlindrede ved behandling med nasalsteroid og antihistamin.**

Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Den behandling, der tilbydes i Danmark, er ikke undersøgt hos børn på denne indikation.

Baggrund for valg af spørgsmål

Immunterapi opfattes af mange læger som en virksom behandling af astma hos husstøvmide-allergiske patienter (Abramson), 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.

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er en guideline⁽¹⁾ suppleret med 1 RCT fra den opdaterende søgning⁽⁴⁹⁾.

Guidelinen bygger på 6 RCT. Af disse undersøgte 2 RCT den behandling, der er tilgængelig i Danmark^(50,51). 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⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Alle 3 studier omhandlede voksne. Der blev ikke identificeret nogen studier, der undersøgte virkningen af immunterapi hos børn.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

Gennemgang af evidensen

Symptomerne blev i de to studier i SoF-tabellen^(49,50) 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⁽⁵¹⁾.

Brugen af symptomlindrende medicin var i de to studier i SoF-tabellen^(49,50) 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.

Der blev kun rapporteret om systemiske reaktioner (proxy for anafylaksi) i det ene af de tre studier⁽⁴⁹⁾. Der var 2 systemiske reaktioner i gruppen der modtog immunterapi, mens der ikke var nogen reaktioner i placebogruppen. Dette giver en høj relativ risiko med et meget bredt konfidensinterval, hvorfor tiltroen til det fundne estimat er meget lav.

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

Den narrative analyse kan ses i bilag 12.

Summary of Findings-tabel 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?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)	Rela-	Antal	Kvaliteten	Kommenta-
----------	--------------------------	-------	-------	------------	-----------

	Kontrol-gruppe	Interven-tionsgruppe	tiv ef-fekt (95% CI)	deltage-re (Studi-er)	af eviden-sen (GRADE)	
	Baselinerisiko	Effekten i interven-tionsgruppen				
Næsesymp-tomer (total) (Total nasal symptom score)	-	Gennemsnitlig total næsesymptomscore (Nasal symptom score) i interventionsgruppen var 3,24 standardafvigelse lavere (5,71 lavere til 0,77 lavere)	-	56 (2 RCT)	⊕⊕○○ Lav ^{1,2}	Kritisk
Medicinscore (Medication score)	-	Gennemsnitlig medicinscore (Medication score) i interventionsgruppen var 0,54 standardafvigelse lavere (1,12 lavere til 0,03 højere)	-	56 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ²	Kritisk
Systemisk reaktion (proxy for anaphylaksi) (skadevirkning) (systemic reaction as a proxy for anaphylaxis side effect)	Studiepopulation	-	RR 5.00 (0.26 to 96.59)	32 (1 RCT)	⊕○○○ Meget lav ^{3,4}	Kritisk
Livs-kvalitet (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

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

<p>Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter</p>	<p>Der ses effekt af subkutan immunterapi på symptomerne og medicinscoren sammenholdt med placebo.</p> <p>Der er i de inkluderede studier påvist enkelte systemiske reaktioner ved behandling med subkutan immunterapi mod allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider.</p>
<p>Patientpræferencer</p>	<p>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.</p>
<p>Andre overvejelser</p>	<p>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.</p> <p>De inkluderede studier omhandler kun voksne, hvorfor der ikke findes data på børn.</p>

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 påvist enkelte systemiske reaktioner, men det bliver stadig anset som en sjælden bivirkning ved immunterapi-behandlingen. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

Der er ingen undersøgelser på immunterapi til børn med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider. Da immunterapi er ressourcekrævende og har potentielle bivirkninger i form af anafylaksi, mener arbejdsgruppen at denne behandling kun skal tilbydes børn efter nøje overvejelse indtil studier har undersøgt virkningen specifikt på denne aldersgruppe.

Fokuseret spørgsmål 8

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

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 gavnlige effekt er usikker og da behandling med immunterapi er meget omfattende. (⊕⊕○○)

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, således at immunterapi vælges.

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

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).

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽⁵²⁾, der bygger på 6 artikler⁽⁵³⁻⁵⁸⁾ om 4 RCT (et studie blev publiceret i 3 artikler med forskellig opfølgningstid⁽⁵³⁻⁵⁵⁾). Det ene studie brugte et 5-græsekstrakt som ikke findes i Danmark⁽⁵⁸⁾. Behandlingen blev givet som sublinguale dråber, hvilket er en administrationsform som heller ikke findes i Danmark. Dette studie blev således ekskluderet. 1 studie undersøgte virkningen blandt patienter med allergi over for *Parietaria judaica* (springknap)⁽⁵⁶⁾. Dette blev ekskluderet, da denne behandling ikke findes i Danmark. 1 studie undersøgte børn med allergi over for forskellige allergener og ikke kun pollen og blev således ekskluderet⁽⁵⁷⁾. I det sidste studie blev udviklingen af astma vurderet efter henholdsvis afsluttet behandling⁽⁵³⁾, 2 år efter afsluttet behandling⁽⁵⁴⁾ og 7 år efter afsluttet behandling⁽⁵⁵⁾. Af disse tre artikler blev 2-års opfølgningen inkluderet, da den passede bedst med den ønskede timing⁽⁵⁴⁾ (indenfor 5 år efter opstart af behandling).

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af bilag 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

Gennemgang af evidensen

Der blev trods grundig litteratursøgning kun fundet 1 RCT, der kan besvare det kritiske outcome 'udvikling af astma'⁽⁵⁴⁾. Der er tale om et open-label studie fra 6 pædiatriske centre i Europa med 205 børn med allergisk rhinokonjunktivitis over for græs eller birk i alderen 6-14 år. 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 oddsratioen 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 med relativt få patienter i hver af de undersøgte grupper, 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⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

De kritiske outcomes 'symptomscore', 'medicinscore' og 'anafylaksi' blev i løbet af udfærdigelsen af retningslinjen nedgraderet til at være vigtige, fordi PICO 6 besvarede disse outcomes og arbejdsgruppen vurderede derefter, at disse outcomes ikke længere var kritiske, men nu kun 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.

Summary of Findings-tabel PICO 8

Bør børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen tilbydes behandling med allergenspecifik immunterapi for at forebygge astma?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (Studies)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baselinerisiko	Effekten i interventionsgruppen				
Udvikling af astma (development of asthma)	Studiepopulation 433 pr. 1000	672 mere pr. 1000 (498 mere til 813 mere)	OR 2.68 (1.30 til 5.70)	142 (1 RCT) (54)	⊕⊕○○ Lav ^{1,2}	Kritisk
Symptomscore	Den gennem-	Den gennemsnitlige	-	183	⊕⊕○○	Vigtig

Bør børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen tilbydes behandling med allergenspecifik immunterapi for at forebygge astma?

Outcomes	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (Studies)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baselinerisiko	Effekten i interventionsgruppen				
(symptom score)	snitlige symptom score i kontrolgruppen var -7.4	symptom score i interventionsgruppen var 14.1 lavere (32.17 lavere til 3.97 højere)		(1 RCT) (54)	Lav ^{1,2}	
Medicinscore (medication score)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Anafylaksi (skadevirkning) (anaphylaxis – side effect)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Livskvalitet (kvalitet of life)	Studiepopulation		-	(0 studier)		Vigtig
	-	-				
Fraværdsdage 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

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var lav.

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter

Det tyder på, at subkutan immunterapi har en vis gavnlig virkning i forhold til udvikling af astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis.

Bivirkningerne er ikke rapporteret i det inkluderede studie, men det er velkendt, at anafylaksi er en meget sjælden bivirkning ved immunterapi.

Patientpræferencer

Det er individuelt om den enkelte pati-

ent/familie ønsker immunterapi alene for at forebygge astma.

Subkutan immunterapi tager lang tid og er meget omfattende 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 en teoretisk mulighed for at udvikle astma. Nogle patienter/familier vil dog antagelig gerne modtage immunterapi alene for at forebygge astma.

Sublingual immunterapi vil for mange patienter/familier nok være at foretrække frem for subkutan immunterapi, da det er mindre tidskrævende, uden smerter og har mindre risiko for svær systemisk allergisk reaktion/anafylaksi, men den forebyggende effekt på astma er ikke undersøgt.

Andre overvejelser

Subkutan immunterapi kræver mange ressourcer, da patienterne skal møde op og stikkes hyppigt. På længere sigt kan dette ressourceforbrug ved immunterapi muligvis opvejes af besparelser andetsteds, da der antagelig pga. lavere forekomst af astma vil være færre udgifter til medicin, lægebesøg og patienten kan have mindre sygefravær.

Rationale for anbefaling

Den fundne evidens tyder på, at allergen-specifik immunterapi kan have en vis beskyttende virkning mod udvikling af astma hos børn med allergisk rhinokonjunktivitis. Ressourceforbruget ved immunterapi er imidlertid omfattende, og arbejdsgruppen mener derfor ikke, at den mulige forebyggende effekt alene skal være indikationen for at udføre allergen-specifik immunterapi hos børn. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er lav.

Fokuseret spørgsmål 9

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

Anbefaling

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

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 14).

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 hos patienter med husstøvmide-allergi.

Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review⁽⁵⁹⁾, der bygger på 9 RCT⁽⁶⁰⁻⁶⁸⁾, suppleret med 1 RCT fra den opdaterende søgning⁽⁶⁹⁾. 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 8. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses i bilag 9.

Gennemgang af evidensen

Aktuelle litteraturgennemgang omfattede 10 studier, hvoraf de 9 var inkluderet i den sidst opdaterede Cochrane metaanalyse⁽⁵⁹⁾. Disse 10 primærstudier omfattede forskellige interventioner: to studier som undersøgte effekten af HEPA filtre^(60,67), to af Acarisider^(62,65), fire af allergentætte madrasovertræk^(61,63,66,68), et af allergentætte madrasovertræk og Acarisider⁽⁶⁴⁾ 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)⁽⁶⁹⁾. I tre af undersøgelserne af madrasovertræk og et af 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 13.

Summary of Findings-table 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	Interventionsgruppe			
	Baseline	Effekten i 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) (61,66,68,69)	⊕○○○ 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) (62,66-69)	⊕○○○ 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) (64,69)	⊕⊕○○ Lav ^{3,6}	Vigtig
Fraværdsdage fra arbejde/skole (days away from school/work)	-	-	(0 studies)		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

Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter

De fleste interventioner er uden nævneværdige bivirkninger, men nogle interventioner kan være dyre og tidskrævende. Det ser ud til, at nogle interventioner

kan reducere udsættelsen for husstøvmidler 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.

