



Behandling af høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis)



National klinisk retningslinje



© Sundhedsstyrelsen, 2018. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.1

Format: PDF

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-321-9

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67, 2300 København S

nrsekretariat@sst.dk

+4572227400

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn 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, således at borgere og patienter også kan 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.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-321-9

Version: 1.1

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning.....	8
2 - Indledning.....	10
3 - Fokuseret spørgsmål 1	12
4 - Fokuseret spørgsmål 2	17
5 - Fokuseret spørgsmål 3	19
6 - Fokuseret spørgsmål 4	23
7 - Fokuseret spørgsmål 5	28
8 - Fokuseret spørgsmål 6	31
9 - Fokuseret spørgsmål 7	35
10 - Fokuseret spørgsmål 8	38
11 - Fokuseret spørgsmål 9	43
12 - Baggrund.....	46
13 - Implementering.....	48
14 - Monitorering	49
15 - Opdatering og videre forskning	50
16 - Beskrivelse af anvendt metode.....	51
17 - Fokuserede spørgsmål	52
18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	56
19 - Søgebeskrivelse	58
20 - Evidensvurderinger	59
21 - Arbejdsgruppen og referencegruppen	60
22 - Forkortelser og begreber.....	62
23 - Gennemgang af studier fokuseret spørgsmål 9	63
24 - Praktiske råd - fokuseret spørgsmål 9.....	65
25 - Referenceliste	67
Referencer	74

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Fokuseret spørgsmål 1

 Stærk anbefaling

Anvend nasalsteroid frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med persisterende allergisk rhinitis.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

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

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

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

4 - Fokuseret spørgsmål 2

 Svag anbefaling

Overvej at give øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med øjensymptomer ved allergisk rhinokonjunktivitis.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

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

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

5 - Fokuseret spørgsmål 3

Svag anbefaling

Overvej at give peroral non-sederende antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

6 - Fokuseret spørgsmål 4

Svag anbefaling mod

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.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

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

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

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

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

7 - Fokuseret spørgsmål 5

Svag 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.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

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

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

8 - Fokuseret spørgsmål 6

Svag anbefaling

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

9 - Fokuseret spørgsmål 7

Svag anbefaling

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

10 - Fokuseret spørgsmål 8

Svag anbefaling mod

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

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

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

11 - Fokuseret spørgsmål 9

Svag anbefaling

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

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 faneblad 'Praktiske råd - fokuseret spørgsmål 9).

12 - Baggrund

13 - Implementering

14 - Monitorering

15 - Opdatering og videre forskning

16 - Beskrivelse af anvendt metode

17 - Fokuserede spørgsmål

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

19 - Søgebeskrivelse

20 - Evidensvurderinger

21 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

22 - Forkortelser og begreber

23 - Gennemgang af studier fokuseret spørgsmål 9

24 - Praktiske råd - fokuseret spørgsmål 9

25 - Referenceliste

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Rød)

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

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (orange)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)

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

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

2. Lag – Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

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.

-

: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. <http://www.gradeworkinggroup.org>

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

Rationale for ikke at opdatere i 2018

SST har på baggrund af tilbagemeldinger fra faglige selskaber, samt en overordnet litteratursøgning, besluttet ikke at opdatere retningslinjen i 2018. Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år.

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

Afgrænsning af patientgruppe

I denne retningslinje inkluderes patienter med allergisk rhinokonjunktivitis (synonymt med høfeber), der omfatter patienter med næse- og/eller øjensymptomer. Denne retningslinje omfatter både børn og voksne med høfeber uafhængig af sværhedsgrad af symptomer, varighed af allergiske symptomer, det udløsende allergen og om der er samtidig ko-morbiditet så som astma eller andre allergier. De fleste spørgsmål og dermed anbefalinger afgrænses til undergrupper af patienter med høfeber som beskrevet nedenfor.

PICO-spørgsmål 1 omhandler patienter med persisterende allergisk rhinitis.

PICO-spørgsmål 2 omhandler patienter med allergisk konjunktivitis.

PICO-spørgsmål 3 omhandler patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.

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

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

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

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

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

Målgruppe/brugere

Målgruppen for denne retningslinje er primært sundhedspersonale, der er involveret i behandlingen af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis (praktiserende læger, speciallæger med særlig viden om/interesse for allergi, børnelæger, øre-næsehalslæger, øjenlæger, sygeplejersker, apotekere, farmakonomer med flere). Desuden

kan patienter bruge retningslinjen i samspil med råd og vejledning fra den behandlingsansvarlige.

Emneafgrænsning

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

Patientperspektivet

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

3 - Fokuseret spørgsmål 1

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

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.

Stærk anbefaling

Anvend nasalsteroid frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med persisterende allergisk rhinitis.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

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

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Nasalsteroid lindrer næsesymptomerne bedre end peroral antihistamin.

Nasalsteroid giver hos nogle patienter næseblødning. Det ser ikke ud til, at nasalsteroid giver væksthæmning hos børn.

Der blev ikke fundet studier, der undersøgte om nasalsteroid giver diabetes eller knoglebrud på længere sigt.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var moderat.

Patientpræferencer

Der er store individuelle forskelle i patientpræferencer. Nasalsteroid gives lokalt, og det vil de fleste patienter formentlig foretrække. Andre patienter vil dog foretrække peroral antihistamin, da de ikke bryder sig om at tage næsespray, eller fordi de er bekymrede for indholdet af binyrebarkhormon i næsesprøgen.

Andre overvejelser

Brug af nasalsteroid kræver instruktion af sundhedspersonale, og er derfor marginalt mere ressourcekrævende end peroral antihistamin.

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patienter med persisterende allergisk rhinitis defineret som symptomer mindst 4 dage om ugen i mindst 4 uger
Intervention: Næsespray med glukokortikoider
Sammenligning: Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er en guideline (4) suppleret med 2 randomiserede kontrollerede studier (RCT) fra den opdaterende søgning(6,7). Guidelinen bygger på 11 studier, men da den ikke rapporterer alle de kritiske outcomes, er de relevante data fra disse studier fundet i en gennemgang af primærartiklerne (8-18) Af de 11 studier blev 4 ekskluderet(10,11,13,14). Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

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

Arbejdsgruppen inddelte oprindeligt næsesymptom-outcomes i to kategorier: 1. tilstoppet næse. 2. Kløende, løbende næse og/eller nysen. Disse to kategorier blev imidlertid modificeret i den efterfølgende meta-analyse og i nedenstående tabel over Summary of Findings (SoF-tabel), da resultaterne i de enkelte studier blev opgivet enten som en total symptomscore eller for hvert af næsesymptomerne. I den narrative analyse bruges den oprindelige inddeling suppleret med en total symptomscore for de studier, som kun opgiver dette.

