Allergie van de bovenste luchtwegen

Deze richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgel
© 2012 - 2020 Richtlijnendatabase is een product ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Allergie van de bovenste luchtwegen 1

Inhoudsopgave 2

Startpagina - Allergie van de bovenste luchtwegen 3

Klinische diagnostiek bij allergie van de bovenste luchtwegen 5

Classificatie van allergie van de bovenste luchtwegen 9

Aanvullende diagnostiek bij allergie van de bovenste luchtwegen 13

Conservatieve behandeling bij allergie van de bovenste luchtwegen 16

Medicamenteuze behandeling bij allergie van de bovenste luchtwegen 36

Oogsymptomen bij allergie van de bovenste luchtwegen 64

Behandeling van allergie en astma bij allergie van de bovenste luchtwegen 71

Veilige middelen voor zwangere vrouwen bij allergie van de bovenste luchtwegen 86

Zelfmedicatie bij allergie van de bovenste luchtwegen 92

Organisatie van zorg bij allergie van de bovenste luchtwegen 96

Taakverdeling bij allergie van de bovenste luchtwegen 97

Follow-up bij allergie van de bovenste luchtwegen 102

Startpagina - Allergie van de bovenste luchtwegen

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De minimale klinische diagnostiek die gedaan moet worden bij patiënten met verdenking op allergie van de bovenste luchtwegen.
- Hoe een allergie van de bovenste luchtwegen geclassificeerd kan worden.
- De plaats van aanvullend onderzoek na anamnese en lichamelijk onderzoek bij allergie van de bovenste luchtwegen.
- Het effect van conservatieve behandelingen, zoals huisstofmijtwerende behandelingen, behandelingen gericht op huisdieren en zoutoplossing op allergie van de bovenste luchtwegen.
- Het effect van verschillende medicamenteuze behandelingen op allergie van de bovenste luchtwegen.
- De optimale behandeling van oogsymptomen bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen.
- De rol van behandeling van de bovenste luchtwegen op de astma regulatie bij kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen en astma/klachten van de lagere luchtwegen.
- Veilige anti-allergiemiddelen bij zwangere vrouwen die een allergie van de bovenste luchtwegen hebben.
- De organisatie van de zorg rondom patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de tweede en derde lijn zorg voor volwassenen en kinderen met allergische klachten van de bovenste luchtwegen.

Voor patiënten

Klachten die passen bij een allergie van de bovenste luchtwegen kenmerken zich vaak door een loopneus (rhinitis) of neusverstopping en gaan vaak gepaard met niezen en jeuk in de neus, keel of oren. Deze klachten kunnen seizoensgebonden zijn bij een boompollen of grassen allergie. Als de klachten het hele jaar optreden is er sprake van een chronische rhinitis. Vaak is dit bij een allergie voor huisdieren of huisstofmijt het geval.
Deze nieuwe richtlijn beschrijft deze classificatie en beschrijft in daarnaast conservatieve behandelingen door bijvoorbeeld het vermijden van de oorzaak (het allergeen) en medicamenteuze behandeling. Verder is er aandacht voor de behandeling van allergie bij zwangere vrouwen en het effect van de behandeling van de allergie van de bovenste luchtwegen op klachten van de lagere luchtwegen (longen). In de organisatie van zorg module wordt besproken hoe een allergie, bij voorkeur, door meerdere specialismen behandeld en besproken dient te worden.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de KNO-artsen, allergologen, longartsen, oogartsen, kinderartsen en huisartsen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de Vereniging van Allergie Patiënten. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar de Vereniging van Allergie Patiënten en de Patiëntenfederatie Nederland.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Klinische diagnostiek bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Welke klinische diagnostiek moet minimaal gedaan zijn bij patiënten met verdenking op allergie van de bovenste luchtwegen?

Aanbeveling

Vraag bij de anamnese de volgende aspecten uit:

- de aard, duur en ernst van de klachten en effect op dagelijks leven;
- atopie;
- lagere luchtweg problematiek;
- verergerende omstandigheden;
- gebruik van medicatie;
- eerder gebruik van immuuntherapie;
- eerdere diagnostiek.

Heb bij kinderen specifiek aandacht voor:

- concentratiestoornissen;
- slaperigheid overdag;
- verminderde prestaties op school.

Verricht het volgende lichamelijk onderzoek om co-morbiditeiten op het spoor te komen en om andere pathologie uit te sluiten:

- Ga neusverstopping na door de patiënt te vragen te ademen door één neusgat.
- Inspecteer het inwendige van de neus, bij voorkeur met een neusspeculum; een goede lichtbron en fiber of starre nasendoscoop.
- Inspecteer de neuspassage en het slijmvlies. Waterig secreet wijst op een allergie en dik secreet op een rhinosinusitis.
- Onderzoek de ogen, zowel in als rondom de ogen voor aanwijzingen van een allergische conjunctivitis.

Overwegingen

Anamnese
Doel van de anamnese is om te achterhalen of er sprake is van een atopische aanleg, wat de huidige klachten zijn en of de leefomstandigheden de huidige klachten kunnen verklaren en dus ook of er interventies mogelijk zijn in leefstijl. De werkgroep sluit zich hierbij aan bij de NHG-standaard “Allergische en niet-allergische rinitis” (2018).

Voor de anamnese bij een verdenking op een allergie van de bovenste luchtwegen is het daarom belangrijk om te informeren naar:

- de aard, duur en ernst van de klachten (eventueel met behulp van VAS scores): niezen, loopneus, jeuk in neus, gehemelte of ogen, reukverlies, verstopte neus, continu of intermitterend, eenzijdig of beiderzijds;
- het effect op het dagelijks leven, slaap en ziekteverzuim;
- astma gerelateerde klachten zoals kortademigheid, piepen, hoesten in de avond of ochtend;
- oogklachten, zoals jeuk, roodheid, branderigheid, tranen;
- eczeem of orale allergieklachten;
- kruisreacties met voedingsmiddelen.

Vraag tevens naar omstandigheden waardoor de klachten ontstaan of verergeren, zoals:

- stofzuigen of bed opmaken;
- contact met huisdieren;
- seizoen;
- droog, zonnig weer;
- aspecifieke prikkels: (fijn)stof, (tabaks)rook, temperatuurveranderingen, bak- en verflucht, alcohol en lichamelijke inspanning;
- werk gerelateerde prikkels.

Informeer ten slotte naar:

- het voorkomen van allergieën in de familie;
- aanwezigheid van (huis)dieren;
- leefomgeving (bijvoorbeeld op of naast een boerderij, fijnstof, stoffig of vochtig huis);
- gebruik van een lokaal decongestivum, acetylsalicylzuur, een NSAID, ACE-remmer of bètablokker;
- gebruik van zonder recept verkrijgbare of eerder op recept verkregen geneesmiddelen voor allergie van de bovenste luchtwegen en op welke wijze gebruikt;
- eerder gebruik van immuuntherapie;
- eerdere allergiediagnostiek;
- mogelijke zwangerschap;
- eventuele kinderwens.

Daarnaast zijn er een aantal specifieke aandachtspunten voor kinderen, zoals:

- concentratiestoornissen;
- slaperigheid overdag;
- verminderde prestaties op school.

Lichamelijk onderzoek

Doel van het lichamelijk onderzoek richt zich op het uitsluiten van andere pathologie in de neus die de klachten kunnen veroorzaken en onderzoek naar mogelijke co-morbiditeit die de diagnose kan ondersteunen of de wijze van therapie kan beïnvloeden. De werkgroep sluit zich hierbij aan bij de NHG-standaard "Allergische en niet-allergische rinitis" (2018).

Verricht het volgende onderzoek:

- Ga neusverstopping na door de patiënt te vragen te ademen door één neusgat.
- Inspecteer het inwendige van de neus, bij voorkeur met een neusspeculum en een goede lichtbron.
- Inspecteer de neuspassage en het slijmvlies. Waterig secreet wijst vaak op een allergie en dik secreet vaak op een rhinosinusitis.
- Inspecteer bij elk polikliniekbezoek uitgebreid de nasale mucosa bij patiënten met een chronische rhinitis.
- Onderzoek de ogen, zowel in als rondom de ogen voor aanwijzingen van een allergische conjunctivitis.
- KNO onderzoek: inspecteer de neus voor en na afslinken met een decongestivum en beoordeel de concha inferiores; middelste neusgangen en nasopharynx en beoordeel passage stoornissen door septum deviaties (fiber of starre nasendoscoop).
- Bij een kenmerkende allergische rhinitis, alhoewel niet pathognomisch heeft het slijmvlies een blauwig-bleek aspect en oogt "nat". Bij een acute rhinitis is het slijmvlies vaak rood van aspect.
- Bij kinderen met lang bestaande allergische rhinitis klachten vallen vaak wallen op (Dennie Morganplooien) met verkleuring van de huid (allergic shiner). Bij ernstige neusobstructie soms een duidelijke open mond ademhaling. Ook kan een groeve op de neus opvallen (de allergische groeve), die veroorzaakt wordt door regelmatige opwaartse beweging van de neus (neusautomatisme) met de palm van de hand door jeuk aan de neus (de zogenaamde "allergische groet"). Deze verschijnselen wijzen op atopische constitutie maar zijn niet specifiek voor allergie van de bovenste luchtwegen.

Inleiding

Een allergie van de bovenste luchtwegen is waarschijnlijk bij kenmerkende klachten van een bovenste luchtwegontsteking in combinatie met sensibilisatie van tenminste één inhalatie allergeen. De kans op de aanwezigheid van een allergie is groter als er een atopische aanleg blijkt op basis van de familieanamnese, de voorgeschiedenis of de co-morbiditeit. Voor passende diagnostiek is het dus essentieel dat er een goede anamnese wordt afgenomen. Lichamelijk onderzoek richt zich voornamelijk op het uitsluiten van andere pathologie.

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Zoeken en selecteren

Er is door de werkgroep voor gekozen geen systematische literatuuranalyse te verrichten, maar een logisch opgebouwde systematische anamnese voor te stellen, gebaseerd op consensus tussen werkgroepleden die vanuit verschillende invalshoeken te maken hebben met allergieën van de bovenste luchtwegen. De

aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de klinische praktijk, (inter)nationale richtlijnen en de NHG-standaard "Allergische en niet-allergische rinitis" en waar mogelijk onderbouwd door (niet-systematisch) literatuuronderzoek.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

NHG standaard Allergische en niet-allergische rinitis (2018) https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/allergische-en-niet-allergische-rinitis

Classificatie van allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Hoe dient de ernst van allergie van de bovenste luchtwegen te worden geclassificeerd?

Aanbeveling

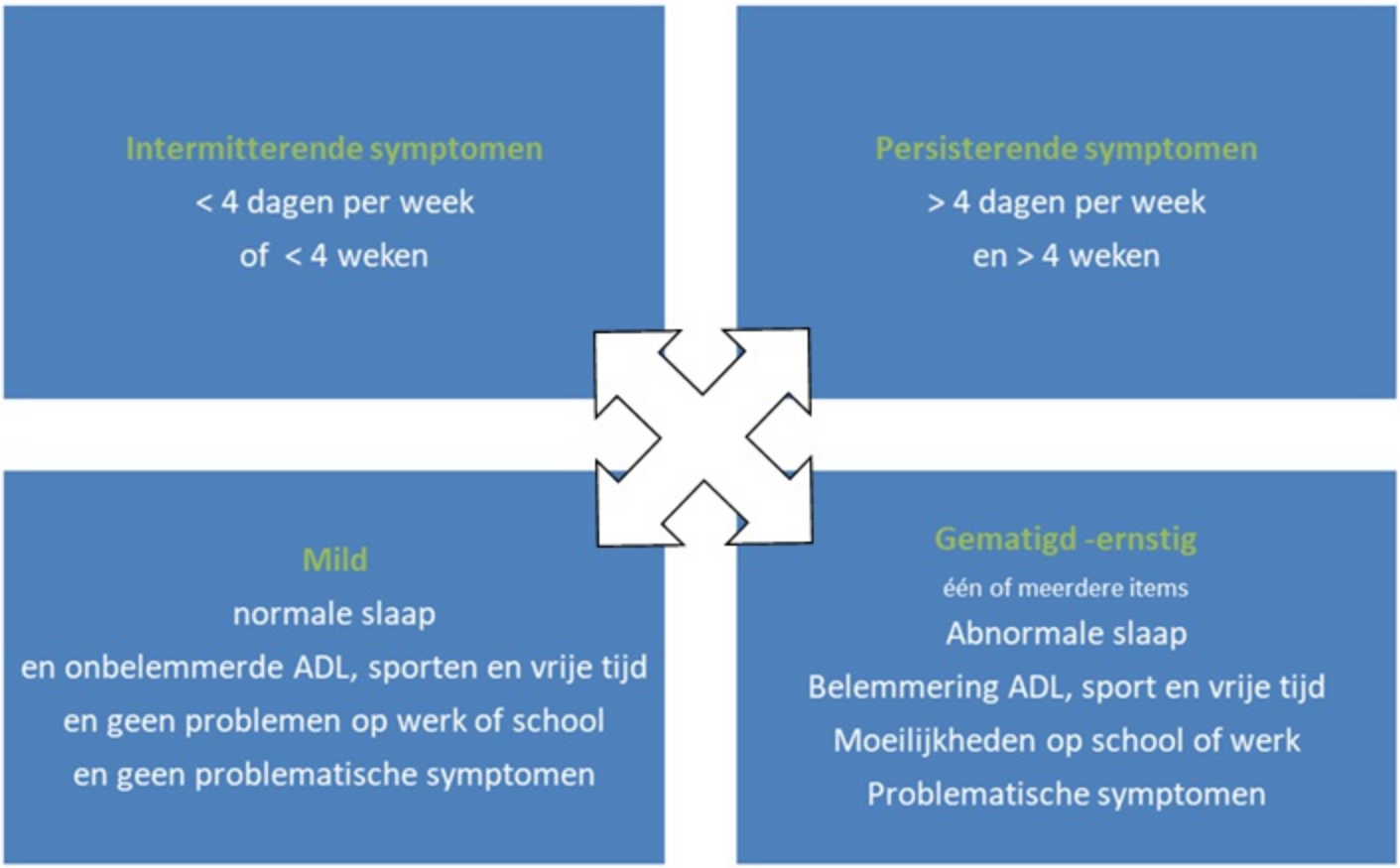
Gebruik de ARIA classificatie voor de indeling van de ernst en duur van allergische symptomen.

Overwegingen

In de huidige ARIA classificatie staan de duur en de ernst van het allergisch ziektebeeld centraal en tevens wordt er onderscheid gemaakt tussen *intermitterende* en *persisterende* klachten. Daarnaast worden in de huidige classificatie de klachten beschreven door het toevoegen van vier variabelen die vooral de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven beschrijven (slaap; dagelijkse activiteiten; werk of school en hardnekkige klachten.
Hiermee wordt een indeling gemaakt in *mild en gematigd-ernstig.*

In figuur 1 wordt de ARIA classificatie schematisch weergegeven (Bousquets, 2001).

Figuur 1 ARIA classificatie



Toelichting: elk diagram kan worden onderverdeeld in een seizoensgebonden of perenniale vorm van allergie, afhankelijk van het moment van optreden van de symptomen.

De ARIA-classificatie is een classificatie die werd ontwikkeld door een groep van KNO-artsen; longartsen en allergologen onder de vlag van de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Deze classificatie werd nadien in een aantal studies gevalideerd. Demoly (2003) valideerde de ARIA classificatie in twee studies (ERASM en ERAP) met totaal 6533 patiënten en concludeerde in beide studies dat de ARIA-classificatie beter was dan de indeling die uitging van een seizoensgebonden (SAR) en perenniale (PAR) allergie.

Ongeveer 50% van alle patiënten met een seizoensgebonden allergie had symptomen die langer dan vier weken duurden en 46% van de patiënten met een perenniale allergie had klachten van een intermitterende rhinitis. Demoly (2003) bevestigde dat de chronologie van de allergische rhinitis zijnde het aantal ziektedagen per week en weken per jaar belangrijk is.

Nadien verschenen enkele studies die de validatie van de ARIA-classificatie bevestigden. Een grote cross-sectionele studie (Bachau, 2005) bevestigde dat 44% van de SAR-patiënten een persisterende rhinitis hadden. De studie van Del Cuvillo (2010) bevestigde ook een afwezige correlatie tussen SAR en PAR en de ARIA-classificatie. In deze ADRIAL-cohortstudie correleerde de classificatie van de allergische rhinitis met symptoomscores; kwaliteit van leven (QoL) scores en visueel analoge schaal (VAS). De incidentie van astma was hoger in de patiëntengroep met matig-ernstige persisterende klachten van allergische rhinitis.

Del Cuvilio (2010) bevestigde zo dat patiënten die matige tot ernstige klachten hadden significant vaker een slechtere kwaliteit van leven hadden. Een derde studie, in een relatief kleine groep patiënten in Korea (n=226), toonde aan dat in 60% van de patiënten met een seizoensgebonden allergie er sprake was van persisterende symptomen en dat één-derde van de patiënten met een perenniale allergie intermitterende symptomen had. Er was geen associatie tussen de aloude classificaties en de ARIA-classificatie.

Jaeregui (2011) valideerde de originele ARIA-classificatie en toonde aan dat de ARIA-classificatie ook gevalideerd is om de gradering van de ernst van een allergie bij kinderen tussen 6 en 12 jaar te classificeren. Een additionele kinderstudie (Montoro, 2012) suggereerde dat er een scheiding gemaakt zou moeten worden in de categorie matig (3 aangedane items) -ernstig (4 aangedane items) en benoemde dit als m-ARIA-classificatie. Bij kinderen met allergische rhinitis klachten blijkt er gemiddeld in 60% sprake te zijn van een intermitterende allergie. In 40% is er sprake van een persisterende allergische rhinitis. 10% van de kinderen heeft volgens de ARIA een milde allergie en bij 90% is er sprake van een matig-ernstige allergische rhinitis. Deze grote groep rechtvaardigt mogelijk een opdeling van deze categorie bij kinderen. Bij volwassenen toonde Antonizelli (2007) in een studie aan dat er geen relatie bestaat tussen de ARIA classificatie en de prevalentie van astma.

Uit onderzoek van Bousquets (2003) bij patiënten met vooral ernstige seizoensgebonden allergische rhinitis blijkt dat juist goede categorisering en indeling van de groepen de individuele behandeling ten goede komt. Alleen de anamnese in de huisartsenpraktijk blijkt daarbij niet voldoende (Smith, 2009).

De werkgroep is van mening dat de ARIA-classificatie een betrouwbare afspiegeling geeft van de ernst en duur van allergische symptomen en correleert met QoL studies. De verdere aanpak middels diagnostiek en therapie (symptomatisch) volgt ook verder deze classificatie (zie verdere modules).

Inleiding

Allergie van de bovenste luchtwegen werd tot 2001 ingedeeld in een seizoensgebonden (SAR) vorm of in een gedurende het hele jaar (PAR) aanwezige vorm. Om meerdere redenen was deze indeling niet adequaat en in 2001 werd een aanzet gegeven om over te gaan op een nieuwe indeling.

Sindsdien wordt er gebruik gemaakt van de ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) classificatie, waarbij de duur en de ernst van de allergische symptomen centraal staan (Bousquets, 2001).

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er was consensus binnen de werkgroep dat het classificatiesysteem volgens ARIA voldoet en kan worden gebruikt bij deze richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, Feliziani V, Senna VG, Di Blasi P et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. Clinical and Experimental Allergy; 2007;954-960.
Baran H, Ozcan KM, Selcuk A, Cetin MA, Cayir S, Ozcan M, dere H. Allergic rhinits and its impact on asthma classification correlations. The lournal of laryngology and otology. 2014;128;431-437.
Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. Allergy 2005;60:350-3.
Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S147-334.
Bousquet J, Lund VJ, van Cauwenberge P,Bremard-Oury C, Mounedji N, Stevens MT et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. Allergy 2003;58:733–741.
Del Cuvillo A, Montoro J, Bartra J, Valero A, Ferrer M, Jauregui I, Dávila I, Sastre J, Mullol J. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients - The ADRIAL cohort study. Rhinology 2010;48:201-5.
Demoly P, Allaert FA, Lecascable M, Bousquets J. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinits and its impact on asthma). Allergy, 2003;58;672-675.
Jauregui I, Da´ vila I, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Ferrer M et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: The PEDRIAL study. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:388–392.

Lee CH, Jang JH, Lee HJ, Kim IT, Chu MJ, Kim CD et al. Clinical characteristics of allergic rhinitis according to allergic rhinitis and its impact on asthma guidelines. Clin Exp Otorhinolaryngol 2008;1:196–200.
Mohammadi K, Gharagozlou M, Movahedi M. A single center study of clinical and paraclinical aspects in Iranian patients with allergic rhinitis. Iran J Allergy Asthma Immunol 2008;7:163–7.
Smith HE, Hogger C, Lallemant C, Crook D, Frew AJ. Is structured allergy history sufficient when assessing patients with asthma and rhinitis in general practice? J Allergy Clin Immunol 2009;123:646–650.
Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro A,Monclu´ s L, Martı´-Guadan˜ o E et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based onthe allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. J Allergy Clin Immunol 2007;120:359–365.

Aanvullende diagnostiek bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van aanvullend onderzoek na anamnese en lichamelijk onderzoek?

Aanbeveling

Zet een gerichte specifieke allergietest in op basis van de anamnese.

Gebruik een specifieke IgE-test, zoals een huidpriktest of serum IgE, tegen individuele allergenen ter ondersteuning van de diagnose allergie van de bovenste luchtwegen.

Wees er van bewust dat sensibilisatie (het aanwezig zijn van IgE antistoffen) alleen niet gelijk staat aan klinisch relevante allergie.

Gebruik geen testen die het totaal IgE, aantal eosinofielen of IgG bepalen bij verdenking op allergie van de bovenste luchtwegen.

Wees waakzaam voor een onterechte diagnose door een onvolledige anamnese of door onterecht (eerder) uitgevoerd aanvullend onderzoek.

Overwegingen

Specifieke IgE-testen
De diagnose allergie van de bovenste luchtwegen kan worden ondersteund door huidpriktesten met of zonder een aanvullend bloedonderzoek waarbij de hoogte van het serum IgE (sIgE) tegen een allergeen extract of de individuele allergenen wordt gemeten. Deze testen kunnen op elke leeftijd betrouwbaar worden ingezet. De kosten zijn afhankelijk van de lokale situatie. De verwijzende huisarts heeft soms al een allergietest middels bloedonderzoek gedaan. Huidpriktesten zijn in de meeste huisartsenpraktijken niet beschikbaar. Als er nog geen allergietesten gedaan zijn in de eerste lijn, wordt een allergietest in de tweede lijn aangeraden bij verdenking op symptomen passende bij een allergie van de bovenste luchtwegen.

Een allergietest is in de tweede lijn niet alleen nuttig voor de diagnose, maar kan ook nuttig zijn voor het stellen van indicatie van eventuele immuuntherapie. Bij een huidpriktest wordt een druppel op de huid gebracht, waarbij in de huid wordt geprikt, waardoor een kleine hoeveelheid allergeen- extract intracutaan komt. Er zal een positieve reactie ontstaan wanneer er door de reactie van IgE op de mestcellen lokale zwelling en roodheid ontstaat. Deze huidtest is makkelijk uitvoerbaar en geeft binnen 20 minuten resultaat. IgE tegen het specifieke antigeen is ook direct in het bloed meetbaar. Een bloedtest maakt gebruikt van serum of plasma, waarbij binding tussen IgE en allergenen via een specifiek serum IgE-test kan worden uitgelezen. Als afkapwaarde voor een positieve test van een allergeenspecifiek IgE wordt meestal >0,35 kU/l gebruikt.

Het artikel van Gendo (2004) laat zien dat de specificiteit voor de individuele allergenen vergelijkbaar is met de mix van allergenen (Phadiatop test), en zeker niet lager is dan de sensitiviteit, in geval als gouden standaard de "composite" test wordt gebruikt die door de auteurs als meest betrouwbaar wordt geacht.

Theoretisch gezien zou je verwachten dat testen, op basis van anamnese, van een enkel individueel allergeen een hogere specificiteit geeft omdat je in een mix meer allergenen tegelijk test en de kans hoger wordt dat mix uitslag positief wordt door lage, klinisch niet-relevante, sensibilisaties (vals-positief).

Bij patiënten met klachten van allergie van de bovenste luchtwegen worden ook vaak klachten gezien die passen bij orale allergie. Dit zijn lokale klachten in de mond en of keel op basis van kruisreactieve allergenen gerelateerd aan pollen, zoals het para-berk syndroom. Ook hier kunnen allergie testen belangrijk zijn. Ook bij deze klachten is van belang dat deze testen gedaan worden in relatie tot de anamnese. Het meten van individuele allergenen kan hier met name behulpzaam zijn.

Totaal IgE, IgG, eosinofielen en T cellen
Het meten van totaal IgE of het aantal eosinofielen draagt niet bij aan het stellen van de diagnose allergie van de bovenste luchtwegen en wordt dan ook niet aanbevolen door de werkgroep. Naast een IgE-gemedieerde reactie, bestaat er ook T-cel gemedieerde allergie. Contact eczeem is een voorbeeld van deze type IV reactie. Het uitlokkende allergeen kan met een plakproef achterhaald worden. Dit is voor deze richtlijn niet van belang en zal niet verder besproken worden.

Tenslotte bestaan er ook een aantal (online) laboratoria die IgG-testen tegen inhalatie- en voedseleiwitten aanbieden als allergietest. Dit is niet een test die wordt aangeraden door de World Allergy Organisation aangezien de productie van IgG een gezonde reactie is op expositie aan inhalatie- en voedseleiwitten en er geen causale relatie bestaat tussen deze IgG response en klinische symptomen (Gocki, 2016). Het is van belang om op de hoogte te zijn van deze testen, die sommige patiënten op eigen kosten laten doen. De uitslagen van deze testen kunnen voor verwarring zorgen bij de patiënt en arts.

Inleiding

Aanvullend onderzoek is belangrijk bij allergie van de bovenste luchtwegen. Allergie van de bovenste luchtwegen is een typisch IgE gemedieerde ziekte en het meten van specifiek IgE speelt dus uiteraard een belangrijke rol. Aanvullend onderzoek staat echter niet op zichzelf. Bij een allergische ziekte wordt in eerste instantie een diagnose gesteld (zoals allergische rhinitis met of zonder een orale allergie op basis van de anamnese). Bij de anamnese is de relatie tussen het mogelijke allergeen en de symptomen belangrijk, alsook hoe snel deze symptomen zijn ontstaan na blootstelling aan het allergeen en of er altijd reactie is bij de blootstelling. Daarnaast is het belangrijk of allergische ziektes in de familie voorkomen. Helaas blijkt dat de anamnese vaak niet voldoende betrouwbaar is.

In deze module worden twee soorten testen beschreven: specifieke IgE-testen en testen die totaal IgE, IgG, eosinofielen en T cellen meten.

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Zoeken en selecteren

Er is door de werkgroep voor gekozen geen systematische literatuuranalyse te verrichten, maar aanvullend onderzoek te beschrijven, gebaseerd op consensus tussen werkgroepleden die vanuit verschillende invalshoeken met allergie van de bovenste luchtwegen te maken hebben. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Gendo, K., & Larson, E. B. (2004). Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. Annals of internal medicine, 140(4), 278-289.
Gocki, J., & Bartuzi, Z. (2016). Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 33(4), 253.

Conservatieve behandeling bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van conservatieve behandeling bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen in vergelijking met placebo/ geen behandeling?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de effectiviteit van huisstofmijtwerende behandelingen?
2. Wat is de effectiviteit van behandelingen gericht op huisdieren?
3. Wat is de effectiviteit van zoutoplossing?

Aanbeveling

Adviseer niet om hepafilters te gebruiken bij een bewezen allergie van de bovenste luchtwegen.

Adviseer niet om mijtwerende hoezen te gebruiken bij een bewezen huisstofmijten allergie.

Adviseer om geen nieuw huisdier te nemen bij een bewezen huisdieren allergie.

Overweeg behandeling met zoutoplossing als aanvullende behandeling op medicamenteuze behandeling.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Hepafilters

Het gebruik van hepafilters liet geen klinisch relevant verschil zien in de allergische symptoomscore (Sheikh, 2010, zeer lage evidence), veranderingen ten aanzien van kwaliteit van leven of bijwerkingen werden niet vermeld.

Mijtwerende hoezen

Het review van Sheikh (2010) omvat een aantal gerandomiseerde studies; en ook een cross-over studie, die kijken naar het effect van mijtwerende hoezen op symptomen van een niet-seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen. De review concludeert dat het waarschijnlijk is dat mijtwerende hoezen niet leiden tot vermindering van klachten ten gevolge van allergie ten opzichte van placebomatrashoezen of gebruikelijke zorg bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen.

Behandeling gericht op huisdieren

De enige studie die voorhanden is, is een oude studie uit 2003 die methodologisch matig van opzet is. De bewijskracht werd verlaagd van hoog naar laag. Na een zeer rigoureus dagelijks schoonmaakregime werden na

8 maanden afname in symptomen gevonden met betrekking tot neusverstopping, rhinorrhoe en jeuk (Bjornsdottir, 2003). De overige uitkomstmaten werden niet of onvoldoende beschreven.

Zoutoplossingen
De bewijskracht van de meerderheid van de uitkomstmaten waarin zoutspoelen werd vergeleken met placebo; nasale steroïden en antihistaminica is laag tot zeer laag. De belangrijkste reden is voornamelijk dat in het grootste deel van de studies een laag aantal patiënten werd geïncludeerd en beperkingen hadden in de onderzoeksopzet.
In de Nederlandse praktijk werd voorheen regelmatig benadrukt dat een aantal conservatieve behandelingen een belangrijke bijdrage leverden aan het verlagen van de zogenaamde allergene load. Vaak waren deze beweringen gebaseerd op, vaak mondeling overgedragen, ervaringen uit het verleden.

De search die in het kader van het schrijven van deze richtlijn werd verricht met betrekking tot conservatieve maatregelen (hepafilters, huisdieren maatregelen en zout spoelen) in de behandelingen voor allergie geeft weinig bewijs dat conservatieve behandelingen alleen een belangrijke rol hebben in het behandelen van een allergie van de bovenste luchtwegen. Echter de nadelen en bijwerkingen van dergelijke toepassingen zijn zeer beperkt over het algemeen eenvoudig toepasbaar. Veel conservatieve behandelingen worden daarom getolereerd onder het mom van: baat het niet dan schaadt het niet. De behandelaar zal dus met enige kritische blik moeten overwegen of conservatieve behandeling met hepafilters en gladde vloeren en zoutspoelingen daadwerkelijk allergie behandelt.

Het toepassen en aanvragen van hoezen voor huisstofmijtenreductie werd voorheen als ongemakkelijk ervaren. Deze bevindingen werden in het review van Sheikh (2010) bevestigd; zowel verbale instructies met betrekking tot huisstofmijtreductie als een studie met placebo beddengoed toonden beiden, met redelijke evidence aan dat matrashoezen symptomen niet reduceerden.

Over het effect van huisdieren en allergie is zeer weinig gepubliceerd. Het enige betrouwbare onderzoek is uit 2003 van Bjornsdottir. Vanwege de duidelijke relatie tussen huisdieren en allergische klachten is het raadzaam dat in de toekomst hier meer nadruk op komt te liggen. Geeft heeft het verwijderen van het huisdier echt zo veel effect of zijn er ook andere conservatieve opties? Er is wel bewijs dat zogenaamde “hypo-allergene” dieren niet bestaan en deze moeten daarom ook niet gepromoot moeten worden (Nicholas, 2011; Vredegoor, 2012).

Een andere conservatieve behandeling voor allergie is het zoutspoelen van de neus. Zoutspoelingen worden veel toegepast in de dagelijkse praktijk, bij verkoudheid/griep, sinusitis-klachten maar ook na operatieve ingrepen. De Cochrane review van Head (2018), met 14 geïncludeerde studies, toonde voor zout spoelen alléén zowel op de korte als lange termijn significante effecten vergeleken met placebo. Tussen zout versus nasale corticosteroïden zouden er zowel op korte als lange termijn in de regel geen klinisch relevante verschillen aanwezig zijn. Het spoelen met zout in de 1e 4 weken als additionele behandeling bij een medicamenteuze therapie voor allergie van de bovenste luchtwegen toonde ook geen significant verschil aan (Head, 2018).