Rationale for anbefaling

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på at der er en tendens til, at husstøvmideniveauet kan reduceres ved at lave interventioner. Denne reduktion i husstøvmideniveau ser ud til at kunne medføre en reduktion i symptomer, 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. Anbefalingen er svag, idet kvaliteten af evidensen er meget lav.

Referenceliste

- (1) Agency for Healthcare Research, and Quality. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. 2010;NGC:008183.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) Condem 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.
- (6) 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.

- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: A systematic review of randomized trials. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2006;96(6):779-785.

- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy & Asthma Proceedings* 2007;28(3):296-304.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) Lu S, Malice M-, 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.
- (28) 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.

- (29) Laursen LC, Faurschou P, Munch EP. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. topical beclomethasone dipropionate and placebo in hay fever. *Allergy* 1988;43(6):420-424.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) 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.
- (33) Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013 May;131(5):1361-1366.
- (34) 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.
- (35) 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.
- (36) 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. 2013.
- (37) 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.
- (38) 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.
- (39) Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61(2):185-190.

- (40) 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.
- (41) 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.
- (42) 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.
- (43) 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.
- (44) 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.
- (45) 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.
- (46) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12):002893.
- (47) 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.
- (48) 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.
- (49) 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.
- (50) 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.

- (51) 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.
- (52) 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.
- (53) 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.
- (54) 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.
- (55) 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.
- (56) 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.
- (57) 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.
- (58) 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.
- (59) 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.
- (60) 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.
- (61) 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.
- (62) 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.

- (63) 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.
- (64) 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.
- (65) 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.
- (66) 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.
- (67) 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.
- (68) 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.
- (69) 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.

HØRING

Bilag

Bilag 1:	Baggrund
Bilag 2:	Implementering
Bilag 3:	Monitorering
Bilag 4:	Opdatering og videre forskning
Bilag 5:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 6:	Fokuserede spørgsmål på PICO-form
Bilag 7:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 8:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 9:	Evidensvurderinger
Bilag 10:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Bilag 11:	Forkortelser og begreber
Bilag 12:	Narrative analyser
Bilag 13:	Gennemgang af studier PICO 9
Bilag 14:	Praktiske råd - PICO 9

[OBS: Indsæt link til disse bilag relevante steder i retningslinjen]

Bilag 1: Baggrund

Mere end 20 % af den voksne danske befolkning har allergisk rhinokonjunktivitis (høfeber) (Larsen), og prævalensen har i de vestlige lande været stigende de sidste årtier (Linneberg).

Allergisk rhinokonjunktivitis kan give generende symptomer som tilstoppet, kløende og løbende næse samt nysen og evt. også øjsymptomer 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 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 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 enkelt guld standard 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 (næsenspray eller øjendråber) eller systemisk i form af tabletter.
2. Glukokortikoider – kan administreres lokalt (nasalt, eller øjendråber) eller systemisk i form af tabletter eller intramuskulære injektioner.
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 evt. 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.

Hvis symptomatisk behandling ikke er nok til at afhjælpe symptomer, kan allergenspecifik immunterapi overvejes, enten subkutan eller sublingualt. Allergenspecifik 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. Gråbynke produceres ikke længere. Sublingual immunterapi behandling findes kun med græs. Der er lovende resultater fra studier med husstøvmideallergener, og studier vedrørende sublingual immunterapi med birk er undervejs. Da mange patienter på et tidspunkt udvikler astma, er det blevet hypotetiseret, at astma muligvis kan forebygges ved immunterapi, men evidensgrundlaget er stadig begrænset.

Retningslinien er ikke en behandlingsalgoritme. For allergisk rhinokonjunktivitis, som ikke er en dødelig sygdom, er det særlig vigtigt at motivere patienterne for at afprøve behandling, som omfatter lokalbehandling (nasalsteroid og/eller histamin-øjendråber) før valg af systemisk behandling.

I denne retningslinje er besvaret 9 klinisk behandlingsrelevante spørgsmål.

Målet med denne retningslinje er at optimere behandlingen af allergisk rhinokonjunktivitis i Danmark og dermed sikre at alle patienter på tværs af landet opnår en ensartet behandling af høj kvalitet.

HØRINGSVERSION

Bilag 2: Implementering (max 2 sider)

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.

Den nationale kliniske retningslinje udgives i sit fulde format og som en Quick-guide på Sundhedsstyrelsen 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 relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Bilag 3: Monitorering (max 1 side)

Monitorering med feedback baseret på data (herunder indikatormålinger) har på det generelle plan vist sig at have gunstig effekt på graden af implementering. Derfor bør arbejdsgruppen opstille en eller flere indikatorer, som efter retningslinjens udarbejdelse kan anvendes til løbende at følge med i, hvorvidt retningslinjens anbefalinger følges i praksis og/eller har den forventede effekt.

Proces- og effektindikatorer

Antal registrerede afhentede recepter på Grazax/Alutard.

Forbrug af depotsteroid blandt patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.

Forbrug af perorale antihistaminer til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Forbrug af nasalsteroid til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Forbrug af leukotrienreceptorantagonister til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Arbejdsgruppen skal identificere egnede proces- og effektindikatorer, der kan monitorere udbredelse og anvendelse af den kliniske retningslinje.

Procesindikatorer anvendes til at monitorere, om regioner/kommuner implementerer/efterlever anbefalingerne i praksis. Eksempelvis udvikling i brugen af en anbefalet behandlingsmetode.

Effektindikatorer skal monitorere effekten af den kliniske retningslinjes implementering. Arbejdsgruppen bør her tænke i både kortsigtede (fx andel af patienter som bliver genindlagt) og langsigtede effekter (hvor mange overlever).

Datakilder

Arbejdsgruppen kan anbefale brug af data fra fx Landspatientregisteret, Lægemiddelregisteret, Sygesikringsregisteret og fra de kliniske databaser.

Bilag 4: Opdatering og videre forskning (max 1 side)

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

Angiv delområder med manglende evidens, som kan udgøre et fremtidigt forskningsfelt.

HØRINGSVERSION

Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode (max 1 side)

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR-metodeguide [indsæt link].

Hvis man i den pågældende retningslinje har afvejet fra den udstukne metode, beskrives afvigelserne her.

HØRINGSVERSION

Bilag 6: 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 perorale antihistaminer?

<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) Tilstoppet næse (Kritisk) Livskvalitet (Vigtig) Fraværsdage fra arbejde/skole (Vigtig) Øjensymptomer (Vigtig) Døsighed (skadevirkning) (Vigtig) Næseblødning (skadevirkning) (Vigtig) Knoglebrug (skadevirkning) (Vigtig) Diabetes (skadevirkning) (Vigtig) Væksthæmning (skadevirkning) (Vigtig)

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 konjunktivitis
-------------------	--

Intervention Øjendråber med H1-antihistamin

Sammenligning Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin

Outcome Øjensymptomer (kritisk)

Livskvalitet (vigtig)

Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig)

Døsighed (skadevirkning) (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 3

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

Population Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis

Intervention Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin

Sammenligning 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.

Outcome Øjensymptomer (kritisk)

Tilstoppet næse (kritisk)

Næseflåd, kløe og/eller nysen (kritisk)

Livskvalitet (vigtig)

Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig)

Døsighed (skadevirkning) (vigtig)

Abdominalsmerter (skadevirkning) (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 4

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

<i>Population</i>	Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen
<i>Intervention</i>	Glukokortikoider intramuskulært
<i>Sammenligning</i>	Peroral behandling med både non-sederende H1-antihistamin og næsespray med glukokortikoider
<i>Outcome</i>	Knoglebrud (skadevirkning) (kritisk) Diabetes (skadevirkning) (kritisk) Væksthæmning (skadevirkning) (kritisk) Livskvalitet (vigtig) Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) Øjensymptomer (vigtig) Tilstoppet næse (vigtig) Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig) Døsighed (skadevirkning) (vigtig) Lokal atrofi (skadevirkning) (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 5

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

<i>Population</i>	Patienter der 1) har allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen og 2) ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid
<i>Intervention</i>	Glukokortikoider peroralt
<i>Sammenligning</i>	Glukokortikoider intramuskulært

<i>Outcome</i>	Knoglebrud (skadevirkning) (kritisk)
	Diabetes (skadevirkning) (kritisk)
	Væksthæmning (skadevirkning) (kritisk)
	Livskvalitet (vigtig)
	Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig)
	Øjensymptomer (vigtig)
	Tilstoppet næse (vigtig)
	Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig)
	Lokal atrofi (skadevirkning) (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 6

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

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

Fokuseret spørgsmål 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?

<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) Medicinscore (kritisk) Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk) Livskvalitet (vigtig) Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 8

Bør børn uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen tilbydes behandling med 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)
	Symptomscore (kritisk)
	Medicinscore (kritisk)
	Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk)
	Livskvalitet (vigtig)
	Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig)

Fokuseret spørgsmål 9

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

<i>Population</i>	Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider
<i>Intervention</i>	Tiltag til reduktion af niveauet af husstøvmider i eget hjem, defineret ved en eller flere af nedenstående <ul style="list-style-type: none"> - Hyppigere støvsugning - Mekanisk ventilation - Kemisk rengøring - Luftfilter - Hyppigere vask af sengetøj (dyner, hovedpuder og evt. rullemadras) - Fjernelse af gulvtæpper - Udskiftning af ældre madrasser - Allergentæt madrasovertræk
<i>Sammenligning</i>	Ingen tiltag; vanlig rengøring.
<i>Outcome</i>	Symptomscore (kritisk)
	Mængde husstøvmider i hjemmet (vigtig)
	Livskvalitet (vigtig)
	Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig)

Bilag 7: 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.