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

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

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

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

Den narrative analyse kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside [her](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Diabetes (diabetes)	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome
Fraværsdage fra arbejde/skole (Days away from school/work)	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome
Tilstoppet næse (Nasal Obstruction) ¹ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 917 patienter i 3 studier. ² (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.56 højere (CI 95% 0.82 højere - 0.29 højere)	Moderat Høj heterogenitet ³	
Løbende næse (runny nose) ⁴ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 622 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.47 højere (CI 95% 1 højere - 0.05 højere)	Moderat Høj heterogenitet ⁶	
Kløende næse (Itchy nose) ⁷ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 917 patienter i 3 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.42 højere (CI 95% 0.65 højere - 0.18 højere)	Moderat Høj heterogenitet ⁹	
Nysen (Sneezing) ¹⁰ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 917 patienter i 3 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.52 lavere (CI 95% 0.73 lavere - 0.32 lavere)	Moderat Høj heterogenitet ¹²	
Næsesymptomer (total)(Total nasal symptom) ¹³ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 307 patienter i 2 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.7 lavere (CI 95% 0.93 lavere - 0.47 lavere)	Moderat To studier med få deltagere ¹⁵	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Øjensymptomer (Eye symptoms) ¹⁶ 6 Vigtig	Målt med: SMD Baseret på data fra: 662 patienter i 3 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.08 højere (CI 95% 0.23 højere - 0.08 højere)	Moderat Den anbefalede behandling vil variere i de to ender af konfidensintervallet ¹⁸	
Døsighed (Dizziness) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome
Næseblødning (Nose bleeding) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome
Knoglebrud (Fractures) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome
Livskvalitet (Quality of Life) ¹⁹	Lavere bedre Baseret på data fra: 295 patienter i 1 studier. ²⁰ (Randomiserede studier)	-1.3 (gennemsnit) -2.2 (gennemsnit) Forskel: MD 0.9 højere (CI 95% 1.18 højere - 0.62 højere)	Moderat Kun et studie ²¹	
Væksthæmning (Growth retardation) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome

1. Gennemsnitlig tilstoppet næse i interventionsgruppen var 0,56 standardafvigelser lavere.
2. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Schoenwetter 1995, Ratner 1998, Condemi 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** pga. høj heterogenitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. Gennemsnitlig løbende næse i interventionsgruppen var 0,47 standardafvigelser lavere.
5. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Schoenwetter 1995, Condemi 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** pga. høj heterogenicitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
7. Gennemsnitlig kløende næse i interventionsgruppen var 0,42 standard afvigelser lavere.
8. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Condemi 2000, Schoenwetter 1995, Ratner 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenicitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
10. Gennemsnitlig nysen i interventionsgruppen var 0,52 standardafvigelser lavere.
11. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Ratner 1998, Condemi 2000, Schoenwetter 1995. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenicitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Gennemsnitlige næsesymptomertotal i interventionsgruppen var 0,7 standardafvigelser lavere.
14. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Schoenwetter 1995, Kulapaditharom 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** To studier med små studiearme. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
16. Gennemsnitlige øjensymptomer i interventionsgruppen var 0,08 standardafvigelser lavere.
17. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Bender 2004, Schoenwetter 1995, Condemi 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Den anbefalede behandling vil variere i de to ender af konfidensintervallet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
19. Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0,9 standardafvigelser lavere.
20. Systematisk oversigtsartikel [1] med inkluderede studier: Ratner 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Et enkelt studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

4 - Fokuseret spørgsmål 2

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

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Svag anbefaling

Overvej at give øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med øjetsymptomer ved allergisk rhinokonjunktivitis.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Der er muligvis en bedre effekt af lokal behandling på øjetsymptomer frem for systemisk.

Lokalbehandling med øjendråber kan undertiden give øget irritation lokalt men har ingen kendte systemiske bivirkninger.

Systemisk antihistamin kan give døsighed, om end dette ikke er blevet undersøgt i de to inkluderede studier.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

Patientpræferencer

Det er meget individuelt, hvilken behandling, der foretrækkes. Nogle patienter

– især børn – vil ikke bryde sig om at bruge øjendråber og vil derfor foretrække peroral antihistamin.

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis med øjetsymptomer
Intervention: Øjendråber med H1-antihistamin
Sammenligning: Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin

Sammenfatning

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

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

Begge RCT undersøgte det kritiske outcome 'øjensymptomer'. Forsøgspersonerne i begge studier skulle tage fast behandling bestående af enten øjendråber med antihistamin og placebo tabletter eller øjendråber med placebo og antihistamin tabletter i 7 dage (22) eller 4 uger (21). Derefter kom forsøgspersonerne tilbage til en provokationstest forudgået af den faste behandling hhv. 2 timer før (21) eller 15 minutter før (22) provokationen. Begge studier fandt, at øjendråber med antihistamin var signifikant bedre end peroral antihistamin til at reducere øjetsymptomerne ved provokationen. Værdien af begge studier er imidlertid begrænset af, at der måles øjetsymptomer 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 'dødsighed (skadevirkning)'.

En narrativ analyse af studierne i fokuseret spørgsmål 2 kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Vi fandt ingen evidens til disse outcomes

5 - Fokuseret spørgsmål 3

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

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Svag anbefaling

Overvej at give peroral non-sederende antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der blev ikke fundet forskel i effekt mellem de to behandlinger. Antihistamin er velafprøvet gennem mange år, og selvom de inkluderede studier ikke rapporterede dødsighed, så er det en velkendt bivirkning af de ældre (1. generations) produkter, hvorimod det er mindre hyppigt ved de nyere produkter i normal dosering. Der er ingen kendte langtidsbivirkninger. Leukotrienreceptorantagonister er nyere, og selvom de inkluderede studier ikke rapporterede abdominalsmerter, så er det en velkendt bivirkning.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var lav.

Patientpræferencer

Det skønnes ikke, at behandlingen er præferencefølsom.

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis
Intervention: Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin
Sammenligning: Peroral behandling med leukotrienreceptorantagonister

Sammenfatning

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

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

Der er således 8 RCT inkluderet i dette spørgsmål.

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

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

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

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

Meta-analysen viste desuden, at der ikke var signifikant forskel i forbedringen af livskvaliteten ved de to behandlinger. De vigtige outcomes 'fraværsdage', 'døsighed (skadevirkning)' og 'abdominalmerter (skadevirkning)' blev ikke belyst i nogen af de inkluderede studier.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Tilstoppet næse (nasal obstruction) 1 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 1,633 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.01 højere (CI 95% 0.09 lavere - 0.11 højere)	Moderat Risiko for bias ved allokering ²	
Næsekløe (Nasal itching) ³ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 1,633 patienter i 4 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.53 højere (CI 95% 1.25 højere - 0.19 højere)	Lav Risiko for bias ved allokering og høj heterogenicitet ⁵	
Nysen (Sneezing) ⁶ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 1,633 patienter i 4 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.46 højere (CI 95% 1.32 højere - 0.39 højere)	Lav Risiko for bias ved allokering og høj heterogenicitet ⁸	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	studier)			
Løbende næse (runny nose) ⁹ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 1,633 patienter i 4 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.21 højere (CI 95% 0.77 højere - 0.36 højere)	Lav Risiko for bias ved allokering og høj heterogenicitet ¹¹	
Næsesymptomer (total) (Total nasal symptom) ¹² 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 3,847 patienter i 7 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.08 flere (CI 95% 0.15 flere - 0.01 flere)	Moderat Risiko for bias ved allokering ¹⁴	
Øjensymptomer (Eye symptoms) ¹⁵ 9 Kritisk	Målt med: SMD Baseret på data fra: 2,914 patienter i 6 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.09 højere (CI 95% 0.19 højere - 0 højere)	Moderat Risiko for bias ved allokering ¹⁷	
Livskvalitet (Quality of Life) ¹⁸	Målt med: SMD Baseret på data fra: 2,767 patienter i 5 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.05 højere (CI 95% 0.13 højere - 0.04 højere)	Moderat Risiko for bias ved allokering ²⁰	
Fraværdsdage (Days away from work/school)	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Døsighed (Skadevirkning) (Dizziness)	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Abdominal smerter (skadevirkning) (Abdominal pain)	Baseret på data fra: 0			Vi fandt ingen evidens til dette outcome

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
	patienter i 0 studier.			