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)</u>
Veel conservatieve behandelingen moeten lang worden volgehouden wil het een klinisch relevant effect hebben; spoelen met zout is een vrij intensieve behandeling die zelden door veel patiënten langdurig wordt

gecontinueerd, ook het uit huis plaatsen van een huisdier zal voor veel patiënten op basis van gehechtheid niet aan de orde zijn in de praktijk. Tenslotte vereist het reduceren van huisstofmijt een dermate strikt schoonmaak regime met uitgebreide saneringsadviezen dat dit in de praktijk meestal niet uitvoerbaar zal zijn.

Kosten (middelenbeslag)
Door de hoge kosten van de mijtwerende hoezen werd ook door de ziektekosten verzekeraar kanttekeningen geplaatst bij het effect van mijtwerende hoezen. Inmiddels worden mijtwerende hoezen dan ook niet meer vergoed door de verzekering.
Hepafilters zijn over het algemeen prijzig en het effect hiervan moet dan ook nader onderzocht worden.

Het gebruik van een zoutoplossing is eenvoudig en er zijn vele manieren om een zoutoplossing toe te dienen.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
De werkgroep voorziet geen bezwaren vanuit overige relevante stakeholders.

Haalbaarheid en implementatie
De werkgroep voorziet geen problemen op het gebied van haalbaarheid en implementatie.

Rationale

In meerdere studies lijkt er een direct effect van zoutspoelingen als wel een aanvullend effect van spoelen met een zoutoplossing bij medicamenteuze therapie.

Inleiding

Bij de behandeling van klachten van een allergie van de bovenste luchtwegen dient een meer sporen beleid te worden gevoerd. In dit beleid dient, alhoewel er tot op heden weinig onderzoeken zijn gedaan, ook aandacht te worden besteed aan conservatieve behandelingsmogelijkheden voor een allergie. Het is onduidelijk of conservatieve maatregelen, zoals huisdieren uit huis plaatsen, hepafilters, gladde vloeren, mijtwerende hoezen of zout spoelen/ neusspray effectief zijn in het reduceren van klachten bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen.

Conclusies

Huisstofmijtwerende behandelingen
Hepafilters

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of hepafilters leiden tot een vermindering van klachten ten gevolge van allergie ten opzichte van placebo of gebruikelijke zorg bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Sheikh, 2010*

- **GRADE**	Er is geen bewijs of het gebruik van hepafilters leidt tot een verbetering in kwaliteit van leven of school- of werkhervatting of bijwerkingen veroorzaakt ten opzichte van placebo bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen.

Mijtwerende hoezen

Redelijk **GRADE**	Het is waarschijnlijk dat mijtwerende hoezen niet leiden tot vermindering van klachten ten gevolge van allergie ten opzichte van placebomatrashoezen of gebruikelijke zorg bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Sheikh, 2010*

Zeer laag **GRADE**	Het is onduidelijk of mijtwerende hoezen leiden tot bijwerkingen ten opzichte van placebomatrashoezen of gebruikelijke zorg bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Sheikh, 2010*

- **GRADE**	Er is geen bewijs of de combinatie van mijtwerende hoezen met acariciden of het hebben van gladde vloeren leidt tot een verbetering in klachten ten gevolge van allergie, kwaliteit van leven or school- of werkhervatting ten opzichte van placebo bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen.

Gladde vloeren

- **GRADE**	Er zijn geen studies die gladde vloeren vergeleken met placebo of gebruikelijke zorg bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen.

<u>Diergerichte interventies</u>

Laag **GRADE**	Omgevingsgerichte behandeling bij katallergie leidt mogelijk tot een grotere afname van de klachten ten gevolge van allergie ten opzichte van een placebo behandeling bij kateigenaren met allergie van de bovenste luchtwegen gevoelig voor katten. *Bron: Bjornsdottir, 2003*

- **GRADE**	Er zijn geen studies die behandelingen gericht op dieren vergeleken met placebo of gebruikelijke zorg in patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen op kwaliteit van leven, bijwerkingen en school- of werkhervatting.

<u>Zoutoplossing</u>

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het gebruik van een zoutoplossing leidt tot een afname in het aantal allergische episoden ten opzichte van gebruikelijke zorg bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Grasso, 2018*

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat het gebruik van een zoutoplossing leidt tot een afname van de klachten ten gevolge van allergie ten opzichte van geen gebruik van zoutoplossing in patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

Laag GRADE	Mogelijk leidt het gebruik van een zoutoplossing plus farmacologische behandeling niet tot een afname in de klachten ten gevolge van allergie ten opzichte van farmacologische behandeling bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van een zoutoplossing leidt tot een afname van de klachten ten gevolge van allergie ten opzichte van nasale corticosteroïden bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

- GRADE	Er zijn geen studies die het gebruik van een zoutoplossing vergeleken met nasale antihistaminica bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen op de klachten ten gevolge van allergie.

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van een zoutoplossing leidt tot een verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van geen gebruik van zoutoplossing bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bronnen: Head, 2018; Grasso, 2018*

Laag GRADE	Mogelijk leidt het gebruik van een zoutoplossing plus farmacologische behandeling tot een verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van farmacologische behandeling bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

Laag GRADE	Mogelijk leidt het gebruik van een zoutoplossing niet tot een verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van nasale corticosteroïden bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

- GRADE	Er zijn geen studies die het gebruik van een zoutoplossing vergeleken met nasale antihistaminica bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen op kwaliteit van leven.

Laag GRADE	Mogelijk leidt het gebruik van een zoutoplossing niet tot meer bijwerkingen ten opzichte van geen het gebruik van zoutoplossingen bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

Laag GRADE	Mogelijk leidt het gebruik van een zoutoplossing plus farmacologische behandeling niet tot meer bijwerkingen ten opzichte van farmacologische behandeling bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

Laag GRADE	Mogelijk leidt het gebruik van een zoutoplossing niet tot meer bijwerkingen ten opzichte van nasale corticosteroïden bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Head, 2018*

- GRADE	Er zijn geen studies die het gebruik van een zoutoplossing vergeleken met nasale antihistaminica bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen op bijwerkingen of school- of werkhervatting.

- GRADE	Er zijn geen studies die het gebruik van een zoutoplossing plus farmaceutische behandeling vergeleken met farmaceutische behandeling bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen op school- of werkhervatting.

- GRADE	Er zijn geen studies die het gebruik van een zoutoplossing vergeleken met nasale corticosteroïden bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen op school- of werkhervatting.

Samenvatting literatuur

Huisstofmijtwerende behandelingen

Beschrijving studies

De Cochrane review van Sheikh (2010) beschreef negen studies, waarvan er zeven studies aan de PICO voldeden (twee geëxcludeerde studies vergeleken acariciden met placebo). De review omvatte twee studies die hepafilters vergeleken met placebo of gebruikelijke zorg bij in totaal 49 kinderen en volwassenen met niet seizoensgebonden rhinitis en/of astma. De review omvatte vier studies die mijtwerende matrashoezen vergeleken met placebohoezen of gebruikelijke zorg bij in totaal 371 kinderen en volwassenen met allergie van de bovenste luchtwegen en een huisstofmijtallergie. Naast matrashoezen werden ook hoezen voor dekbedden en kussens gegeven (2 studies) of werd advies gegeven om beddengoed heet te wassen, dagelijks de slaapkamervloer te dweilen en gestoffeerde meubels te verwijderen uit de slaapkamer (1 studie). De review beschreef daarnaast één studie die een combinatie van mijtwerende matrashoezen en acaricide vergeleek met een placebo hoes en spray (n=25). Er werden geen studies beschreven die gladde vloeren vergeleken met placebo of gebruikelijke zorg. Beschreven uitkomstmaten overeenkomstig met de PICO waren kwaliteit van leven, bijwerkingen, werk/schoolhervatting en klachten ten gevolge van allergie.

Resultaten

Hepafilters

Klachten ten gevolge van allergie

Eén gerandomiseerde studie vergeleek hepafilters (n=20) met een placebo (n=20) op een totaalscore van rhinitis- en astmasymptomen gedurende de laatste twee weken van de interventie in patiënten met een perennial rhinitis en/of astma (6-61 jaar). Er werd geen statistisch significant verschil in symptoomscore gevonden (dag: 8,8 versus 10,4; nacht: 8,3 versus 9,9, p-waarde niet gerapporteerd) (Sheikh, 2010).

Eén cross-over studie (n=9, 10-20 jaar)) vergeleek hepafilters met gebruikelijke zorg (woning schoonmaken) op allergie van de bovenste luchtwegen symptoomscore en vond geen significante verschillen (geen data gerapporteerd) (Sheikh, 2010).

Overige uitkomstmaten

Er waren geen studies die data rapporteerden voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, bijwerkingen en school/ werkhervatting.

Mijtwerende hoezen

Klachten ten gevolge van allergie

Eén gerandomiseerde trial vergeleek mijtwerende matrashoezen (en daarnaast heet wassen van het beddengoed, verwijderen van gestoffeerde meubels uit de slaapkamer en dagelijks dweilen van de slaapkamer) met verbale instructies voor het verminderen van blootstelling aan huisstofmijt bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen (n=30, 6-31 jaar) op klachten ten gevolge van allergie. De gemiddelde symptoomscore nam na vier weken meer af in de interventiegroep (afname van 5 tot 2,1 punten) dan in de controlegroep (afname van 4,2 tot 3,9 punten) (gemiddeld verschil tussen de groepen -2,9 versus -0,3, p=0,03) (Sheikh, 2010).

Twee gerandomiseerde trials vergeleken het gebruik van beschermend beddengoed (matras, kussen, dekbed en laken) met placebo beddengoed in patiënten met niet seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen (n=279, 8-50 jaar) en patiënten met een huisstofmijtallergie (n=32, gemiddelde leeftijd=37,2 jaar). Na 12 maanden werd in beide studies geen verschil gevonden tussen de groepen in verandering in

symptoomscores (patiënten met niet seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen - gemiddeld verschil interventie: -0,2 (95% BI: -0,5 tot 0,1); controle: -0,3 (95% BI -0,6 tot 0); p=0,48; patiënten met huisstofmijtallergie – gemiddeld verschil tussen de groepen: -2,3 (95% BI: -5,7 tot 1,2)) (Sheikh, 2010).

Eén gerandomiseerde cross-over trial vergeleek mijtwerende matrashoezen met placebo-matrashoezen in patiënten met niet seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen (n=30, gemiddelde leeftijd=30 jaar). Er was een statistisch significante afname in rhinitis en oculaire symptoomscores in alle 26 patiënten die zowel de mijtwerende (p=0,02) als de placebohoezen kregen (p=0,03). Het verschil in effect tussen de mijtwerende en placebohoezen werd niet gerapporteerd (Sheikh, 2010).

Kwaliteit van leven
Eén gerandomiseerde trial vergeleek vier groepen: (1) mijtwerende matrashoes in combinatie met acaricide (2,5% benzyl-benzonate), (2) mijtwerende matrashoes en placebo neusspray, (3) placebohoes en acaricide, en (4) placebohoes en placebo neusspray in patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen en huisstofmijtallergie (n=25, leeftijd niet gerapporteerd) op kwaliteit van leven gemeten met de Rhinitis Quality of Life Questionnaire. (RQLQ) Uitsluitend pre-post verschillen binnen groepen werden gerapporteerd en het is daarom onduidelijk of er significante verschillen tussen groepen zijn (Sheikh 2010).

Bijwerkingen
Eén gerandomiseerde trial vergeleek mijtwerende matrashoezen (en daarnaast heet wassen van het beddengoed, verwijderen van gestoffeerde meubels uit de slaapkamer en dagelijks dweilen van de slaapkamer) met verbale instructies voor het verminderen van blootstelling aan huisstofmijt bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen (n=30, 6-31 jaar) op bijwerkingen en beschreef dat geen bijwerkingen gerapporteerd werden (Sheikh, 2010).

School/werkhervatting
Er waren geen studies die data rapporteerden voor de uitkomstmaat school/werkhervatting.

Gladde vloeren
Er waren geen studies die data rapporteerden voor één van de gedefinieerde uitkomstmaten.

Bewijskracht van de literatuur
Hepafilters
Klachten ten gevolge van allergie
De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie is gebaseerd op twee gerandomiseerde trials en start op zodoende op 'hoog'. De bewijskracht is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijke randomisatie, gebrek aan blindering en korte follow-up); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolge van indirectheid: het was moeilijk om rhinitis en astmasymptomen te onderscheiden in één studie); en het geringe aantal patiënten (n=49, imprecisie). De bewijskracht komt zodoende uit op 'zeer laag'.

Overige uitkomstmaten

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, bijwerkingen en school/ werkhervatting kon niet gegradeerd worden vanwege gebrek aan bewijs.

Mijtwerende hoezen

Klachten ten gevolge van allergie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie is gebaseerd op vier gerandomiseerde trials en start zodoende op 'hoog'. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijke randomisatie (2), onduidelijke blindering (1), geen intention-to-treat analyse (2)). De bewijskracht komt daarmee uit op 'redelijk'.

Bijwerkingen

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op één gerandomiseerde trial (n=30) en start zodoende op 'hoog'. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijke randomisatie, onduidelijke blindering) en met 2 niveaus verlaagd omdat er slechts één studie met een gering aantal patiënten (n=30, imprecisie) was. De bewijskracht komt daarmee uit op 'zeer laag'.

Overige uitkomstmaten

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven en school/werkhervatting kon niet gegradeerd worden vanwege gebrek aan bewijs.

Gladde vloeren

De bewijskracht voor de uitkomstmaten klachten ten gevolge van allergie, kwaliteit van leven, bijwerkingen en school/werkhervatting kon niet gegradeerd worden vanwege gebrek aan bewijs.

Behandelingen gericht op huisdieren

Beschrijving studies

Bjornsdottir (2003) voerde een gerandomiseerde trial uit naar de effectiviteit van omgevingsgerichte maatregelen ten opzichte van geen behandeling bij kateigenaren met een katallergie die weigerden hun kat uit huis te plaatsen. Deelnemers hadden een positieve huidtest met reactie op katallergenen, een positieve reactie op de radioallergosorbent test, en een reactie met nasale symptomen en verminderde nasale peakflow rate op de Fel d 1 test. De 40 deelnemers waren tussen de 15 en 60 jaar en 47,5% was vrouw. Na randomisatie werden 18 deelnemers toegewezen aan de interventiegroep en 22 deelnemers aan de controlegroep. De interventiegroep ontving de volgende omgevingsgerichte instructies: schoonmaken van muren en vloeren bij de start van de interventie; verwijderen van vloerbedekking in de slaapkamer; verwijderen van gestoffeerde meubelen in de slaapkamer; dichtdoen van kasten; vloeren, kleden en meubels wekelijks stofzuigen; tannine (looizuur) aanbrengen op kleden en gestoffeerde meubels elke twee maanden; wekelijks beddengoed op 60° C wassen; vervangen van oude dekbedden en kussens met polyester-gevoerde dekbedden en kussens voor de deelnemer en partner; mijtwerende matrashoes en kussensloop; dagelijks de vloer dweilen en oppervlaktes nat afnemen; de kat elke twee weken wassen; de kat uit de slaapkamer houden; en slapen met de slaapkamerraam open. De instructies werden elke twee maanden herhaald. De controlegroep werd geïnstrueerd geen veranderingen aan te brengen in de woning en in het schoonmaken, en de kat kreeg wekelijks een placebopil om de indruk van een interventie te wekken. Na 8 maanden werden symptomen gemeten (range 0-10).

Resultaten

Klachten ten gevolge van allergie

Na 8 maanden werden statistisch significante verbeteringen in symptomen gevonden met betrekking tot neusverstopping, rhinorrhoe en jeuk. In de interventiegroep nam de gemiddelde score voor neusverstopping af van 3,4 (SE 0,5) tot 0,9 (SE 0,2), terwijl de score toenam in de controlegroep van 2,7 (SE 0,4) tot 2,9 (SE 0,4) (p-waarde voor verschil tussen groepen p=0,05) (Bjornsdottir, 2003). In de interventiegroep nam de gemiddelde score voor rhinnorrhoe af van 3,6 (SE 0,6) tot 1,1 (SE 0,2), terwijl de score toenam in de controlegroep van 2,6 (SE 0,3) tot 2,4 (SE 0,4) (p-waarde voor verschil tussen groepen p=0,005) (Bjornsdottir, 2003). In de interventiegroep nam de gemiddelde score voor jeuk af van 1,1 (SE 0,4) tot 0,1 (SE 0,06), terwijl de score toenam in de controlegroep van 0,9 (SE 0,4) tot 1,7 (SE 0,6) (p-waarde voor verschil tussen groepen: p<0,001) (Bjornsdottir, 2003).

Overige uitkomstmaten

Er waren geen studies die data rapporteerden voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, bijwerkingen en school/werkhervatting.

Bewijskracht van de literatuur

Klachten ten gevolge van allergie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie is gebaseerd op data van één gerandomiseerde trial en start op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: de methode van randomisatie is niet beschreven en data van de laatste 3 maanden follow-up is net geanalyseerd in verband met ontbrekende data voor 25% van de deelnemers) en het geringe aantal patiënten (imprecisie 1 studie, n=40). De bewijskracht komt zodoende uit op 'laag'.

Overige uitkomstmaten

De bewijskracht voor de uitkomstmaten kwaliteit van leven, bijwerkingen en school/ werkhervatting kon niet gegradeerd worden vanwege gebrek aan bewijs.

Zoutoplossingen

Beschrijving studies

De Cochrane review van Head (2018) omvatte 14 gerandomiseerde trials met in totaal 747 deelnemers (260 volwassenen en 487 kinderen). Deelnemers in de interventiegroepen spoelden met zout. Hypertone zoutoplossingen werden gebruikt in 8 studies en isotone spoelingen met zout in 5 studies (onbekend in 3 studies). De dosis per toepassing per neusgat varieerde tussen zeer laag (<5mL, 5 studies), laag (5-59 mL, 2 studies), hoog (>60 mL, 4 studies) en niet gerapporteerd (3 studies). In 7 studies werd spoelen met zout vergeleken met geen zoutoplossing. In 4 studies werden zoutoplossing met farmacologische behandeling vergeleken met enkel farmacologische behandeling, waarbij de farmacologische behandeling bestond uit nasale corticosteroïden of orale antihistaminica. In 7 studies werd zout spoelen vergeleken met nasale corticosteroïden en in 1 studie werd zout spoelen vergeleken met nasale antihistaminica. Deze laatste studie rapporteerde echter geen voor deze review relevante uitkomstmaten. De gerapporteerde uitkomsten betroffen patiënt-gerapporteerde symptoomscore (12 studies), bijwerkingen (10 studies) en kwaliteit van leven (5 studies).

Grasso (2018) beschreef een gerandomiseerde trial waarin een neusspray met isotoon zeewater (Sterimar) verrijkt met mangaan (4 pufjes per dag gedurende 5 maanden) werd vergeleken met gebruikelijke zorg. Deelnemers (18 tot 99 jaar) met een chronische allergie van de bovenste luchtwegen werden gerandomiseerd in de interventiegroep (n=30, gemiddelde leeftijd 46,6 ±1,5, 50% man) en een controlegroep (n=30, gemiddelde leeftijd 39,6 ±2,0, 56,7% man). De primaire uitkomstmaat was het aantal episodes van acute allergie van de bovenste luchtwegen en de secundaire uitkomstmaat was kwaliteit van leven.

Resultaten

Klachten ten gevolge van allergie

Zout spoelen versus geen zout spoelen

Grasso (2018) mat het aantal episodes van een acute allergie van de bovenste luchtwegen in de periode voorafgaand aan de interventie en gedurende de interventie. Het aantal episodes nam af van 10,7 (SD 3,1) tot 6,3 (SD niet gerapporteerd) in de interventiegroep van 9,5 (SD 2,6) tot 9,3 (SD niet gerapporteerd) in de behandelgroep (p-waarde voor verschil tussen groepen=<0,001).

Nasale symptomen werden gemeten met de Visual Analogue Scale (VAS, range 0 tot 10) op “3-5 punts likert” schalen. De symptomen die werden gemeten varieerde per studie, maar veel gemeten symptomen waren nasale jeuk, rhinorrhoe, neusverstopping en niezen. De 7 studies die zout spoelen vergeleken met geen zout spoelen e vonden een significant grotere afname in nasale symptomen in de groep zout spoelen dan in de controlegroep zowel op korte termijn (0-4 weken, gepoolde SMD -1,3, 95% BI: -1,8 tot -0,8, Figuur 1) als op langere termijn (4 weken tot 6 maanden, gepoolde SMD -1,4, 95% BI: -2,4 tot -0,5, Figuur 2) (Head, 2018).

Zout spoelen plus farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling

Van de 4 studies die zout spoelen plus farmacologische behandeling vergeleken met enkel farmacologische behandeling konden er 3 meegenomen worden in de meta-analyse (Figuur 3). Zowel op korte termijn (0-4 weken, gepoolde SMD -0,6, 95% BI -1,3 tot 0,2) als langere termijn (4 weken - 6 maanden, gepoolde SMD -0,3, 95% BI -0,9 tot 0,2) werd geen significante verschillen gevonden tussen de groepen in veranderingen in de klachten ten gevolge van allergie (Head, 2018). De vierde studie vond hogere gemiddelde symptoomscores na 4 weken in de nasale steroïden groep (n=17, gemiddelde score 4,2, SD niet gerapporteerd) dan in de groep die zout spoelen plus nasale steroïden kreeg (n=26, gemiddelde score 3,3, SD niet gerapporteerd) (p<0,05) (Head, 2018).

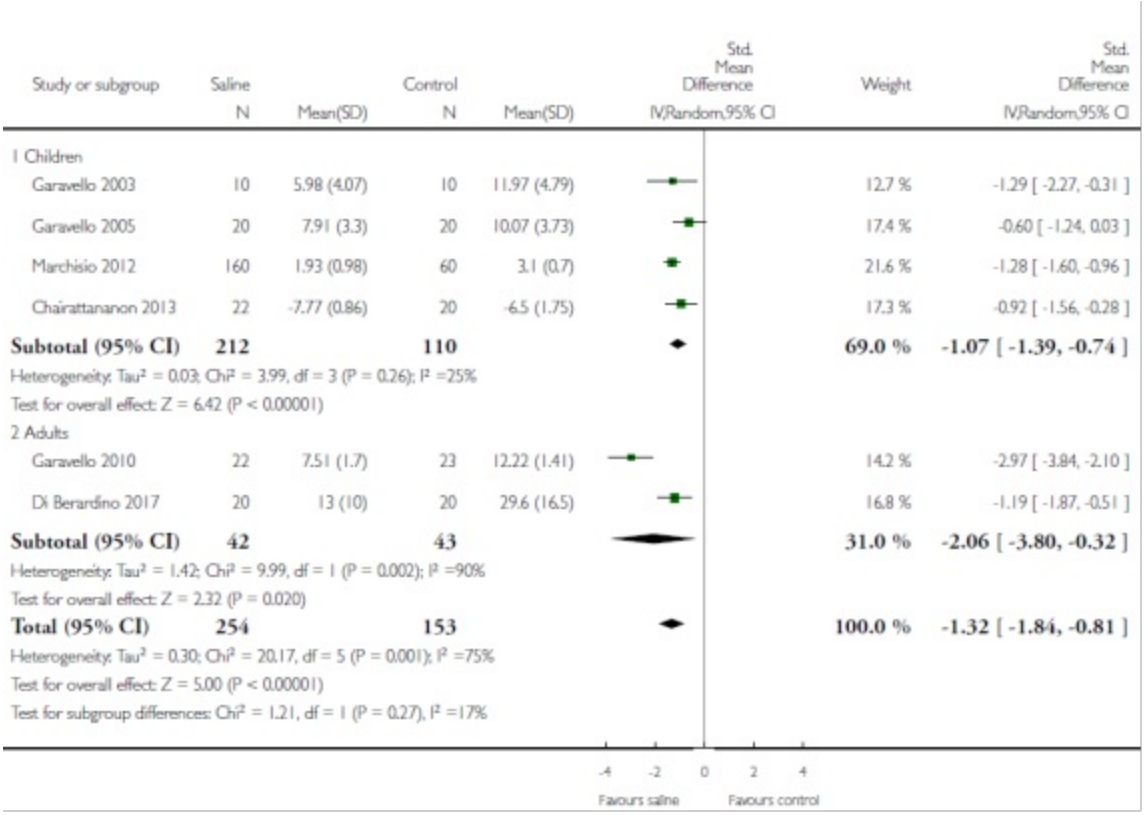
Zout spoelen versus nasale corticosteroïden

Van de 7 studies die zout spoelen vergeleken met intra nasale steroïden rapporteerden er 5 symptoomscores. Zowel op korte termijn (1 studie, gemiddeld verschil 1,1, 95% BI: -1,7 tot 3,8) als lange termijn (3 studies, gepoolde SMD 1,3, 95% BI: -0,9 tot 3,4, Figuur 3) werd geen significant verschil gevonden in symptoomscores (Head, 2018). Daarnaast rapporteerde één studie hogere gemiddelde scores in de zout spoel groep (n=18, gemiddelde score 6,6, SD niet gerapporteerd) dan in de nasale steroïden groep (n=17, gemiddelde score 4,3, SD niet gerapporteerd) (het verschil tussen de groepen was niet getoetst op significantie) (Head, 2018).

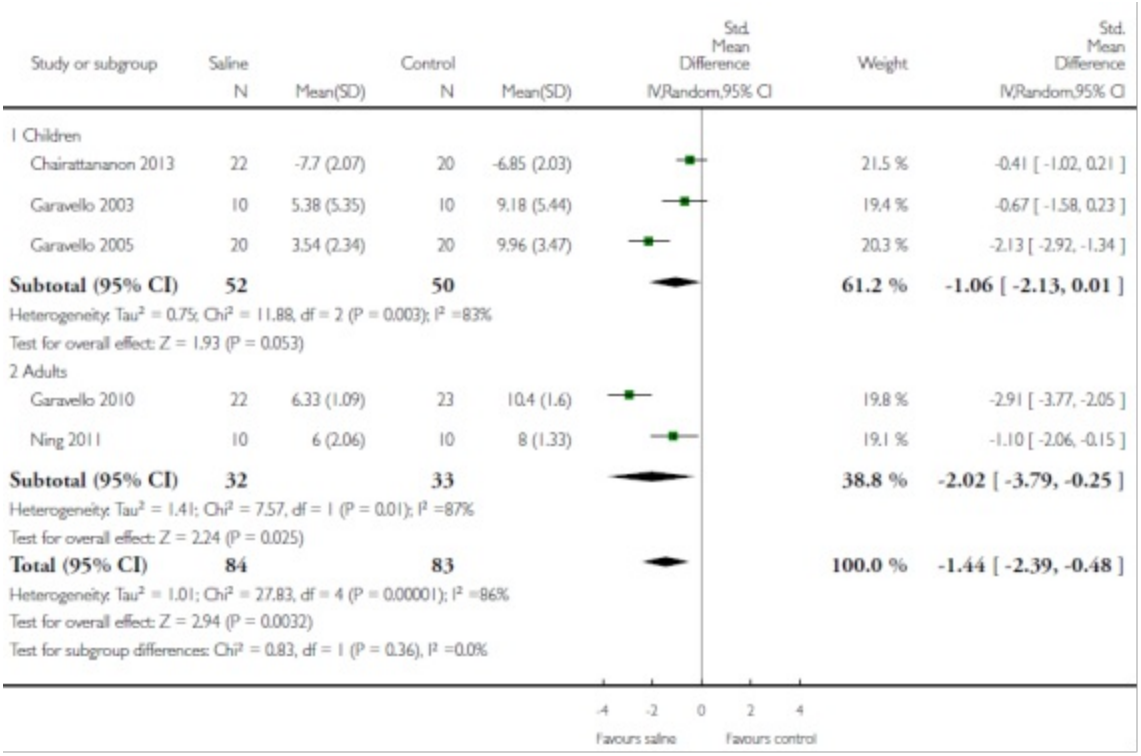
Zout spoelen versus intra nasale antihistaminica

Er zijn geen studies die zout spoelen vergelijken met nasale antihistaminica op de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie.

Figuur 1 Zout spoelen versus geen zout spoelen - uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie (symptomen) uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD). Bron: Head (2018)
(A) Resultaten voor tot en met 4 weken follow-up;

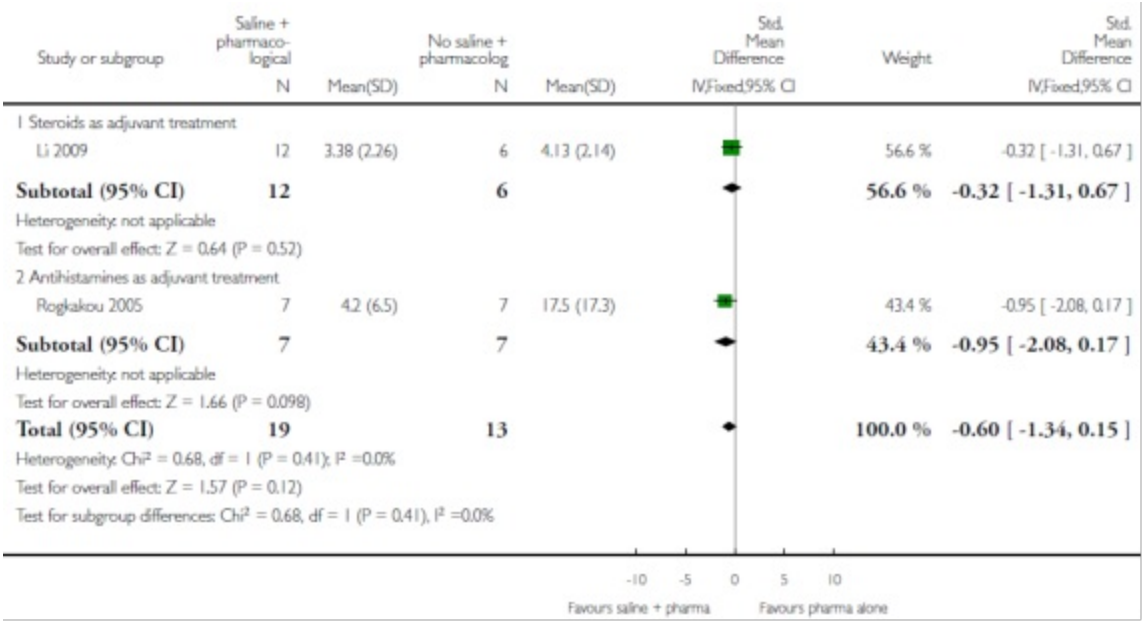


(B) resultaten voor 4 weken tot 6 maanden follow-up.