HØRINGSVERSION

Bilag 8: 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

Indledende 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 rhinokonjunktivitis, allergic konjunktivitis, 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, høsnue, pollenallergi

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

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

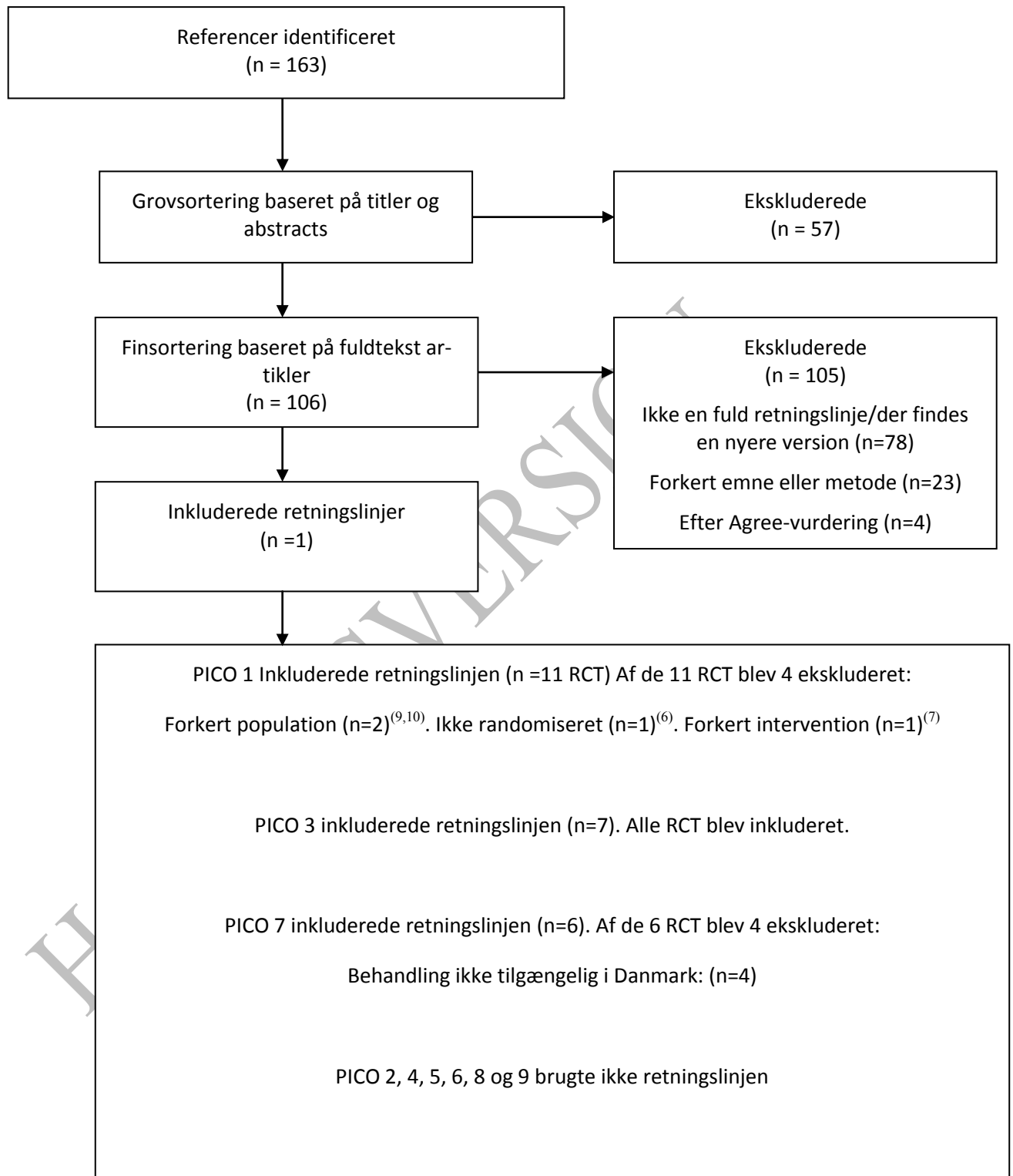
Inklusionskriterier

Publikationsår: De sidste 10 år (2003 – november 2014).

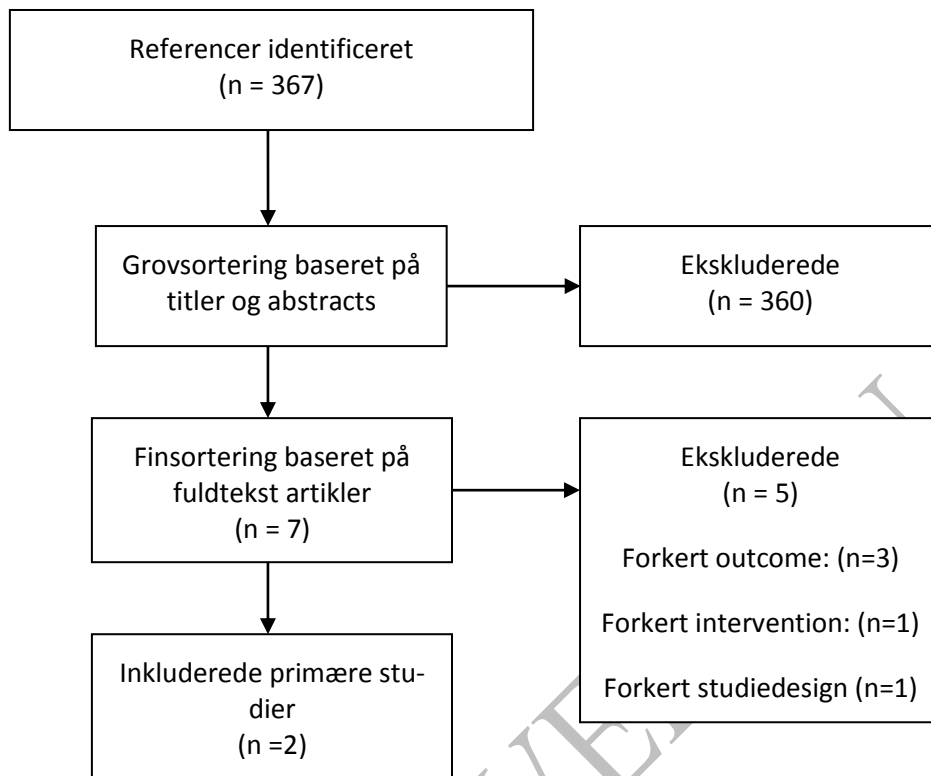
Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, HTA, meta-analyser, systematiske reviews, RCT, observationelle studier