- Gennemsnitlig tilstoppet næse i interventionsgruppen var 0,01 standardafvigelser højere
- Risiko for bias: Alvorligt.** Skjult allokering og anden bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig kløende næse i interventionsgruppen var 0,53 standardafvigelser lavere
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Meltzer 2000, Chen 2006, Philip 2002, Nayak 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Skjult allokering og anden bias. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig nysen i interventionsgruppen var 0,46 standardafvigelser lavere
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Meltzer 2000, Chen 2006, Philip 2002, Nayak 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Skjult allokering og anden bias. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig løbende næse i interventionsgruppen var 0,21 standardafvigelser lavere
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Philip 2002, Nayak 2002, Meltzer 2000, Chen 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Skjult allokering og anden bias. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlige næsesymptomer total i interventionsgruppen var 0,08 standardafvigelser lavere
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: vanAdelsberg 2003a, Meltzer 2000, Lu 2009, Philip 2002, Nayak 2002, vanAdelsberg 2003, Philip 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Skjult allokering og anden bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlige øjensymptomer i interventionsgruppen var 0,09 standardafvigelser lavere.
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Nayak 2002, Meltzer 2000, vanAdelsberg 2003, Philip 2002, vanAdelsberg 2003a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Skjult allokering og anden bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0,05 standardafvigelser lavere.
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: vanAdelsberg 2003a, vanAdelsberg 2003, Chen 2006, Philip 2002, Nayak 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Skjult allokering og anden bias. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**

6 - Fokuseret spørgsmål 4

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

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Svag anbefaling mod

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.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

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

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

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Der blev ikke fundet evidens for forskel i effekt. Det kan ikke udelukkes, at intramuskulær glukokortikoid givet mod pollenallergi i sæsonen på langt sigt kan øge risikoen for at udvikle diabetes og osteoporose. Der er rapporteret lokale bivirkninger med atrofi af hud og muskelvæv ved intramuskulær injektion af glukokortikoid, men dette er ikke undersøgt i de inkluderede studier. Der er ikke fundet vækstpåvirkning hos børn som behandles med nasalsteroid. Der er ved behandling med intramuskulær glukokortikoid risiko for at overbehandle patienten, da behandlingen ikke kan trækkes tilbage hvis pollensæsonen bliver mild, begynder senere end normalt eller afbrydes af en regnperiode.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

Patientpræferencer

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

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen
Intervention: Glukokortikoider intramuskulært
Sammenligning: Peroral behandling med både nonsederende H1-antihistamin og næsespray med glukokortikoider

Sammenfatning

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

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

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

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

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Osteoporose (proxy forknoglebrud) (skadevirkning)(osteoporosis as a proxy forfractured bones – side effect) 9 Kritisk	Relative risiko 1.2 (CI 95% 1 - 1.5) Baseret på data fra 44,226 patienter i 1 studier. ¹ (Observationelle studier)	11 per 1.000 14 per 1.000 Forskel: 3 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre - 6 flere)	Meget lav pga. manglende overførbarhed - Osteoporose er proxy for knoglebrud ²	
Diabetes (skadevirkning)(diabetes – side effect) 9 Kritisk	Relative risiko 1.5 (CI 95% 1.3 - 1.8) Baseret på data fra 44,226 patienter i 1 studier. ³ (Observationelle studier)	16 per 1.000 24 per 1.000 Forskel: 8 flere per 1.000 (CI 95% 5 flere - 13 flere)	Lav pga. kun ét observationelt studie ⁴	
Væksthæmning(skadevirkning) (growth retardation– side effect) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Tilstoppet næse(nasal obstruction) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Næseflåd, kløeog/eller nysen(runny nose,itchy nose og/orsneezing) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Totale næsesymptomer(total nasal symptoms) ⁵ 6 Vigtig	Målt med: SMD Baseret på data fra: 49 patienter i 2 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.24 højere (CI 95% 1.9 lavere - 1.24 højere)	Meget lav Risiko for bias, upræcist effektestimat og manglende overførbarhed ⁷	
Øjensymptomer (Eye symotoms)	Baseret på data fra: 30 patienter i 1 studier. ⁸	0.4 (gennemsnit)	1.13 (gennemsnit)	Meget lav Risiko for bias. Upræcist effektestimat.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	(Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.73 højere (CI 95% 0.17 lavere - 1.63 højere)	Manglende overførbarehed. ⁹	
Livskvalitet (Quality of life)				
6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Fraværdsdage fra arbejde/skole (Days away from school/work)				
6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Døsighed (Drowsiness)				
6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Lokal atrofi (Local atrophy) - side effect				
6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome

- Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Aasbjerg 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater:** Ingen betydelig. **Manglende overførbarehed:** Meget alvorligt. Osteoporose proxy for knoglebrud. **Upræcist effektestimat:** Ingen betydelig. **Publikationsbias:** Ingen betydelig.
- Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Aasbjerg 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater:** Ingen betydelig. **Manglende overførbarehed:** Ingen betydelig. **Upræcist effektestimat:** Alvorligt. 1 studie. **Publikationsbias:** Ingen betydelig.
- Gennemsnitlige totalenæsesymptomer i interventionsgruppen var 0,24 standardafvigelser lavere
- Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Laursen 1988. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias:** Alvorligt. Uklar blinding, sekvens-generering, selektiv outcome rapportering og anden risiko for bias. **Inkonsistente resultater:** Ingen betydelig. **Manglende overførbarehed:** Alvorligt. Ingen af de inkluderede studier brugte antihistamin Kun total næsesymptomer blev rapporteret. **Upræcist effektestimat:** Alvorligt. Resultaterne forskellige i de to studier. Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias:** Ingen betydelig.
- Systematisk oversigtsartikel [7] med inkluderede studier: Pichler 1988. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias:** Alvorligt. Uklar blinding, sekvens-generering, selektiv outcome rapportering og anden risiko for bias. **Manglende overførbarehed:** Alvorligt. Studiet inkluderede ikke antihistamin. **Upræcist effektestimat:** Alvorligt. Brede

konfidensintervaller. Et studie med få patienter i hver gruppe.

7 - Fokuseret spørgsmål 5

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

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?

Svag 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.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

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 glukokortikoid, men dette er ikke undersøgt i det inkluderede studie. Der er derudover ikke rapporteret, om der er flere bivirkninger ved den ene administrationsvej frem for den anden.

Peroral behandling kan justeres afhængig af, om sæsonen kommer senere end normalt eller er kortere end normalt eller afbrydes af f.eks. en regnvejrperiode. Der undgås derved overbehandling. Desuden kan doseringen justeres efter sværhedsgraden af patientens symptomer.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

Patientpræferencer

Det er meget individuelt, hvilken behandling der ønskes. Nogle patienter vil formentlig foretrække intramuskulær behandling, da det er simpelt og hurtigt. Andre patienter vil formentlig foretrække tabletbehandlingen, da der derved kan undgås overbehandling.

Andre overvejelser

Rationale

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

- Population:** Patienter der 1) har allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen og 2) ikke er symptomfrie på antihistamin og nasalsteroid
- Intervention:** Glukokortikoider peroralt
- Sammenligning:** Glukokortikoider intramuskulært

Sammenfatning

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

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

På trods af grundig litteratursøgning blev der ikke fundet studier, der kunne besvare de kritiske outcomes 'knoglebrud', 'diabetes' og 'væksthæmning'. Kun et enkelt studie kunne bidrage med at besvare de vigtige outcomes 'tilstoppet næse', 'næseflåd, kløe og nysen' og 'øjensymptomer' (35). Dette var et 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'.

En narrativ analyse af studiet i fokuseret spørgsmål 5 kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes			Vi fandt ingen evidens til disse outcomes	

8 - Fokuseret spørgsmål 6

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

Baggrund for valg af spørgsmål

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

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

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

Svag anbefaling

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Praktiske Oplysninger

Intet beskrevet

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Symptomerne og symptomlindrende medicinforbrug ser ud til at blive mindre ved immunterapi end med placebo. Endvidere er behovet for symptomlindrende medicin mindre ved immunterapi end ved placebo. Der er påvist en effekt op til 2 år efter endt behandling, men det er uvist hvor længe og i hvilken grad denne effekt fortsætter herefter.