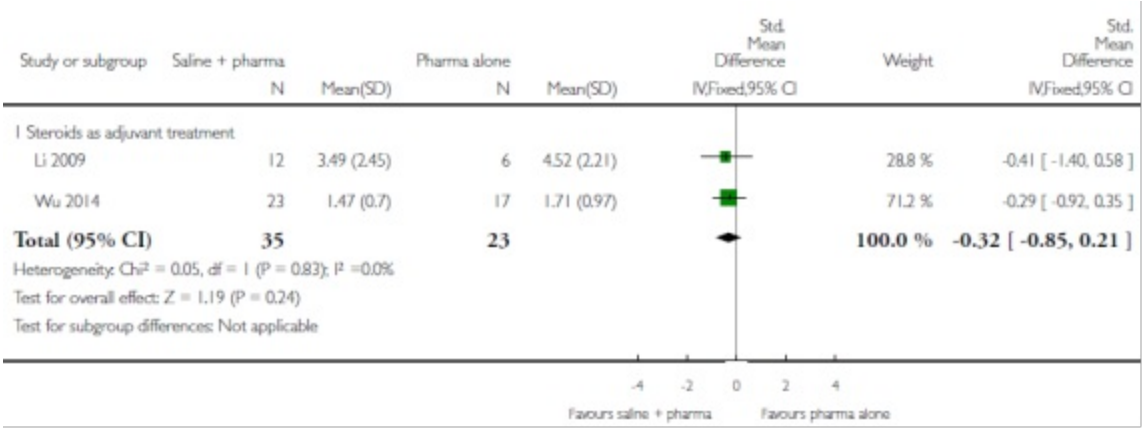


Figuur 2 Zout spoelen plus farmacologische behandeling versus enkel farmacologische behandeling - uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie (symptomen) uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD). Bron: Head (2018)

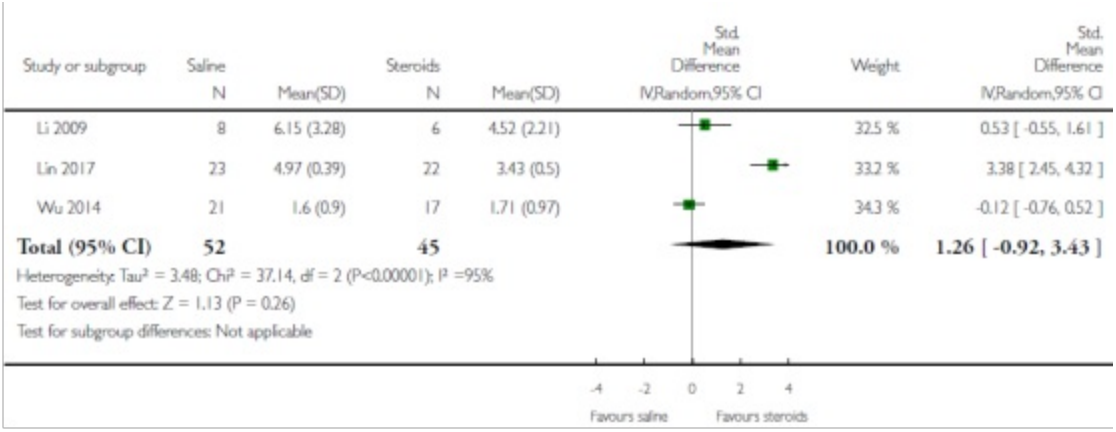
(A) Resultaten voor tot en met 4 weken follow-up;



(B) resultaten voor 4 weken tot 6 maanden follow-up.



Figuur 3 Zout spoelen versus nasale corticosteroïden - uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie (symptomen) uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) na 4 weken tot 6 maanden follow-up. Bron: Head (2018)



Kwaliteit van leven

In de vijf studies in de review van Head (2018) die gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven maten, werd gebruik gemaakt van de Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ, 2 studies), mini-RQLQ (1 studie), Rhinasthma® questionnaire (1 studie) en een Thaise allergische rhinoconjunctivitis vragenlijst (RCQ-36).

Zout spoelen versus geen zout spoelen

Eén van de studies die spoelen met zout vergeleek met niet zout spoelen rapporteerde kwaliteit van leven gemeten met de RCQ-36 en vond geen significant verschil tussen de groepen na 4 weken (gemiddeld verschil -3,3, 95% BI -11,4 tot 4,7) of na 8 weken (gemiddeld verschil -2,1, 95% BI -8,4 tot 4,3) (Head, 2018).

Grasso (2018) vergeleek zoutoplossing verrijkt met mangaan met gebruikelijke zorg en mat de kwaliteit van leven met de Visual Analogue Scale (VAS); er werd niet beschreven welke vraag hierbij aan de deelnemers werd gesteld. Na 5 maanden werd een significant hogere VAS-score gevonden in de interventiegroep (9,9, SD niet gerapporteerd) dan in de controlegroep (8,7, SD niet gerapporteerd, p<0,001).

Zout spoelen plus farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling

Twee van de studies die zout spoelen plus farmaceutische behandeling vergeleken met enkel farmaceutische behandeling maten kwaliteit van leven respectievelijk met de met de Rhinasthma® questionnaire na 4 weken en met de RQLQ na 3 maanden. Gepoold over de twee studies werd een significant verschil gevonden in het voordeel van zout spoelen plus farmacologische behandeling (gepoolde SMD -1,3, 95% BI -2,5 tot -0,05, Figuur 4) (Head, 2018).

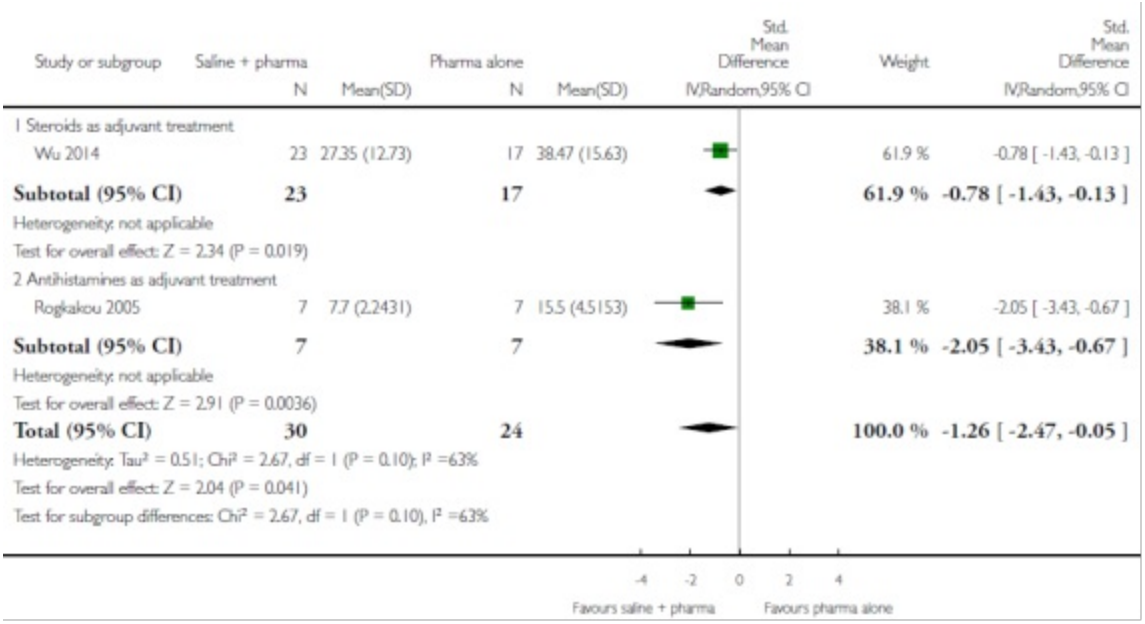
Zout spoelen versus nasale corticosteroïden

Twee van de studies die zout spoelen vergeleken met nasale corticosteroïden maten kwaliteit van leven gemeten met de RQLQ. Gepoold over de twee studies werd geen significant verschil gevonden in veranderingen in kwaliteit van leven (gepoolde SMD 0,01, 95% BI -0,7 tot 0,8, Figuur 5) (Head, 2018).

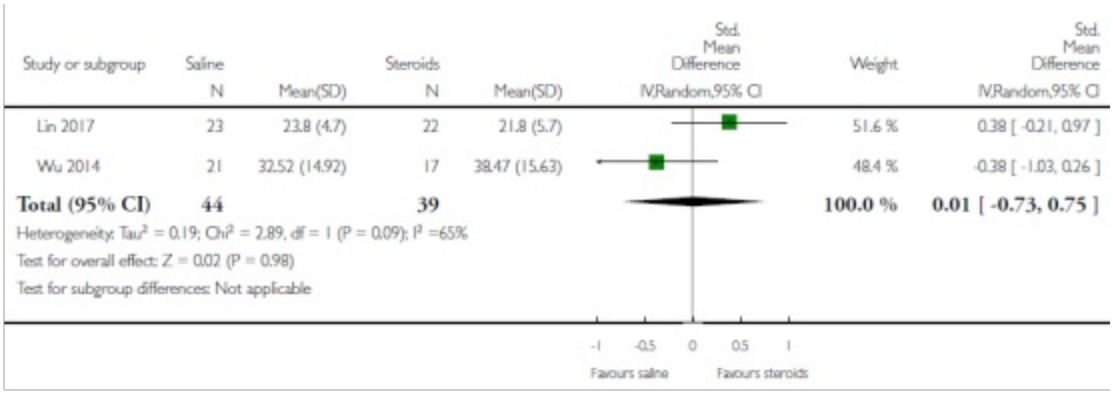
Zout spoelen versus nasale antihistaminica

Er zijn geen studies die zout spoelen vergelijken met nasale antihistaminica op de uitkomstmaat kwaliteit van leven.

Figuur 4 Zout spoelen plus farmaceutische behandeling versus farmaceutische behandeling - uitkomstmaat kwaliteit van leven uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) na 4 weken tot 6 maanden follow-up. Bron: Head (2018)



Figuur 5 Zout spoelen versus nasale corticosteroïden - uitkomstmaat kwaliteit van leven uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD). Bron: Head (2018)



Bijwerkingen

Zout spoelen versus geen zout spoelen

Van de studies die zout spoelen met geen zout spoelen vergeleken, beschreven 5 studies bijwerkingen. Twee studies beschreven dat geen bijwerkingen gerapporteerd werden in beide groepen; drie studies beschreven dat er geen bijwerkingen gerapporteerd werden in de interventiegroep (Head, 2018).

In Grasso (2018) werd niet vermeld hoe bijwerkingen gerapporteerd werden, maar wel werd beschreven dat deelnemers geen bijwerkingen hadden gedurende de interventie.

Zout spoelen plus farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling

Van de studies die zout spoelen plus farmaceutische behandeling vergeleken met enkel farmaceutische behandeling beschreven 3 studies dat er geen bijwerkingen waren (Head, 2018).

Zout spoelen versus nasale corticosteroïden
Van de studies die zout spoelen vergeleken met intra nasale corticosteroïden beschreven er 5 bijwerkingen. Eén studie (n=21) rapporteerde dat 2 deelnemers zich vanwege bijwerkingen hadden teruggetrokken uit de studie, maar beschreven niet om welke bijwerkingen het ging. Eén studie (n=38) rapporteerde dan de behandelingen goed werden getolereerd. Eén studie (n=45) beschreef dat geen van de deelnemers in de zout spoel groep bijwerkingen rapporteerden, maar dat 27,3% van de intra nasale corticosteroïdengroep bijwerkingen rapporteerden. De andere twee studies vermeldden dat er geen bijwerkingen in de zout spoelgroep waren, maar vermeldden niets over de corticosteroïdengroep.

Zout spoelen versus nasale antihistaminica
Er zijn geen studies die zout spoelen vergelijken met intra nasale antihistaminica op de uitkomstmaat bijwerkingen.

School/werkhervatting
Voor geen enkele vergelijking waren er studies die data rapporteerden voor de uitkomstmaat school/werkhervatting.

Bewijskracht van de literatuur
Klachten ten gevolge van allergie
Zout spoelen versus geen zout spoelen
De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie (aantal episodes) is gebaseerd op data van één gerandomiseerde trial en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: onduidelijk of sprake is van allocation concealment, blindering, loss to follow-up en intention-to-treat analyse) en het geringe aantal patiënten (imprecisie: 1 studie met 30 deelnemers). Daarmee komt de bewijskracht uit op 'laag'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie (symptomen) is gebaseerd op data van 7 RCT's (n=427) en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, niet-gevalideerde meetinstrumenten). De bewijskracht komt daarmee uit op 'redelijk'.

Zout spoelen plus farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling
De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie is gebaseerd op data van 4 RCT's (n=72) en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, niet-gevalideerde meetinstrumenten) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'laag'.

Zout spoelen versus nasale corticosteroïden
De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie is gebaseerd op data van 4 RCT's (n=132) en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, niet-gevalideerde meetinstrumenten), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en imprecisie (gering aantal patiënten). De bewijskracht komt daarmee uit op 'zeer laag'.

Kwaliteit van leven

Zout spoelen versus geen zout spoelen

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is gebaseerd op data van 2 RCT's en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, niet-gevalideerde meetinstrumenten), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'zeer laag'.

Zout spoelen plus farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is gebaseerd op data van 2 RCT's (n=54) en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, niet-gevalideerde meetinstrumenten) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'laag'.

Zout spoelen versus nasale corticosteroïden

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is gebaseerd op data van 2 RCT's (n=83) en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, niet-gevalideerde meetinstrumenten) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee uit op 'laag'.

Bijwerkingen

Zout spoelen versus geen zout spoelen

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op data van 5 RCT's en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, ontbreken van beschrijving hoe de uitkomstmaat gemeten is en vaak niet gerapporteerd voor de controlegroep). De bewijskracht komt daarmee uit op 'laag'.

Zout spoelen plus farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op data van 3 RCT's en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, ontbreken van beschrijving hoe de uitkomstmaat gemeten is en vaak niet gerapporteerd voor de controlegroep). De bewijskracht komt daarmee uit op 'laag'.

Zout spoelen versus nasale corticosteroïden

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op data van 5 RCT's en start daarmee op 'hoog'. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: blindering, ontbreken van beschrijving hoe de uitkomstmaat gemeten is en vaak niet gerapporteerd voor de controlegroep). De bewijskracht komt daarmee uit op 'laag'.

Overige vergelijkingen en uitkomstmaten

De bewijskracht voor de niet bovengenoemde vergelijkingen en uitkomstmaten konden niet gegradeerd worden vanwege gebrek aan bewijs.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Huisstofmijtwerende behandelingen.
Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van het gebruik van huisstofmijtwerende behandelingen bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen?

P: kinderen, volwassenen, zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: hepafilters, gladde vloeren, mijtwerende hoezen;
C: placebo;
O: klachten ten gevolge van allergie, kwaliteit van leven, bijwerkingen, school/werkhervatting.

Behandeling gericht op huisdieren
Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van behandelingen gericht op huisdieren bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen?

P: kinderen, volwassenen, zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: uit huisplaatsing van huisdieren;
C: placebo;
O: klachten ten gevolge van allergie, kwaliteit van leven, bijwerkingen, school/werkhervatting.

Zoutoplossingen
Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van het gebruik van zoutoplossingen bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen?

P: kinderen, volwassenen, zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: zout spoelen/neusspray;
C: placebo, gebruikelijke zorg;
O: klachten ten gevolge van allergie, kwaliteit van leven, bijwerkingen, school/werkhervatting.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>
De werkgroep achtte klachten ten gevolge van allergie en kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en bijwerkingen en school/werkhervatting voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie en vergeleken de resultaten met deze grenzen: RR < 0,75 of > 1,25) (GRADE recommendation) of Standardized mean difference

(SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot). De interpretatie van continue uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd.

Zoeken en selecteren (Methode)

Huisstofmijtwerende behandelingen

In de databases Pubmed en Embase is van 2001 tot februari 2019 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 189 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (1) studie betreft kinderen, volwassenen en/of zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen, (2) studie betreft vergelijking van hepafilters, gladde vloeren of mijtwerende hoezen met placebo, (3) studie presenteert resultaten voor genoemde uitkomstmaten, (4) studie betreft een systematische review, gerandomiseerde trial of vergelijkende observationele studie gepubliceerd in of na 2001. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 15 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie geselecteerd.

Behandeling gericht op huisdieren

In de databases Pubmed en Embase is van 2001 tot februari 2019 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 519 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (1) studie betreft kinderen, volwassenen en/of zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen, (2) studie betreft vergelijking van interventies gericht op huisdieren met placebo of gebruikelijke zorg, (3) studie presenteert resultaten voor genoemde uitkomstmaten, (4) studie betreft een systematische review, gerandomiseerde trial of vergelijkende observationele studie gepubliceerd in of na 2001. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd.

Zoutoplossingen

In de databases Pubmed en Embase is van 2001 tot november 2018 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De zoekstrategie was breder dan zoutoplossingen (NaCl) alleen en bevatte ook zoektermen voor vrij verkrijgbare medicijnen (zie ook module Zelfmedicatie). De literatuurzoekactie leverde 1000 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (1) studie betreft kinderen, volwassenen en/of zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen, (2) studie betreft vergelijking van zoutoplossing/neusspray met placebo of gebruikelijke zorg, (3) studie presenteert resultaten voor genoemde uitkomstmaten, (4) studie betreft een systematische review, gerandomiseerde trial of vergelijkende observationele studie gepubliceerd in of na 2001. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 3 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Voor elke deelvraag is dus één onderzoek opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Björnsdottir, U. S., Jakobinudottir, S., Runarsdottir, V., & Juliusson, S. (2003). The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 91(2), 189-194.
Grasso, M., de Vincentiis, M., Agolli, G., Cilurzo, F., & Grasso, R. (2018). The effectiveness of long-term course of sterimar Mn nasal spray for treatment of the recurrence rates of acute allergic rhinitis in patients with chronic allergic rhinitis. Drug design, development and therapy, 12, 705.
Head, K., Snidvongs, K., Glew, S., Scadding, G., Schilder, A. G., Philpott, C., & Hopkins, C. (2018). Saline irrigation for allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 22;6:CD012597.
Nicholas CE, Wegienka GR, Havstad SL, Zoratti EM, Ownby DR, Johnson CC. Dog allergen levels in homes with hypoallergenic compared with nonhypoallergenic dogs. Am J Rhinol Allergy. 2011 Jul-Aug;25(4):252-6. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3606. PubMed PMID: 21819763; PubMed Central PMCID: PMC3680143.
Sheikh, A., Hurwitz, B., Nurmatov U., van Schayck C. P. (2010). House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database Syst Rev.;(7):CD001563
Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, Heederik DJ, Krop EJ. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. J Allergy Clin Immunol. 2012 Oct;130(4):904-9.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.013. Epub 2012 Jun 22. PubMed PMID: 22728082.

Medicamenteuze behandeling bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Met welk(e) middel(en) kunnen patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen het beste worden behandeld?

Aanbeveling

Schrijf bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen en neusverstoppingsklachten een nasaal corticosteroïd voor (eventueel in combinatie met een nasaal antihistaminicum).

Geef de patiënt voorlichting over het juiste gebruik en de veiligheid van nasale corticosteroïden.

Controleer bij voorkeur 2 weken (eventueel telefonisch) na de start van de behandeling of de klachten van patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen voldoende onder controle zijn. Pas zo nodig de behandeling aan.

Overwegingen

Allergie van de bovenste luchtwegen kan worden behandeld met een combinatie van een nasaal corticosteroïd en een nasaal antihistaminicum (meest effectief), een nasaal corticosteroïd (minder effectief), een nasaal of oraal antihistaminicum (nog minder effectief) en tenslotte montelukast en chromoglycaat (zie zelfzorgmiddelen) (minst effectief).

Geef een patiënt met een allergie van de bovenste luchtwegen een nasaal corticosteroïd tenzij de klachten mild en intermitterend zijn. Geef altijd een nasaal corticosteroïd als neusverstopping één van de presenterende klachten is.

Step-up naar een combinatie van een nasaal corticosteroïd en een lokaal antihistaminicum als de klachten na twee weken gebruik van een nasaal corticosteroïd onvoldoende gecontroleerd zijn.

<u>Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs</u>
De combinatie van azelastine/fluticasone resulteert waarschijnlijk in minder klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen dan fluticasone alleen bij volwassenen en adolescenten maar heeft waarschijnlijk geen aanvullend effect op de kwaliteit van leven.

Er is waarschijnlijk geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen de combinatie en alleen fluticasone.

Behandeling met nasale corticosteroïden resulteert waarschijnlijk in minder klachten en verbeterde kwaliteit van leven ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen dan behandeling met orale antihistaminica bij volwassenen en kinderen zonder aantoonbaar verschil in bijwerkingen (lage Grade). Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil tussen behandeling met orale en nasale antihistaminica met betrekking tot klachten, kwaliteit van leven en bijwerkingen.

Alhoewel voor alle medicatie is aangetoond dat er een afname van symptomen is ten opzichte van placebo, zijn lang niet alle bovengenoemde (gecombineerde) opties onderling goed vergeleken. Ook lijken niet alle gevonden (significante) verschillen klinisch relevant te zijn. Met name bij kinderen is de bewijskracht over het algemeen laag.

Er zijn geen aanwijzingen dat nasale corticosteroïden een systemische corticosteroïdbelasting geven ook niet bij (jonge) patiënten die inhalatiecorticosteroïden gebruiken.

Placebo gecontroleerde studies naar antihistaminica, nasale corticosteroïden, combinaties van nasale corticosteroïden/antihistaminica en montelukast laten over het algemeen geen relevante bijwerkingen van deze producten zien. Als patiënten klagen over epistaxis/bloed in nasale mucus bij gebruik van een neusspray moet de spraytechniek gecontroleerd worden aangezien dit over het algemeen wijst op een onjuiste spray techniek waarbij direct tegen het neustussenschot aangespoten wordt. Aangeraden wordt de neusspray altijd kruislings te gebruiken: spuit met de rechterhand in het linker neusgat en met de linkerhand in het rechter neusgat, zodat er altijd naar de buitenkant van de neus wordt gericht (Sastre, 2012).

Sommige patiënten klagen over de onaangename smaak van Azelastine. Moderne antihistaminica geven, in tegenstelling tot de eerste generatie, niet significant vaker sufheid/slaperigheid dan placebo.

De impact van de klachten op het functioneren van de patiënt wordt door behandelaars vaak onderschat (Keith, 2012). Veel patiënten worden onvoldoende behandeld en vaak zijn hun klachten niet onder controle (Gani, 2018).

Kosten (middelenbeslag)

De prijs van alle genoemde medicatie is relatief laag (maximaal 20 euro per maand) waarbij veel patiënten medicatie slechts enkele maanden per jaar gebruiken. Deze kosten wegen niet op tegen mogelijke indirecte kosten, zoals niet kunnen werken of naar school kunnen gaan. Het doel van de behandeling zou dan ook moeten zijn om patiënten klachtenvrij te krijgen ook in situaties met matige allergeenexpositie.

Haalbaarheid en implementatie

Het gebruik van nasale corticosteroïden is al standaard zorg. De werkgroep voorziet daarom geen problemen op het gebied van de haalbaarheid en implementatie.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Alleen nasale corticosteroïden hebben een klinisch relevant effect op neusverstoppingsklachten. Nasale corticosteroïden hebben niet meer bijwerkingen dan antihistaminica en geven, ook bij kinderen en langdurig gebruik, geen/minimale systemische belasting.

Regelmatige controle van een behandelaar ten aanzien van de klachten lijkt geïndiceerd, omdat:

- veel behandelde patiënten onvoldoende gecontroleerd zijn;
- de impact van de klachten op het functioneren van de patiënt door behandelaars wordt onderschat.

Inleiding

Tot enkele jaren geleden was de behandeling met nasale corticosteroïden in de meeste richtlijnen de eerste keus bij de behandeling van matig-ernstige allergie van de bovenste luchtwegen. Eerdere studies naar het toevoegen van orale antihistaminica hebben geen additief verschil aangetoond. Recent is de combinatie van fluticasone met azelastine op de markt gekomen. Azelastine is een nasaal antihistaminicum met andere "anti-inflammatoire" of corticosteroïd potentiërende effecten. De rol van Azelastine ten opzichte van orale antihistaminica en nasale corticosteroïden en de combinatie van deze middelen ten opzichte van nasale corticosteroïden is onduidelijk. Daarnaast zijn er vragen over de plaats van leukotrieën receptor antagonisten in de behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen.

Conclusies

Azelastine fluticasone versus nasale corticosteroïden

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen

Redelijk GRADE	De combinatie van azelastine/fluticasone resulteert waarschijnlijk in minder klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen dan fluticasone bij volwassenen en adolescenten. *Bronnen: Berger, 2014; Carr, 2012; Hampel 2010; Price 2013*

Kwaliteit van leven

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in kwaliteit van leven tussen behandeling met azelastine/fluticasone ten opzichte van fluticasone alleen, bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bronnen: Carr, 2012; Hampel 2010*

Bijwerkingen (treatment related adverse events)

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen azelastine/fluticasone versus fluticasone bij volwassen patiënten en adolescenten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bronnen: Berger, 2014; Carr, 2012; Hampel 2010*

Bijwerkingen - kinderen

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen azelastine/fluticasone en fluticasone bij kinderen met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Berger, 2018*

Orale antihistaminica versus nasale corticosteroïden

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen bij volwassenen

Hoog GRADE	Behandeling met nasale corticosteroïden resulteert in minder klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen dan behandeling met orale antihistaminica bij volwassenen. *Bronnen: Condemi, 2000; Bernstein, 1994; Ford, 2015; Frølund, 1991; Gawchik, 1997; Gehanno, 1997; ; Kim, 2015; Ratner, 1998; Rinne, 2002Schoenwetter, 1995; Vervloet, 1997*

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen bij kinderen

Laag GRADE	Behandeling met nasale corticosteroïden resulteert mogelijk in minder klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen bij kinderen ten opzichte van behandeling met orale antihistaminica. *Bronnen: Fokkens, 2004; Malizia, 2018; Wartna, 2017*

Kwaliteit van leven bij volwassenen

Hoog GRADE	Behandeling met nasale corticosteroïden resulteert in een verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met orale antihistaminica bij volwassenen met allergie van de bovenste luchtwegen, maar dit verschil is niet klinisch relevant. *Bronnen: Bhatia, 2005; Condemi, 2000; Ford, 2015; Kim, 2015; Ratner, 1998*

Kwaliteit van leven bij kinderen

Laag GRADE	Er is mogelijk een verbetering in kwaliteit van leven bij kinderen na behandeling met nasale corticosteroïden ten opzichte van behandeling met orale antihistaminica, maar dit verschil is niet klinisch relevant. *Bron: Malizia, 2018*

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen behandeling met nasale corticosteroïden en orale antihistaminica bij volwassenen en kinderen met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bronnen: Andrews, 2009; Bernstein, 2004; Condemi, 2000; D'Ambrosio, 1998; Gawchik, 1997; Kim, 2015*

<u>Orale versus nasale antihistaminica</u>

Klachten ten gevolge van allergie

Redelijk GRADE	Behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen met nasale antihistaminica resulteert waarschijnlijk in een verbetering van klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen ten opzichte van orale antihistaminica, maar dit verschil is niet klinisch relevant. *Bronnen:(Berger, 2003; Berger, 2006; Charpin, 1995; Conde Hernández, 1995; Corren, 2005*

Kwaliteit van leven

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk een verbetering in kwaliteit van leven bij behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen met nasale antihistaminica ten opzichte van orale antihistaminica, maar dit verschil is niet klinisch relevant. *Bronnen: Berger, 2006; Corren, 2005*

Bijwerkingen

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen met orale antihistaminica en nasale antihistaminica. *Bronnen: Charpin, 1995; Conde Hernández, 1995*

<u>Montelukast versus placebo</u>

Klachten ten gevolge van allergie

Laag GRADE	Montelukast resulteert mogelijk in een klinisch relevante vermindering van klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen dan placebo bij volwassenen en kinderen. *Bronnen: Chen, 2006; Ciebiada, 2006; Ciebiada, 2011; Hsieh, 2004; Kurowski, 2004; Philip, 2005; Okubo, 2008; Wei, 2016*

Kwaliteit van leven

Laag GRADE	Montelukast resulteert mogelijk in een niet-klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo bij volwassenen en kinderen met allergie van de bovenste luchtwegen. Montelukast resulteert mogelijk in verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van placebo bij kinderen met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bronnen: Chen, 2006; Lombardo, 2006; Philip, 2005; Wei, 2016*

Bijwerkingen

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen montelukast en placebo bij volwassenen en kinderen met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bronnen: Bisgaard, 2009; Hsieh, 2004; Philip, 2005; Okubo, 2008*

<u>Montelukast versus antihistaminica</u>

Klachten ten gevolge van allergie

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in effect op klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen tussen antihistaminica en montelukast bij volwassenen. *Bronnen: Andhale, 2016; Ciebiada, 2006; Kaur, 2017; Kurowski, 2004; Lombardo, 2006; Rajeshkar, 2018, Wei, 2016*

Klachten ten gevolge van allergie bij kinderen

Laag GRADE	Het antihistaminicum cetirizine resulteert mogelijk in een verbetering van klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen ten opzichte van montelukast bij kinderen. *Bronnen: Chen, 2006; Hsieh, 2004*

Kwaliteit van leven

Laag GRADE	Antihistaminica resulteren mogelijk in een niet-klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van montelukast bij volwassenen met een allergie van de bovenste luchtwegen. Er is mogelijk geen verschil in kwaliteit van leven bij behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen bij kinderen tussen cetirizine en montelukast. *Bronnen: Chen, 2006; Lombardo, 2006; Wei, 2016;*

Bijwerkingen

Redelijk GRADE	Er is waarschijnlijk geen verschil in het optreden van bijwerkingen tussen behandeling met montelukast of antihistaminica bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bronnen: Lombardo, 2006; Wei, 2016*

Bijwerkingen bij kinderen

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of er verschil is in bijwerkingen tussen montelukast en het antihistaminicum cetirizine bij behandeling van kinderen met allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Hsieh, 2004*

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Azelastine/fluticasone versus nasale corticosteroïden (PICO 1)

Berger (2014) en Price (2013) beschrijven een open-label RCT uitgevoerd in India in 2009; 388 patiënten kregen azelastine/fluticason en 199 kregen fluticason gedurende een jaar. In de azelastine/fluticasongroep was na een jaar nog 77% van de patiënten over en in de fluticasongroep nog 74% van de patiënten. Price (2013) rapporteerde de reflective nasal total symptom score (rTNSS) van deze patiënten. Berger (2014) rapporteerde adverse events. Kwaliteit van leven en ziekteverzuim werden niet gerapporteerd.

Carr (2012) poolde 3 RCT's: MP 4002 (NCT00651118), MP4004 (NCT00740792) (Meltzer 2012) en MP4006 (NCT00883168) in een meta-analyse. Dit betroffen multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies. In verschillende seizoenen werden de patiënten gedurende 14 dagen behandeld. In totaal 848 patiënten kregen azelastine/fluticason toegediend en 846 patiënten kregen een corticosteroïden (fluticason propionate) toegediend. Gerapporteerde uitkomsten waren verandering ten opzichte van baseline van de som van in de ochtend en avond gescoorde rTNSS de maximum rTNSS of instantaneous nasale symptoom score was 24 (ie 4 symptomen x score van 3 x 2 voor ochtend en avond), kwaliteit van leven gemeten met de RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire) en bijwerkingen. Ziekteverzuim werd niet gerapporteerd.

Hampel (2010) rapporteert een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT. De patiënten werden gedurende 14 dagen behandeld. In totaal 153 patiënten kregen azelastine/fluticason en 151 kregen fluticason. Gerapporteerde uitkomsten waren verandering ten opzichte van baseline van de som van in de ochtend en avond gescoorde rTNSS de maximum rTNSS of instantaneous nasale symptoom score was 24 (ie 4 symptomen x score van 3 x 2 voor ochtend en avond), kwaliteit van leven gemeten met de RQLQ en bijwerkingen. Ziekteverzuim werd niet gerapporteerd.

Kinderen

Berger (2018) beschrijft een open-label RCT uitgevoerd bij kinderen van 4 tot 11 jaar in de USA op 42 sites; 304 kinderen kregen azelastine/fluticason en 101 kinderen kregen fluticason gedurende een jaar. In de azelastine/fluticasongroep was na drie maanden nog 94% van de patiënten over en in de fluticasongroep nog 91% van de patiënten. Van deze studie werd als uitkomst alleen het aantal adverse events gerapporteerd.

Orale antihistaminica versus nasale corticosteroïden (PICO 2)

Een systematische review van 16 studies is opgenomen in de literatuuranalyse (Weiner, 1998). Zes van de studies beschreven in deze review voldeden aan de zoekcriteria en zijn geëvalueerd, de overige zijn buiten beschouwing gelaten. Daarnaast zijn 19 RCT's opgenomen in de analyse. Als orale antihistaminicum behandeling werden astemizole, loratadine, desloratadine, cetirizine en levocetirizine bestudeerd, als corticosteroïden fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, becalmethasone dipropionate, budenoside en ciclesonide. Het merendeel van de studies hanteerde een behandelingsduur van 2 tot 4 weken.