Flowchart. Søgning efter retningslinjer

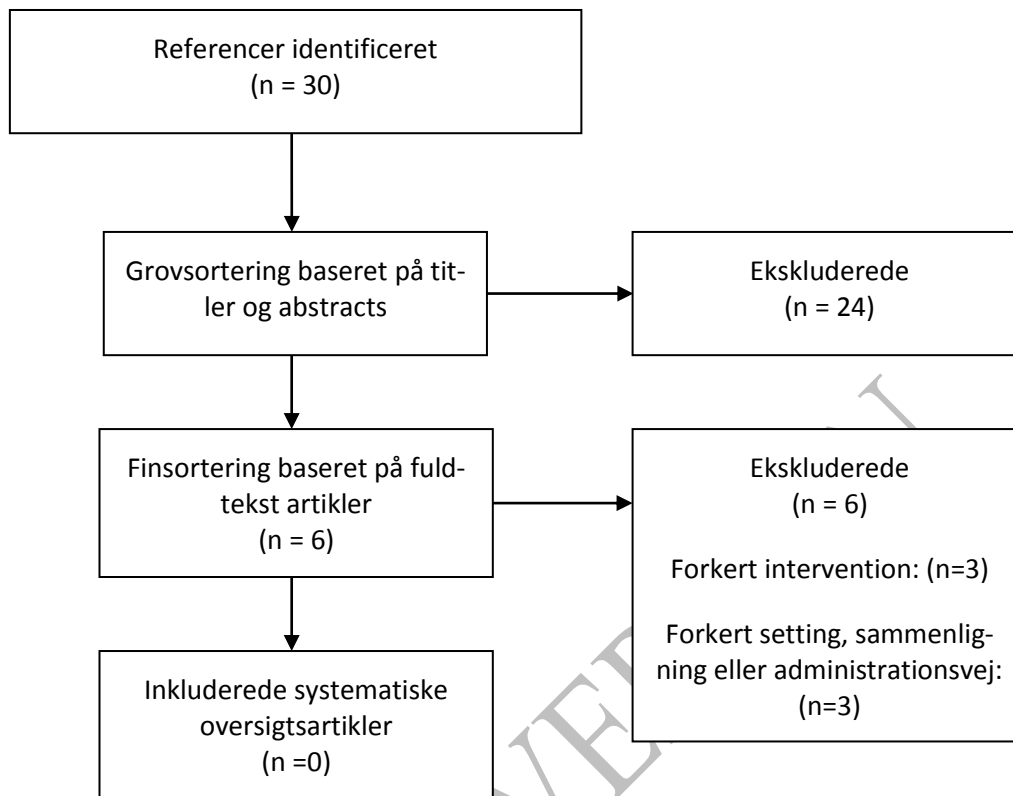


Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 1 fra 2007-2014

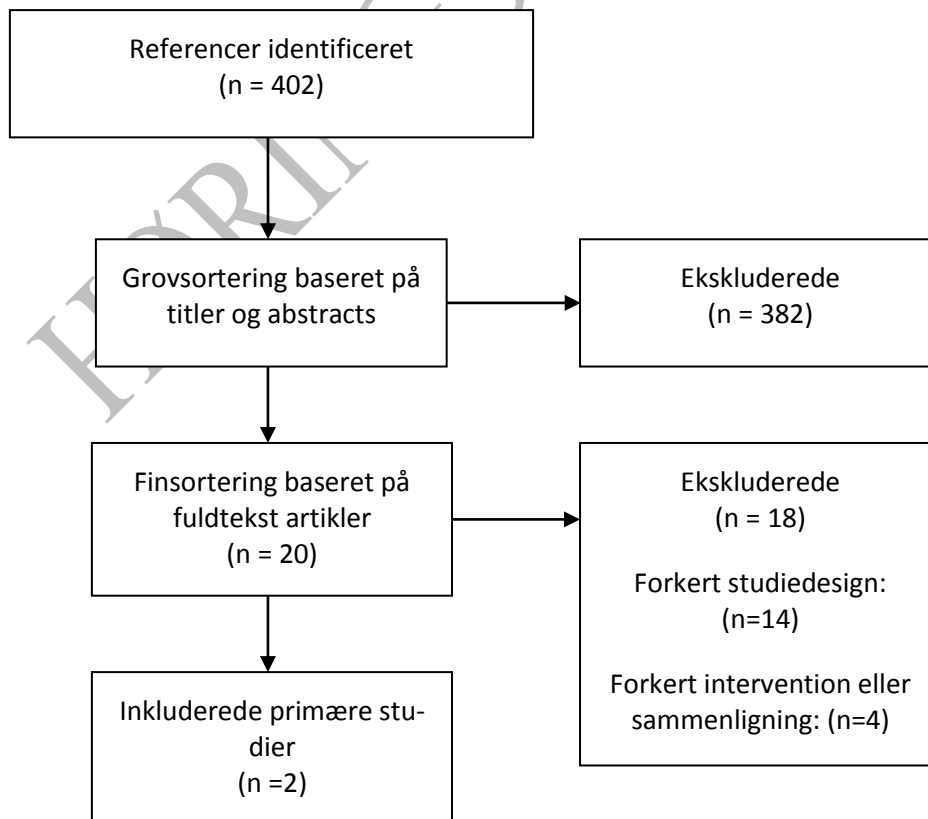


HØRINGSVEJ

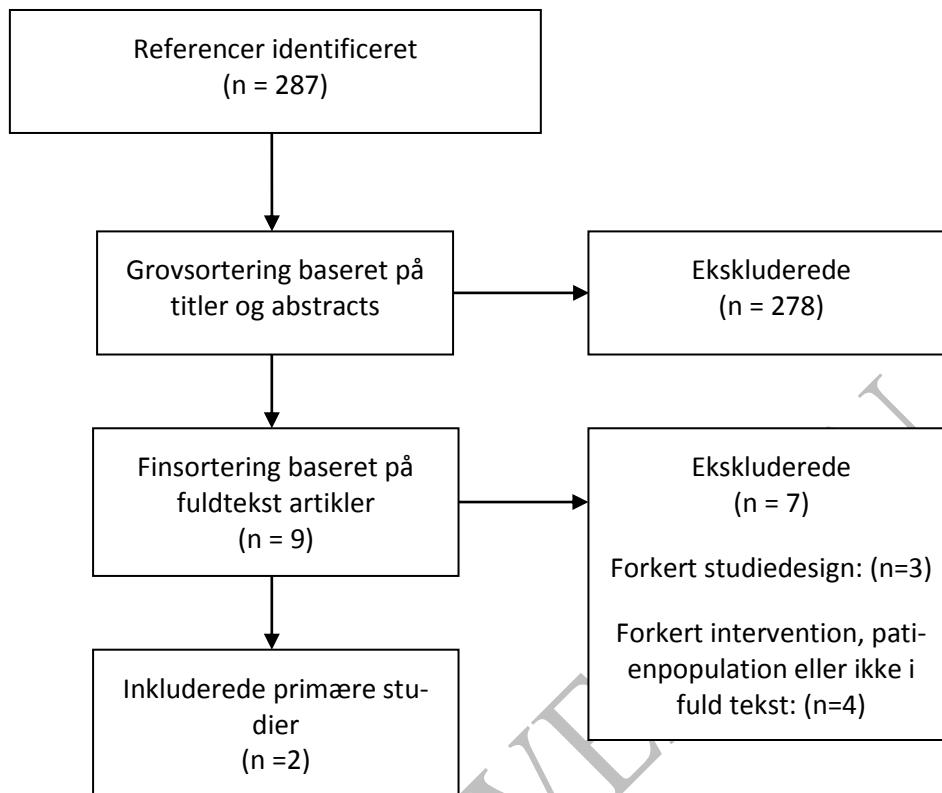
Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 2



Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 2

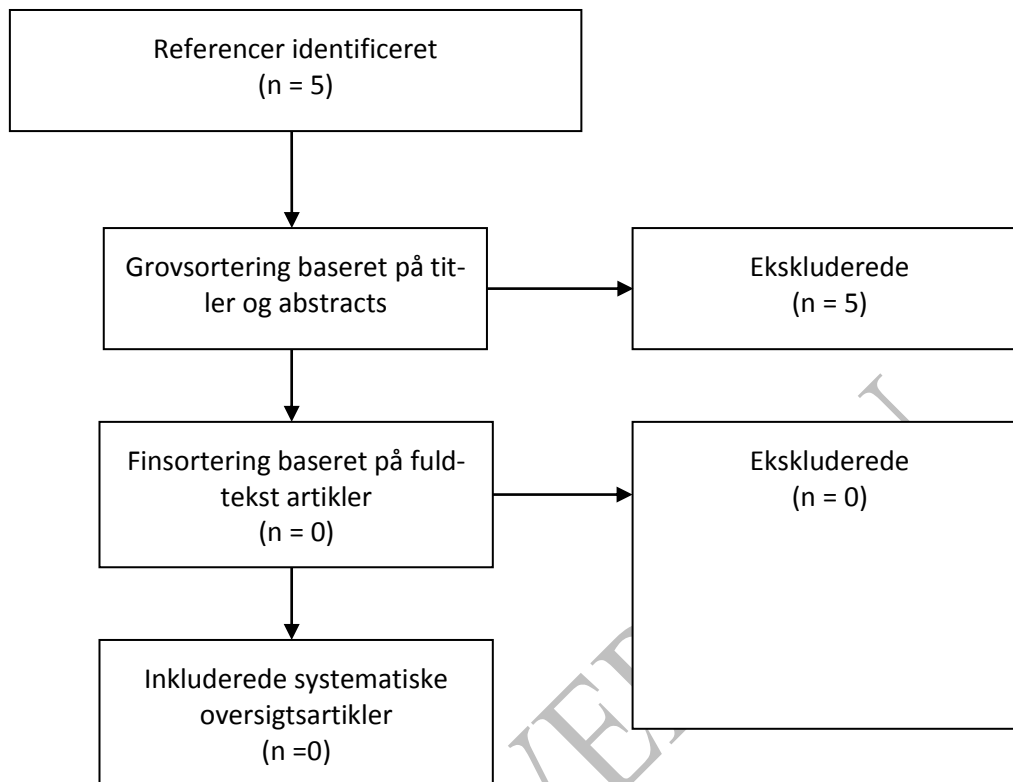


Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 3 fra 2007-2014



HØRINGSVEJ

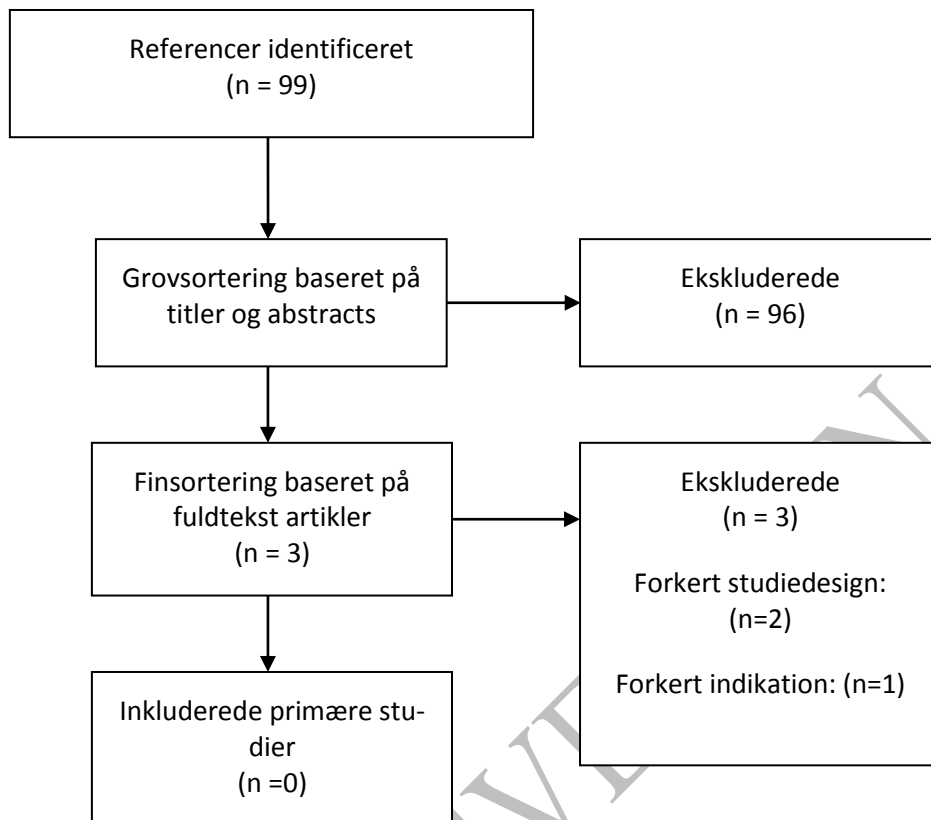
Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 4



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

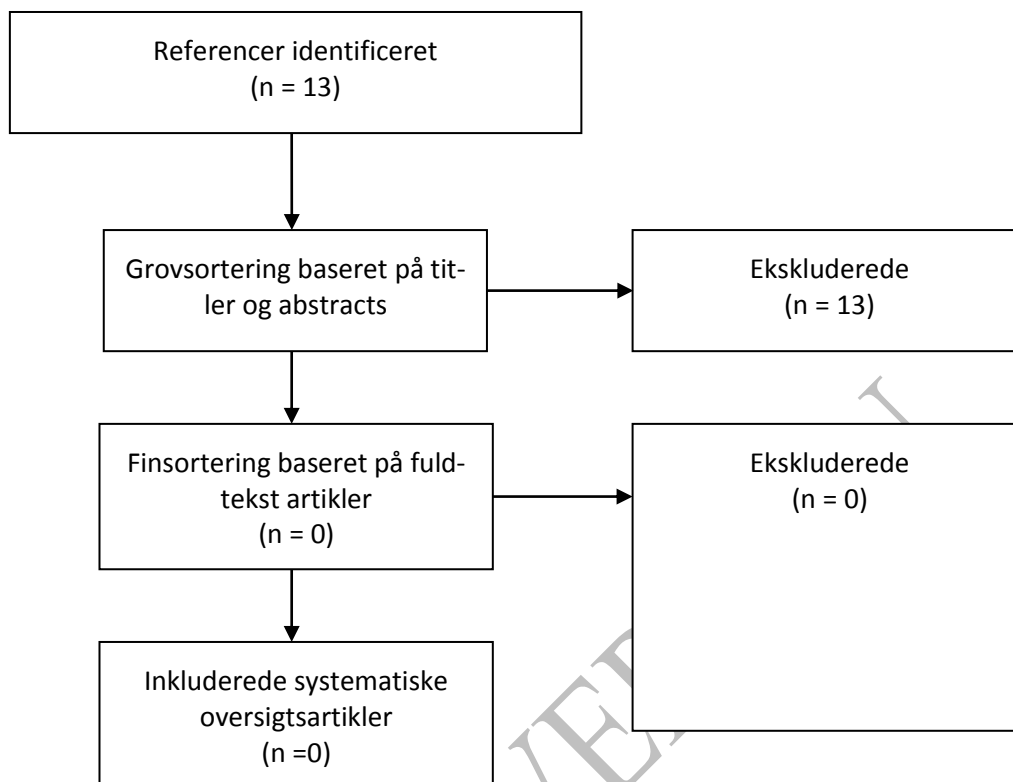
HØRINGSVEJ

Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 4



Anden litteratur: 1 observationelt studie.