Der blev rapporteret om 13 tilfælde af anafylaksi blandt de mere end 2000 forsøgspersoner, der modtog immunterapi.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var moderat.

Patientpræferencer

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

Andre overvejelser

Der er i denne analyse kun undersøgt de produkter, der findes i Danmark. Resultaterne stemmer godt overens med tidligere større meta-analyser. Der er således ikke grund til at tro, at den snævre inklusion af studier har haft betydning for anbefalingens udformning.

Immunterapi er en kompleks behandling for både patient og læge.

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

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

Intervention: Allergen-specifik immunterapi med pollenekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenligning: Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk review om immunterapi over for sæsonbetinget allergisk rhinokonjunktivitis, der bygger på 55 RCT'er (36), suppleret med 4 RCT fra den opdaterende søgning (37-40). Af de 55 studier i reviewet blev 47 ekskluderet og 8 inkluderet (41-48). De fleste studier blev ekskluderet, fordi der blev undersøgt et allergen, der ikke findes i Danmark, eller en behandling som ikke er tilgængelig i Danmark.

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

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

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

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

Anafylaktiske reaktioner (defineret som enten symptomer på anafylaksi eller adrenalin-behandling på baggrund af

symptomer fremkaldt af behandlingen) blev registreret 13 gange i interventionsgrupperne og 1 gang i kontrolgruppen.

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

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

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Anafylaksi(Anaphylaxis) 9 Kritisk	Relative risiko 4.48 (CI 95% 1.15 - 17.47) Baseret på data fra 3,857 patienter i 12 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0.6 per 1.000 3 per 1.000 Forskel: 2.4 flere per 1.000 (CI 95% 0.09 flere - 9.88 flere)	Høj	
Symptomscore(Symptom score) (1/2) ² 9 Kritisk	Baseret på data fra: 3,438 patienter i 9 studier. (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.73 lavere (CI 95% 0.95 lavere - 0.5 lavere)	Moderat Kun ét af de inkluderede studier vurderede effekten efter sæson 2 ³	
Symptomscore (Symptom score) (2/2) ⁴ 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 44 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: 1,186.5 lavere (CI 95% 1,928.6 lavere - 241.5 lavere)	Lav Et mindre studie med brede konfidensintervaller ⁶	
Medicin score(medicationscore) (1/2) ⁷ 9 Kritisk	Baseret på data fra: 1,896 patienter i 7 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.56 højere (CI 95% 0.78 højere - 0.33 højere)	Moderat Kun ét af de inkluderede studier vurderede effekten efter sæson 2 ⁹	
Medicin score(medicationscore) (2/2) ¹⁰ 9 Kritisk	Baseret på data fra: 44 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: 1,043 højere (CI 95% 2,667.1 højere - 332 lavere)	Lav Et mindre studie, brede konfidensintervaller ¹²	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Gennemsnitlig livskvalitet(Quality of life) (RQLQ) ¹³ 6 Vigtig	Baseret på data fra: 2,257 patienter i 6 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.29 lavere (CI 95% 0.48 lavere - 0.1 lavere)	Lav Kun ét af de inkluderede studier vurderede livskvalitet efter sæson 2. Høj heterogenicitet ¹⁵	
Fravær fra arbejde/ skole(days away from work/school) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome

- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Dahl 2006, Durham 2006, Blaiss 2011, Bufe 2009, Durham 2012, Frew 2006, Maloney 2014, Murphy 2013, Nelson 2011, Reich 2011, Varney 1991, Walker 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Systematisk oversigtsartikel.
- Gennemsnitlig symptomscore(Symptomscore) i interventionsgruppen var 0,73 lavere
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Et enkelt studie vurderede effekten efter sæson 2. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig symptomscore(Symptomscore) i interventionsgruppen var 109 lavere (1298.45 lavere til 1080.45 højere)
- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Walker 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Et lille studie, brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig medicinscore, sæson 1 (medication score) i interventionsgruppen var 0,56 lavere
- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Blaiss 2011, Dahl 2006, Bufe 2009, Frew 2006, Durham 2006, Nelson 2011, Murphy 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Et enkelt studie vurderede effekten efter sæson 2. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig medicinscore, sæson 2 (medication score) - Medicinscore, sæson 2, slutværdier i interventionsgruppen var 1494 lavere (2763,86 lavere til 224,14 lavere)
- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Walker 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Et lille studie, brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig livskvalitet(Quality of(RQLQ) i interventionsgruppen var 0,29 lavere
- Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Walker 2001, Nelson 2011, Blaiss 2011, Murphy 2013, Frew 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenicitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Et enkelt studie vurderede livskvalitet efter sæson 2. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

9 - Fokuseret spørgsmål 7

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

Baggrund for valg af spørgsmål

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

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

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

Svag anbefaling

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Der er effekt af subkutan immunterapi på symptomerne og medicinscoren sammenholdt med placebo.

Der er i de inkluderede studier påvist enkelte tilfælde af anafylaksi ved behandling med subkutan immunterapi mod allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

Patientpræferencer

Det er meget individuelt om patienterne ønsker immunterapi eller ej. Subkutan immunterapi er ressourcekrævende. Med tanke på de positive resultater, vil de fleste patienter med moderate til svære symptomer nok vælge immunterapi, men enkelte patienter vil antagelig fortsat ønske symptomatisk behandling.

Andre overvejelser

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

Rationale

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

evidensen er meget lav.

Fokuseret Spørgsmål

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

Intervention: Allergen-specifik immunterapi med husstøvmideekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1- antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenligning: Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er en guideline (4) suppleret med 1 RCT fra den opdaterende søgning (53). Guidelinen bygger på 6 RCT. Af disse undersøgte 2 RCT den behandling, der er tilgængelig i Danmark (54,55). Disse studier blev inkluderet. De resterende 4 studier undersøgte immunterapi-behandlinger der ikke er tilgængelig i Danmark, og disse studier blev ekskluderet. Der blev således inkluderet i alt 3 RCT(53-55).

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

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

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

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

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

En narrativ analyse af studierne i fokuseret spørgsmål 7 kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Anafylaksi (skadevirkning) (Anaphylaxis) side effect ¹ 9 Kritisk	Relative risiko 2.82 (CI 95% 0.31 - 25.71) Baseret på data fra 32 patienter i 1 studier. ² (Randomiserede studier)	040 per 1.000per 1.000 Forskel: 40 flere per 1.000 50 færre - 120 flere	Meget lav Kun ét mindre studie, ingen blinding ³	I studierne var der 0 events blandt 43 deltagere i kontrolgrupperne og 2 events ud af 47 deltagere i interventionsgrupperne
Næsesymptomer, total (Total nasal symptom score)) ⁴	Målt med: SMD Baseret på data fra: 56 patienter i 2 studier. ⁵	Forskel: SMD 3.24 højere (CI 95% 5.71 højere - 0.77 højere)	Lav Kun to små studier, høj heterogenicitet ⁶	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	(Randomiserede studier)			
Medicin score (Medication score) ⁷	Målt med: SMD Baseret på data fra: 56 patienter i 2 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.54 højere (CI 95% 1.12 højere - 0.03 højere)	Moderat To små studier ⁹	
9 Kritisk				
Fravær fra arbejde/ skole(days away from work/ school)	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome
6 Vigtig				
Livskvalitet (quality of life)	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens for dette outcome
6 Vigtig				

- De absolutte tal er beregnet ud fra en risk difference analyse
- Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Eifan 2010. **Baselinerisiko/komparator:** .
- Risiko for bias: Alvorligt.** Ingen blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Ingen blinding. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Et enkelt lille studie . **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig totalnæsesymptomscore(Nasal symptomscore) i interventionsgruppen var 3,24 standardafvigelse lavere
- Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Eifan 2010, Varney 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** To små studier. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig medicinscore(Medication score) i interventionsgruppen var 0,54 standardafvigelse lavere.
- Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Varney 2003, Eifan 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** To små studier. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

10 - Fokuseret spørgsmål 8

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

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 pratense).