Drie studies bestudeerden specifiek een populatie jonger dan 18 jaar. Wartna (2017) onderzocht behandeling met levocetirizine en fluticasone propionate op indicatie bij SAR patiënten van 6 tot 18 jaar (n=150) gedurende 3 maanden. Malizia (2018) onderzocht cetirizine (10 mg) en beclomethasone dipropionate (tweemaal daags 100

µg per neusgat) in patiënten van 6 tot 14 jaar oud (n=68) gedurende 3 weken. Fokkens (2004) bestudeerde kinderen van 2 tot 4 jaar (n=26), en beschreef neussymptoomscores uitgesplitst in dag en nacht.

Orale versus nasale antihistaminica (PICO 3)
Geïncludeerde studies vergeleken orale antihistaminicum behandeling met azelastine nasale spray behandeling bij patiënten met seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen.

Ellis (2013) is een dubbel-blinde RCT en includeerde volwassenen gediagnosticeerd met seizoensgebonden allergische rhinitis (SAR). Patiënten (n=70) werden in een cross-over structuur gedurende 8 uur blootgesteld aan allergenen in een gecontroleerde omgeving en behandeld met orale loratadine, orale cetirizine, nasale azelastine of placebo. Gerapporteerde uitkomstmaten waren *onset of action* en nasale symptoomscore (totaal en individuele scores).

Berger (2006) is een dubbel-blinde multicenter RCT (ACT II) en includeerde patiënten van tenminste 12 jaar oud gediagnosticeerd met SAR. (n=360) Patiënten werden gedurende 2 weken behandeld met cetirizine (10 mg) of azelastine nasale spray (tweemaal daags 2 sprays per neusgat). Gerapporteerde uitkomstmaten waren een totale nasale symptoomscore, individuele symptoomscores en RQLQ.

Corren (2005) is een dubbelblinde multicenter RCT (ACT I) en includeerde patiënten van tenminste 12 jaar oud gediagnosticeerd met SAR. Patiënten (n=307) werden gedurende 2 weken behandeld met cetirizine (10 mg) of azelastine nasale spray (tweemaal daags 2 sprays per neusgat). Gerapporteerde uitkomstmaten waren een totale nasale symptoomscore en *time of onset* daarvan, individuele symptoomscores en RQLQ.

Berger (2003) is een dubbelblinde multicenter RCT en includeerde patiënten van tenminste 12 jaar oud gediagnosticeerd met SAR. Patiënten (n=440) werden gedurende 2 weken behandeld met desloratadine (5 mg), azelastine nasale spray (tweemaal daags 2 sprays per neusgat), een combinatie van beide behandelingen of placebo. Gerapporteerde uitkomstmaat was de verandering in totale nasale symptoomscore.

Charpin (2003) is een dubbelblinde multicenter RCT en includeerde patiënten van tenminste 12 jaar oud gediagnosticeerd met SAR. Patiënten (n=129) werden gedurende 2 weken behandeld met cetirizine (10 mg) of azelastine nasale spray (tweemaal daags 1 spray per neusgat). Gerapporteerde uitkomstmaten waren de door de onderzoeker vastgestelde symptoomscore (TSSI), verandering daarin, door de patiënt gerapporteerde VAS-score en tolerantie voor de medicatie.

Conde Hernández (1995) is een open-label RCT en includeerde patiënten gediagnosticeerd met SAR. Patiënten (n=63) werden gedurende 2 weken behandeld met ebastine (10 mg) of azelastine nasale spray (tweemaal daags 2 sprays per neusgat). Gerapporteerde uitkomstmaten waren de verandering in totale symptoomscore, afzonderlijke symptoomscores en actieve rhinomanometrie.

Gambardella (1993) is een dubbelblinde RCT en includeerde volwassen patiënten gediagnosticeerd met SAR. Patiënten (n=30) werden gedurende 6 weken behandeld met loratadine (10 mg) of azelastine nasale spray (tweemaal daags 1 spray per neusgat). Gerapporteerde uitkomstmaten waren de totale symptoomscore en de veranderingen daarin.

Kinderen
Er zijn geen studies gevonden binnen de gestelde criteria waarin het effect van de medicatie op kinderen afzonderlijk is beschreven.

Leukotrieën receptor antagonisten versus placebo of antihistaminica (PICO 4 en 5)
In de literatuuranalyse is de meta analyse van Wei (2106) opgenomen en ge-update met recente RCT's (Rajashekar, 2018; Kaur, 2017). Daarnaast zijn er 10 RCT's geïncludeerd gepubliceerd tussen 2000 en 2016 die niet in de meta-analyse van Wei (2016) zijn opgenomen. Hiervan zijn acht studies uitgevoerd bij volwassenen (Andhale, 2016; Ciebiada, 2011; Okubo, 2008; Ciebiada, 2006; Lombardo, 2006; Philip, 2004; Kurowski, 2004) en studies includeerden kinderen (Bisgaard, 2009; Hsieh, 2004; Chen, 2006)

De meta-analyse van **Wei (2016)** includeerde uitsluitend RCT's (n=16). Alleen RCT's die uitkomstmaten rapporteerden op basis van de meest gebruikte schalen voor symptoomscores werden hierbij meegenomen. De studiepopulatie betrof patiënten met seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen. Studies waarbij de populatie astma patiënten betrof, werden geëxcludeerd. Ook werden studies met een hoog risico op bias (geen blindering van patiënten en behandelaars) niet meegenomen in de meta-analyse. Geïncludeerde studies vergeleken behandeling met montelukast met een controle groep (placebo en/of antihistamine). Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag werden alleen de resultaten van de studies geëxtraheerd die montelukast vergeleken met een antihistaminicum en niet met combinatietherapie (n=8).

Rajeshekar (2018) is een dubbelblinde RCT en includeerde patiënten gediagnosticeerd met mild tot matige Persistent Allergische Rhinitis (PAR). Patiënten (n=70) werden gedurende drie weken behandeld met montelukast of ebastine. Gerapporteerde uitkomstmaat was de five nasal symptom scoring (T_5NSS).

Kaur (2017) is een RCT en includeerde patiënten (15 tot 55 jaar) met AR (n=125). Patiënten werden gedurende zes weken behandeld met montelukast (10mg), levocetirizine (5mg), fexofenadine (180mg), desloratadine (5 mg) of chlorpheniramine (4 mg). Gerapporteerde uitkomstmaten waren een symptoomscore voor niezen en een symptoomscore voor nasal discharge/rhinorrhoe.

Andhale (2016) is een trial waarin patiënten met PAR (n=50) gedurende twee weken werden behandeld met montelukast (10 mg) of levocetirizine (5 mg). Gerapporteerde uitkomstmaten zijn gemeten op een VAS-schaal voor neus- en oogsymptomen gedurende de dag en de nacht.

Ciebiada (2011) is een RCT met een cross-over design en includeerde patiënten met PAR. Patiënten (n=20) werden gedurende 6 weken behandeld met montelukast (10 mg), levocetirizine (5 mg) of placebo met tussendoor 'washout" periode van 2 weken. Gerapporteerde uitkomsten waren congestion symptoms geschat op basis van nasal symptoms score gerapporteerd in een patiënten dagboek.

Okubo (2008) is een dubbelblinde RCT bij patiënten met SAR met symptomen (n=945). Patiënten werden gedurende 2 weken behandeld met placebo, montelukast (5 mg of 10 mg). Gerapporteerde uitkomstmaten waren composite nasal symptom scores (CNSS), gedefinieerd als gemiddelde score van nasal symptom scores

gedurende de dag en nacht, en bijwerkingen.

Ciebiada (2006) is een dubbelblinde RCT met cross-over design. Patiënten met PAR werden geïncludeerd en gedurende zes weken behandeld met montelukast, levocetirizine en placebo (n=20) met daartussen een 'washout' periode van twee weken. Gerapporteerde uitkomstmaten zijn total daytime nasal symptoms score en daytime eye symptom score.

Lombardo (2006) is een RCT en includeerde patiënten met SAR. Patiënten werden behandeld gedurende 4 weken met montelukast (10 mg), levocetirizine (5 mg) of placebo (n=254). Gerapporteerde uitkomstmaten zijn daytime nasal symptoms (DNSS), nighttime nasal symptoms (NSS), en daytime eye symptoms (DES) en RQLQ.

Philip (2005) is een multicenter RCT en includeerde patiënten met SAR (ten minste milde symptomen) en actieve astma (n=831). Patiënten werden gedurende 6 weken behandeld met montelukast of placebo. Gerapporteerde uitkomstmaten waren een Daily Rhinitis Symptoms score, gedefinieerd als het gemiddelde van DNSS en NSS), RQLQ en bijwerkingen.

Kurowski (2004) is een dubbelblinde RCT en includeerde patiënten met SAR. Patiënten (n=41) werden gedurende 12 weken (6 weken pre-seizoen) behandeld met montelukast (10 mg), cetirizine (10 mg) of placebo. Gerapporteerde uitkomstmaat was een all-symptoms score (Rhinoconjunctivitis symptom score) gemeten op een 6-punts schaal.

Kinderen

Bisgaard (2009) is een studie waarin studieresultaten naar veiligheid van montelukast uit eerder gepubliceerde en niet gepubliceerde placebo gecontroleerde dubbelblinde en open-label pediatrische studies worden gerapporteerd. Alleen de resultaten van de dubbelblinde RCT (alleen gepubliceerd in Bisgaard, 2009) die kinderen (2 tot 14 jaar) met SAR (n=413) includeerde werden meegenomen in deze literatuursamenvatting. In deze studie werden alleen het aantal bijwerkingen gerapporteerd

Chen 2006 is een dubbelblinde RCT en includeerde kinderen (2 tot 6 jaar) met PAR (n=60). Patiënten werden gedurende 12 weken behandeld met cetirizine (5 mg), montelukast (4 mg) of placebo. Gerapporteerde uitkomstmaten waren een total symptoms score (TSS) en PRQLQ.

Hsieh (2004) is een dubbelblinde RCT die kinderen (6 tot 12 jaar) met PAR includeerde (n=65). Patiënten werden gedurende 12 weken behandeld met cetirizine (10 mg), montelukast (5 mg) of placebo. Gerapporteerde uitkomstmaten waren total symptoms score (TSS), PRQLQ en bijwerkingen.

Resultaten

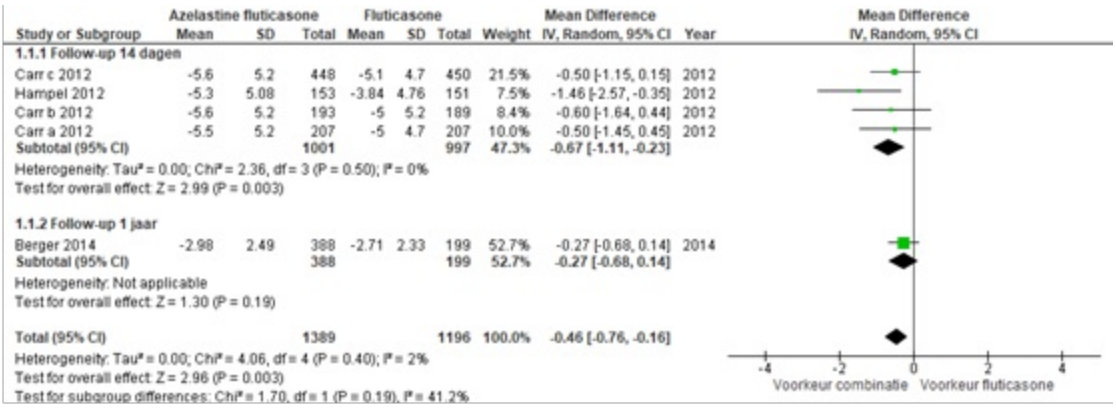
Azelastine fluticasone versus nasale corticosteroïden (PICO 1)

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen (symptomen (rTNSS))

rTNSS werd gerapporteerd door Carr (2012), Price (2013), Hampel (2010) en Berger (2014). De resultaten van de rTNSS werden gecombineerd in een forest plot, zie figuur 1. Voor de studies met een follow-up van 14 dagen was het gepoolde effect -0,67 (95% BI -1,11 tot 0,23), dit effect is klinisch relevant aangezien het groter is dan de grens van 0,5 SD.

Bij de studie met een follow-up van 1 jaar werd een effect gezien van -0,27 (95% BI -0,76 tot -0,16) (Berger, 2014).

Figuur 1 Reflective total nasal symptom score voor de combinatie azelastine/fluticasone versus fluticasone



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval.
NB Hampel (2012) rapporteert geen SD van de eindscore, daarom is de baseline SD ingevuld

Kwaliteit van leven (RQLQ)

De RQLQ werd gerapporteerd door Carr (2012) en Hampel (2010). Carr (2012) vond een verschil op RQLQ van 1,6 (SD 1,3) voor azelastine/fluticasone en van 1,5 voor fluticasone; een verschil van -0,10 (95% BI -0,22 tot 0,00). Hampel vond een verschil op de RQLQ van 1,60 voor azelastine/fluticasone en 1,43 voor fluticasone; een verschil van -0,17 (95% BI -0,46 tot 0,12). Beide verschillen waren niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

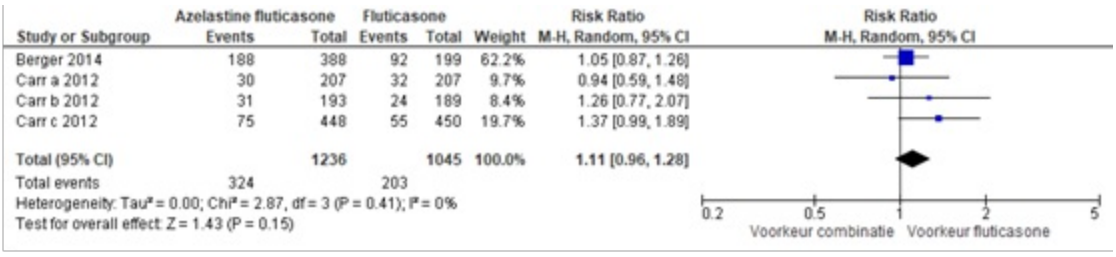
Kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd voor kinderen.

Bijwerkingen

Een overzicht van bijwerkingen wordt gegeven in twee forest plots. Figuur 2 geeft een overzicht van alle bijwerkingen die gemeld werden tijdens de trial. Daarbij werd een risk ratio gevonden van 1,11 (95% BI 0,96 tot 1,28). Dit effect was niet statistisch significant en ook niet klinisch relevant. Figuur 3 geeft een overzicht van treatment related adverse events. Daarbij werd een risk ratio gevonden van 1,25 (95% BI 0,90 tot 1,75). Dit effect was ook niet statistisch significant noch klinisch relevant.

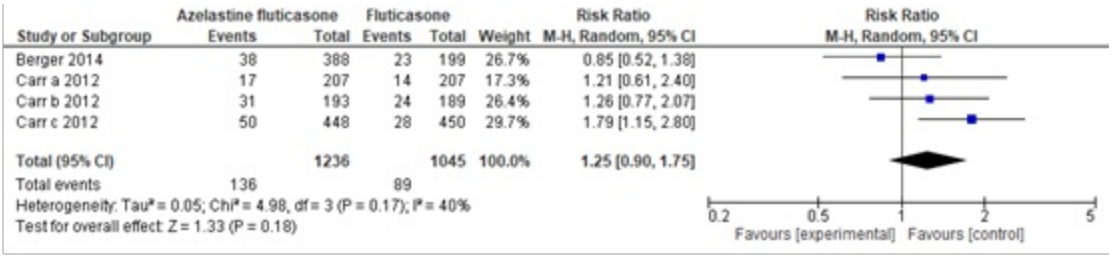
Berger (2014) geeft aan dat dysgeusia (bittere smaak) het meest frequent werd gerapporteerd (2,5%) net als hoofdpijn (4,3%). Hampel (2010) gaf geen totaal overzicht van hoeveel procent van de deelnemers last had van bijwerkingen maar rapporteerde hoe frequent een aantal bijwerkingen voorkwam.

Figuur 2 Treatment emergent adverse events van azelastine/fluticasone versus fluticasone



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 3 Treatment related adverse events van azelastine/fluticasone versus fluticasone



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Kinderen

Er werd een vergelijkbaar percentage bijwerkingen (treatment emergent adverse events) gezien bij gebruik van azelastine/fluticasone 41% versus fluticasone (37%). Voor treatment related adverse events was dit azelastine/fluticasone 16% versus fluticasone (12%).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen (symptomen (rTNSS)) is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en werd met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege imprecisie (overlap met de grens voor klinische relevante).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen bij kinderen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog. Er is 2 niveaus verlaagd gezien het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) en met 1 niveau wegens beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias), waarmee de bewijskracht uitkomt op zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en werd met één niveau verlaagd vanwege imprecisie (slechts 2 studies rapporteren kwaliteit van leven).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat treatment related adverse events is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en is met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege het overschrijden van de grens van klinische relevantie (imprecisie).

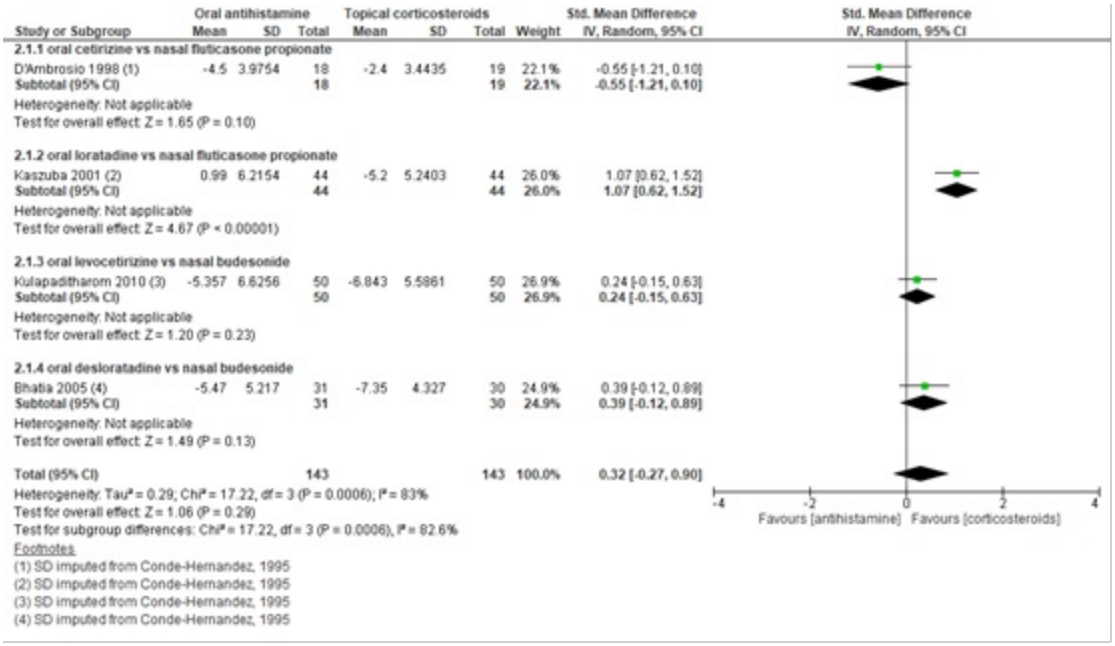
De bewijskracht voor de uitkomstmaat treatment related adverse events bij kinderen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet omdat het een open label studie betreft (risk of bias) en vanwege het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Orale antihistaminica versus nasale corticosteroïden (PICO 2)

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen (symptoomscores)

In vier studies in volwassenen (d'Ambrosio, 1998; Kaszuba, 2001; Kulapaditharom, 2010; Bhatia, 2005) bij in totaal 286 patiënten werden de verbetering in totale symptoomscore vergeleken tussen orale antihistaminica en nasale corticosteroïden. De gecombineerde SMD was 0,32, met een 95% BI van -0,27 tot 0,90, zoals weergegeven in figuur 4. Frølund (1991) vond geen significant verschil in totale symptoomscore tussen loratadine en beclomethasone dipropionate behandeling gedurende 3 weken, maar verstrekte te weinig informatie om dit in de analyse mee te nemen. Charpin (1994) vond daarentegen een significant sterkere afname in symptoomscore bij behandeling met fluticasone propionate vergeleken met cetirizine, maar vermeldde ook niet voldoende gegevens om de data te kunnen analyseren.

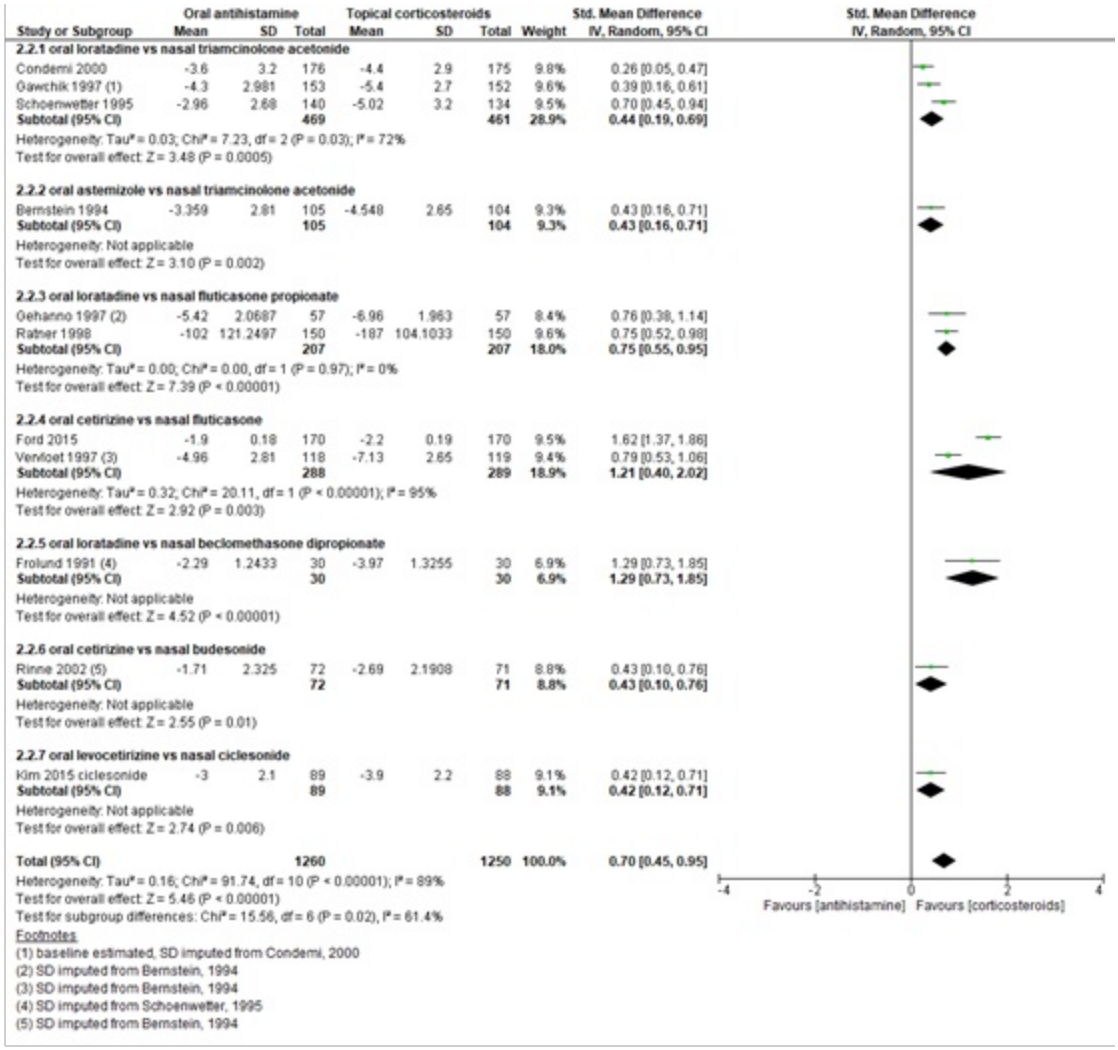
Figuur 4 Verschil in Totale Symptom score (TSS) van orale antihistamine versus nasale corticosteroïd behandeling



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Naast de totale symptoomscore werd ook de totale score van nasale symptomen beschreven. Uit de gepoolde data van 11 RCT s met in totaal 2510 patiënten werd consequent een sterkere symptoomscore verbetering gevonden bij corticosteroïden vergeleken met orale antihistaminicum, met een gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,70 en een 95% BI van 0,45 tot 0,95 (figuur 5). Dit verschil is klinisch relevant. Van een aantal studies moesten de waarden omgerekend worden of moest de SD geïmputeerd worden op basis van vergelijkbare studies, omdat deze gegevens ontbraken.

Figuur 5 Verschil in Totale Nasale Symptoom Score (TNSS) van orale antihistamine versus nasale corticosteroïden behandeling



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Kinderen

Drie studies die bij kinderen behandeling met nasale corticosteroïden vergeleken met orale antihistaminica vonden een lagere symptoomscore bij gebruik van corticosteroïden. Bij kinderen van 6 tot 14 jaar oud (Malizia, 2018) werd een significant grotere afname in totale symptoomscore gevonden bij gebruik van nasale beclomethason (least square mean change -5,63) vergeleken met orale cetirizine (-3,54; P=0,008). Dagelijkse behandeling met fluticason resulteerde bij kinderen van 6 tot 18 jaar oud (Wartna, 2016) in een lagere dagelijkse symptoomscore (totaalscore: 3,90 ± 3,06; neussymptomen: 3,20± 1,79) dan levocetirizine gebruik op indicatie (totaalscore: 4,63 ± 2,82; neussymptomen: 4,14 ± 1,76), maar deze verschillen waren niet significant. Bij jonge kinderen (van 2 tot 4 jaar oud), werd een lagere gecombineerde symptoomscore gevonden na 4-6 weken gebruik van fluticason ten opzichte van ketotifen. Nachtsymptomen waren 4,2 ± 0,7 (standard error) bij gebruik van fluticason, versus 6,5 ± 0,7 (p=0,036) bij gebruik van ketotifen. Dagsymptomen waren bij fluticason 3,6 ±

0,6 versus 5,5 ± 0,6 (p=0,049) bij ketotifen (Fokkens, 2004). Door de verschillende manieren waarop de waarden zijn uitgedrukt en/of het ontbreken van baselinewaarden kunnen de gegevens van de drie studies niet gepoold worden weergegeven.

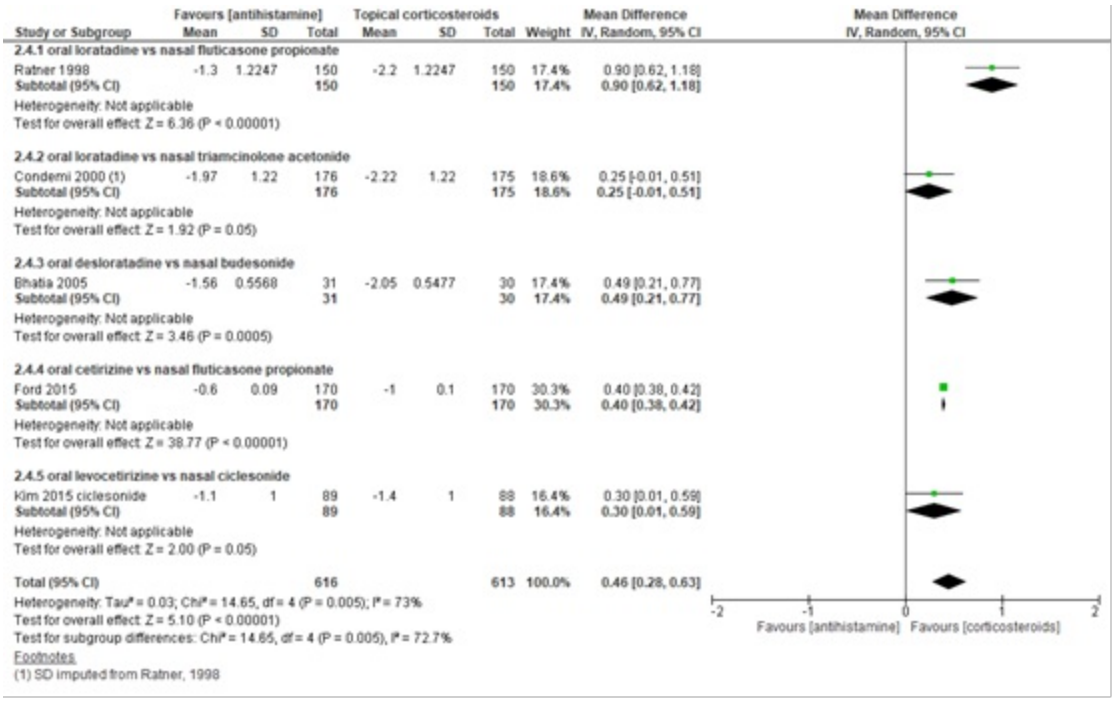
Kwaliteit van leven / Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ)

Vijf studies met in totaal 1229 patiënten rapporteerden de verbetering in RQLQ bij behandeling met verschillende medicatie. Nasale corticosteroïden gaven een sterkere verbetering dan orale antihistaminica, met een gemiddeld verschil van 0,46 (op een 7 puntsschaal) en een 95% BI van 0,28 tot 0,63. Dit verschil is niet klinisch relevant (figuur 6).

Kinderen

Malizia (2018) vond een vergelijkbaar effect bij kinderen, met een sterkere verbetering in kwaliteit van leven gemeten met de PRQLQ bij beclomethason vergeleken met cetirizine (-1,15 versus -0,69; P=0,031).

Figuur 6 Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) bij orale antihistamine versus nasale corticosteroïden behandeling

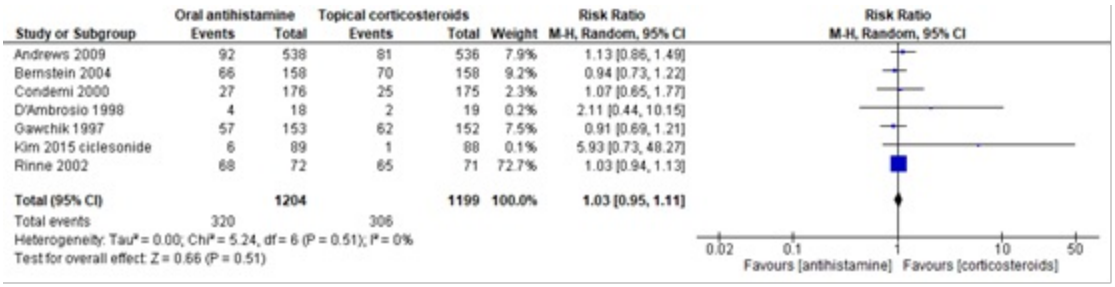


Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bijwerkingen

In 7 studies werd de incidentie van bijwerkingen kwantitatief beschreven. Bij in totaal 2403 patiënten was de het relatieve risico 1,03, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,95 tot 1,11 (figuur 7). Waarschijnlijk hebben de studies geen eenduidige criteria gehanteerd, aangezien de waarden binnen dezelfde type medicatie varieerden van 7% (Kim, 2015) tot 94% (Rinne, 2002).

Figuur 7 Bijwerkingen bij orale antihistamine versus nasale corticosteroïden behandeling



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Kinderen

Fokkens (2004) rapporteerde dat er geen ernstige bijwerkingen werden waargenomen (fluticason versus ketotifen).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog.

De bewijskracht van de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen werd met twee niveaus verlaagd voor totale symptomen vanwege variatie in de resultaten (inconsistentie) en overschrijden van de grenzen van klinische relevantie (imprecisie) naar laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat nasale symptomen is hoog en werd niet verlaagd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen bij kinderen is met drie niveaus verlaagd naar laag gezien de indirectheid van de bepalingen en het beperkt aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is niet verlaagd en blijft hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven bij kinderen is verlaagd met 2 niveaus naar laag gezien het zeer beperkt aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met één niveau verlaagd gezien de variatie in de definitie van bijwerkingen in de verschillende studies (inconsistentie) naar redelijk.