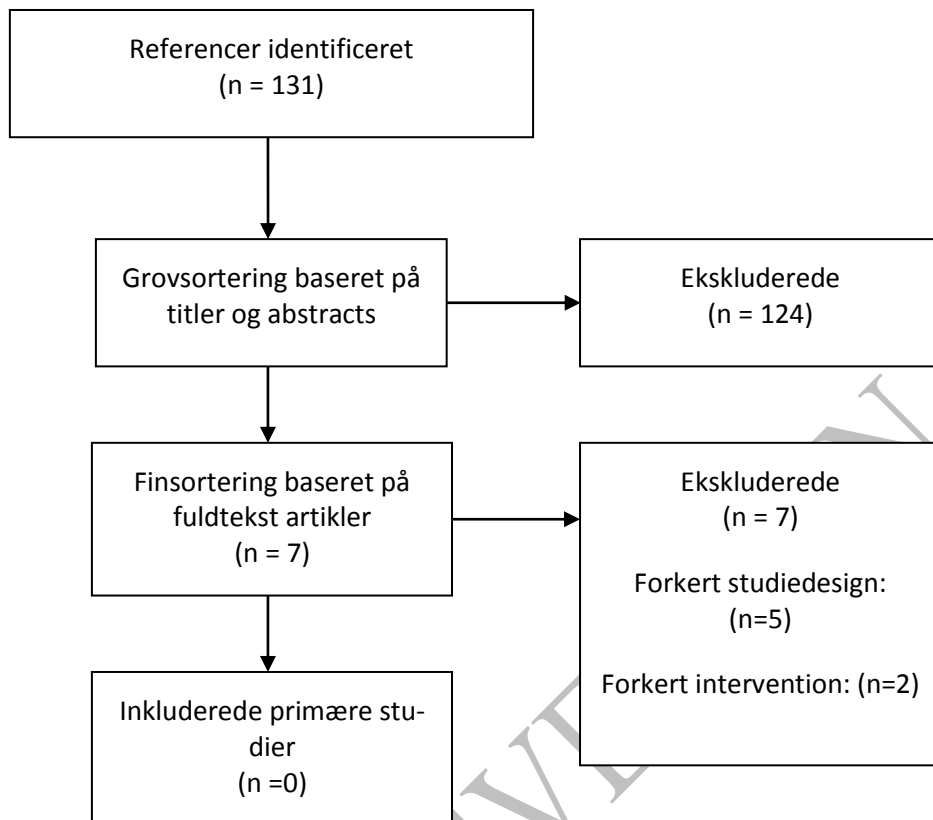
Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 5