Svag anbefaling mod

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

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

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

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Det tyder på, at subkutan immunterapi kan have 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 sjælden bivirkning ved immunterapi.

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var lav.

Patientpræferencer

Det er individuelt om den enkelte patient/familie ønsker immunterapi for at forebygge astma.

Subkutan immunterapi er ressourcekrævende for patient og familie. Derfor vil de fleste formentlig kun ønske behandlingen for at afhjælpe symptomerne på allergisk rhinokonjunktivitis og ikke udelukkende for at mindske risikoen for at udvikle astma.

Nogle patienter/ familier vil dog antagelig gerne modtage immunterapi for at forebygge astma.

Sublingual immunterapi vil for mange patienter/familier nok være at foretrække frem for subkutan immunterapi, da

det er mindre tidskrævende, uden smerter og med mindre risiko for svær systemisk allergisk reaktion/anafylaksi, men den forebyggende effekt på astma er ikke afklaret.

Andre overvejelser

Subkutan immunterapi er ressourcekrævende og kan være en byrde for patienten.

Rationale

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

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter under 18 år uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen
- Intervention:** Allergen-specifik immunterapi med pollenekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider
- Sammenligning:** Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenfatning

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

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

Der blev trods grundig litteratursøgning kun fundet 1 RCT, der kan besvare det kritiske outcome 'udvikling af astma'(58). Der er tale om et open-label studie fra 6 pædiatriske centre i Europa med 205 børn i alderen 6-14 år med allergisk rhinokonjunktivitis over for græs eller birk. Børnene blev inddelt i to grupper. Den ene gruppe modtog subkutan immunterapi og symptomatisk behandling ved behov, mens den anden gruppe kun modtog symptomatisk behandling ved behov. To år efter afsluttet behandling (varigheden af behandlingen var 3 år) var den relative risiko for udvikling af astma 0,46 i immunterapiens favør – det vil sige, at der var mere end dobbelt så mange, der havde udviklet astma i kontrolgruppen sammenlignet med immunterapigruppen. Ved opfølgning 7 år senere blev dette resultat genfundet. Studiet er velgennemført, men da studiet er 'open-label' og fordi der kun er dette ene studie er den samlede tiltro til det fundne estimat lavt. De studier, som blev ekskluderet af forskellige årsager (se i afsnittet litteratur), finder alle en beskyttende virkning mod udvikling af astma ved immunterapi (60-62).

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

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

Der blev ikke fundet studier, der kunne besvare de vigtige outcomes 'medicinscore', 'anafylaksi', 'livskvalitet' og 'fravær fra arbejde/skole'. Der blev ikke fundet studier med sublingual immunterapi, der kunne bruges til at besvare dette spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Udvikling af astma (Development of asthma) 9 Kritisk	Relative risiko 0.46 (CI 95% 0.27 - 0.78) Baseret på data fra 142 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	433 per 1.000 199 per 1.000 Forskel: 234 færre per 1.000 (CI 95% 316 færre - 95 færre)	Lav Et enkelt studie med små studiegrupper, ingen blinding, uklar sekvensgenerering og allocation concealment ²	
Symptomscore (symptoms score)³ 6 Vigtig	Baseret på data fra: 183 patienter i 1 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 14.1 flere (CI 95% 32.17 flere - 3.97 flere)	Lav Et enkelt studie med små studiegrupper og høj risiko for bias ⁵	
Medicinscore (medication score) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Anafylaksi (skadevirkning)(anaphylaxis -side effect) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Livskvalitet (quality of life) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Fraværsdage fra arbejde/ skole(days away from work/school) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome

1. Systematisk oversigtsartikel [15] med inkluderede studier: Niggemann 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Ingen blinding, uklar sekvensgenerering og allocation concealment . **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Ingen blinding, uklar sekvensgenerering og allocation concealment . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Et enkelt studie med små studiegrupper. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

3. Den gennemsnitligesymptomscorei kontrolgruppenvar -7.4
4. Systematisk oversigtsartikel [15] med inkluderede studier: Niggemann 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: Alvorligt.** Ingen blinding, uklar sekvensgenerering og allocation concealment . **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Alvorligt.** Et enkelt studie med små studiegrupper. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

11 - Fokuseret spørgsmål 9

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

Baggrund for valg af spørgsmål

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

Svag anbefaling

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

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

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 faneblad 'Praktiske råd - fokuseret spørgsmål 9').

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

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

Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen var meget lav.

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

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

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider
- Intervention:** Tiltag til reduktion af niveauet af husstøvmider i eget hjem.
- Sammenligning:** Ingen tiltag; vanlig rengøring

Sammenfatning

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

Detaljer omkring litteratursøgningen fremgår af afsnittet om søgestrategien. En uddybende kvalitetsvurdering af litteraturen kan ses på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen

Aktuelle litteraturgennemgang omfattede 10 studier, hvoraf de 9 var inkluderet i den sidst opdaterede Cochrane metaanalyse (63). Disse 10 primærstudier omfattede forskellige interventioner: to studier som undersøgte effekten af HEPA filtre (64,71), to af Acarisider (66,69), fire af allergentætte madrasovertræk (65,67,70,72), et af allergentætte madrasovertræk og Acarisider (68) og et som undersøgte effekten af en speciel hovedpude med allergentæt overtræk og lokaliseret luftfiltrering via luftkanaler i puden forbundet med et HEPA filter (PureZone) (73). I tre af undersøgelseerne af madrasovertræk og et med Acarisider var der samtidig anbefalet rengøring, vask af sengetøj og udluftning, og i de tre af undersøgelseerne 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 narrativ analyse af studierne i fokuseret spørgsmål 9 er beskrevet i afsnittet "Gennemgang studierne fokuseret spørgsmål 9"

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimerer	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Symptom score (symptom score) - Total Symptom score, 1 9 Kritisk	Baseret på data fra: 352 patienter i 4 studier. ² (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.27 lavere (CI 95% 0.64 lavere - 0.1 højere)	Meget lav Uklar blinding i 2 studier, brede konfidensintervaller og høj heterogenitet ³	
Husstøvmidemængde (housedust mite level) ⁴ 6 Vigtig	Baseret på data fra: 312 patienter i 5 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.69 færre (CI 95% 1.4 færre - 0.02 flere)	Meget lav Risiko for bias ved sekvensgenerering, høj heterogenitet og manglende overførbare ⁶	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Livskvalitet (Quality of life) ⁷ 6 Vigtig	Baseret på data fra: 95 patienter i 2 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.44 færre (CI 95% 0.88 færre - 0.01 flere)	Lav Et studie med høj risiko for bias i sekvensgenerering, allocation concealment og blinding og brede konfidensintervaller ⁹	
Fraværsdage fra arbejde/skole (Days away from school/ work) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 0 patienter i 0 studier.			Vi fandt ingen evidens til dette outcome