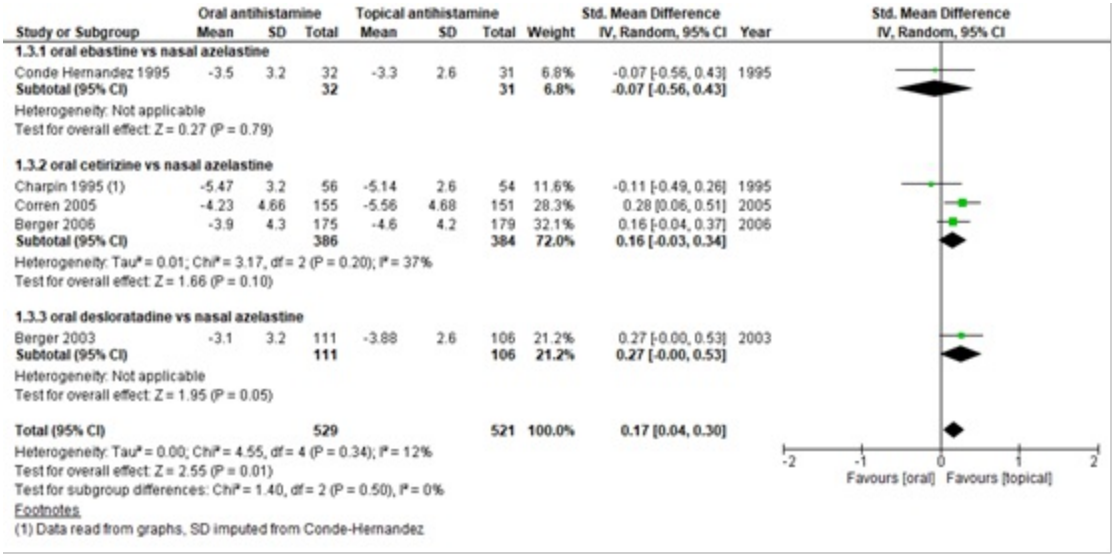
Orale versus nasale antihistaminica (PICO 3)

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen (symptoomscores)

De gecombineerde score van neus- oog- en keelsymptomen werd gerapporteerd door Gambardella (1993), Charpin (1995) en Conde Hernández (1995). Omdat het niet duidelijk was of dezelfde scores gehanteerd werden, zijn de resultaten weergegeven als gestandaardiseerd gemiddelde verschil (SMD). Het SMD bij in totaal 203 patiënten was -0,10 in het voordeel van orale medicatie, met een 95% BI van -0,37 tot 0,18. Dit is een klein, niet klinisch relevant verschil. De gecombineerde symptoomscore voor nasale symptomen na een behandeling van 2 weken werd in 5 studies beschreven. In een gecombineerde analyse (figuur 8) van Conde Hernández (1995), Charpin (1995), Berger (2003), Corren (2005) en Berger (2006) was het SMD 0,17 in het voordeel van

nasale spray, met een 95% BI van 0,04 tot 0,30. Dit verschil is klein en niet klinisch relevant, zoals aangegeven in figuur 8. Ellis (2013) vond 6 uur na behandeling (orale loratadine of orale cetirizine versus nasale azelastine) een SMD van 0,19 met een 95% BI van -0,74 tot 1,12. Daarnaast beschreven Conde Hernández (1995) en Charpin (1995) een gecombineerde oogsymptoomscore, dat met een SMD van -0,32 en 95% BI van -0,62 tot -0,02 in het voordeel is van orale toediening, maar dit verschil is niet klinisch relevant.

Figuur 8 Gemiddeld verschil in TNSS bij orale versus nasale antihistamine behandeling



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Kwaliteit van leven/ Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ)

Twee studies rapporteerden de RQLQ (een gemiddelde score van 28 vragen op een zeven-puntsschaal). Corren (2005) en Berger (2006) vonden beide een sterkere verbetering in nasale dan in orale toediening, met een gemiddeld verschil van 0,36 en een 95% BI van 0,17 tot 0,54. Dit verschil is klinisch niet relevant.

Bijwerkingen

Het totale aantal bijwerkingen werd beschreven door Charpin (1995) en Conde Hernández (1995). Bij 22,7% van de 198 patiënten werden bijwerkingen gerapporteerd, met een relatief risico van 1,26 (95% BI 0,65 tot 2,43) in het voordeel van nasale toediening. Dit verschil is niet klinisch relevant. Diverse bijwerkingen werden gerapporteerd bij het gebruik van de medicatie. Bittere smaak en slaperigheid werden vaak gerapporteerd bij het gebruik van azelastine. Slaperigheid werd ook gerapporteerd bij cetririzine en ebastine. Verder kwamen diverse klachten zoals misselijkheid en hoofdpijn voor bij meerdere middelen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen en kwaliteit van leven is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en is met één niveau verlaagd gezien het gering aantal patiënten (imprecisie) naar redelijk.

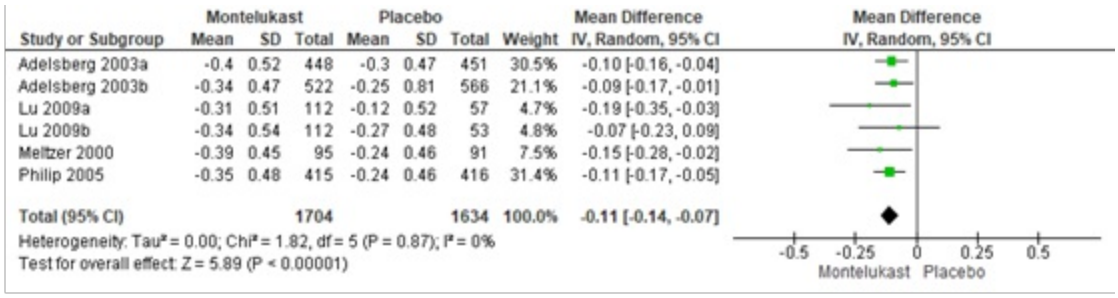
De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en is met twee niveaus verlaagd gezien het beperkte aantal patiënten en de overlap van het betrouwbaarheidsinterval met 1 (imprecisie) naar laag.

Montelukast versus placebo (PICO 4)

Klachten ten gevolge van allergie

Symptomen werden gerapporteerd door 6 studies (Wei, 2016; Philip, 2005; Ciebiada, 2011; Okubo, 2008; Ciebiada, 2006; Kurowski, 2004), indien beschikbaar is de totaal score/ composite score gerapporteerd. Wei (2016) rapporteerde een composite symptoms score (CSS) op een 4-punts schaal (0-3). In de studies die werden geïncludeerd was de CSS gedefinieerd als de gemiddelde waarde van DNSS en NSS. Het gepoolde effect was -0,11 (95%BI -0.14 tot -0,07) in het voordeel van montelukast en wordt weergegeven in een forest plot (figuur 9).

Figuur 9 CSS montelukast vergeleken met placebo. Bron: Wei, 2016 aangevuld met studie Philip, 2005



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Ciebiada (2011) rapporteerde neusverstopping (congestion symptoms). In de groep behandeld met montelukast werd op dag 42 een afname van 1,5 gerapporteerd en in de placebogroep een afname van 1,0 ten opzichte van baseline metingen (gemiddelde verschil -0,5; 95%BI -0,64 tot -0,37).

In de studie van Okubo (2008) was de gemiddelde afname in CNSS (gemiddelde DNSS en NSS) in de placebogroep -0,37 (SD en 95%BI niet gerapporteerd). Voor zowel de 5 mg als de 10 mg groep werd een significant grotere afname ten opzichte van de placebo groep van -0,47 gerapporteerd (SD en 95%BI niet gerapporteerd, p= 0,001). Ciebiada (2006) rapporteerde de DNSS en DES. Na 6 weken was er in de groep behandeld met montelukast een grotere afname in DNSS ten opzichte van baseline naar 3,44 (SD 2,5) ten opzichte van 4,99 (SD 3,4) in de placebogroep (p<0,001). Na 6 weken was er in de groep montelukast een grotere afname in DES ten opzichte van baseline naar 1,13 (SD 1,7) ten opzichte van 1,71 (SD 2,8) in de placebogroep (p<0.001).

Kurowski (2004) rapporteerde na 6 weken geen significante verschillen in de totale symptoms score tussen de groep behandeld met montelukast en de groep behandeld met placebo (zie resultaten uit figuur 10): symptoomscore van 1,0 in de placebogroep; symptoomscore van 1,2 in de groep montelukast.

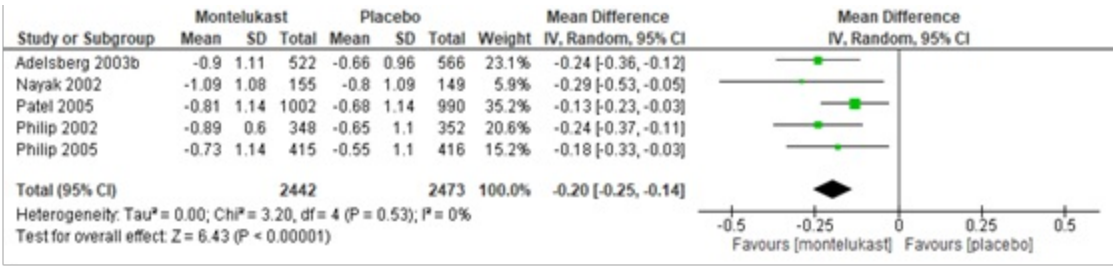
Kinderen

Chen (2006) rapporteerde TSS gedefinieerd als de gemiddelde daily nasal en non-nasal symptoms over 7 dagen. In de groep behandeld met montelukast was de afname in TSS significant hoger met -0,43 (SD 0,23) ten opzichte van een afname in de placebogroep van -0,11 (SD 0,12) (p<0,001). Hsieh (2004) rapporteerde TSS gedefinieerd als somscore van nasal en non-nasal symptoms. In de groep behandeld met montelukast werd een klinisch relevante afname in symptomen gerapporteerd van 2,7 (baseline 8,9; 12 wk: 6,2) en in de groep behandeld met placebo een afname van 0,2 (baseline 8,5; 12 wk: 8,3, p<0,01).

Kwaliteit van leven (Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ))

Drie studies rapporteerden de RQLQ (Wei, 2016; Lombardo, 2006; Philip, 2005). Het gepoolde effect van de studies van Wei (2016) en Philip (2005) was -0,20 (95%BI -0,25 tot -0,14) in het voordeel van montelukast. Lombardo (2006) rapporteerde significant groter effect in de RQLQ score (7 puntschaal 0=best, 6=worst) in de groep montelukast van 0,6 ten opzichte van 0,4 in de placebo groep (p<0,01).

Figuur 10 RQLQ montelukast vergeleken met placebo. Bron: Wei, 2016 aangevuld met studie Philip, 2005



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Kinderen

Chen (2006) rapporteerde een afname in de PRQLQ in de groep behandeld met montelukast van -19,15 (SD 20,71) ten opzichte van een afname van -3,85 (SD 5,56) in de placebogroep (gemiddeld verschil: -15,3 95%BI -24,7 tot -5,7, p=0,028).

Bijwerkingen

Bijwerkingen werden in twee studies gerapporteerd (Okubo, 2008; Philip, 2005). Okubo (2008) rapporteerde geen verschillen in bijwerkingen; 4,1% in de placebogroep en respectievelijk 4,7% en 4,2% in de groep behandeld met montelukast 5mg en 10 mg. Hoofdpijn en sufheid kwamen in ongeveer 1% voor in alle groepen. Philip (2005) rapporteerde bijwerkingen bij respectievelijk 49 (11,8%) en 54 (13,0%) patiënten in de groep behandeld met montelukast en de placebogroep.

Kinderen

Bijwerkingen bij kinderen werden in twee studies gerapporteerd (Bisgaard, 2009, Hsieh, 2004). De studie in Bisgaard (2009) rapporteerde geen verschillen in tussen de groep behandeld met montelukast bijwerkingen (n=73, 26,1%) en de placebogroep (n=35, 26,3%). Hsieh (2004) rapporteerde geen significante verschillen in bijwerkingen tussen de studiearmen (hoofdpijn, sufheid en vermoeidheid). In de arm montelukast bijwerkingen bij één patiënt in de groep (hoofdpijn) en twee patiënten in de placebogroep (hoofdpijn en vermoeidheid).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen en kwaliteit van leven is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en werd met twee niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de studieopzet (risk of bias) en overschrijden van de grenzen van klinische relevantie (imprecisie) naar laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en is met twee niveaus verlaagd gezien het beperkt aantal patiënten (imprecisie) en beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) naar laag voor zowel volwassenen als voor kinderen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen en kwaliteit van leven bij kinderen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog en werd met twee niveaus verlaagd vanwege het zeer beperkte aantal patiënten (imprecisie) naar laag.

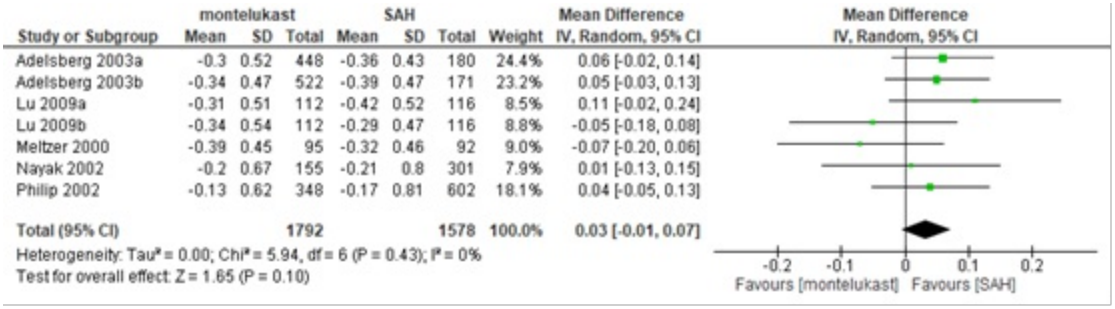
Montelukast versus antihistaminica (PICO 5)

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen

Klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen (symptomen) werden gerapporteerd door 7 studies (Andhale, 2016; Ciebiada, 2006; Kaur, 2017; Kurowski, 2004; Lombardo, 2006; Rajeshkar, 2018; Wei, 2016), indien beschikbaar is de totaal score/ composite score gerapporteerd.

Wei (2016) rapporteerde een composite symptoms score (CSS). Het gepoolde effect was -0,03 (95% BI -0,01 tot 0,07) (figuur 11).

Figuur 11 CSS montelukast vergeleken met antihistaminica. Bron: Wei, 2016



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Rajashekar (2018) rapporteerde een scoringssysteem gebaseerd op het totaal van vijf neussymptomen (T5NSS).

In de groep behandeld met montelukast werd een significante afname in de T5NSS gerapporteerd (baseline 161,72, SD 8,87; 4 weken 145,66, SD 7,7), ook in de groep behandeld met ebastine (baseline 157,89, SD 9,47; 4 weken 142,53, SD 9,5) werd een significante afname gerapporteerd. Na 4 weken was er echter geen significant verschil tussen de behandelgroepen (3,13 95%BI -0,91 tot 7,17).

Kaur (2017) rapporteerde symptoomscores voor niezen en neusuitvloed/rhinorrhoe na 2, 4 en 6 weken behandeling. Na 2 weken werd voor niezen een verschil gerapporteerd in het voordeel van levocetrizine ten opzichte van montelukast en andere SAHs. Na 4 en 6 weken werden er geen significante verschillen gerapporteerd tussen de behandelarmen op niezen en nasal discharge/rhinorrhoe.

Andhale (2016) rapporteerde in zowel de groep behandeld met montelukast als de groep behandeld met levocetirizine voor alle symptomen (zowel overdag en 's nachts) significante afname na twee weken. De gemiddelde afname op de VAS-schaal (0-10) in de symptomen overdag was 3,2 voor de groep behandeld met montelukast en 2,8 voor de groep behandeld met levocetirizine. De gemiddelde afname op de VAS-schaal in de symptomen 's nachts was 2,1 in de groep behandeld met montelukast en 2,3 in de groep behandeld met levocetirizine. Er werden geen verschillen in effectiviteit tussen de groepen gerapporteerd.

Ciebiada (2011) rapporteerde congestion symptoms. In de groep behandeld met montelukast werd op dag 42 een afname van 1,5 gerapporteerd en in de groep behandeld met levocetirizine een afname van 1,65 ten opzichte van baseline metingen (gemiddelde verschil 0,15 95%BI 0,02 tot 0,28).
Lombardo (2006) rapporteerde na 4 weken geen verschil in DNSS (0,09 95%BI -0,13 tot 0,31) tussen de groep behandeld met levocetirizine (gemiddeld effect 0,43, SD 0,74) en in de groep montelukast (gemiddeld effect 0,34, SD 0,82). Ook voor NSS (0,1 95%BI -0,10 tot 0,31) en DES (-0,06 95%BI -0,06 tot 0,38) werden geen verschil in effect tussen de groepen gerapporteerd.

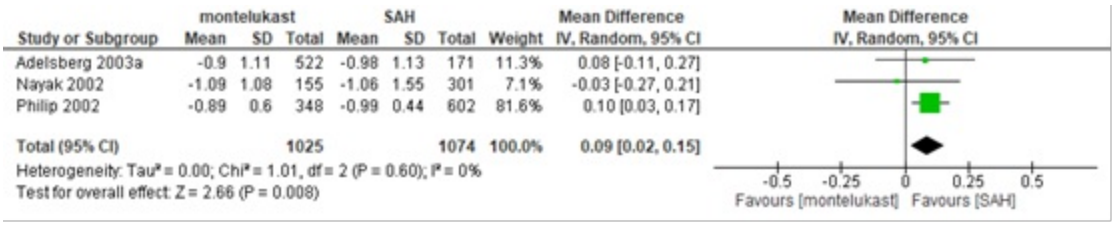
Kurowski (2004) vond na 6 weken geen significante verschillen in de totale symptoms score tussen de groep behandeld met montelukast en de groep behandeld met cetirizine (resultaten herleidbaar uit figuur 12), symptoomscore groep montelukast 1,2; symptoomscore cetirizine 1,0)

Kinderen
Chen (2006) rapporteerde in de groep behandeld met montelukast een significant grotere afname in TSS met-0,60 (SD 0,25) in de groep behandeld met cetirizine ten opzichte van een afname in de groep behandeld met montelukast van -0,43 (SD 0,23) ($p < 0,05$).

Hsieh (2004) rapporteerde na 12 weken een significant grotere afname in TSS in de groep behandeld met cetirizine (afname van 8,8 op baseline naar 3,3 op 12 weken) vergeleken met de groep behandeld met montelukast (afname van 8,9 naar 6,2 op 12 weken) ($P<0,001$).

Kwaliteit van leven
Wei (2016) rapporteerde de RQLQ; het gepoolde effect was 0,09 (95%BI 0,02 tot 0,15) (figuur 12). Lombardo (2006) rapporteerde een verandering in de RQLQ score (schaal van 0-6) in de groep behandeld met montelukast van 0,64 ten opzichte van 0,78 in de groep behandeld met levocetirizine.

Figuur 12 RQLQ montelukast vergeleken met antihistamine. Bron: Wei, 2016



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Kinderen

De PRQLQ werd in twee studies gerapporteerd (Hsieh, 2004; Chen, 2006). Chen (2006) rapporteerde een verschil in PRQLQ in de groep behandeld met cetirizine van -31,15 (SD 23,36) en opzichte van -19,15 (SD 20,71) in de groep behandeld met montelukast (gemiddeld verschil: 12,0 95%BI -1,7 tot 25,7). De studie van Hsieh (2004) rapporteerde geen resultaten.

Bijwerkingen

Twee studies in Wei, 2016 (Meltzer 2000; Nayak, 2002) en Lombardo (2006) rapporteerden bijwerkingen van montelukast vergeleken met loratadine. Nayak (2002) rapporteerde in de groep behandeld met montelukast bij 5% bijwerkingen (vermoeidheid, hoofdpijn en anders) en in de groep behandeld met loratadine bij 6% bijwerkingen (vermoeidheid, hoofdpijn en anders). Meltzer (2000) rapporteerde hoofdpijn in de groep behandeld met montelukast bij 5,3% en in de groep behandeld met loratadine bij 8,7%. Lombardo (2006) rapporteerde in beide groepen geen bijwerkingen.

Kinderen

Hsieh (2004) rapporteerde geen significante verschillen in bijwerkingen tussen de studiearmen. In de groep behandeld met cetirizine werden bijwerkingen gerapporteerd bij één patiënt (sufheid) en bij één patiënt in de groep behandeld met montelukast (hoofdpijn).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog en werd verlaagd met een niveau gezien de beperkingen in onderzoeksopzet (risk of bias) naar redelijk.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog en is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien het overschrijden van de grenzen van klinische relevantie.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog en is met één niveau verlaagd naar redelijk gezien het beperkt aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen en kwaliteit van leven bij kinderen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog en is met 2 niveaus verlaagd naar laag gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen bij kinderen is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start hoog en is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien het zeer beperkt aantal patiënten (slechts 1 studie en 2 patiënten met bijwerkingen, imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Azelastine fluticasone versus nasale corticosteroïden
Wat is de effectiviteit van azelastine/fluticason (Dymista) bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen in vergelijking met nasale corticosteroïden (eventueel in combinatie met orale antihistaminica)?

P: kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: nasale azelastine/fluticason (Dymista);
C: nasale corticosteroïden (evt. In combinatie met orale antihistaminica);
O: klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

Orale antihistaminica versus nasale corticosteroïden
Wat is de effectiviteit van orale antihistaminica bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen in vergelijking met nasale corticosteroïden?

P: kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: orale antihistaminica (H1 antagonisten);
C: nasale corticosteroïden;
O: klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

Orale antihistaminica versus nasale antihistaminica
Wat is de effectiviteit van orale antihistaminica bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen in vergelijking met nasale antihistaminica?

P: kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: orale antihistaminica (H1 antagonisten);
C: nasale antihistaminica;
O: klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

Leukotrieën receptor antagonisten versus placebo
Wat is de effectiviteit van leukotrieën receptor antagonisten bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen in vergelijking met placebo?

P: kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: leukotrieën receptor antagonisten;
C: placebo;
O: klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

Leukotrieën receptor antagonisten versus antihistaminica
Wat is de effectiviteit van leukotrieën receptor antagonisten bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen in vergelijking met orale en nasale antihistaminica?

P: kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen;
I: leukotrieën receptor antagonisten;
C: antihistaminica;
O: klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen, kwaliteit van leven, bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen (meestal beschreven door middel van de total symptom score) en kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en adverse events en ziekteverzuim voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet á priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen, maar sloot aan bij de door GRADE aangegeven default grenzen van 0,5 SD voor continue uitkomstmaten, RR < 0,75 of > 1,25) (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot).

Zoeken en selecteren (Methode)
Azelastine fluticasone versus nasale corticosteroïden (PICO 1)
In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 4 november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar relevante literatuur. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 301 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: betrof het de juiste medicatie, originele publicaties en de geselecteerde uitkomstmaten. Provocatiestudies of studies met een medicijn die niet beschikbaar is in Nederland werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens drie studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en vijf publicaties die vier studies beschrijven definitief geselecteerd.

Orale antihistaminica versus nasale antihistaminica of nasale corticosteroïden (PICO 2 en 3)
Er is een overkoepelende search verricht voor PICO 2 en 3. In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 7 november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar relevante literatuur. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 468 treffers op waarvan 376 RCT's en 92 SR. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: betrof de juiste medicatie, originele publicaties en de geselecteerde uitkomstmaten. Provocatiestudies of studies met een medicijn die niet beschikbaar is in Nederland werden geëxcludeerd. Op

basis van titel en abstract werden in eerste instantie 83 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 56 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 27 studies definitief geselecteerd.

Leukotrieën receptor antagonisten versus placebo of antihistaminica (PICO 4 en 5)
Er is een overkoepelende search verricht voor PICO 4 en 5. In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 4 november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar relevante literatuur. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 319 treffers op waarvan 256 RCT's en 63 SR. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: betrof het de juiste medicatie, originele publicaties en de geselecteerde uitkomstmaten. Provocatiestudies of studies met een medicijn die niet beschikbaar is in Nederland werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 97 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 84 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 13 studies definitief geselecteerd.

<u>Resultaten</u>
Azelastine fluticasone versus nasale corticosteroïden (PICO 1)
Vijf publicaties die vier RCT's beschrijven zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

Orale antihistaminica versus nasale corticosteroïden (PICO 2)
Een systematische review met 16 geïncludeerde studies is opgenomen in de literatuuranalyse (Weiner, 1998). Zes van de studies beschreven in deze review voldeden aan de zoekcriteria en zijn geïncludeerd in de literatuursamenvatting, de overige studies zijn buiten beschouwing gelaten. Daarnaast zijn 18 RCT's opgenomen in de analyse. Als orale antihistaminicum behandeling werden astemizole, loratadine, desloratadine, cetirizine en levocetirizine bestudeerd, als corticosteroïden fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, becalmethasone dipropionate, budenoside en ciclesonide. Het merendeel van de studies hanteerde een behandelingsduur van 2 tot 4 weken.

Orale versus nasale antihistaminica (PICO 3)
Zeven studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De geïncludeerde studies vergeleken orale antihistaminicum behandeling met azelastine nasale spray behandeling bij patiënten met seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen.

Leukotrieën receptor antagonisten versus placebo of antihistaminica (PICO 4 en 5)
Dertien studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De meerderheid van de studies had meerdere behandelarmen met zowel leukotrieën receptor antagonisten, placebo en antihistaminica.

De onderstaande beschrijving van de studies van PICO 2 en 3 zijn daarom gecombineerd, maar de resultaten zijn apart weergegeven.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Andhale S, Goel HC, Nayak S. Comparison of Effect of Levocetirizine or Montelukast Alone and in Combination on Symptoms of Allergic Rhinitis. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2016 Apr-Jun;58(2):103-5. PubMed PMID: 30182671.
Andrews CP, Martin BG, Jacobs RL, Mohar DE, Diaz JD, Amar NJ, Kaiser HB, Vandewalker ML, Bernstein J, Toler WT, Prillaman BA, Dalal AA, Lee LA, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray is more effective than fexofenadine for nighttime symptoms of seasonal allergy. Allergy Asthma Proc. 2009 Mar-Apr;30(2):128-38. doi: 10.2500/aap.2009.30.3204. PubMed PMID: 19463203.
Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: A randomized clinical trial. Allergy Asthma Proc. 2018; 39(2):110-116. PubMed PMID: 29490769.
Berger WE, Shah S, Lieberman P, Hadley J, Price D, Munzel U, Bhatia S. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2(2):179-85. PubMed PMID: 24607046.
Berger W, Hampel F Jr, Bernstein J, Shah S, Sacks H, Meltzer EO. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Sep;97(3):375-81. PubMed PMID: 17042145.
Berger WE, White MV; Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003 Aug;91(2):205-11. PubMed PMID: 12952117.
Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, Baidoo CA, Cook CK, Philpot EE, Rickard KA. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2004 Jun;34(6):952-7. PubMed PMID: 15196285.
Bhatia S, Baroody FM, deTineo M, Naclerio RM. Increased nasal airflow with budesonide compared with desloratadine during the allergy season. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Mar;131(3):223-8. PubMed PMID: 15781762.
Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, Knorr B, Noonan G. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. Pediatr Pulmonol. 2009 Jun;44(6):568-79. doi:10.1002/ppul.21018. Review. PubMed PMID: 19449366.
Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, Munzel U, Bousquet J. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(5):1282-1289.e10. PubMed PMID: 22418065.
Charpin D, Godard P, Garay RP, Baehre M, Herman D, Michel FB. A multicentre clinical study of the efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a comparison with oral cetirizine. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995;252(8):455-8. PubMed PMID: 8719584.
Charpin D, Vervloet D. Treating seasonal rhinitis: antihistamines or intranasal corticosteroids? European Respiratory Review, 1994, 256-256.
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 Feb;17(1):49-54. PubMed PMID: 16426255.
Ciebiada M, Górska-Ciebiada M, DuBuske LM, Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006 Nov;97(5):664-71. PubMed PMID:17165277.
Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Kmiecik T, Gorski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2011 Jan-Feb;25(1):e1-6. doi:

10.2500/ajra.2011.25.3540. PubMed PMID: 21711959.
Conde Hernández DJ, Palma Aqilar JL, Delgado Romero J. Comparison of azelastine nasal spray and oral ebastine in treating seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 1995;13(6):299-304. PubMed PMID: 8829888.
Condemi J, Schulz R, Lim J. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray versus loratadine in seasonal allergic rhinitis: efficacy and quality of life. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000 May;84(5):533-8. PubMed PMID: 10831008.
Corren J, Storms W, Bernstein J, Berger W, Nayak A, Sacks H; Azelastine Cetirizine Trial No. 1 (ACT 1) Study Group. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. Clin Ther. 2005 May;27(5):543-53. PubMed PMID: 15978303.
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 Nov-Dec;26(6):277-82.Erratum in: Allergol Immunopathol (Madr) 1999 May-Jun;27(3):173. PubMed PMID:9934406.
Ellis AK, Zhu Y, Steacy LM, Walker T, Day JH. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azelastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013 May 1;9(1):16. doi: 10.1186/1710-1492-9-16. eCollection 2013. PubMed PMID:23635091; PubMed Central PMCID: PMC3655060.
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 Jun;15(3):261-6. PubMed PMID: 15209960.
Ford LB, Matz J, Hankinson T, Prillaman B, Georges G. A comparison of fluticasone propionate nasal spray and cetirizine in ragweed fall seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2015 Jul-Aug;36(4):313-9. doi:10.2500/aap.2015.36.3860. PubMed PMID: 26108088.
Frølund L. Efficacy of an oral antihistamine, loratadine, as compared with a nasal steroid spray, beclomethasone dipropionate, in seasonal allergic rhinitis. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1991 Dec;16(6):527-31. PubMed PMID: 1685945.
Gambardella R. A comparison of the efficacy of azelastine nasal spray and loratidine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Int Med Res.1993 Sep-Oct;21(5):268-75. PubMed PMID: 7906659.
Gani F, Lombardi C, Barrocu L, Landi M, Ridolo E, Bugiani M, Rolla G, Senna G,Passalacqua G. The control of allergic rhinitis in real life: a multicentre cross-sectional Italian study. Clin Mol Allergy. 2018 Feb 2;16:4. doi:10.1186/s12948-018-0082-y. eCollection 2018. PubMed PMID: 29434524; PubMed Central PMCID: PMC5797368.
Gawchik SM, Lim J. Comparison of intranasal triamcinolone acetonide with oral loratadine in the treatment of seasonal ragweed-induced allergic rhinitis. Am J Manag Care. 1997 Jul;3(7):1052-8. PubMed PMID: 10173369.
Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, Sacks H. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Aug;105(2):168-73. PubMed PMID: 20674829.
Hsieh JC, Lue KH, Lai DS, Sun HL, Lin YH. A comparison of cetirizine and montelukast for treating childhood perennial allergic rhinitis. Pediatric Asthma, Allergy & Immunology, 2004; 17(1), 59-69.
Jordana G, Dolovich J, Briscoe MP, Day JH, Drouin MA, Gold M, Robson R, Stepner N, Yang W. Intranasal fluticasone propionate versus loratadine in the treatment of adolescent patients with seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1996 Feb;97(2):588-95. PubMed PMID: 8621843.
Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroïd compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. Arch Intern Med. 2001 Nov 26;161(21):2581-7. PubMed PMID: 11718589.
Kaur, Gurpreet, Rachna Dhingra, and Manjinder Singh. "RESEARCH ARTICLE Assessment of Clinical Effectiveness of Various Drugs in the Patients of Allergic Rhinitis visiting Tertiary Care Hospital of Punjab, India."
Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Waserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients.Allergy Asthma Clin Immunol. 2012 Jun 1;8(1):7. doi: 10.1186/1710-1492-8-7. PubMed PMID: 22656186; PubMed Central PMCID: PMC3490734.
Kim CH, Kim JK, Kim HJ, Cho JH, Kim JS, Kim YD, Lee HM, Kim SW, Cho KS, Lee SH, Rhee CS, Dhong HJ, Rha KS, Yoon JH. Comparison of intranasal ciclesonide,oral levocetirizine, and combination treatment for allergic rhinitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2015 Mar;7(2):158-66. doi: 10.4168/aair.2015.7.2.158. Epub 2014 Dec 18. PubMed PMID: 25729623; PubMed Central PMCID: PMC4341337.