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

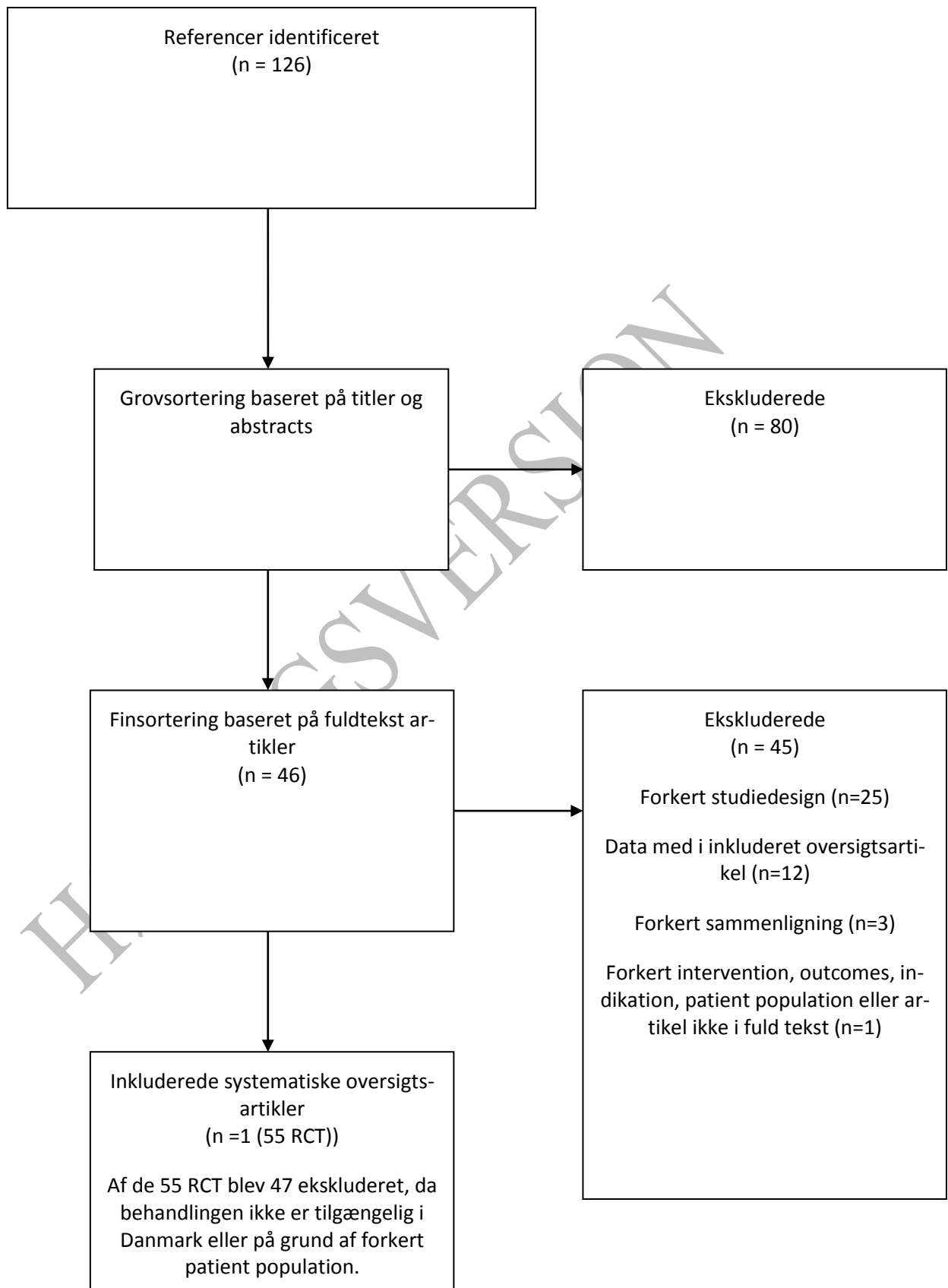
HØRINGSVEJ

Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 5

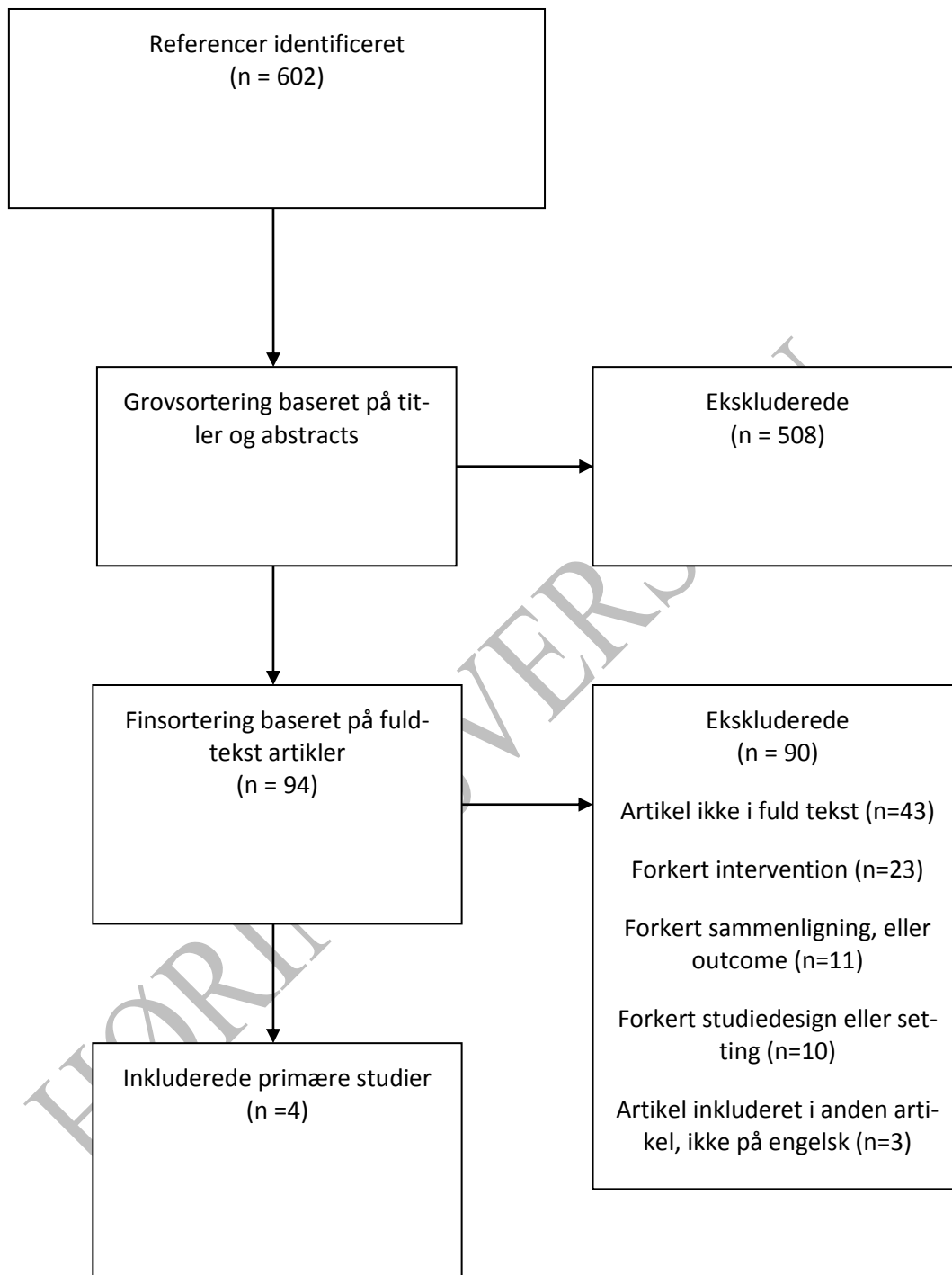


HØRINGSVEJ

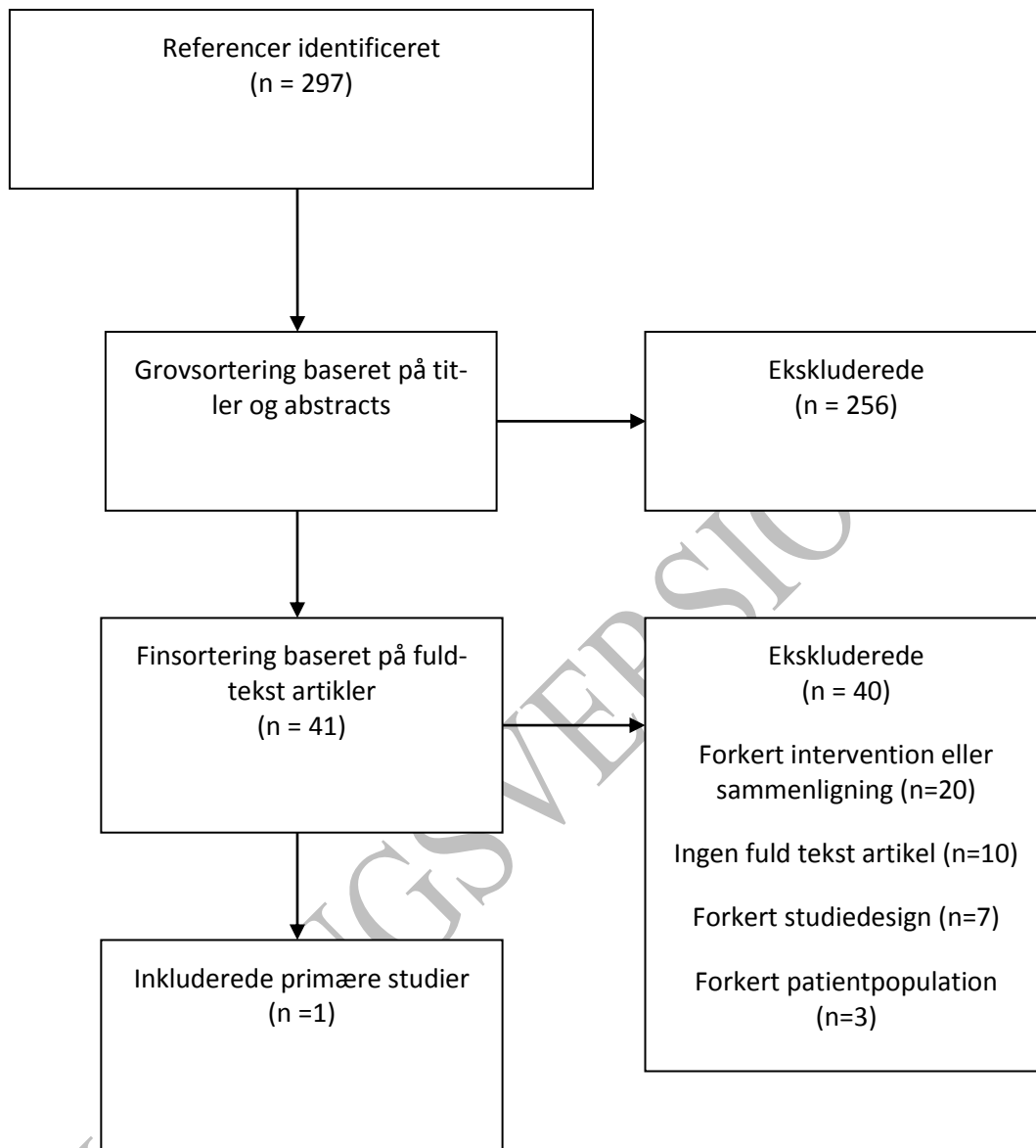
Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 6



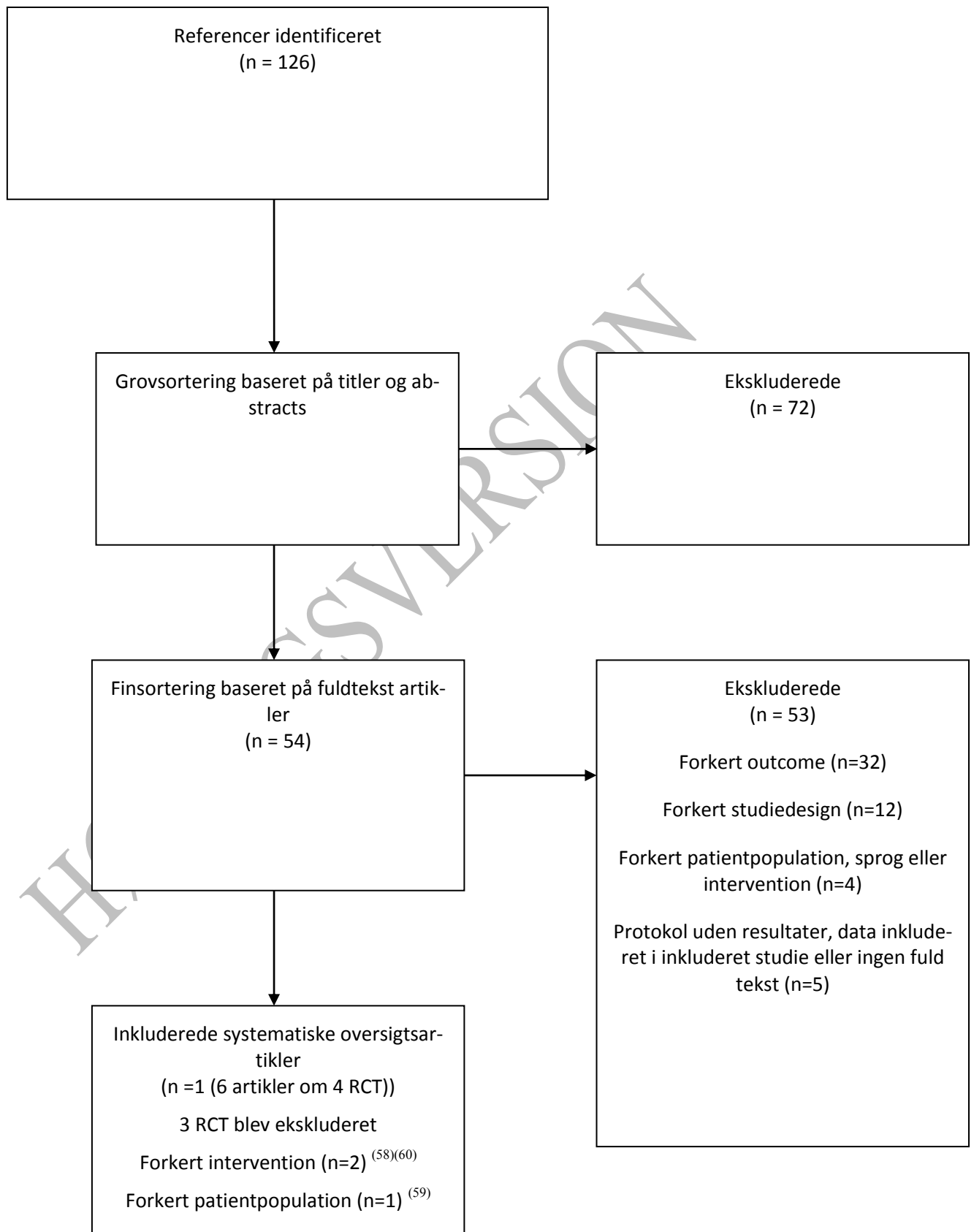
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 6 fra 2011-2014



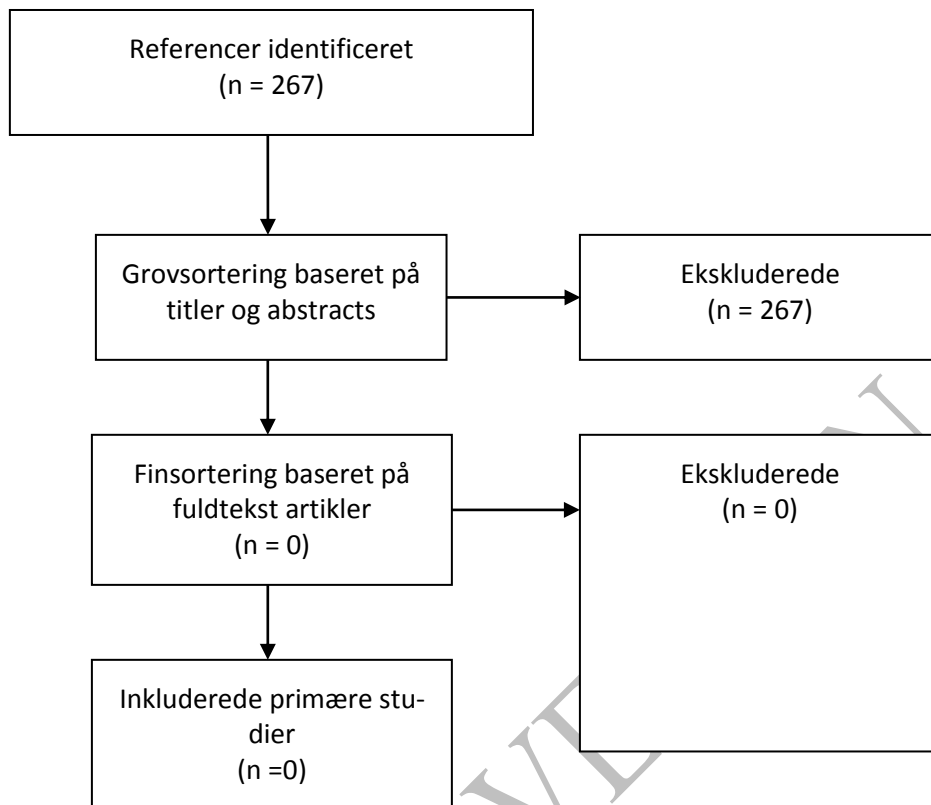
Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 7 fra 2007-2014



Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 8

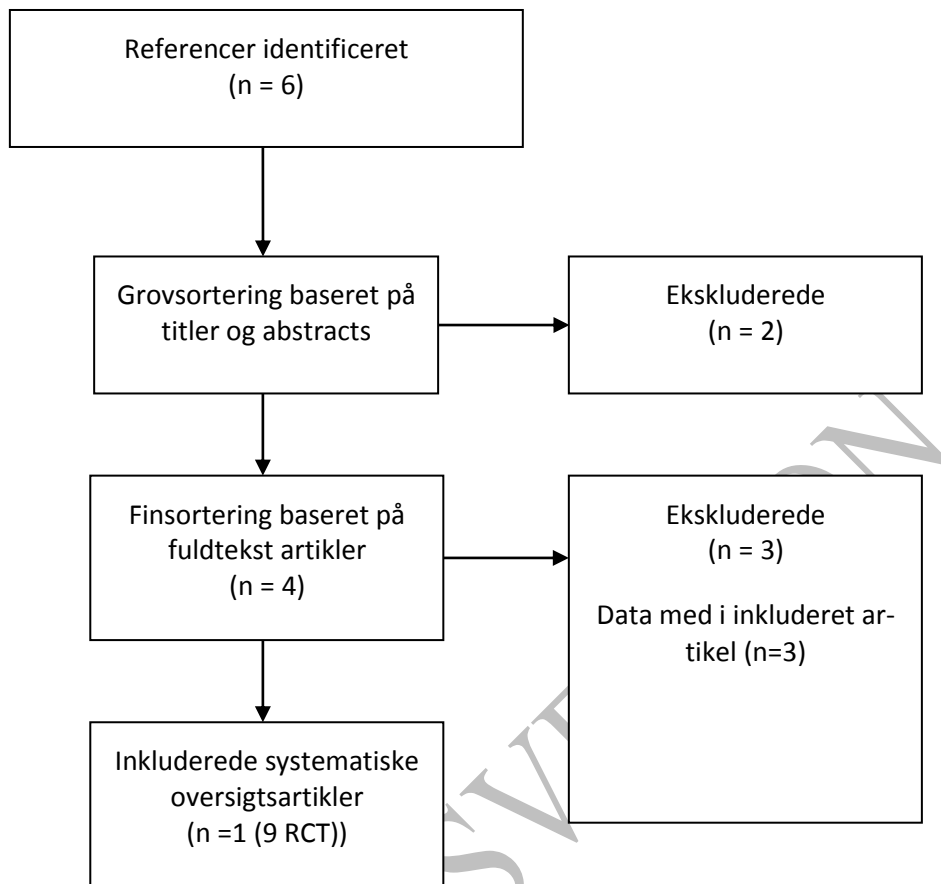


Flowchart. Søgning efter primære studier PICO 8 fra 2011-2014

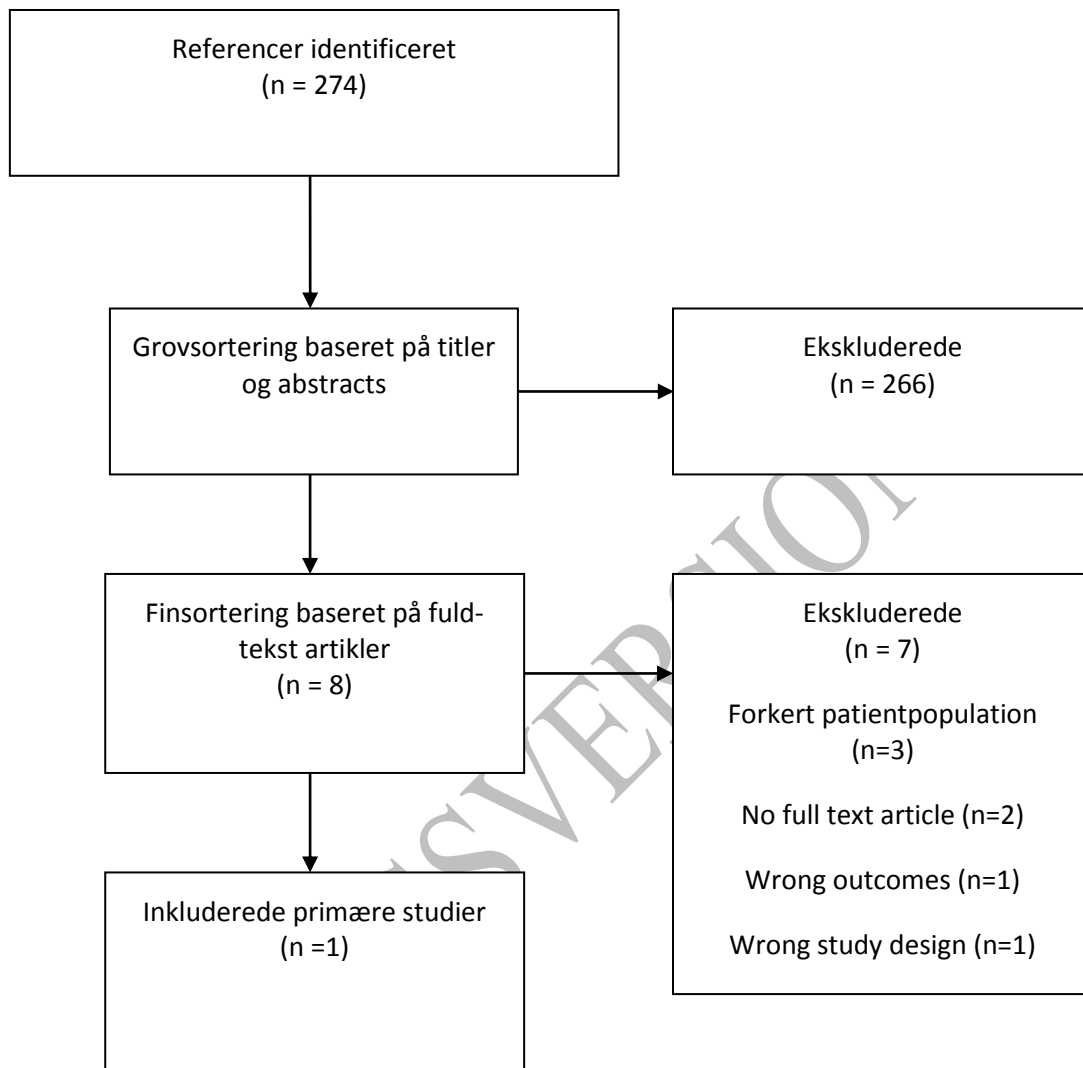


HØRINGSVEJ

Flowchart. Søgning efter systematiske oversigtsartikler PICO 9



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



Bilag 9: 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](#) [indsæt link]

Arbejdsgruppens AMSTAR-vurderinger kan tilgås [her](#) [indsæt link]

Evidensprofiler kan tilgås [her](#) [indsæt link]

Oversigt over primærstudier med tilhørende risk of bias-vurderinger kan tilgås [her](#) [indsæt link]

HØRINGSVERSION

Bilag 10: 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
- Birthe Hellqvist Dahl, udpeget af Dansk Sygeplejeselskab, Oversygeplejerske, Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital (deltog i 1. arbejdsgruppemøde)
- 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 phd Herlev Hospital
- Steffen Heegaard, udpeget af Dansk Oftalmologisk Selskab, Overlæge, dr. med, Glostrup Hospital
- Susanne Rygner, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, praktiserende læge Roskilde (deltog i 1. arbejdsgruppemøde)
- Lone Winther, udpeget af Dansk Selskab for Allergologi, overlæge, dr. med, Gentofte Hospital

Eksempel:

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)
- Bo Kristensen, udpeget af Danske Regioner. Arbejdssted: Danske Regioner (har ikke deltaget i referencegruppemøderne)
- 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

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 XX har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Oplisting af høringsparter

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Hans Jørgen Malling, Overlæge, dr. Med, Gentofte Hospital
- Johan Hellgren, MDPhD, 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

Bilag 11: Forkortelser og begreber

Find en liste over forkortelser og begreber [her](#) (indsæt hyperlink).

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

HØRINGSVERSION

Bilag 12: 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 overførbarhed, inkonsistente resultater, Andre overvejelser)	KVALITET
Outcome 1: Tilstoppet næse (nasal obstruction)	Jordana ⁽¹²⁾	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 overførbarhed, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Takahashi ⁽²⁾	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 fexofenadingruppen)	Tilstoppet næse var signifikant lavere i fluticasongruppen (p=0,0175)		
Outcome 2: Næseflåd, kløe og/eller nysen (runny nose, itchy nose og/or sneezing)	Jordana ⁽¹²⁾	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 overførbarhed, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Takahashi ⁽²⁾	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 fexofenadingruppen)	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 (total symptom score)	Kaszuba ⁽¹³⁾	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 loratadigruppen og 4,0 for fluticasongruppen, statistisk signifikant.	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 overførbarhed, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	Moderat
	Takahashi ⁽²⁾	Næsesymptomskala 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 fexofenadingruppen)	Areal under kurven var signifikant lavere i fluticasongruppen, p=0,0015		

	Gehanno (11)	Kliniker-vurderet 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 loratadiningruppen (p=0,014). Patientvurderet symptom-score var forbedret signifikant mere i fluticasongruppen sammenlignet med loratadiningruppen (p=0,0193)		
Outcome 4: Øjen-symptomer (eye symptoms)	Jordana (12)	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 (2)	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 fexofenadiningruppen)	Areal under kurven var ikke significant forskellig i de to gruppr..		
Outcome 5: Livskvalitet (kvalitet of life)	Kaszuba (13)	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 (2)	RQLQ samlet score	6 ugers fluticason 200 mikrog /d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og 26 i fexofenadiningruppen)	RQLQ ændrede sig ikke significant forskelligt i de to grupper.		
Outcome 6: Fraværsdage fra arbejde/skole (days away from work/school)	Ingen data					
Outcome 7: Døsighed (skadevirkning) (dizziness – side effect)	Ingen data					
Outcome 8: Næseblødning (skadevirkning (nasal bleeding – side effect))	Takahashi (2)	Antal patienter med næseblødning	6 ugers fluticason 200 mikrog /d / fexofenadin 120 mg/d (n=25 i fluticasongruppen og 26 i fexofenadiningruppen)	4 patienter (16%) i fluticasongruppen havde næseblødning, ingen i fexofenadiningruppen. Ingen i fexofenadiningruppen 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, in-	Moderat