- Gennemsnitlig symptomscore(symptom score) i interventionsgruppen var 0,27 standardafvigelser lavere. Higher=worse,
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Terreehorst 2003, Moon 1999, Stillerman 2010, Brehler 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Uklar blinding i 2 studier. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenitet. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig hustøvmidemængde (house dust mites level) i interventionsgruppen var 0,71 standardafvigelser lavere
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Moon 1999, Bernstein 1995, Terreehorst 2003, Stillerman 2010, Reisman 1990. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Uklar sekvensgenerering i 4 studier. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Høj heterogenitet. **Manglende overførbarehed: Alvorligt.** 2 studier brugte partikler over 0.3 µg og ikke mængden af husstøvmider. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.** **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
- Gennemsnitlig livskvalitet (quality of life) i interventionsgruppen var 0,44 standardafvigelser lavere (0,88 lavere til 0,01 højere)
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Stillerman 2010, Incorvaia 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: Alvorligt.** Et studie med høj risiko for bias i sekvensgenerering, allocation concealment og blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

12 - Baggrund

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

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

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

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

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

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

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

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

13 - Implementering

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

Den nationale kliniske retningslinje udgives i sit fulde format og som en Quickguide 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 evidensgradering 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](#). Værktøjskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

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

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

14 - Monitorering

Monitorering med feedback baseret på data (herunder indikatormålinger) har på det generelle plan vist sig at have gunstig effekt på graden af implementering. Der findes ikke kliniske databaser for høfeber (allergisk rhinokonjunktivitis) i Danmark med indikatorer, der kan anvendes til at belyse effekten af denne nationale kliniske retningslinje. Langt de fleste patienter med høfeber ses udelukkende i almen praksis, og da der ikke er diagnoseregistrering i almen praksis, er det umiddelbart vanskeligt at adskille høfeberpatientforløbene fra andre patientforløb og dermed også vanskeligt at monitorere på relevante patient-outcomes, som symptomer og behandlingsbivirkninger. Arbejdsgruppen har derfor opstillet en række målbare indikatorer der går på at opgøre forbruget af de respektive behandlingsformer /lægemidler, der er behandlet i retningslinjen.

Indikatorer

Antal registrerede afhentede recepter på Grazax/Alutard.
Antal immunterapibehandlinger på sygehus- og i speciallægepraksis
Forbrug af depotsteroid blandt patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.
Forbrug af receptpligtige perorale antihistaminer til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.
Forbrug af receptpligtig nasalsteroid til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.
Forbrug af leukotrienreceptorantagonister til behandling af allergisk rhinokonjunktivitis.

Datakilder

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

15 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år, med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

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

Videre forskning

En række områder er relevante for videre forskning:

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

16 - Beskrivelse af anvendt metode

For en uddybet beskrivelse af metoden henvises til Sundhedsstyrelsens NKR metodehåndbog version 2.1. Metodehåndbogen kan tilgås [her](#).

17 - Fokuserede spørgsmål

I denne retningslinje er besvaret ni kliniske behandlingsrelevante spørgsmål:

Fokuseret spørgsmål 1

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

Population: Patienter med persisterende allergisk rhinitis defineret som symptomer mindst 4 dage om ugen i mindst 4 uger

Intervention: Næsespray med glukokortikoider

Sammenligning: Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin

Outcome:

Næseflåd/kløe og/eller nysen (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)
Tilstoppet næse (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)
Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor det første år efter opstart)
Øjensymptomer (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Næseblødning (skadevirkning) (vigtig) (indenfor det første år efter opstart)
Knoglebrud (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Diabetes (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Væksthæmning (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Fokuseret spørgsmål 2

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

Population: Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis med øjensymptomer

Intervention: Øjendråber med H1-antihistamin

Sammenligning: Peroral behandling med non-sederende H1-antihistamin

Outcome:

Øjensymptomer (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)
Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor det første år efter opstart)
Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Fokuseret spørgsmål 3

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

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) (indenfor 30 dage efter opstart)
Tilstoppet næse (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)
Næseflåd, kløe og/eller nysen (kritisk) (indenfor 30 dage efter opstart)
Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor det første år efter opstart)
Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Abdominalsmærter (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)

Fokuseret spørgsmål 4

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

Population: Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen

Intervention: Glukokortikoider intramuskulært

Sammenligning: Peroral behandling med både nonsederende H1-antihistamin og næsespray med glukokortikoider

Outcome:

Knoglebrud (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Diabetes (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Væksthæmning (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Øjensymptomer (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Tilstoppet næse (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Døsighed (skadevirkning) (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Lokal atrofi (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Fokuseret spørgsmål 5

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

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

Intervention: Glukokortikoider peroralt

Sammenligning: Glukokortikoider intramuskulært

Outcome Knoglebrud (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Diabetes (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Væksthæmning (skadevirkning) (kritisk) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)
Livskvalitet (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Øjensymptomer (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Tilstoppet næse (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Næseflåd, kløe og/eller nysen (vigtig) (indenfor 30 dage efter opstart)
Lokal atrofi (skadevirkning) (vigtig) (1 år eller længere efter behandlingsopstart)

Fokuseret spørgsmål 6

Bør patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af græs tilbydes allergenspecifik immunterapi, når der ikke er

tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin?

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

Intervention: Allergen-specifik immunterapi med pollenekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenligning: Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Outcome:

Symptomscore (kritisk) (indenfor 5 år)
Medicinscore (kritisk) (indenfor 5 år)
Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk) (i forbindelse med behandling)
Livskvalitet (vigtig) (indenfor 5 år)
Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 5 år)

Fokuseret spørgsmål 7

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

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

Intervention: Allergen-specifik immunterapi med husstøvmideekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenligning: Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Outcome:

Symptomscore (kritisk) (indenfor 5 år)
Medicinscore (kritisk) (indenfor 5 år)
Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk) (i forbindelse med behandling)
Livskvalitet (vigtig) (indenfor 5 år)
Fraværsdage fra arbejde/skole (vigtig) (indenfor 5 år)

Fokuseret spørgsmål 8

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

Population: Patienter under 18 år uden astma men med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen

Intervention: Allergen-specifik immunterapi med pollenekstrakt og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Sammenligning: Ingen behandling/placebo og behovsbehandling med peroral non-sederende H1-antihistamin og/eller næsespray med glukokortikoider

Outcome:

Udvikling af astma (kritisk) (indenfor 5 år)
Symptomscore (kritisk) (indenfor 5 år)
Medicinscore (kritisk) (indenfor 5 år)
Anafylaksi (skadevirkning) (kritisk) (i forbindelse med behandling)

Livskvalitet (vigtig) (indenfor 5 år)

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

Fokuseret spørgsmål 9

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

Population: Patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af husstøvmider

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

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

Sammenligning: Ingen tiltag; vanlig rengøring.

Outcome:

Symptomscore (kritisk) (indenfor 1 år efter tiltag)

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

Livskvalitet (vigtig) (indenfor 1 år efter tiltag)

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

18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger.

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention.

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er høj tiltro til, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for interventionen, når det vurderes, 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 skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Orange)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

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

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger:

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje....

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

19 - Søgebeskrivelse

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 (PICO's). I anden søgerunde er der fremfundet sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser), der i sidste søgerunde er suppleret med opfølgende primærlitteratur. Alle søgninger på primærlitteratur er søgt på randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, og hvor nødvendigt er der suppleret med observationelle studier.

Søgetermer

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

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

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

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

Inklusionskriterier

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

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

20 - Evidensvurderinger

Arbejdsgruppens AGREE-vurderinger af guidelines kan tilgås [her](#)

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

Evidensprofiler kan tilgås [her](#)

21 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. NKR for høfeber består af følgende personer:

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

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

Habilitetsforhold

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

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

Referencegruppen

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

Referencegruppen vedr. NKR for høfeber består af følgende personer:

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

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

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

Peer review og offentlig høring

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

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

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

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

22 - Forkortelser og begreber

Følgende forkortelser og begreber er anvendt i rapporten:

Allergisk rhinokonjunktivitis = Høfeber

En samlebetegnelse, der dækker over både allergisk rhinitis og allergisk konjunktivitis.