Kulapaditharom B, Pornprasertsuk K, Boonkitticharoen V. Clinical assessment of levocetirizine and budesonide in treatment of persistent allergic rhinitis regarding to symptom severity. J Med Assoc Thai. 2010 Feb;93(2):215-23. PubMed PMID: 20302004.
Kurowski M, Kuna P, Górski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. Allergy. 2004 Mar;59(3):280-8. PubMed PMID: 14982509.
Lombardo G, Quattrocchi P, Lombardo GR, Galati P, Giannetto L, Barresi L. Concomitant levocetirizine and montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis: Influence on clinical symptoms. Italian Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;16:63-68
Malizia V, Fasola S, Ferrante G, Cilluffo G, Gagliardo R, Landi M, Montalbano L, Marchese D, La Grutta S. Comparative Effect of Beclomethasone Dipropionate and Cetirizine on Acoustic Rhinometry Parameters in Children With Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018 Dec;28(6):392-400. doi: 10.18176/jiaci.0263. Epub 2018 Apr 24. PubMed PMID:29688172.
Meltzer EO, Philip G, Weinstein SF, LaForce CF, Malice MP, Dass SB, Santanello NC, Reiss TF. Montelukast effectively treats the nighttime impact of seasonal allergic rhinitis. Am J Rhinol. 2005 Nov-Dec;19(6):591-8. PubMed PMID: 16402647.
Okubo K, Baba K. Therapeutic effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, on Japanese patients with seasonal allergic rhinitis. Allergol Int. 2008 Sep;57(3):247-55. doi: 10.2332/allergolint.O-07-515. Epub 2008 Jul 1. PubMed PMID: 18566548.
Patel P, Philip G, Yang W, Call R, Horak F, LaForce C, Gilles L, Garrett GC, Dass SB, Knorr BA, Reiss TF. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 Dec;95(6):551-7. PubMed PMID: 16400895.
Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, Reiss TF. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Allergologie 2005; 28(9):343-354
Price D, Shah S, Bhatia S, Bachert C, Berger W, Bousquet J, Carr W, Hellings P, Munzel U, Scadding G, Lieberman P. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2013;23(7):495-503. PubMed PMID: 24654314.
Rajashekar, Y. R., and S. N. Shobha. "Randomized prospective double-blind comparative clinical study of ebastine and its combined preparation of montelukast in persistent allergic rhinitis." National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology 2018: 8.3: 319-324.
Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, Hampel FC Jr, Howland WC 3rd, Rogenes PR, Westlund RE, Bowers BW, Cook CK. 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 Aug;47(2):118-25.PubMed PMID: 9722799.
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 Mar;109(3):426-32. PubMed PMID: 11897986.
Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22(1):1-12. Review. PubMed PMID: 22448448.
Spangler DL, Abelson MB, Ober A, Gotnes 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 Aug;25(8):2245-67. PubMed PMID: 14512132.
Wartna JB, Bohnen AM, Elshout G, Pijnenburg MW, Pols DH, Gerth van Wijk RR, Bindels PJ. Symptomatic treatment of pollen-related allergic rhinoconjunctivitis in children: randomized controlled trial. Allergy. 2017 Apr;72(4):636-644. doi:10.1111/all.13056. Epub 2016 Oct 28. PubMed PMID: 27696447.
Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. Biomed Pharmacother.2016 Oct;83:989-997. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.003. Epub 2016 Aug 11. Review.PubMed PMID: 27522261.
Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 1998 Dec 12;317(7173):1624-9. PubMed PMID: 9848901; PubMed Central PMCID: PMC28740.

Oogsymptomen bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van oogsymptomen bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen?

Aanbeveling

Behandel een patiënt met alleen oogsymptomen met lokale antihistaminica en/of mestcel stabilisatoren oogdruppels. Besteed aandacht aan mogelijke neussymptomen bij allergische conjunctivitis.

Overweeg een patiënt met zowel oog- als nasale symptomen:

- te behandelen met nasale corticosteroïden of;
- door te verwijzen naar een KNO-arts of allergoloog.

Vertel de patiënt dat het gebruik van intra-nasale corticosteroïden over het algemeen kan worden gecontinueerd bij glaucoom. Adviseer de patiënt die bekend is met glaucoom om de oogboldruk te laten controleren.

Verwijs de patiënt door naar een oogarts:

- bij een toename of ontstaan van oogklachten tijdens de behandeling;
- als de oogklachten na behandeling met antihistaminica en/of mestcelstabilisatoren oogdruppels of nasale corticosteroïden langer dan 6 weken aanhouden.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
De beschikbare literatuur die lokale nasale corticosteroïden vergelijkt bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen met oogsymptomen is zeer beperkt. Er waren geen pragmatische studies beschikbaar die lange termijneffecten rapporteerden. Wel waren er drie provocatiestudies beschikbaar, waarbij alleen korte termijn resultaten gemeten zijn bij een zeer gering aantal patiënten (totaal 134 patiënten in de 3 studies). Resultaten van deze studies waren inconsistent of de gevonden verschillen waren niet klinisch relevant. Daarnaast was er in alle studies sprake van risico op bias, waardoor de bewijskracht van de resultaten zeer laag is en er op basis van de gevonden literatuur geen uitspraak gedaan kan worden welke behandeling de voorkeur heeft bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen met oogsymptomen.

Op basis van de gevonden literatuur kan er geen uitspraak gedaan worden welke behandeling de voorkeur heeft bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen met oogsymptomen. Het is daarom belangrijk om bij

de keuze van de behandeling ook andere aspecten mee te wegen, zoals andere symptomen en mogelijke bijwerkingen.

Bij een patiënt die voornamelijk oogsymptomen ervaart heeft het gebruik van lokale oogdruppels met antihistaminica of mestcelstabilisatoren zonder conserveermiddelen de voorkeur. Conserveer middelen veroorzaken schade aan de 'oculair surface' (oogoppervlak) bij lang gebruik. Een allergisch oog heeft een gecompromitteerd oculair surface.

Langdurig gebruik van intra-nasale corticosteroïden leidt, in mensen zonder glaucoom of oculaire hypertensie, niet tot significante intra-oculaire veranderingen waaronder glaucoom (Marcus, 2012; Valenzuela, 2019).

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om iets te kunnen zeggen over het eventueel ontsporen van een bestaand glaucoom door langdurig nasale corticosteroïden gebruik (Yuen, 2013). Daarmee is langdurig nasale corticosteroïdgebruik niet gecontra-indiceerd bij een bestaand glaucoom, maar kan het op proef staken van reeds langdurig voorgeschreven nasale corticosteroïden bij een ernstig en/of niet goed gereguleerd glaucoom worden overwogen. Gezien de theoretische kans, adviseer de patiënt die bekend is met glaucoom om de oogboldruk te laten controleren.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Zowel nasale corticosteroïden als oogdruppels zijn beide redelijk eenvoudig door de patiënt aan te brengen. Nasale corticosteroïden hoeven één tot tweemaal daags gebruikt te worden, antihistaminica oogdruppels tweemaal daags en mestcel stabilisatoren viermaal daags. Het klinische beeld is het belangrijkste bij de keuze voor de behandeling.

Kosten (middelenbeslag)
Het verschil in kosten van het gebruik van nasale corticosteroïden of antihistaminica en mestcel stabilisatoren is verwaarloosbaar.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
De werkgroep is van mening dat er vanuit de overige relevante stakeholders er geen bezwaren zijn om één van beide interventies aan te bevelen.

Haalbaarheid en implementatie
De werkgroep voorziet geen problemen op het gebied van haalbaarheid of implementatie. Beide behandelingen kunnen worden voorgeschreven door de behandeld arts.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Op basis van de gevonden literatuur kan er geen uitspraak gedaan worden welke behandeling de voorkeur heeft bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen met oogsymptomen. Het is daarom belangrijk de keuze van de behandeling te bepalen op basis van het klinische beeld dat het meest op de voorgrond staat.

Inleiding

Er is geen duidelijke richtlijn voor de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis.

Verschillende disciplines zijn betrokken bij de behandeling van oogsymptomen bij patiënten met allergische rhinoconjunctivitis. Eén van de belangrijkste en regelmatige gebruikte medicaties zijn corticosteroïden in de vorm van oogdruppels of als neussprays, maar ook antihistaminica of mestcel stabilisatoren in de vorm van oogdruppels kunnen worden gebruikt. Het is onduidelijk welk middel de voorkeur heeft. Daarom is er behoefte aan een duidelijke richtlijn voor de behandeling van oogsymptomen bij patiënten met een allergische rhinoconjunctivitis.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of er een verschil is in oogsymptomen bij behandeling met corticosteroïde neusspray (Fluticasone furoate of Mometasone furoate) in vergelijking met behandeling met oogdruppels (olopatidine). *Bronnen: Baroody, 2013; Rosenwasser, 2008; Spangler, 2003*

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of er een verschil is in bijwerkingen bij behandeling met corticosteroïde neusspray (Fluticasone furoate of Mometasone furoate) in vergelijking met behandeling met oogdruppels (olopatadine). *Bronnen: Rosenwasser, 2008; Spangler, 2003*

Geen GRADE	De mate van allergie na behandeling met een corticosteroïde neusspray in vergelijking met antihistamine oogdruppels is onbekend. Geen van de studies rapporteert mate van allergie. *Bronnen: -*

Samenvatting literatuur

De literatuuranalyse is gebaseerd op drie RCT's met een Nasal allergen model (NAC) en/of Conjunctival allergen challenge model (CAC) studieopzet (Baroody, 2013; Rosenwasser, 2008; Spangler, 2003). De uitkomstmaten werden op enkele minuten na de CAC of NAC gerapporteerd. De studiepopulatie betrof zowel patiënten met een allergische (rhino)conjunctivitis (Rossenwasser, 2008, Spangler, 2003) als een allergie van de bovenste luchtwegen (Baroody, 2013).
Geïncludeerde studies vergeleken behandeling met nasale corticosteroïden (fluticasone furoate of mometasone furoate) versus oogdruppels (olopatidine, met anti-histaminicum werking); orale antihistaminica of een placebo controlegroep in verschillende behandelarmen. Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag werden enkel de resultaten van de studies geëxtraheerd waarbij corticosteroïd neussprays vergeleken werden met oogdruppels.

<u>Beschrijving van de studies</u>

De RCT van **Baroody (2013)** vergeleek een corticosteroïde neusspray (Fluticasone furoate (FF)) in combinatie met placebo oogdruppels met Olopatadine (OLO) oogdruppels in combinatie met een placebo neusspray. In deze studie werden 21 volwassen patiënten met seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen en een respons op basis van een neusprovocatietest geïncludeerd. De studieopzet was een Nasal allergen model (NAC) met gerandomiseerd cross-over design en een uitdovingsperiode van 2 weken.

De RCT van **Rosenwasser (2008**) vergeleek een corticosteroïde neusspray (Fluticasone furoate) met Olopatadine oogdruppels in een studieopzet met Conjunctival Allergen Challenge (CAC) model. Volwassen patiënten (n=40) met allergische conjunctivitis en een geschiedenis van oogsymptomen (vastgesteld middels een positieve huidtest) kwamen in aanmerking voor deelname. Uitkomstmaten werden op 2 meetmomenten (dag 0 en na 7 dagen) gerapporteerd.

De RCT van **Spangler (2003)** vergeleek een corticosteroïde neusspray (Mometasone furoate; MF)) in combinatie met placebo oogdruppels en placebo tabletten met olopatadine oogdruppels in combinatie met placebo neusspray en placebo tabletten. Volwassen patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (n=73) werden geïncludeerd. De studie paste zowel het conjunctival allergen challenge (CAC) model als het nasal allergen challenge (NAC) model toe. De resultaten voor oogsymptomen zijn in deze studie alleen gerapporteerd voor de patiënten in de CAC-groep (n=32) omdat er geen significante oogsymptomen optraden bij toepassing van het NAC-model.

<u>Resultaten</u>

Oogsymptomen - jeuk

Baroody (2013) rapporteerde de Total Eye Symptoms Score Difference (TESSD) (waterige en jeukende ogen) gemeten op een schaal van 0 tot 3 (0= geen symptomen tot 3 = ernstige symptomen). De totale score is een verschilscore en geeft een waarde in de range van -36 tot 36. De mediaan in verandering in de totale score in de FF-groep was 0 (range: -6 tot 11) ten opzichte van een toename in de OLO groep van 2,5 (range: 0 tot 26), p<0,03 in het voordeel van de FF-groep. Rosenwasser (2008) rapporteerde jeuk op een schaal van 0 tot 4 op twee verschillende meetmomenten (dag 0 en dag 7) en op 3, 5 en 7 minuten na de NAC. Op alle gemeten tijdstippen werd minder jeuk gerapporteerd in de OLO-groep in vergelijking met de FF-groep (p<0,0001). Spangler (2003) beschreef jeuk aan het oog door patiënten op een schaal van 0 tot 4 gerapporteerd op 3, 5 en 7 minuten na de NAC. Op 3 en 5 minuten werd er een grotere afname in jeuk gerapporteerd in de OLO-groep vergeleken met de MF groep (p= 0,003 respectievelijk 0,007). Er werd geen significant verschil gerapporteerd op 7 minuten.

Oogsymptomen - roodheid

Rosenwasser (2008) rapporteerde roodheid van het oog op een schaal van 0 tot 4. Op het eerste meetmoment (dag 0) werden statistisch significante verschillen in het voordeel van de OLO-groep gerapporteerd (op 7, 15 en 20 minuten na de CAC). Op het tweede meetmoment (dag 7) werden alleen op 7 minuten na de CAC significante verschillen gerapporteerd voor roodheid aan het oog. In de studie van Spangler (2003) werd roodheid van het oog beoordeeld op een schaal van 0 (= geen) tot 4 (= zeer ernstig). Er werden geen data gerapporteerd maar er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de OLO groep vergeleken met de MF-groep.

Oogsymptomen - zwelling van de conjunctiva (chemosis)
Rosenwasser (2008) rapporteerde zwelling van de conjunctiva, gemeten op een schaal van 0 tot 4. Zwelling van het oogbindvlies was tijdens alle tijdstippen gunstiger in de OLO-groep (eerste meetmoment, p=0,036, tweede meetmoment p=0,039) ten opzichte van de FF groep. Het verschil was echter niet klinisch relevant.

Baroody (2013) en Spangler (2003) rapporteerden geen data met betrekking tot zwelling van de conjunctiva.

Oogsymptomen - zwelling van het ooglid
Rosenwasser (2008) rapporteerde zwelling van het ooglid, gemeten op een schaal van 0 tot 3. Zwelling van het ooglid verschilde bij het eerste meetmoment alleen na 7 minuten (p=0,002) en bij het tweede meetmoment op alle tijdstippen (p=0,047) tussen de behandelarmen. Deze verschillen waren niet klinisch relevant. Baroody (2013) en Spangler (2003) rapporteerden geen data met betrekking tot zwelling van het ooglid.

Oogsymptomen - tranende ogen
Rossenwasser (2008) rapporteerde tranende ogen (aanwezig of afwezig). Op beide meetmomenten waren er statistisch significante verschillen ten gunste van de OLO-groep vergeleken met de FF-groep (meetmoment 1, p<0,01, meetmoment 2 p=0,041). Deze verschillen waren echter niet klinisch relevant.

Bijwerkingen/complicaties
In de studie van van Baroody (2013) werden bijwerkingen niet gerapporteerd. Rosenwasser (2008) rapporteerde één geval van bijwerkingen (niet gerelateerd aan de behandeling) in de FF-groep en één geval van bijwerkingen in de OLO-groep. In de studie van Spangler (2003) werden in beide behandelarmen geen bijwerkingen gerapporteerd.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaten jeuk en roodheid is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias), tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie) naar 'zeer laag'.
De bewijskracht voor de uitkomstmaten zwelling aan het oogbindvlies, zwelling aan het ooglid en tranende ogen is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias), het zeer geringe aantal patiënten (imprecisie) naar 'zeer laag'.
De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten en cases (imprecisie) naar 'zeer laag'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:
Wat is de effectiviteit van lokale nasale corticosteroïden bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen met oogsymptomen in vergelijking met oogdruppels (antihistaminica of mestcel stabilisatoren) alleen?

P: kinderen, volwassenen, zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen met oogsymptomen;
I: lokale nasale corticosteroïden;

C: antihistaminica of mest cel stabilisatoren (oogdruppels);
O: mate van allergie, oogsymptomen (roodheid, jeuk/tranen, zwelling), bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte mate van allergie en oogsymptomen (roodheid, jeuk/tranen, zwelling), voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en bijwerkingen een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen, maar hanteerde dit in de studies gebruikte grenzen.

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 25 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies die een behandeling met een corticosteroïd neussprays vergelijken met behandeling met oogdruppels (antihistaminica of mestcel stabilisatoren). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 398 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- voldoen aan de PICO.
- studies die patiënten met een vorm van allergische conjunctivitis includeerden, met inbegrip van studies met allergeen provocaties.
- studies met een vergelijking; corticosteroïden neusspray versus oogdruppels (antihistaminica of mestcel stabilisatoren/placebo). Studies die lokale nasale corticosteroïden vergeleken met orale of andere nasale medicatie, of combinaties daarvan werden niet meegenomen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

Resultaten
Er zijn 3 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studie opzet van de artikelen (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Baroody FM, Logothetis H, Vishwanath S, Bashir M, Detineo M, Naclerio RM. (2013). Effect of intranasal fluticasone furoate

and intraocular olopatadine on nasal and ocular allergen-induced symptoms. Am J Rhinol Allergy, 27(1):48-53. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3841. PMID: 23406601.
Marcus, M. W., Müskens, R. P., Ramdas, W. D., Wolfs, R. C., De Jong, P. T., Vingerling, J. R., et al. (2012). Corticosteroids and Open-Angle Glaucoma in the Elderly. Drugs & aging, 29(12), 963-970.
Ozkaya, E., Ozsutcu, M., & Mete, F. (2011). Lack of ocular side effects after 2 years of topical steroids for allergic rhinitis. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus, 48(5), 311-317.
Rosenwasser LJ, Mahr T, Abelson MB, Gomes PJ, Kennedy K. (2008). A comparison of olopatadine 0.2% ophthalmic solution versus fluticasone furoate nasal spray for the treatment of allergic conjunctivitis. Allergy Asthma Proc., 29(6):644-53. doi: 10.2500/aap.2008.29.3176. PMID: 19063816.
Spangler DL, Abelson MB, Ober A, Gotnes PJ. (2003). 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.,25(8):2245-67. PMID: 14512132.
Valenzuela V, liu JC, Vila PM, Simon L, Doering M, lieu JE. (2019) Intranasal corticosteroids do not lead to ocualr changes. A systematic review and meta-analysis. The Laryngoscope:129:6-12.
Yuen, D., Buys, Y. M., Jin, Y. P., Alasbali, T., & Trope, G. E. (2013). Effect of beclomethasone nasal spray on intraocular pressure in ocular hypertension or controlled glaucoma. Journal of glaucoma, 22(2), 84-87.

Behandeling van allergie en astma bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Wat is de rol van behandeling van de bovenste luchtwegen op de astma regulatie bij kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen en astma/ klachten van de lagere luchtwegen?

Aanbeveling

Behandel zowel de bovenste als de onderste luchtwegen bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen en allergisch astma.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
In het kader van personalized medicine in astma wordt een behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen als cruciaal gezien (Agusti, 2016). Toch laat literatuur onderzoek zien dat dit met weinig evidence ondersteund wordt. Zeker als de astma behandeld is met een ICS wordt geen effect meer gezien van een behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen op astma symptomen.

De kwaliteit van het bewijs kan hierbij meespelen. Veel van de studies zijn gedateerd met niet gevalideerde uitkomstmaten zoals somscores van symptomen. Geen van de studies heeft gevalideerde scores als ACQ of AQLQ als uitkomstmaat gehanteerd. Daarnaast zijn het allemaal kortlopende studies en is het de vraag of een klinisch relevant verschil in astma controle in deze korte tijd bereikt kan worden.

Pathofysiologische studies laten echter zien dat er een duidelijke relatie is tussen inflammatie in de bovenste luchtwegen ten gevolge van allergie en inflammatie in de onderste luchtwegen. Er is daarom een brede expert opinion dat het belangrijk is voor een goede behandeling van astma ook de bovenste luchtwegen worden mee behandeld.

Geconcludeerd moet worden dat voor de cruciale uitkomstaten er alleen bewijs is gevonden met een lage tot zeer lage bewijskracht. Er is hier duidelijk sprake van een kennislacune.
Op basis van internationale expert opinion is één van de behandelmogelijkheden (treatable traits) in de behandeling van allergisch astma de behandeling van de bovenste luchtwegen. Deze mening wordt ondersteund door pathofysiologische studies waarbij ook een duidelijke relatie wordt gezien tussen de inflammatie in de bovenste en onderste luchtwegen. Daarom is het advies van de werkgroep dat inventarisatie en behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen relevant is voor een goede behandeling van allergisch astma. Voor de verschillende behandelmogelijkheden voor allergie van de bovenste luchtwegen verwijzen we naar de andere modules in deze richtlijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen en een allergisch astma is het van belang dat beide goed, onderlinge afstemming, behandeld worden. Dit zal leiden tot een lagere ziektelast en mogelijk minder gebruik van astma medicatie.

Kosten (middelenbeslag)
Patiënten met astma en allergie van de bovenste luchtwegen krijgen standaard astma medicatie voorgeschreven. De kosten voor daarnaast de behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen zijn beperkt en wegen niet op tegen de lagere ziektelast die een patiënt ervaart.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
De werkgroep voorziet geen bezwaar van overige relevante stakeholders voor behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen bij patiënten met allergisch astma met als doel verlaging van de algehele ziektelast van een patiënt.

Haalbaarheid en implementatie
Optimale behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen bij patiënten met een allergisch astma maakt al deel uit van de dagelijkse zorgpraktijk. Veelal zijn er in de tweede lijn gecombineerde spreekuren waarbij de bovenste en onderste luchtweg problematiek gezamenlijk wordt beoordeeld door meerdere disciplines. De werkgroep voorziet dan ook geen problemen op het gebied van haalbaarheid en implementatie.

Inleiding

Een van behandelingsmogelijkheden (treatable traits) van allergisch astma is de behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen. Goed behandelde bovenste luchtwegen worden als essentieel gezien voor een goede astma regulatie. Pathofysiologisch wordt dit ook ondersteund door het "united airways" model waarbij de bovenste en onderste luchtwegen als één geheel worden beschouwd. Het doel van deze PICO is een structurele ondersteuning van deze aanname door literatuur.

Conclusies

Corticosteroïden
Symptomen van astma (INCS spray versus placebo)

Laag GRADE	Intranasale corticosteroïden spray vermindert mogelijk de symptomen van astma bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen vergeleken met placebo. *Bron: Lohia, 2012*

Symptomen van astma (INCS spray + astma medicatie versus astma medicatie)

Laag GRADE	Er is mogelijk geen verschil in symptomen van astma bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen tussen het gebruik van intranasale corticosteroïden spray plus astma medicatie vergeleken met astma medicatie alleen. *Bron: Lohia, 2012*

Symptomen van astma (nasaal geïnhaleerde corticosteroïden versus placebo)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of nasaal geïnhaleerde corticosteroïden effect hebben op de symptomen van astma bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen vergeleken met placebo. *Bron: Lohia, 2012*

Longfunctie (FEV1) (INCS spray versus placebo)

Laag GRADE	Intranasale corticosteroïden spray resulteert mogelijk in een kleine, niet klinisch relevante, verbetering van FEV1 bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen vergeleken met placebo. *Bron: Lohia, 2012*

Longfunctie (FEV1) (INCS spray + astma medicatie versus astma medicatie)

Laag GRADE	Intranasale corticosteroïden spray en astma medicatie in plaats van astma medicatie alleen heeft mogelijk geen effect op FEV1 bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Lohia, 2012*

- GRADE	De klachten ten gevolge van allergie van behandeling met corticosteroïden vergeleken met placebo is onbekend bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen. Geen van de studies rapporteert klachten ten gevolge van allergie.

- GRADE	De bijwerkingen van behandeling met corticosteroïden vergeleken met placebo is onbekend bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen. Geen van de studies rapporteert klachten ten gevolge van allergie.

Medicijngebruik (INCS spray versus placebo)

Laag GRADE	Intranasale corticosteroïden spray resulteert mogelijk in een kleine, niet klinisch relevante, vermindering van het medicijngebruik bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen vergeleken met placebo. *Bron: Lohia, 2012*

Medicijngebruik (INCS spray + astma medicatie versus astma medicatie)

Laag GRADE	Intranasale corticosteroïden spray en astma medicatie in plaats van astma medicatie alleen heeft mogelijk geen effect op het medicijngebruik bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen. *Bron: Lohia, 2012*

Medicijngebruik (nasaal geïnhaleerde corticosteroïden versus placebo)

Zeer Laag GRADE	Het is onduidelijk of nasaal geïnhaleerde corticosteroïden effect hebben op het medicijngebruik bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen vergeleken met placebo. *Bron: Lohia, 2012*

Conclusies antihistaminica

Symptomen van astma

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of antihistaminica symptomen van astma bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen kunnen verminderen vergeleken met placebo. *Bronnen: Aaronson, 1996; Berger, 2002*

Longfunctie (FEV1)

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of antihistaminica effect hebben op FEV1 bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen vergeleken met placebo. *Bronnen: Aaronson, 1996*

Overige klachten ten gevolge van allergie

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of antihistaminica symptomen van allergische rhinitis bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen kunnen verminderen vergeleken met placebo. *Bronnen: Aaronson, 1996; Berger, 2002*

Medicijngebruik

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of antihistaminica effect hebben op het medicijngebruik bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen vergeleken met placebo. *Bronnen: Aaronson, 1996; Berger, 2002*

Bijwerkingen

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van antihistaminica tot meer bijwerkingen leidt bij patiënten met astma én allergie van de bovenste luchtwegen dan een placebo. *Bronnen: Aaronson, 1996; Berger, 2002*

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Nasale corticosteroïden

In de review van **Lohia (2012)** is gekeken naar het effect van intranasale corticosteroïden (INCS) op astma-uitkomsten bij patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen en astma. Er is gezocht tot mei 2012. De search werd niet beperkt op taal. Artikelen werden geïncludeerd wanneer het RCT's (Randomized Controlled Trials) betroffen. Gedetailleerde inclusiecriteria zijn opgenomen in de evidence-tabel. De review includeerde 18 studies, die allemaal voldoen aan de geformuleerde PICO van deze module. Studies includeerden in totaal 2162 patiënten, waarvan 1659 patiënten tot het eind van de follow-up deelnamen. Studies includeerden zowel kinderen als volwassenen. Type en dosering van INCS en de manier van toediening verschilde tussen de studies. Details zijn terug te vinden in de evidencetabel. De volgende door de review gerapporteerde uitkomstmaten worden meegenomen in de systematische literatuuranalyse: volume uitgeblazen in de eerste seconde van de geforceerde vitale capaciteit test (FEV1), astmasymptomen en medicijngebruik. De Risk of Bias werd beoordeeld aan de hand van de Cochrane 'Risk of bias' tool. De auteurs vermeldden dat de geïncludeerde studies over het algemeen een lage risk of bias hebben.

Antihistaminica

In de dubbel geblindeerde RCT van **Aaronson (1996)** is gekeken naar het effect van cetirizine op astma- en rhinitisuitkomsten bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen en milde tot matige astma. Gedetailleerde in- en exclusiecriteria zijn opgenomen in de evidencetabel. Aaronson (1996) includeerde 28 patiënten, waarvan 13 (46%) vrouwen en 15 (54%) mannen. De gemiddelde leeftijd was 29,7 (range 13,3 tot 59,1) jaar. De interventiegroep nam gedurende 26 weken, iedere avond na de peak flow meting, 20 mg cetirizine in. De controlegroep ontving een placebo, maar de studie rapporteerde niet wat voor placebo gegeven werd. Indien nodig werd het gebruik van alleen Salbutamol toegestaan (geen ICS) en mochten patiënten bij neusverstoppingen iedere 6 uur, 30 mg Pseudo-efedrine gebruiken. In totaal vielen 10 van de 28 patiënten af gedurende de studieduur. De auteurs beschreven echter slechts van twee patiënten de reden.

In de dubbel geblindeerde RCT van **Berger (2002)** is gekeken naar het effect van desloratadine op astma- en rhinitisuitkomsten bij patiënten met milde seizoensgebonden allergie van de bovenste luchtwegen en milde seizoensgebonden allergische astma exacerbaties. Gedetailleerde in- en exclusiecriteria zijn opgenomen in de evidencetabel. Ook hier was ICS een exclusie criterium. Berger (2002) includeerde 331 patiënten, waarvan 168 in de desloratadinegroep versus 163 in de controlegroep. De gemiddelde leeftijd van de interventiegroep was 32,5 (range 15 tot 75) jaar en van de controlegroep 32,0 (range 15 tot 73) jaar. In de interventiegroep was 38% man versus 30% in de controlegroep. De interventiegroep nam gedurende vier weken, iedere ochtend, een tablet van 5 mg desloratadine in. De controlegroep ontving een placebo, maar de studie rapporteerde niet wat voor placebo gegeven werd. Indien nodig werd het gebruik van Salbutamol toegestaan om astma symptomen te controleren.

Resultaten

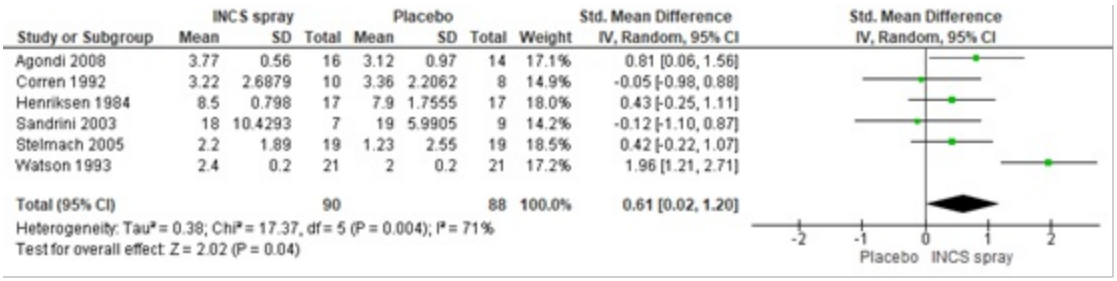
Nasale corticosteroïden

Symptomen van astma

Negen van de 18 geïncludeerde studies in de review van Lohia (2012) rapporteerden het verschil in astma symptomen na gebruik van intranasale corticosteroïden. Astma werd gediagnosticeerd op basis van klinische symptomen en fysiologische kenmerken, the Global Initiative for Asthma (GINA-criteria) of the American Thoracic Society (ATS-criteria). De studies gebruikten verschillende schalen voor het meten van astmasymptomen.

Zes studies onderzochten het effect van INCS spray in vergelijking met placebo op astmasymptomen. De meta-analyse resulteerde in een matige verbetering in astma symptomen in het voordeel van INCS spray ten opzichte van placebo (SMD 0,61; 95% BI: 0,02 tot 1,20) (zie Figuur 1).

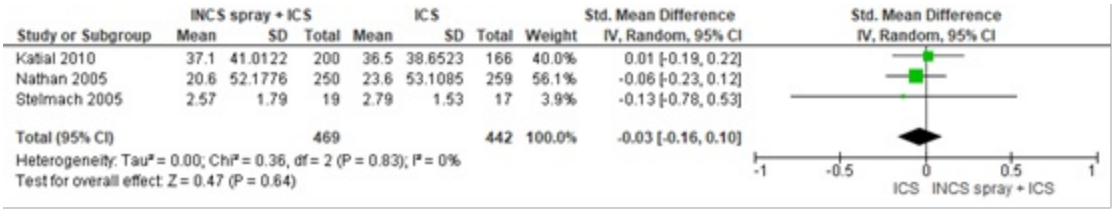
Figuur 1 Meta-analyse van het effect van INCS spray versus placebo op astmasymptomen gepresenteerd als standardized mean difference (hogere score = minder symptomen)



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Drie studies onderzochten het effect van INCS sprays inclusief astmamedicatie (inhalatiecorticosteroïden (ICS)) ten opzichte van astmamedicatie alleen op astmasymptomen. Er werden verschillende niet-gevalideerde symptoomscores gebruikt. Er werd geen klinisch relevant verschil gevonden in astma symptomen tussen de behandelingen (SMD -0,03; 95% BI: -0,16 tot 0,10) (zie figuur 2).