	Jordana (12)	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 loratadingruppen.	gen manglende overførbare, ingen upræcise effektestimater, ingen andre overvejelser.	
Outcome 9: Knoglebrud (skadevirkning) (fractured bones – side effect)	Ingen data					
Outcome 10: Diabetes (skadevirkning) (diabetes – side effect)	Ingen data					
Outcome 11: Væksthæmning (skadevirkning) (growth retardation – side effect)	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 (Eye symptoms)	Outcome 2: Livskvalitet (Kvalitet of life)	Outcome 3: Fraværsdage fra arbejde/skole (Days away from work/school)	Outcome 4: Døsighed (skadevirkning) (Dizziness – side effect)
Studie		Crampton og Spangler ^(15,16)	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 effektestimater, 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 lokal atrofi (vigtig)	Outcome 4: Øjensymptomer (vigtig)	Outcome 5: Tilstoppet næse (Vigtig)	Outcome 6: Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig)
Studie	Ingen data	Laursen ⁽³²⁾	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 effektestimater, manglende overførbarhed, inkonsistente resultater, Andre overvejelser)		1 RCT, lav risiko for bias, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarhed, upræcist effektestimater (-1) grundet kun et studie, ingen andre overvejelser	1 RCT, lav risiko for bias, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarhed, upræcist effektestimater (-1) grundet kun et studie, ingen andre overvejelser	1 RCT, lav risiko for bias, ingen inkonsistente resultater, ingen manglende overførbarhed, upræcist effektestimater (-1) grundet kun et studie, ingen andre overvejelser
Kvalitet		Moderat	Moderat	Moderat

Narrativ analyse PICO 7

Outcome	Outcome 1: Symptomscore (kritisk)	Outcome 2: Medicinscore	Outcome 3: Anafylaksi	Outcome 4: Livskvalitet	Outcome 5: Fravær fra arbejde/skole
----------------	--	--------------------------------	------------------------------	--------------------------------	--

		(kritisk)	(kritisk)	(vigtig)	(vigtig)
Studie	Pichler ⁽⁵¹⁾	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data
Måleredskab og tidspunkt	Subjektiv rhinitis score (VAS-scala) før og efter 1 års behandling med immunoterapi				
Intervention/Kontrol	100.000 SQ-units Alutard eller placebo				
Resultater	Før behandling var scorene: aktiv 22 og placebo 39,5. Efter behandling: aktiv 8 og placebo 26.				
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.				
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: Fraværdsdage (vigtig)	Outcome 4: Mængde af husstøvmider (vigtig)		
Reference	Kniest ⁽⁶⁵⁾	Ghazala ⁽⁶³⁾	Ingen data	Antonicelli ⁽⁶⁰⁾	Ghazala ⁽⁶³⁾	Kniest ⁽⁶⁵⁾
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 gulvbelægninger efter 12 måneder
Intervention/Kontrol	Kemisk rengøring (acaricider) (n=10 boliger) ved baseline og seks måneder senere / Kontrol rengøring (n=10 andre boliger)	Madrasovertræk (VarioProtect) (n=13) / placebo madrasbe-træk (n=13)		Luft filter (n= 5) / Intet luft filter (n=4)	Madrasovertræk (VarioProtect) (n=13) / placebo madrasbe-træk (n=13)	Kemisk rengøring (n=10 boliger) ved baseline og seks måneder senere / Kontrol rengøring (n=10 andre boliger)

Resultater	Et år efter initial behandling, var symptom-scorene blevet mindre i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (matched 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.	Die Auswertung des Rhinitisfragegebogens nach E. Junipr. ergibt bei 26 Patienten nach Verwendung des Verumsbezug und auch nach Verwendung des Placebobezuges eine signifikante Besserung der rhinitischen Beschwerden (p=0,02 bei Verum, p=0,025 bei Placebo).		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 ug/m ² /2min til 0,65 ug/m ² /2min efter brugen af maddrasbetræk. Ingen reduktion i placebo-gruppen.	Støveksponering var lavere i gruppen, som anvendte acaricider, efter 12 måneder.
GRADE kvalitet (Design, Risiko for bias, Upræcist effektestimater, 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, høje limitations (-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, høje limitations (-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 effektestimater (-1) på grund af tre studier med små studiegrupper, ingen andre overvejelser.		
Kvalitet	Lav kvalitet	Lav kvalitet			Meget lav kvalitet	

Bilag 13: Gennemgang af studier i PICO 9

Antonicelli⁽⁶⁰⁾ Cross-over studie med 9 husstøvmide-allergikere 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 grup-

per. Der var imidlertid i begge grupper et spontant fald i husstøvmidemængden fra første til anden periode, måske på grund af årstidsvariation.

Brehler⁽⁶¹⁾: Randomiseret dobbelt-blindet studie med 21 husstøvmide-allergikere, 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 placebo overtræk. Dette studie var begrænset af, at det ikke blev opgjort, om der var en reduktion i husstøvmideniveauet.

Geller-Bernstein⁽⁶²⁾: Randomiseret klinisk studie 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. Mængden af husstøvmider blev målt efter 0, 90 og 180 dage. I begge grupper var der et sammenligneligt fald i mængden af husstøvmider: I akaricid-gruppen faldt niveauet fra 10.05 µg der fl/g støv til 4.15µg der fl/g støv. I placebo-gruppen faldt niveauet fra 6.01 µg der fl/g støv til 3.01µg der fl/g støv.

Ghazala⁽⁶³⁾: Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret cross-over studie med 26 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.

Incorvaia⁽⁶⁴⁾: 25 husstøvmide-allergikere blev opdelt i to grupper. Den ene gruppe skulle bruge polypropylen overtræk af seng og udføre kemisk rensning med akaricider, mens den anden gruppe fik placebo overtræk og placebo aerosol. Efter 6 måneder var livskvalitet steget signifikant mere i gruppen, der brugte polypropylen overtræk og akaricider, end i placebo-gruppen. Der er ikke beskrevet husstøvmideniveau eller symptomer efter 6 måneder.

Kniest⁽⁶⁵⁾: 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 to gange. Efter 12 måneder var mængden af husstøvmider signifikant mindre og symptomerne signifikant forbedret i gruppen, der havde brugt akaricider. Studiet var ublindt og guanin-mængden brugt som en proxy for husstøvmideniveauet - der var således visse begrænsninger ved studiet.

Moon⁽⁶⁶⁾: 29 husstøvmide-allergikere blev opdelt i to gruppe i dette forsøg, der varede 4 uger. Den ene gruppe skulle vaske sengetæppe ved 55 grader 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.

Reisman⁽⁶⁷⁾: 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. Mængden af husstøvmiden blev således målt ved en proxy (partikler på mindst 0.3 µm).

Terrehorst⁽⁶⁸⁾: Dobbelblindet RCT med 232 husstøvmide-allergikere, der blev opdelt i to grupper: Den ene gruppe fik allergen-impermeable madrass-, dyne- og hovedpudeovertræk, den anden gruppe fik placebo overtræk. 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, hvilket kan have haft indflydelse på resultaterne; I begge grupper var husstøvmideniveauet i madrassen lavt ved baseline, og det vil således være svært at vurdere den kliniske relevans, da før-niveauet var lavt.

Stillerman⁽⁶⁹⁾: 35 husstøvmide-allergikere blev i dette cross-over dobbelt-blindede studie inddelt i to grupper. Den ene gruppe skulle i 2 uger bruge en speciel hovedpude med allergentæt overtræk og lokaliseret luftfiltrering via luftkanaler i pudens 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 0.3µm i soveværelset. Det lave antal af partikler på mindst 0.3µm 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 14: Praktiske råd - PICO 9

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 om helårssymptomer, vil der ofte være en sæsonvariation med forværring efterår og vinter.

Husstøvmider og husstøvmideallergener

Der findes forskellige husstøvmiderarter, 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 overfor flere husstøvmidearter.

Husstøvmider trives bedst i fugtigt varmt miljø og lever af hår og skæl fra mennesker og dyr. Husstøvmiderne lever derfor overvejende i sove miljøet, 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 husstøvmideallergi-

kere. 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 % RF, 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 overfor både varme og kulde og kan holde sig i årevis under almindelige boligforhold. De fleste allergener er vandopløselige og kan fjernes ved vask.

Interventioner mod husstøvmideallergi

Forsøg på reduktion af mideeksposition 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. Miderne trives ikke ved en relativ luftfugtighed under 45 procent. Hvis der er dug på indersiden af ruderne (thermoruder/dobbeltruder) er luftfugtighed 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 mideallergenerne ved støvsugning; men ellers er der ikke forskel på forskellige støvsugere med hensyn til husstøvmideallergi.

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

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

Anvendelse af **ion-generatorer eller andre luftrensere** har ikke vist sig at have dokumenteret effekt.

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

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 beskednen, 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. Baseret på eksisterende viden kan nedenstående anbefales:

Til patienter med astma/rhinit og dokumenteret husstøvmideallergi anbefales det, at dyne, pude og rullemadras vaskes ved 60°C mindst hver tredje måned, og at der er lamelbund eller lignende under madrassen. Endvidere anbefales en god ventilation af boligen, specielt soverummet, og en luftfugtighed på max. 45 % i vinterperioden.

Hvis ovenstående ikke er sufficient, kan en støvprøveundersøgelse vise, om der er mange husstøvmider i madrassen. I så fald kan man evt. supplere med et dokumenteret allergentæt madrasetræk, og en gammel madras bør skiftes ud. Væg-til-væg gulvtæppe kan eventuelt erstattes med glat vaskbar gulvbelægning.

Der er ingen dokumenteret effekt af syntetiske dyner og puder (inklusive ”astmadynyner”), skum madrasser, vandmadrasser, specielle støvsugere, luftfiltre, ion-generatorer og lignende.

Gode råd ved husstøvmideallergi:

- Undgå høj luftfugtighed i soverummet – tilstræb en relative luftfugtighed under 45 % i vinterperioden.
- Undgå vandfordampere, fugtkilder og tøjttørring indendørs.
- Luft grundigt ud med gennemtræk mindst to gange dagligt og benyt mekanisk udluftning i køkken og badeværelse.
- Vask dyne, pude og rullemadras ved 60°C hver 3. måned og øvrige senge-linned ved samme temperatur hver anden uge.
- Normal støvsugning og rengøring af soverummet.
- En eventuel støvprøveundersøgelse kan vise, om der er mange husstøvmider i madrassen. En gammel madras bør skiftes ud. Allergentæt madrasetræk kan også nedsætte udsættelsen for husstøvmider.
- Undgå væg-til-væg tæppe og støvsamlende materiale i soverummet.

Der er ingen dokumenteret effekt af syntetiske dyner og puder (inkl. ”astmadynyner”), skum madrasser, vandmadrasser, specielle støvsugere, luftfiltre, ion-generatorer o.lign.