Nogle patienter vil have symptomer fra både øjne og næse, mens andre kun

vil have symptomer fra enten øjne eller næse.

Allergisk rhinitis = Høfeber kun med næsesymptomer

Allergisk konjunktivitis = Høfeber kun med øjetsymptomer

Glukokortikoid = steroid =kortikosteroid, bruges synonymt

RQLQ = Rhinitis Quality of Life Questionnaire

RCT = Randomiseret kontrolleret studie

Systemisk glukokortikoid = glukokortikoid givet peroralt eller intramuskulært

Definition af anafylaksi (74): 'Anafylaksi er en hurtigt indsættende, generaliseret, potentielt livstruende og oftest uventet overfølsomhedsreaktion, der oftest omfatter flere organsystemer. Symptomerne varierer i sværhedsgrad. Ofte opfattes anafylaksi synonymt med shock, men behandlet adækvat i tide, behøver anafylaksi ikke nødvendigvis at progrediere til shock. Reaktionen skyldes aktivering og frigørelse af højpotente, vasoaktive mediatorer fra mastceller og basofile granulocytter. Symptomerne kan i forskellig grad medinddrage alle organsystemer og omfatter oftest kutane, respiratoriske, kardiovaskulære, gastrointestinale og cerebrale symptomer.'

23 - Gennemgang af studier fokuseret spørgsmål 9

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

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

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

Ghazala (67): Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret cross-over studie med 30 husstøvmide-allergikere, der blev opdelt i to grupper, der enten brugte allergenimpermeabelt madrasovertræk eller placeboovertræk. Begge grupper skulle desuden vaske sengelinned ugentligt og lufte hyppigt ud. Det allergen-impermeable overtræk gav signifikant lavere niveau af husstøvmider fra 1.43 µg/m² til 0.65 µg/m². Placebo ændrede ikke på niveauet af husstøvmider (1.49 µg/m²). Både det allergen-impermeable overtræk og placeboovertræk gav signifikant bedre livskvalitet. Dette studie var begrænset af, at der var meget lave niveauer af husstøvmider ved baseline, at placebo-gruppen også skulle lave en intervention og at der ikke var nogen information om andre allergier hos forsøgspersonerne. **Incorvaia(68):** Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret RCT med 25 husstøvmideallergikere opdelt i fire grupper. Den ene gruppe skulle bruge polypropylen overtræk af seng og udføre kemisk rensning med akaricider, den anden gruppe skulle bruge polypropylen overtræk af seng og udføre kemisk rensning med placebo, den tredje gruppe skulle bruge placebo-overtræk og udføre kemisk rensning med akaricider og den fjerde gruppe brugte placebo overtræk og kemisk rensning med placebo. Efter 6 måneder var livskvaliteten steget i alle fire grupper, der var dog kun en statistisk signifikant forbedring i gruppen, der havde polypropylenovertræk og kemisk rensning med akaricider. Dette studie var begrænset af, at der ikke er beskrevet husstøvmideniveau eller symptomer efter 6 måneder og der er desuden ingen information om, hvornår på året studiet er udført.

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

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

Reisman (71): Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret cross-over studie med 40 husstøvmide-allergikere, der blev randomiseret til 2 grupper: Den ene gruppe havde ventilationsanlæg med luftfilter (HEPA-filter) i soveværelset i 4 uger og placebofilter de næste 4 uger. Den anden gruppe havde først placebo-filter og derefter HEPA-filter. HEPA-filteret reducerede mængden af partikler på mindst 0,3 µm, men sammenlignet med placebo-filteret var der ikke signifikant forskel. Der var ingen signifikant forskel mellem symptomerne ved

HEPA-filteret sammenlignet med placebo-filteret over hele perioden. Når data fra de sidste to uger af interventionsperioderne blev opgjort, blev der fundet statistisk signifikant lavere symptomer når HEPA-filteret blev brugt sammenlignet med placebo-filteret. Dette studie var begrænset af, at sværhedsgraden af høfeberen hos patienterne var ubeskrevet, at der ikke var informationer om varighed af høfeber hos patienterne, at der ikke var en wash-out periode mellem de to interventioner, og at der var kort follow-up. Desuden blev mængden af husstøvmider målt som partikler på mindst 0.3 µm og ikke som mængden af allergen.

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

Stillerman (73): Dobbelt-blindet placebo-kontrolleret cross-over studie med 35 husstøvmide-allergikere. Den ene gruppe skulle i 2 uger bruge en speciel hovedpude med allergentæt overtræk og lokaliseret luftfiltrering via luftkanaler i puden forbundet med et HEPA filter (PureZone). Derefter havde gruppen 2 ugers pause efterfulgt af 2 uger med placeboovertræk og ventilator. Den anden gruppe begyndte med placebo og endte med den aktive intervention. Dette studie fandt, at der i den aktive periode var en signifikant formindsket mængde af partikler på mindst 0.3µm 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.

24 - Praktiske råd - fokuseret spørgsmål 9

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

Baggrund om husstøvmideallergi

Husstøvmider er en vigtig allergenkilde i indemiljøet i Danmark. Husstøvmideallergi er den hyppigste allergiform i Danmark og manifesterer sig oftest som astma og helårsrhinit, og mange har både astma og høfeber. Husstøvmideallergikere har ofte allergiske senreaktioner, som giver anledning til kroniske symptomer, og selvom der oftest er tale helårssymptomer, vil der tit være en sæsonvariation med forværring efterår og vinter.

Husstøvmider og husstøvmideallergener

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

Husstøvmider trives bedst i fugtigt varmt miljø og lever af hår og skæl fra mennesker og dyr. Husstøvmiderne lever derfor overvejende i sovemiljøet, det vil sige madrasser, dyner, puder, sovedyr/bamser m.m. Imidlertid findes der også husstøvmider i varierende grad i gulvtæpper især i nærheden af sengen. Allerede når en madras er cirka fire måneder gammel kan den være kontamineret med husstøvmider i så høj grad, at det kan give anledning til symptomer hos husstøvmideallergikere. De fleste madrasser, som er ældre end fem år, vil være kontamineret i høj grad. Miderne trives på alle slags madrasser, uanset om det er springmadrasser, skummadrasser eller vandmadrasser. Og de trives også i alle slags dyner og puder, uanset om indholdet er fremstillet syntetisk eller af dun. Rullemadrasser kan have en middebegrænsende effekt, formentlig fordi de kan vaskes. En høj relativ luftfugtighed er afgørende for om, der kan etableres en husstøvmidepopulation, og for om miderne kan overleve og formere sig. Boliger, som i vinterhalvåret har en relativ luftfugtighed på under 45 %, har en ringe middeforekomst. Om sommeren er det ikke muligt at opnå så lav en luftfugtighed ved naturlig ventilation. Husstøvmiderne dør ved opvarmning til 55° C i seks timer eller ved dybfrysning til - 18° C i to døgn; men allergenerne er særdeles stabile over for både varme og kulde og kan holde sig i årevis under almindelige boligforhold. De fleste allergener er vandopløselige og kan derfor fjernes ved vask.

Interventioner mod husstøvmideallergi

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

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

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

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

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

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

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

Indkapsling af madrassen i et **allergentæt madrasovertræk** reducerer patientens kontakt med husstøvmideallergener. Ion-generatorer eller andre luftrensere har ingen klinisk virkning.