Figuur 2 Meta-analyse van het effect van INCS spray met inhalatiecorticosteroïden (ICS) versus inhalatiecorticosteroïden (ICS) alleen op astmasymptomen gepresenteerd als standardized mean difference (hogere score = minder symptomen)



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Eén studie (Pedersen, 1998) uit de review van Lohia (2012) onderzocht het effect van nasaal geïnhaleerde corticosteroïden versus placebo op astmasymptomen in een cross-over trial bij 24 kinderen. De patiënten

hadden minder symptomen in de periode waarin ze nasaal geïnhaleerde corticosteroïden gebruikten (zie tabel 1).

Tabel 1 Effect van nasaal geïnhaleerde corticosteroïden versus placebo op astmasymptomen gepresenteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie (hogere score = minder symptomen)

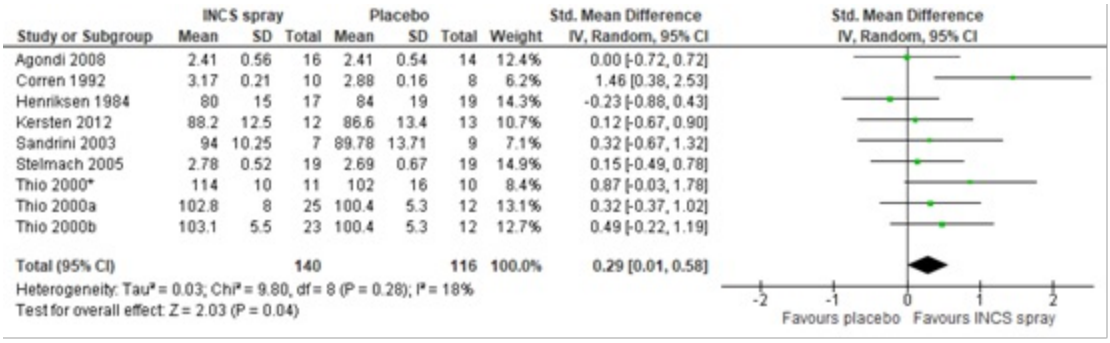
Astmasymptomen (gemiddelde ± SD)	Nasaal geïnhaleerde corticosteroïden	Placebo
Groep 1 (corticosteroïden-placebo)	2,67 ± 0,31	2,08 ± 0,42
Groep 2 (placebo-corticosteroïden)	3,27 ± 0,24	1,09 ± 0,42

Longfunctie (FEV1)
Tien van de 18 geïncludeerde studies in de review van Lohia (2012) rapporteerden het verschil in FEV1 na gebruik van intranasale corticosteroïden.

Acht studies, in de meta-analyse van Lohia (2012) onderzochten het effect van INCS sprays op FEV1 ten opzichte van placebo.

De meta-analyse liet een klein, niet klinische relevant, verschil in FEV1 zien in het voordeel van het gebruik van INCS spray ten opzichte van placebo (SMD 0,29; 95% BI: -0,01 tot 0,58) (zie figuur 3).

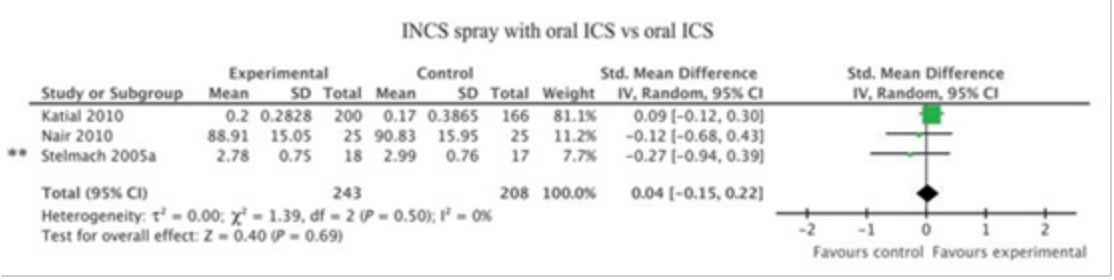
Figuur 3 Meta-analyse van het effect van INCS spray versus placebo op het verschil in FEV1 gepresenteerd als standardized mean difference



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Drie studies onderzochten het effect van INCS sprays inclusief astmamedicatie (inhalatiecorticosteroïden) op FEV1 ten opzichte van astma medicatie alleen. Er was geen verschil in FEV1 (SMD 0,04; 95% BI: -0,15 tot 0,22) (zie figuur 4).

Figuur 4 meta-analyse van het effect van INCS spray met inhalatiecorticosteroïden (ICS) versus ICS op het verschil in FEV1 gepresenteerd als standardized mean difference (Bron: Lohia, 2012)



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Overige klachten ten gevolge van allergie

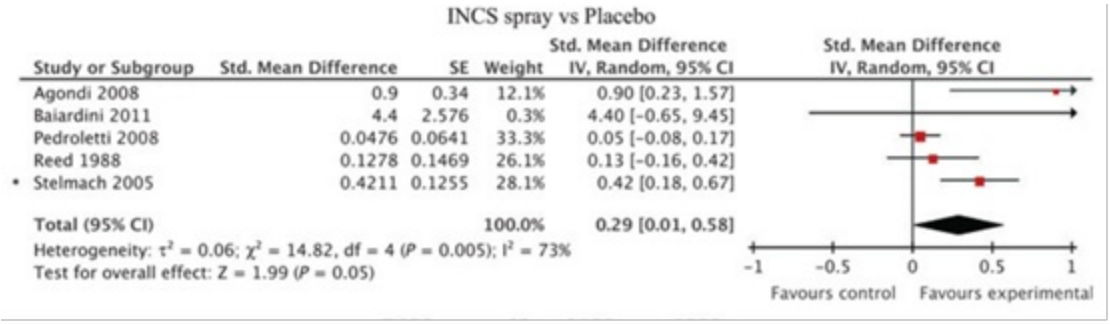
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Medicijngebruik

Negen van de 18 geïncludeerde studies in de review van Lohia (2012) rapporteerden het verschil in medicijngebruik (rescue) na gebruik van intranasale corticosteroïden. De geïncludeerde studies gebruikten verschillende schalen en zowel dichotome als continue uitkomstmaten.

Vijf studies onderzochten het effect van INCS sprays ten opzichte van placebo op medicijngebruik. INCS spray resulteerde in een kleine niet-klinisch relevante daling van medicijngebruik ten opzichte van placebo (SMD 0,21; 95% BI: -0,05 tot 0,47) (zie figuur 5).

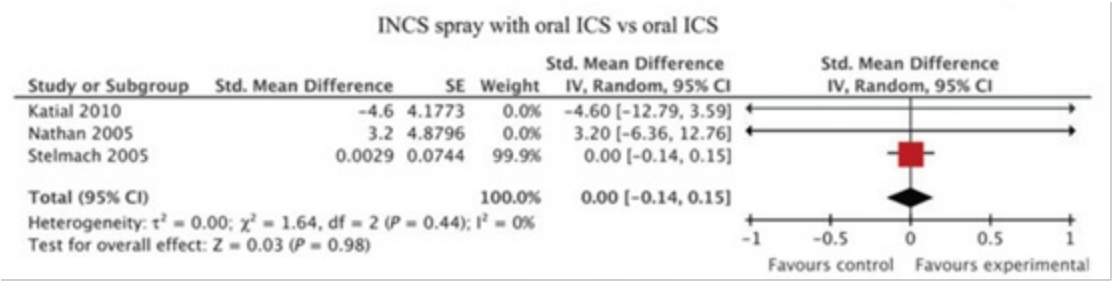
Figuur 5 Meta-analyse van het effect van INCS spray versus placebo op het verschil in medicijngebruik gepresenteerd als standardized mean difference (Bron: Lohia, 2012)



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Drie studies onderzochten het effect van INCS sprays inclusief astma medicatie (inhalatiecorticosteroïden) op medicatiegebruik ten opzichte van astma medicatie alleen. Er was geen verschil in medicatiegebruik tussen de behandelingen (SMD 0,00; 95% BI: -0,14 tot 0,15) (zie figuur 6).

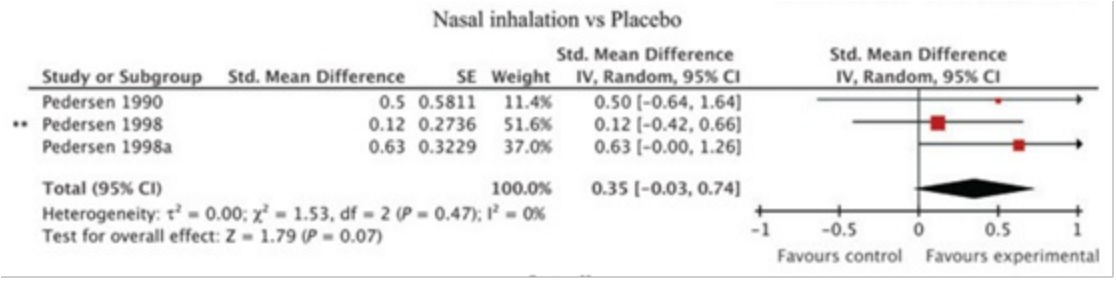
Figuur 6 Meta-analyse van het effect van INCS spray met inhalatiecorticosteroïden (ICS) versus ICS op het verschil in medicatiegebruik gepresenteerd als standardized mean difference (Bron: Lohia, 2012)



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Twee studies (Pedersen, 1998; Pedersen, 1990) uit de review van Lohia (2012) onderzochten het effect van **nasaal geïnhaleerde corticosteroïden versus placebo** op het medicijngebruik. Nasaal geïnhaleerde corticosteroïden resulteerden in een kleine niet-klinisch relevante daling van medicijngebruik ten opzichte van placebo (SMD 0,35; 95% BI: -0,03 tot 0,74) (zie figuur 7).

Figuur 7 Meta-analyse van het effect van nasaal geïnhaleerde corticosteroïden versus placebo op het verschil in medicatiegebruik gepresenteerd als standardized mean difference (Bron: Lohia, 2012)



Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bijwerkingen
Deze uitkomstmaat werd niet gerapporteerd.

Antihistaminica
Aaronson (1996) Patiënten scoorden twee keer per dag (ochtend en avond) hun astma- en rhinitissymptomen op een schaal van 0 tot 9, waarbij score 0 geen symptomen betekende en score 9 ondraaglijke symptomen. De hieronder gerapporteerde resultaten werden afgelezen uit de grafieken, aangezien de studie geen specifieke aantallen rapporteerde.

Berger (2002) Patiënten scoorden in de ochtend (voor het innemen van medicatie) en in de avond hun astma- en rhinitissymptomen op een schaal van 0 tot 3, waarbij score 0 geen symptomen betekende en score 3 ernstige symptomen (slecht te verdragen symptomen, invloed op algemeen dagelijkse levensverrichtingen en/of slaap).

Symptomen van astma
Aaronson (1996) rapporteerde geen somscore voor astmasymptomen, om deze reden worden alleen de

gemiddelde individuele symptoomscores (schaal 0 tot 9) gerapporteerd. Het effect van cetirizine werd gedurende de gehele dag ervaren. Patiënten rapporteerden namelijk geen verschil in ochtend- en avond scores. Zie figuur 8 en tabel 2.

Tabel 2 Gemiddelde individuele astmasymptoomscores (Bron: Aaronson, 1996)

Astmasymptoom	(ochtend)score placebogroep	(ochtend)score cetirizine groep
Beklemmend gevoel op de borst "Chest tightness"	2,5	0,33
Piepende ademhaling	2,33	0,75
Kortademigheid	2,5	0,75
Hoesten	1,2	1,0
Sputum productie	1,2	1,0
Nachtelijke astma symptomen	1,33	0,5

Figuur 8 Individuele astmasymptoomscores (Bron: Aaronson, 1996)

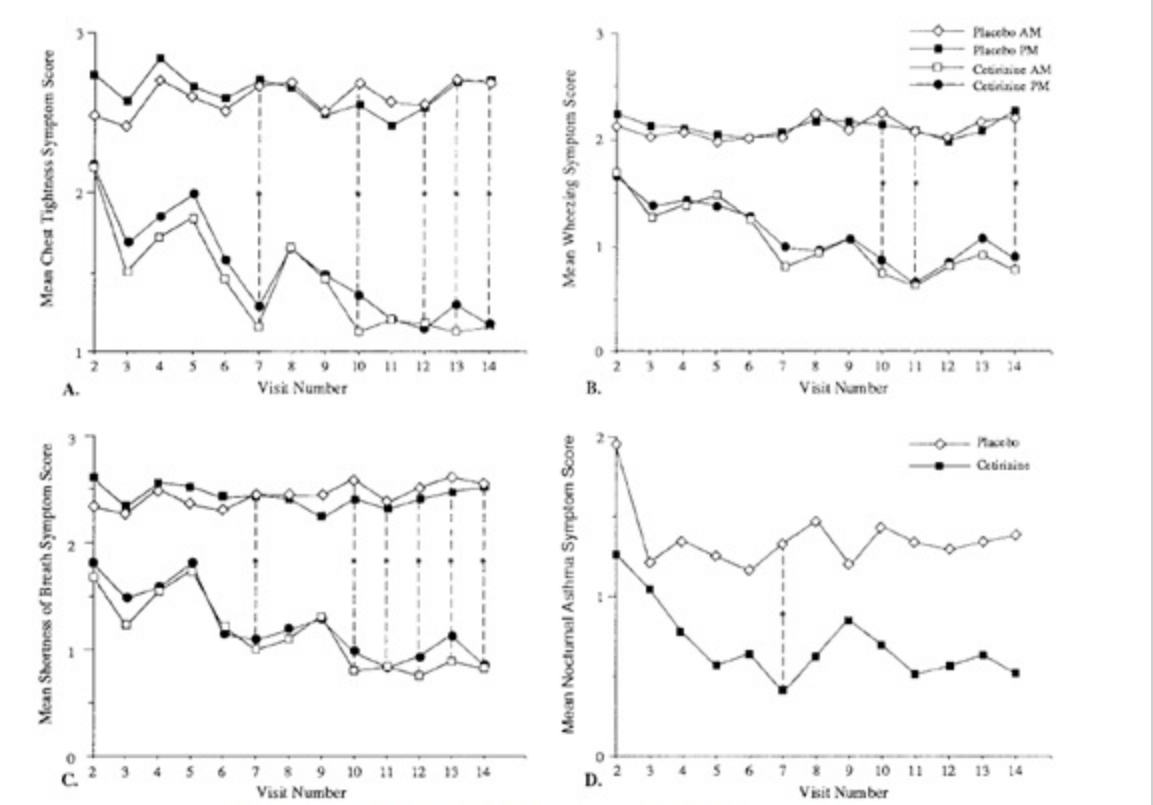
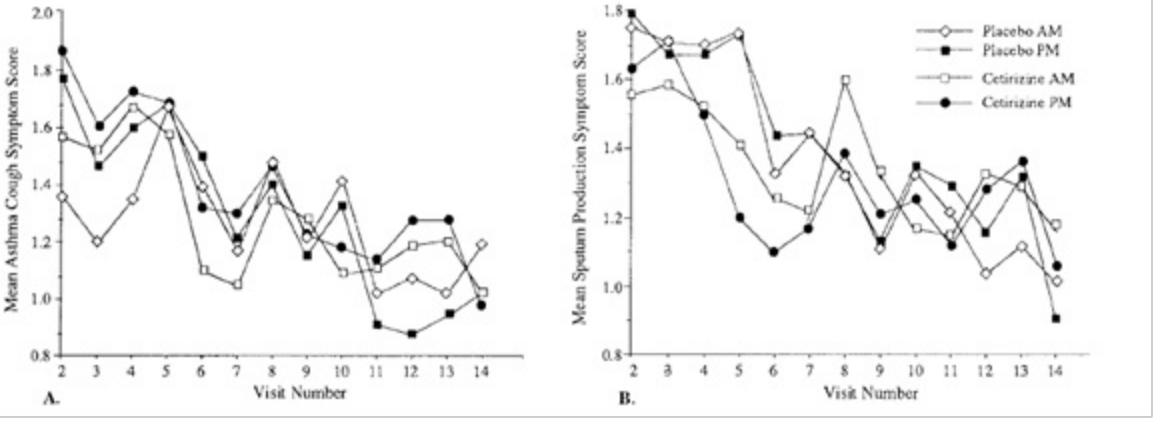


Figure 4. Mean daily individual asthma symptom scores. $P < .05$ treatment effect.



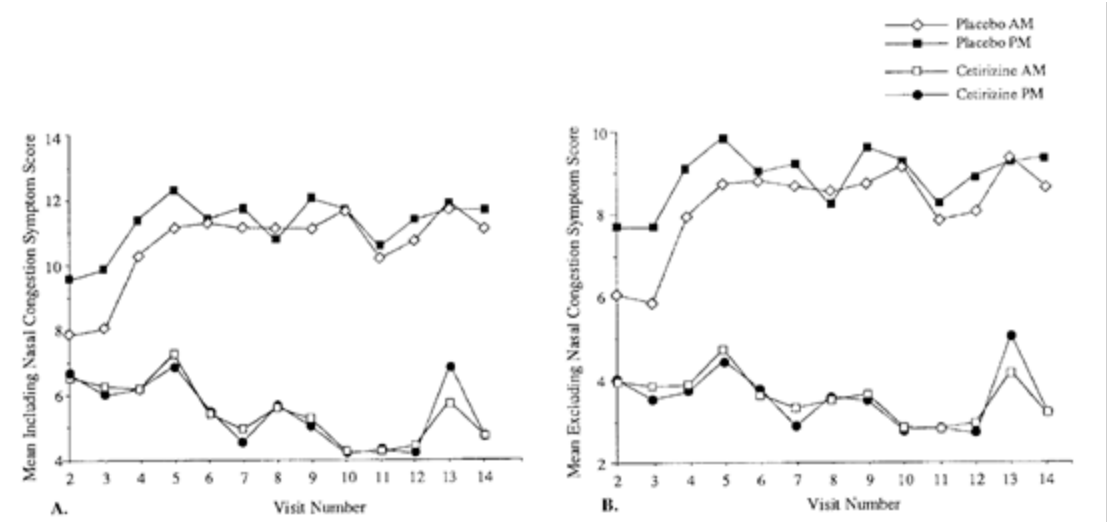
Berger (2002) Na 15 dagen was de totale reflectieve astma somscore (schaal 0 tot 9), gedefinieerd als de gemiddelde ochtend- en avond symptoombeoordeling van de afgelopen 12 uur, gedaald in het voordeel van de desloratadine groep (-1,35) ten opzichte van de placebogroep (-0,94) (p < 0,023). Na 29 dagen was dit verder gedaald in het voordeel van de desloratadine groep (-1,54) ten opzichte van de placebogroep (-1,18) (p < 0,055).

Longfunctie (FEV1)

Aaronson (1996) rapporteerde geen significant verschil in FEV1 tussen de cetirizinegroep en de placebogroep, maar rapporteerde geen specifieke cijfers.

Overig klachten ten gevolge van allergie

Figuur 9 Somscores van de gemiddelde dagelijkse totale symptoomscore van allergie van de bovenste luchtwegen (Bron: Aaronson, 1996)



Aaronson (1996) Aan het einde van de studieduur was de somscore (schaal 0 tot 63) van de individuele symptomen van allergische rhinitis van patiënten die met cetirizine behandeld werden lager (5 punten) dan de somscore van patiënten uit de placebogroep (11 punten). Het effect van cetirizine werd gedurende de gehele dag ervaren. Patiënten rapporteerden namelijk geen verschil in ochtend- en avond scores (zie figuur 9).

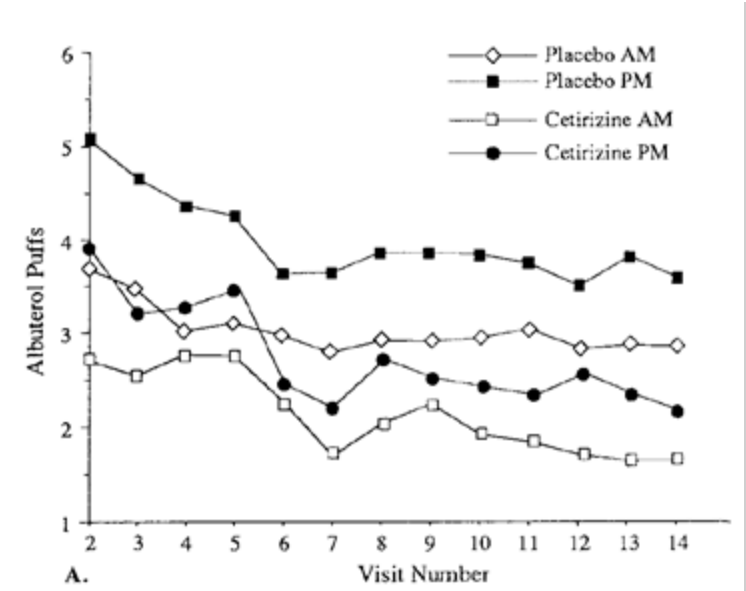
Berger (2002) Na 15 dagen was de totale reflectieve somscore (schaal 0 tot 24), gedefinieerd als de gemiddelde ochtend- en avond symptoombeoordeling van de afgelopen 12 uur, gedaald in het voordeel van de desloratadine groep (-4,90) ten opzichte van de placebogroep (-2,98) ($p < 0,001$). Er werden geen specifieke aantallen gerapporteerd voor het verschil tussen de eerste meting en de laatste meting (na 29 dagen). De auteurs rapporteren echter dat de daling in somscore gedurende de gehele studieperiode is doorgezet.

Aan het eind van de studieduur (na 29 dagen) is het verschil ten opzichte van de baseline meting, in de totale somscore (schaal 0 tot 24) van de ochtendbeoordeling, gedaald in het voordeel van de desloratadine groep (-4,54) ten opzichte van de placebogroep (-2,99) ($p = 0,002$).

Medicijngebruik

Aaronson (1996) Over het algemeen gebruikte de cetirizinegroep minder salbutamol pufjes (ochtend: 1,75; avond: 2,25) ten opzichte van de controlegroep (ochtend 3; avond 3,75). De auteurs rapporteerden geen p-waarde, maar in het artikel werd wel vermeld dat het een niet statistisch significant verschil was (zie figuur 10). In beide groepen werd gemiddeld ’s avonds meer salbutamol gebruikt.

Figuur 10 Aantal salbutamol pufjes (Bron: Aaronson, 1996)



Berger (2002) Het gebruik van β-agonist inhalers verminderde in het voordeel van de desloratadine groep (na 15 dagen: p = 0,031; na 29 dagen: p = 0,087). Er werden geen specifieke cijfers gerapporteerd.

Bijwerkingen
Aaronson (1996) Vier patiënten (28,6%) uit de placebogroep en twee patiënten uit de cetirizinegroep (14,3%) rapporteerden bijwerkingen (RR: 0,50; 95% BI: 0,11 tot 2,30). Hiervan werd slechts één bijwerking, namelijk slaperigheid, gerelateerd aan cetirizinegebruik.

Berger (2002) Het aantal en de soort bijwerkingen verschilden niet tussen de groepen. In de desloratadine groep hadden 26 patiënten (15,5%) van de patiënten last van bijwerkingen versus 23 patiënten (14,1%) in de placebogroep (RR: 1,10; 95BI: 0,65 tot 1,84). Patiënten in de desloratadine groep rapporteerden de volgende bijwerkingen:

- hoofdpijn (3%);
- vermoeidheid (2,4%);
- misselijkheid (1,2%);
- droge mond (1,2%).

Patiënten in de controlegroep rapporteerden de volgende bijwerkingen:

- hoofdpijn (3,7%);
- misselijkheid (2,5%);
- droge mond (2,5%);
- vermoeidheid (<1%).

Er werden geen cardiovasculaire bijwerkingen, hartritmestoornissen of ECG-veranderingen gerapporteerd in de desloratadinegroep. Eén patiënt uit de controlegroep rapporteerde hartkloppingen. Deze waren echter onafhankelijk van de behandeling.

Bewijskracht van de literatuur

Nasale corticosteroïden

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomen van astma, longfunctie (FEV1) en medicijngebruik (INCS spray versus placebo en INCS spray met astma medicatie versus astma medicatie) is met 2 niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie en inadequate concealment of allocation) en imprecisie (geringe aantal patiënten en 95% BI omvat: waarde van zowel geen effect als wel een effect).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomen van astma en medicijngebruik betreffende de vergelijking nasaal geïnhaleerde corticosteroïden versus placebo, is met 3 niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie en inadequate concealment of allocation) en imprecisie (geringe aantal patiënten en 95% BI omvat: waarde van zowel geen effect als wel een effect).

Vanwege het ontbreken van studies die de uitkomst overige klachten ten gevolge van allergie of bijwerkingen rapporteren is de bewijskracht voor deze uitkomsten niet beoordeeld.

Antihistaminica

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomen van astma, longfunctie (FEV1), klachten ten gevolge van allergie en medicijngebruik is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie, inadequate concealment of allocation en lost to follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met 3 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: randomisatie, inadequate concealment of allocation en lost to follow-up) en imprecisie (geringe aantal patiënten en overschrijden grenzen van klinische relevantie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:
Wat is het effect van een medicamenteuze behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen op symptomen van astma, klachten ten gevolge van allergie en controle (exacerbatie en medicijngebruik) bij kinderen, volwassenen en zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen én astma?

P: kinderen, volwassenen, zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen en astma;
I: medicamenteuze behandeling van allergie van de bovenste luchtweg;
C: geen medicamenteuze behandeling van allergie van de bovenste luchtweg of placebo;
O: symptomen van astma scores, longfunctie (FEV1), overige klachten ten gevolge van allergie, astma controle (exacerbatie en medicijngebruik), bijwerkingen van allergie medicatie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomen van astma, longfunctie en astma controle (exacerbatie en medicijngebruik) scores voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en klachten ten gevolge van allergie en bijwerkingen (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen, maar sloot aan bij de door GRADE aangegeven default grenzen van 0,5 SD voor continue uitkomstmaten, RR < 0,75 of > 1,25) (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot).

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op is op 27 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht naar relevante literatuur. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 115 systematische reviews, 504 RCT's en 459 observationele studies op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: betrof het de juiste medicatie, originele publicaties en de geselecteerde uitkomstmaten. Provocatiestudies of studies met medicijnen die niet beschikbaar zijn in Nederland werden geëxcludeerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 48 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 45 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996;76(5):440-6. PubMed PMID: 8630718.
Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, Humbert M, Jones P, Gibson PG, Vestbo J, Beasley R, Pavord ID. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):410-9. doi: 10.1183/13993003.01359-2015. PubMed PMID: 26828055.
Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE; Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(5):485-91. PubMed PMID: 12452207.
Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy. 2013;68(5):569-79. PubMed PMID: 23590215.

Veilige middelen voor zwangere vrouwen bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Welke middelen kunnen zwangere vrouwen met allergie van de bovenste luchtwegen veilig gebruiken?

Aanbeveling

Gebruik bij voorkeur een nasaal corticosteroïd voor allergie van de bovenste luchtwegen tijdens de zwangerschap.

Gebruik zo nodig kortdurend, niet langer dan 3 tot 7 dagen, een decongestivum tijdens de zwangerschap.

Gebruik zo nodig aanvullend een 2e generatie oraal antihistaminicum, bij voorkeur na het eerste trimester van de zwangerschap.

Overwegingen

De veiligheid van de verschillende middelen wordt hieronder beschreven.

Intra-nasale corticosteroïde sprays
In een recente review van Alhussien (2018) werd de veiligheid van intranasale corticosteroïd sprays in de zwangerschap onderzocht. Deze update refereert met name naar de "Quebec study" van Berard, 2016. De Quebec studie was een longitudinale prospectieve cohort studie die vooral keek naar de effecten van triamcinolon spray (n=318); Beclomethason spray (n=63); Budenoside (n=111); Mometason (n=1127) en Fluticason proprionate- fluticason furoate (n=912); niet gespecificeerd). Bij alle sprays werd in de Quebec studie geen associatie gevonden tussen de spray en een verhoogd overall risico's op congenitale malformaties. Voor specifieke congenitale malformaties werd een associatie gevonden tussen triamcinolon en congenitale respiratoire afwijkingen (gecorrigeerde odds ratio (OR) 2,71; 95% BI 1,11 tot 6,64). De Quebec studie hield geen rekening met verschillende mogelijke confounders als roken, alcohol en foliumzuur gebruik en het gebruik van "over the counter" (OTC) medicatie. Specifiekere grote cohort studies in Zweden (1995 tot 2002) toonden ook geen relatie aan tussen Budenoside en cardiovasculaire defecten (Kallen, 2003) en tussen Fluticason proprionate- fluticason furoate en een vertraging op foetale groei (Ellegard, 2001). De studie van Ellegard (2001) is de enige prospectieve placebo gecontroleerde dubbel geblindeerde studie, die tussen beide groepen geen subjectieve en objectieve verbetering van klachten liet zien. Na 2002 werd geen studie gevonden die keek naar de effecten van intra-nasale corticosteroïden tijdens de zwangerschap op de foetus.

De FDA concludeerde voor de overgang naar een nieuw scoringssysteem, in 2015, dat Budenoside gebruik tijdens de zwangerschap op basis van deze Zweedse studie veilig was. Budesonide is ook het meest bestudeerde middel met betrekking tot zwangerschap (categorie B). Gluck (2005) concludeerde in een retrospectieve case control studie naar zowel de inhalatie als intranasale behandeling met budenoside dat er sprake was van een marginaal toegenomen risico op milde cardiovasculaire afwijkingen (OR 1,58; 95% BI 1,02 tot 2,46) bij de intranasale behandeling met budenoside mogelijk door een niet-geïdentificeerde confounder.

Mede door een hogere biologische beschikbaarheid zou het gebruik van triamcinolon en beclomethason sprays in het 1e trimester moeten worden ontraden. Middelen als mometason spray's en furoaat sprays zijn eveneens veilig.

Orale corticosteroïden
Tijdens de zwangerschap wordt het gebruik van orale corticosteroïden ontraden in vooral het 1e trimester, mede door de associatie met mogelijke gehemelte afwijkingen. (Park-Wyllie, 2000) Het gebruik in 2e en 3e trimester van de zwangerschap is veiliger. (Demoly, 2003; Park Wyllie, 2000)

Intra-nasale antihistaminicum sprays
Het advies van de FDA en Lareb is om het gebruik van azelastine en levocabastine te vermijden in de zwangerschap. Er zijn geen data bekend over het gebruik in de zwangerschap, maar in dierstudies worden bijwerkingen tijdens de zwangerschap beschreven (Gonzalez-Estrada, 2016; Lareb, 2017).

Leukotrieën
Het gebruik van leukotrieën tijdens de zwangerschap is veilig zowel in de behandeling van astma als allergische rhinitis (Koren, 2010).

Cromoglycinezuur
Het gebruik van cromoglycinezuur tijdens de zwangerschap wordt als veilig beschouwd (Lareb, 2017).

Orale antihistaminica
Het gebruik van 1e generatie orale H_1 receptor antagonisten wordt niet aanbevolen gedurende het 1e trimester van de zwangerschap en tijdens de lactatie. De 2e generatie orale antihistaminica zijn veiliger; zowel cetirizine (3e trimester) als loratidine (2e en 3e trimester) staan op de categorie B lijst van de FDA. Loratidine bleek een veilig middel in een studie naar 2.147 zwangere vrouwen (Gilbert, 2005). Fenoxadine en desloratidine zijn geassocieerd met een lager geboortegewicht in dierstudies (Gilbert, 2005).

Nasale en orale decongestiva
Ondanks het zeer wijd verspreidde gebruik zijn er zeer weinig artikelen die de veiligheid van nasale decongestiva beschrijven.