Praktiske råd

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

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

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

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

25 - Referenceliste

- (1) Gronhoj Larsen C, Gyldenlove M, Linneberg A. Allergic rhinitis is often undiagnosed and untreated: results from a general population study of Danish adults. *Clin Respir J* 2013;7(4):354-358.
- (2) Nissen SP, Kjaer HF, Host A, Nielsen J, Halken S. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(6):549-555.
- (3) Linneberg A. The increase in allergy and extended challenges. *Allergy* 2011;66 Suppl 95:1-3.
- (4) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. Geneva: World Health Organization (WHO); 2010 Dec 23. 153 p.
- (5) Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68(9):1102-1116.
- (6) Takahashi G, Matsuzaki Z, Okamoto A, Ito E, Matsuoka T, Nakayama T, et al. A randomized control trail of stepwise treatment with fluticasone propionate nasal spray and fexofenadine hydrochloride tablet for seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 2012;61(1):155-62.
- (7) Kulapaditharom B, Pornprasertsuk K, Boonkitticharoen V. Clinical assessment of levocetirizine and budesonide in treatment of persistent allergic rhinitis regarding to symptom severity. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2010;93(2):215-223.
- (8) Bender BG, Milgrom H. Comparison of the effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine on daytime alertness and performance in children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(3):344-349.
- (9) Condemni J, Schulz R, Lim J. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray versus loratadine in seasonal allergic rhinitis: efficacy and quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(5):533-538.
- (10) D'Ambrosio FP, Gangemi S, Merendino RA, Arena A, Ricciardi L, Bagnato GF. Comparative study between fluticasone propionate and cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26(6):277-282.
- (11) Munch EP, Soborg M, Norreslet TT, Mygind N. A comparative study of dexchlorpheniramine maleate sustained release tablets and budesonide nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1983;38(7):517-524.
- (12) Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, Hampel FC, Jr, Howland WC, 3rd, Rogenes PR, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal

spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998;47(2):118-125.

(13) Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):261-266.

(14) Rinne J, Simola M, Malmberg H, Haahtela T. Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effect on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):426-432.

(15) Gehanno P, Desfougeres JL. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52(4):445-450.

(16) Jordana G, Dolovich J, Briscoe MP, Day JH, Drouin MA, Gold M, et al. Intranasal fluticasone propionate versus loratadine in the treatment of adolescent patients with seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1996;97(2):588-595.

(17) Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 2001;161(21):2581-2587.

(18) Schoenwetter W, Lim J. Comparison of intranasal triamcinolone acetonide with oral loratadine for the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17(3):479-492.

(19) Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105(2):E22.

(20) Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr, Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(6):407-413.

(21) Crompton HJ. Comparison of ketotifen fumarate ophthalmic solution alone, desloratadine alone, and their combination for inhibition of the signs and symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model: A double-masked, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25(7):1975-1987.

(22) Spangler DL, Abelson MB, Ober A, Gomes PJ. Randomized, double-masked comparison of olopatadine ophthalmic solution, mometasone furoate monohydrate nasal spray, and fexofenadine hydrochloride tablets using the conjunctival and nasal

allergen challenge models. Clin Ther 2003;25(8):2245-2267.

(23) Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2000;105(5):917-922.

(24) Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF, Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial performed in the fall. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88(6):592-600.

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

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

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

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

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

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

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

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

(33) Pichler WJ, Klint T, Blaser M, Graf W, Sauter K, Weiss S, et al. Clinical

comparison of systemic methylprednisolone acetate versus topical budesonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1988;43(2):87-92.

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

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

(36) Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013 May;131(5):1361-1366.

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

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

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

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

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

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

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

- (44) Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):64-71, 71.e1-4.
- (45) Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):319-325.
- (46) Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):72-80, 80.e1-2.
- (47) Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):87-93.
- (48) Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):802-809.
- (49) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(7):468-475.
- (50) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12):002893.
- (51) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):001936.
- (52) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186. doi(8):CD001186.
- (53) Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: An open randomized controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy* 2010;40(6):922-932.
- (54) Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2003;33(8):1076-1082.

(55) Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Lowenstein H, Bircher A, Bischof M, et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52(3):274-283.

(56) Kim JM., Lin SY., Suarez-Cuervo C., Chelladurai Y., Ramanathan M., Segal JB., et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131(6):1155-67.

(57) Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251-256.

(58) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61(7):855-859.

(59) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943-948.

(60) La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Doubleblind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):425-432.

(61) Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):206-211.

(62) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):851-857.

(63) Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(7):001563.

(64) Antonicelli L, Bilo MB, Pucci S, Schou C, Bonifazi F. Efficacy of an aircleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. *Allergy* 1991;46(8):594-600.

(65) Brehler R., Kniest F. Encasing study in mite-allergic patients - One-year, double-blind, placebo and environment-controlled investigation. *Allergy Clin Immunol Int* 2006;18(1):15-19.

(66) Geller-Bernstein C, Pibourdin JM, Dornelas A, Fondarai J. Efficacy of the acaricide: acaridust for the prevention of asthma and rhinitis due to dust mite allergy,

in children. *Allerg Immunol (Paris)* 1995;27(5):147-154.

(67) Ghazala L., Schmid F., Helbling A., Pichler W.J., Pichler C.E. Efficacy of house dust mite- and allergen-impermeable encasings in patients with house dust mite allergy. *Allergologie* 2004;27(1):26-34.

(68) Incorvaia C., Yacoub M.R., Rapetti A., Zapelli I., Qualizza R., Brame B., et al. Do environmental measures improve quality of life in mite-induced allergic rhinitis? *Ital J Allergy Clin Immunol* 2008;18(1):18-21.

(69) Kniest FM, Young E, Van Praag MC, Vos H, Kort HS, Koers WJ, et al. Clinical evaluation of a double-blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1991;21(1):39-47.

(70) Moon JS, Choi SO. Environmental controls in reducing house dust mites and nasal symptoms in patients with allergic rhinitis. *Yonsei Med J* 1999;40(3):238-243.

(71) Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A doubleblind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(6):1050-1057.

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

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

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

Referencer

1. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 1 nasalsteroid vs. peroral antihistamin. RevMan-analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015. [Link](#)
2. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 1 nasalsteroid vs. peroral antihistamin. Narrativ analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
3. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 1 nasalsteroid vs. peroral antihistamin. Metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
4. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 2 Behandling af høfeber. Narrativ analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
5. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 3 Perorale non-sederende antihistaminer vs leukotrienreceptorantagonister. RevMan-analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015. [Link](#)
6. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 3 Perorale non-sederende antihistaminer vs leukotrienreceptorantagonister. Metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
7. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 4 Intramuskulært glukokortikoid vs. kombinationsbehandling. RevMan-analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015. [Link](#)
8. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 4 Intramuskulært glukokortikoid vs. kombinationsbehandling. RevMan-analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
9. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 5. Metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
10. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 6 Allergenspecifik immunterapi ved rhinokonjunktivitis af græs. RevMan-analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015. [Link](#)
11. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 6 Allergenspecifik immunterapi ved rhinokonjunktivitis af græs. Metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
12. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 7 Allergenspecifik immunterapi ved rhinokonjunktivitis af husstøvmider. Revman analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015. [Link](#)
13. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 7 Allergenspecifik immunterapi ved rhinokonjunktivitis af husstøvmider. Narrativ analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
14. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 7 Allergenspecifik immunterapi ved rhinokonjunktivitis af husstøvmider. Metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
15. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 8 Allergen-specifik immunterapi til børn som forebyggelse af astma. Revman analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015. [Link](#)
16. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 8 Allergen-specifik immunterapi til børn som forebyggelse af astma. Metaanalyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.
17. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 9 Husstøvmider. RevMan-analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015. [Link](#)
18. NKR 22 Høfeber. Fokuseret spørgsmål 9 Husstøvmider. Narrativ analyse. Sundhedsstyrelsen, Kbh 2015.

19. Sundhedsstyrelsen_National klinisk retningslinje_Høfeber_Metaanalyse fokuseret spørgsmål
9_København_Sundhedsstyrelsen_2015.