Schultz (1997) beschrijft een cohort van 253 vrouwen die nasale decongestiva (phenylepineprine en oxymetazoline) gebruikten in het 1e trimester. In dit cohort werden geen hogere prevalenties van aangeboren afwijkingen beschreven.

Orale middelen (pseudo-epinephrine; phenyl epinephrine; phenylpropanolamine) moeten worden ontraden vanwege hogere risico's op pylorus afwijkingen en mogelijk congenitale hart afwijkingen alsmede oog en oor afwijkingen (Pau, 2013). Deze orale decongestiva worden in Nederland niet verstrekt en zijn grotendeels verboden.

Pau (2013) vermeldt associaties tussen het optreden van pylorus stenose door nasale decongestiva en tracheo-oesophageale fistels in het 1e trimester door nasale decongestiva en imidazoline derivaten (oxymetazoline,

xylometazoline). Ook werden renale afvoerdefecten (renal collecting anomalies) door het gebruik van oxymetazoline in het 2e en 3e trimester van de zwangerschap beschreven. Gezien het zeer uitgebreide gebruik van imidazol derivaten als over the counter (OTC) medicatie en bewezen en gerapporteerde systemische effecten behoeft dit aandacht in toekomstige studies. Hierbij moet rekening worden gehouden dat een betrouwbaar registratie systeem voor OTC in retrospectieve studies zeer moeilijk te realiseren is.

Lareb (2017) schrijft over het gebruik van Imidazol derivaten: *"Op theoretische gronden kunnen alfa-sympathicomimetica zoals tramazoline, nafazoline, oxymetazoline en xylometazoline in hoge doses vasoconstrictie van de placentaire bloedvaten veroorzaken. Effecten op de placenta zijn niet onderzocht. Bij normale dosering lijkt er geen reden tot bezorgdheid. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Wel dienen deze middelen slechts kortdurend te worden toegepast (maximaal 5–7 dagen) en in de voorgeschreven dosering."*

<u>Immunotherapie</u>
Zwangerschap is geen contra-indicatie voor specifieke (sublinguale of subcutane) immunotherapie. Het advies is om tijdens een zwangerschap niet te starten met de behandeling en de dosering niet te verhogen tijdens de zwangerschap (Gonzalez-Estrada, 2016).

Samengevat is er weinig literatuur die op evidence gebaseerde uitspraken doet over de veiligheid en effectiviteit van intra-nasale corticosteroïden tijdens de zwangerschap. In veel studies is zwangerschap een exclusie criterium en vooral in de eerste studies werd met verschillende confounders geen rekening gehouden.

De laatste en enige studie die dubbelblind gerandomiseerd werd gevonden dateert uit 2001 (Ellegaard, 2001). De combinatie van de spiegel van systemische biologische beschikbaarheid van het intra-nasaal gebruikte corticosteroïd in combinatie met mogelijke gerapporteerde teratogene schade moet een afweging geven over het voorschrijven van de desbetreffende nasale corticosteroïd in de zwangerschap.

Het Nederlands centrum bijwerkingen Lareb beschrijft die middelen, intra-nasale corticosteroïden en 2e generatie H_1 antagonisten die veilig zijn en waarmee de meeste ervaring is opgedaan. Ook de OTC-middelen, mits niet te lang gebruikt lijken veilig te zijn, alhoewel één Amerikaanse studie waarschuwt voor mogelijke teratogene effecten. Een goed opgezette studie hierna zou raadzaam zijn maar is lastig te realiseren.

Een slecht gecontroleerde behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen kan leiden tot een toename van klachten passende bij een mild obstructief slaap apneu syndroom en tevens met een verhoogd risico op een zwangerschap geïnduceerde hypertensie (O'Brien, 2012). De clinicus die zich frequent bezig houdt met allergie behandeling bij zwangeren zal ook een afweging dienen te maken tussen mogelijke zwangerschapscomplicaties van een slecht gecontroleerde allergie van de bovenste luchtwegen en een laag risico van of eventuele maternale of neonatale complicaties door het gebruik van anti-allergie medicatie voornamelijk beschreven in het 1e trimester van de zwangerschap.

De werkgroep realiseert zich dat behandeling van klachten van de lagere luchtwegen buiten het bestek van deze module zijn gelaten maar dat zwangeren naast een allergie van de bovenste luchtwegen zich ook met exacerbaties van astma kunnen presenteren bij een reeds bestaande allergie van de bovenste luchtwegen. De

werkgroep verwijst hierbij naar het overzichtsartikel van van Nederveen-Bendien (2018) waarbij de behandeling van een exacerbatie van astma behandeling met orale corticosteroïden niet gecontra-indiceerd is tijdens het 1e trimester van de zwangerschap.

Inleiding

Neusobstructieklachten komen frequent voor in de zwangerschap. Gedurende de zwangerschap ervaart 65% van de vrouwen neusobstructie klachten (Alhussien, 2018). Ook is er een zesvoudige toename aan rhino-sinustitiden waarvan de grootste ziektelast wordt ervaren gedurende het laatste trimester.

Intranasale inhalatie corticosteroïden worden ondanks hun veiligheidsprofiel niet geclassificeerd door de Food and Drug administration (FDA) als categorie A, maar als B en C categorie medicatie (tabel 1), Richtlijnen zoals de ARIA en die van de Amerikaanse KNO vereniging geven geen uitspraak over de (contra) indicaties van inhalatie corticosteroïden in de zwangerschap (Seidman, 2015). Paneldiscussies geven soms richting aan het voorschrijven van intranasale corticosteroïden tijdens de zwangerschap (Lal, 2016; Seidman, 2015).

Tabel 1 The US FDA risk classification system; category Evidence

Category A Adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of a risk in later trimesters)
Category B Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus, and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women
Category C Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus if there are no adequate and well-controlled studies in humans, and if the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks

Lareb (2017) geeft anti-allergie middelen weer die veilig tijdens een zwangerschap kunnen worden gebruikt. Daarnaast geeft Lareb een lijst van anti-allergie middelen met ruime en onvoldoende ervaring (tabel 2).

Tabel 2 Lijst van anti-allergie middelen met ruime en onvoldoende ervaring bij behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen. Bron: Lareb (2017)

Ruime ervaring; kan gebruikt worden	Onvoldoende ervaring; risico onbekend
beclometason cromoglicinezuur budesonide fluticason prednisolon	azelastine dexamethason dimetindeen ipratropium levocabastine mometason triamcinolon

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Zoeken en selecteren

Er is door de werkgroep voor gekozen geen systematische literatuuranalyse te verrichten, maar dit advies is gebaseerd op consensus tussen werkgroepleden die vanuit verschillende invalshoeken met allergie van de bovenste luchtwegen te maken hebben. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Alhussien AH, Alhedaity RA, Alsaleh SA. Safety of intranasal corticosteroid sprays during pregnancy. An updated review. (2018) European Archives of Oto-rhino-laryngology, 75:325 -333.
Bérard A, Sheehy O, Kurzinger M-L, Juhaeri J (2016) Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. J Allergy Clin Immunol 138:97–104.
Demoly P, Piette V, Daures JP (2003) Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. Drugs 63(17):1813–1820.
Ellegård EK (2006) Pregnancy rhinitis. Immunol Allergy Clin North Am 26:119–135.
Ellegård EK, Hellgren M, Karlsson NG (2001) Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. Clin Otolaryngol Allied Sci 26:394–400.
Gilbert C, Mazotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis. A critical review. (2005). Drug safety 28 (8);709-719.
Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. (2005) Curr Med Res Opin 21(7);1075-84.
Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. Allergy medications during pregnancy (2016). Am Journal of Med. Sciences. 353(3):325-331.
Källén BAJ, Otterblad Olausson P (2003) Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol17:255–261.
Koren G, Sarjar M, Einarson A. (2010) Safety of using montelukast during pregnancy. Can Fam Physician. 56(9):881–2.
Lal D, Jategaonkar AA, Borish L et al (2016) Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. Rhinology 54:99–104.
Lareb (2017) Behandeling van neusklachten door hooikoorts tijdens de zwangerschap URL: https://www.lareb.nl/teratologie-nl/news/behandeling-van-neusklachten-door-hooikoorts-tijdens-de-zwangerschap/ bezocht op 14-01-2019.
Namazy JA, Schatz M. The safety of intranasal steroids during pregnancy: A good start. (2016) J. Allergy Clin Immunol 138(1);105-106.
O'Brien LM, Bullough AS, Owusu JT, Tremblay KA, Brincat CA, Chames MC, et al. Pregnancy-onset habitual snoring, gestational hypertension, and preeclampsia: a prospective cohort study. (2012) Am J Obstet Gyncol 207:487-492.
Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G (2000) Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis. Teratology 62(6):385–392.
Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal histamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. (2003) Drug safety; 26(12); 865-892.

Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D (1997) The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 100(3):301–306.
Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY et al (2015) Clinical practice guideline: allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 152.
Van Nederveen-Bendien S., Van Oord-Busselaar SRJ, Feitsma AH, Kappen JH. Medicamenteuze behandeling van asthma tijdens de zwangerschap. (2018) Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde,162,1-8.
Vlastarakos PV, Manolopoulos L, Ferekidis E, Antsaklis A, Nikolopoulos TP. Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe. (2008) European Archives of Oto-rhino-laryngology, 265:499-508.
Wai-Ping Y, Mitchell AA, Lin KJ, Werler MM, Hernandez-Diaz S. use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. (2013) Am. J. of Epidemiology178(2):198-208.

Zelfmedicatie bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van zelfmedicatie bij de behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen?

Aanbeveling

Vraag of een patiënt met klachten van allergie van de bovenste luchtwegen vrij verkrijgbare middelen gebruikt of gebruikt heeft en of de klachten door de medicatie onder controle zijn of waren.

Adviseer de patiënt bij het gebruik van vrij verkrijgbare middelen en onvoldoende controle van de klachten naar een arts te gaan.

Ontraad patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen om lokale decongestiva te gebruiken.

Overwegingen

Het grootste gedeelte van de patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen gaat met deze aandoening niet naar de huisarts maar maakt gebruik van zelfmedicatie.

Zelfmedicatie kan worden gekocht bij de apotheek, de drogisterij, supermarkt en online.
Zelfmedicatie kan grofweg als volgt ingedeeld worden (zie tabel 1):

Tabel 1 Beschikbare zelfmedicatie

Middel	Merknamen	Kosten (€) volgens Farmacotherapeutisch Kompas en/of google per 1/3/19, per spray of per tablet
Moderne orale antihistaminica		
(des)loratadine	Allerfre, claritine	0,12-0,62
(levo)ceterizine	Prevalin, Reactine, Zyrtec	0,11-1,03
Cinnarizine	Liversusane	0,19-0,25
Lokale antihistamina (nasaal)		
Azelastine	Allergodil, Otrivin allergie	0,10-0,11
Cromoglycaat/Cromoglicinezuur	Prevalin	0,03 – 0,07
Sympathicomimetica		
Xylometazoline	Otrivin,Liversusane, Boots	0,02 – 0,05
Oxymetazoline	Vicks Sinex	0,01
Sympathicomimetica gecombineerd met parasympathicoliticum	Otrivin duo	0,08
ipratropium bromide	Atronase	0,02
Overige middelen		
Fysiologisch zout neusspray	Natriumchloride neusspray, Similasan	0,03-0,11
Homeopathische middelen		0,04-0,16

Daarnaast zijn lokale antihistaminica als oogdruppels verkrijgbaar (zie module Oogsymptomen) en kan er behandeld worden met fysiologisch zout (zie module Conservatieve behandeling).

Orale en nasale antihistaminica

Orale en nasale antihistaminica zijn bewezen effectief voor de behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen echter minder effectief dan nasale corticosteroïden (die in Nederland alleen op recept zijn te verkrijgen). Met name ten aanzien van neusverstoppingsklachten is het effect van antihistaminica beperkt. Orale en lokale antihistaminica zijn veilige middelen.

Cromoglycaat neusspray

Cromoglycaat neusspray is bewezen effectief bij allergie van de bovenste luchtwegen maar minder effectief dan antihistaminica en nasale corticosteroïden (Carr, 2017). Cromoglycaat neusspray moet zeer frequent worden gebruikt (4-6dd). Dit levert voor de patiënt een grotere belasting op dan het gebruik van antihistaminica of

nasale corticosteroïden. Cromoglycaten zijn veilige middelen ook tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Sympathicomimetica
Sympathicomimetica zijn bewezen effectief voor de behandeling van klachten van neusverstopping ook als deze het gevolg is van allergie van de bovenste luchtwegen (Druce, 2018). Als sympathicomimetica langer dan 1 week worden gebruikt treedt rebound zwelling op met kans op overmatig gebruik en verslaving (Gani, 2018). Om deze reden wordt dit middel niet geadviseerd voor de behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen tenzij in overleg met een arts.

Parasympathicolitica
Parasympathicolitica zijn bewezen effectief voor het verminderen van rhinorrhoea (Meltzer, 1992). De middelen zijn niet effectief voor de vermindering van andere klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen (Druce, 2018) zoals niezen, jeuk en/of neusverstopping. Om deze reden wordt dit middel niet primair geadviseerd voor de behandeling van allergie van de bovenste luchtwegen.

Overige middelen
Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van de in Nederland als zelfmedicatie beschikbare homeopathische middelen (A Vogel) en middelen gebaseerd op kruiden (Weleda, Gencydo, A Vogel). De werkgroep is van mening dat deze middelen daarom niet moeten worden aanbevolen (Banerjee, 2017).

Inleiding

Meerdere medicijnen voor allergie van de bovenste luchtwegen zijn vrij verkrijgbaar. Met name van de orale antihistaminica zijn er veel verschillende middelen op de markt.

Daarnaast zijn er een aantal middelen verkrijgbaar (zoals xylomethazoline) die niet specifiek zijn voor de behandeling van allergie maar wel veel worden gebruikt ter bestrijding van de symptomen van allergie van de bovenste luchtwegen.

De effectiviteit verschilt weinig tussen de middelen, de verschillen in kosten zijn groot.

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is een oriënterende search zonder een systematisch literatuuronderzoek verricht.

Zoeken en selecteren

Er is door de werkgroep besloten een oriënterende search zonder een systematische literatuuranalyse te verrichten. De overwegingen en aanbevelingen gebaseerd op consensus tussen werkgroepleden die vanuit verschillende invalshoeken met allergie van de bovenste luchtwegen te maken hebben. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door literatuur uit de oriënterende search.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Banerjee K, Mathie RT, Costelloe C, Howick J. Homeopathy for Allergic Rhinitis: A Systematic Review. J Altern Complement Med. 2017 Jun;23(6):426-444.doi: 10.1089/acm.2016.0310. Epub 2017 Feb 16. Review. PubMed PMID: 28437146.
Carr WW, Yawn BP. Management of allergic rhinitis in the era of effective over-the-counter treatments. Postgrad Med. 2017 Aug;129(6):572-580. doi: 10.1080/00325481.2017.1333384. Epub 2017 Jun 9. Review. PubMed PMID: 28532204.
Druce HM, Ramsey DL, Karnati S, Carr AN. Topical nasal decongestant oxymetazoline (0.05%) provides relief of nasal symptoms for 12 hours. Rhinology. 2018 Dec 1;56(4):343-350. doi: 10.4193/Rhin17.150. PubMed PMID: 29785414.
Gani F, Lombardi C, Barrocu L, Landi M, Ridolo E, Bugiani M, Rolla G, Senna G, Passalacqua G. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. Clin Mol Allergy. 2018 Feb 2;16:4. doi:10.1186/s12948-018-0082-y. eCollection 2018. PubMed PMID: 29434524; PubMed Central PMCID: PMC5797368.
Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner P, Wood CC. Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life, and nasal cytology. J Allergy Clin Immunol. 1992 Aug;90(2):242-9. PubMed PMID:1386857.

Organisatie van zorg bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag
Hoe moet de zorg rond een patiënt met een allergie van de bovenste luchtwegen georganiseerd zijn?

Deelvragen:

1. Welke disciplines zijn betrokken bij zorg voor patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen en hoe is de taakverdeling?
2. Welk onderzoek en na welke termijn is follow-up na behandeling van patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen gewenst?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, Bergmann KC, Bosnic-Anticevich S, Brozek J, Calderon M, Canonica GW, Casale TB, Chavannes NH, Cox L, Chrystyn H, Cruz AA, Dahl R, De Carlo G, Demoly P, Devillier P, Dray G, Fletcher M, Fokkens WJ, Fonseca J, Gonzalez-Diaz SN, Grouse L, Keil T, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Lodrup Carlsen KC, Meltzer EO, Mullol J, Muraro A, Naclerio RN, Palkonen S, Papadopoulos NG, Passalacqua G, Price D, Ryan D, Samolinski B, Scadding GK, Sheikh A, Spertini F, Valiulis A, Valovirta E, Walker S, Wickman M, Yorgancioglu A, Haahtela T, Zuberbier T; MASK study group*. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug;138(2):367-374.e2. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.025. Epub 2016 Apr 23. Review. PubMed PMID: 27260321.
Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M, De Vries G, Dray G, Agache I, Morais-Almeida M, Bachert C, Bergmann KC, Bosnic-Anticevich S, Brozek J, Bucca C, Camargos P, Canonica GW, Carr W, Casale T, Fonseca JA, Haahtela T, Kalayci O, Klimek L, Kuna P, Kvedariene V, Larenas Linnemann D, Lieberman P, Mullol J, Ohehir R, Papadopoulos N, Price D, Ryan D, Samolinski B, Simons FE, Tomazic P, Triggiani M, Valiulis A, Valovirta E, Wagenmann M, Wickman M, Yorgancioglu A, Bousquet J. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. Clin Exp Allergy. 2018 Dec;48(12):1640-1653. doi: 10.1111/cea.13230. Epub 2018 Aug 20. PubMed PMID:29999223.
Lipworth B, Newton J, Ram B, Small I, Schwarze J. An algorithm recommendation for the pharmacological management of allergic rhinitis in the UK: a consensus statement from an expert panel. NPJ Prim Care Respir Med. 2017 Jan 23;27(1):3. doi: 10.1038/s41533-016-0001-y. Review. PubMed PMID: 28115736; PubMed Central PMCID: PMC5434768.
NHG standaard Allergische en niet-allergische rinitis (2018) https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/allergische-en-niet-allergische-rinitis

Taakverdeling bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Welke disciplines zijn betrokken bij zorg voor patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen en hoe is de taakverdeling?

Aanbeveling

Verwijs een patiënt met een allergie van de bovenste luchtwegen naar een KNO-arts bij:

- therapieresistente rhinitis of rhinosinusitis waarbij een anatomische oorzaak mede verantwoordelijk kan zijn voor de klachten;
- indicatiestelling immunotherapie, evaluatie van de contra-indicaties, praktische uitvoering;
- eenzijdige neusobstructieklachten, waarbij maligniteit uitgesloten dient te worden;
- eerdere operatieve ingrepen voor dezelfde klachten.

Verwijs een kind met een allergie van de bovenste luchtwegen naar een kinderarts of kinderarts-allergoloog bij aanwezigheid van complexe co-morbiditeit.

Verwijs een patiënt met een allergie van de bovenste luchtwegen naar een allergoloog (of kinderarts-allergoloog bij patiënten tot 18 jaar) bij:

- indicatie en contra-indicaties aangaande allergeen immunotherapie, eventueel praktische uitvoering van deze behandeling;
- verdergaande adviezen over huisdieren bij vastgestelde allergie en hardnekkige klachten;
- eventueel beroepskeuze bij een vermeende allergie voor pollen, stof of huisdieren;
- nadere analyse van een verdachte beroeps gebonden allergie (in samenwerking met een bedrijfsgeneeskundige dienst).

Verwijs een patiënt met een allergie van de bovenste luchtwegen naar een longarts wanneer een patiënt ook (mogelijk) allergische astma heeft of voor het starten met allergeen immunotherapie.

Verwijs een patiënt met een allergie van de bovenste luchtwegen naar een oogarts bij hardnekkige oogklachten, bij therapie-resistentie waarbij gedacht wordt aan behandeling met corticosteroïden of bij eenzijdige oogklachten. Adviseer de patiënt die bekend is met glaucoom om de oogboldruk te laten controleren.

Overweeg door te verwijzen naar een dermatoloog wanneer een patiënt met een allergie van de bovenste luchtwegen huidverschijnselen heeft zoals eczeem of urticaria.

Neem contact op met een bedrijfsarts bij verdenking op beroepsgebonden klachten.

Organiseer een multidisciplinair overleg (MDO) waar complexe allergie patiënten besproken worden en waar gezamenlijk besloten wordt welk specialisme de patiënt moeten beoordelen als hoofdbehandelaar voor een goede diagnostiek en behandeling.

Overwegingen

Afhankelijk van de mate van controle van een allergie of betrokkenheid van meerdere organen (ogen, huid en longen) kunnen meerdere specialisme betrokken zijn bij de atopische patiënt. Ook de ernst van een allergie of een multipele allergie (zoals hooikoorts en allergie voor huisstofmijt en/of huisdieren) kan een indicatie zijn voor een verdere verwijzing naar een andere specialist.

Patiënten worden verwezen via de huisarts, conform de eerder beschreven voorwaarden van de NHG standaard. Een goede afstemming tussen de eerste en tweede lijn is belangrijk. Het is belangrijk na te gaan welke zorg de patiënt bij een andere zorgverlener heeft ontvangen. Als er bijvoorbeeld in de eerste lijn al een test is gedaan, moet overwogen worden deze test niet te herhalen in de tweede lijn.

Consultatie van een KNO-arts
Specialisten kunnen patiënten verwijzen naar de KNO arts in het geval van:

- therapieresistente rhinitis of sinusitis waarbij een anatomische oorzaak mede verantwoordelijk kan zijn voor de klachten;
- indicatiestelling immunotherapie; evaluatie van de contra-indicaties;
- eenzijdige neusobstructieklachten, waarbij maligniteit uitgesloten dient te worden;
- eerdere operatieve ingrepen voor dezelfde klachten.

Consultatie van een kinderarts
Kinderen met een verdenking op een allergie van de bovenste luchtwegen in combinatie met een co-morbiditeit kunnen worden doorverwezen naar de kinderarts.

Consultatie van een allergoloog
Specialisten uit de tweede lijn kunnen verwijzen naar de internist-allergoloog (of kinderarts-allergoloog als het kinderen tot 16 jaar betreft) in de volgende gevallen:

- indicatie en contra-indicaties aangaande allergeen immunotherapie, eventueel praktische uitvoering van deze behandeling;
- verdergaande adviezen over huisdieren bij vastgestelde allergie en hardnekkige klachten;
- eventueel beroepskeuze bij een vermeende allergie voor pollen, huisstofmijt of huisdieren;
- nadere analyse van een verdachte beroepsgebonden allergie (i.s.m. met een bedrijfsgeneeskundige dienst).

Consultatie van een longarts
Bij verdenking op en bij een patiënt bekend met astma wordt minimaal een eenmalige verwijzing naar een longarts geadviseerd. De KNO-arts wordt geadviseerd bij klachten van de bovenste luchtwegen, altijd aandacht te hebben voor de lagere luchtwegen.

Ook wordt geadviseerd voor het starten met allergeen immunotherapie, in samenspraak met een longarts de eventueel aanwezige astma in kaart te brengen en te behandelen. Astma is namelijk een risicofactor voor het ontstaan van ernstige allergische bijwerkingen tijdens deze therapie. Gedacht kan worden aan een diagnostische straat waarbij in een MDO setting de patiënt gezien en besproken kan worden.

Consultatie van een oogarts
Bij hardnekkige oogklachten wordt geadviseerd een consult bij de oogarts af te spreken; in ieder geval bij therapie-resistentie oogklachten waarbij gedacht wordt aan behandeling met corticosteroïden of bij eenzijdige oogklachten. Adviseer de patiënt die langdurig bekend is met glaucoom om de oogdruk te laten controleren.

Consultatie van een dermatoloog
Bij huidverschijnselen zoals eczeem of urticaria valt verwijzing naar de dermatoloog te overwegen. Indien gedacht wordt aan behandeling met allergeen immunotherapie, is fors eczeem een contra-indicatie die kan verslechteren door de therapie. Ook kunnen eventueel aanwezige contactallergenen gediagnostiseerd worden middels epicutaan allergologisch onderzoek bij de dermatoloog (plakproeven).

Consultatie van een bedrijfsarts
Bij verdenking op beroepsgebonden klachten wordt contact opgenomen met de bedrijfsgeneeskundige dienst. Dit om nadere informatie te verkrijgen over de werkomstandigheden, de eventueel aanwezige beroepsallergenen of toxische stoffen en vooral de implicaties voor de werknemer bij het zoeken naar een betere arbeidsomgeving.

Rol van de apotheker
Het is van belang dat bij het leveren van nasale corticosteroïden uitleg wordt gegeven door de apotheker over het adequate gebruik van de spray (kruislings, zie de module Medicamenteuze behandeling).

Multidisciplinaire benadering
Omdat een allergie een multidisciplinaire benadering behoeft is het in alle gevallen aan te raden om op regelmatige basis een MDO te organiseren waarin complexe of therapieresistente patiënten worden besproken. Hierin kan besloten worden welke disciplines de patiënt nog meer moeten beoordelen voor een juiste diagnostiek en therapie op maat.

Patiënten met een allergische aandoening hebben vaak atopie, waarbij er vaak sprake is van co-morbiditeit als allergisch astma, eczeem, allergische conjunctivitis. Voor deze patiëntengroep is een gezamenlijke poli te overwegen. Betrokken specialismen zijn KNO, Longgeneeskunde, Dermatologie, Oogheelkunde, en (indien aanwezig) Allergologie. Meestal is het ook raadzaam om een gespecialiseerde diëtiste in het team te hebben aangezien veel allergische patiënten ook last (denken te) hebben van een voedselallergie of -intolerantie.

Inleiding

In deze module zal worden ingegaan op enkele organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen.

De behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen begint vaak in de eerste lijn, waarna er afhankelijk van de klachten kan worden doorverwezen naar verschillende disciplines in de tweede lijn. De verwijscriteria van de eerste naar de tweede lijn zijn beschreven in de NHG standaard (NHG, 2018), maar ook binnen de tweede lijn kunnen verschillende specialismen patiënten naar elkaar doorverwijzen. Daarnaast kan een patiënt worden gezien in een gezamenlijke poli of worden besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). Ten slotte zal de werkgroep aanbevelingen doen over de follow-up van patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen.

Een patiënt met allergie kan via de eerste lijn naar verschillende specialismen verwezen worden.

Volgens de NHG standaard wordt verwijzing vanuit de eerste lijn naar de tweede lijn geadviseerd in de volgende gevallen:
Overweeg consultatie of verwijzing naar een kno-arts bij:

- aanhoudende klachten van (allergische) rhinitis ondanks maximale dosering van nasale of orale corticosteroïden en antihistaminica groepen geneesmiddelen;
- neusverstopping ondanks twee maanden behandeling met corticosteroïdneusspray. Indien er sprake is van conchahypertrofie kan conchachirurgie worden overwogen;
- persisterende neusverstopping door een septumafwijking. Hierbij is neusseptumcorrectie op de korte termijn effectief;
- eenzijdige neusobstructie of eenzijdige bloederige afscheiding (verdenking maligniteit);
- therapieresistente rhinitis bij ouderen;
- therapieresistente idiopathische rhinitis (voor eventuele behandeling met capsaïcine).

Overweeg consultatie of verwijzing naar een kno-arts, allergoloog of kinderallergoloog/arts bij:

- Ernstige klachten door een allergische rhinitis die onvoldoende reageren op medicamenteuze behandelingen en als de patiënt geschikt en gemotiveerd is voor desensibilisatie door immunotherapie. Immunotherapie kan bij kinderen vanaf 6 jaar worden toegepast. Bij deze groep zijn de ernst, geschiktheid en motivatie van nog groter belang. *Zie verder de richtlijn Immunotherapie voor inhalatie allergenen.*

Overweeg consultatie of verwijzing naar een (internist-)allergoloog bij:

- vermoeden op werk/ studie gerelateerde rhinitis gezien de mogelijke vergaande gevolgen. Het kan ook wenselijk zijn te verwijzen naar een bedrijfsarts. De bedrijfsarts kan met de patiënt maatregelen op het werk bespreken om de klachten te verminderen.

Tevens kan patiënt verwezen worden naar een centrum voor beroepsziekten in Nederland (https://www.beroepsziekten.nl/ncvb).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion en is specifiek voor de Nederlandse situatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, Bergmann KC, Bosnic-Anticevich S, Brozek J, Calderon M, Canonica GW, Casale TB, Chavannes NH, Cox L, Chrystyn H, Cruz AA, Dahl R, De Carlo G, Demoly P, Devillier P, Dray G, Fletcher M, Fokkens WJ, Fonseca J, Gonzalez-Diaz SN, Grouse L, Keil T, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Lodrup Carlsen KC, Meltzer EO, Mullol J, Muraro A, Naclerio RN, Palkonen S, Papadopoulos NG, Passalacqua G, Price D, Ryan D, Samolinski B, Scadding GK, Sheikh A, Spertini F, Valiulis A, Valovirta E, Walker S, Wickman M, Yorgancioglu A, Haahtela T, Zuberbier T; MASK study group*. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug;138(2):367-374.e2. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.025. Epub 2016 Apr 23. Review. PubMed PMID: 27260321.
Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M, De Vries G, Dray G, Agache I, Morais-Almeida M, Bachert C, Bergmann KC, Bosnic-Anticevich S, Brozek J, Bucca C, Camargos P, Canonica GW, Carr W, Casale T, Fonseca JA, Haahtela T, Kalayci O, Klimek L, Kuna P, Kvedariene V, Larenas Linnemann D, Lieberman P, Mullol J, Ohehir R, Papadopoulos N, Price D, Ryan D, Samolinski B, Simons FE, Tomazic P, Triggiani M, Valiulis A, Valovirta E, Wagenmann M, Wickman M, Yorgancioglu A, Bousquet J. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. Clin Exp Allergy. 2018 Dec;48(12):1640-1653. doi: 10.1111/cea.13230. Epub 2018 Aug 20. PubMed PMID:29999223.
Lipworth B, Newton J, Ram B, Small I, Schwarze J. An algorithm recommendation for the pharmacological management of allergic rhinitis in the UK: a consensus statement from an expert panel. NPJ Prim Care Respir Med. 2017 Jan 23;27(1):3. doi: 10.1038/s41533-016-0001-y. Review. PubMed PMID: 28115736; PubMed Central PMCID: PMC5434768.
NHG standaard Allergische en niet-allergische rinitis (2018) https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/allergische-en-niet-allergische-rinitis

Follow-up bij allergie van de bovenste luchtwegen

Uitgangsvraag

Welk onderzoek en na welke termijn is follow-up na behandeling van patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen gewenst?

Aanbeveling

Overweeg om bij de evaluatie en het vervolgen van de ingestelde behandeling gebruik te maken van patiënt gerapporteerde uitkomstmaten zoals de VAS-score.

Controleer bij voorkeur 2 weken (eventueel telefonisch) na de start van de behandeling of de klachten van patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen voldoende onder controle zijn. Pas zo nodig de behandeling aan.

Overwegingen

De meeste patiënten die naar de tweede lijn worden verwezen zijn vaak al behandeld in de eerste lijn of met OTC (over the counter) medicatie behandeld voor hun allergie. Meestal bestaat deze behandeling uit één middel. Ongeveer 20 tot 25% van de SAR patiënten en 37 tot 46% van de PAR patiënten lukt het niet om de allergie onder controle te krijgen met monotherapie. Indien het in de eerste lijn niet lukt de om de allergie onder controle te krijgen bij de behandeling voor een, vaak meervoudige, allergie wordt doorverwezen naar de tweede lijn.

De behandeling en ook de controle in de eerste en tweede lijn wordt bepaald door meerdere factoren die ook daarmee het succes van de behandeling bepalen. Deze factoren zijn onder meer leeftijd; centraal staande symptomen; controle van de allergie van de bovenste luchtwegen; een voorkeur voor nasale of orale behandeling; compliance van behandeling door de patiënt; bijwerking van de behandeling en kosten.

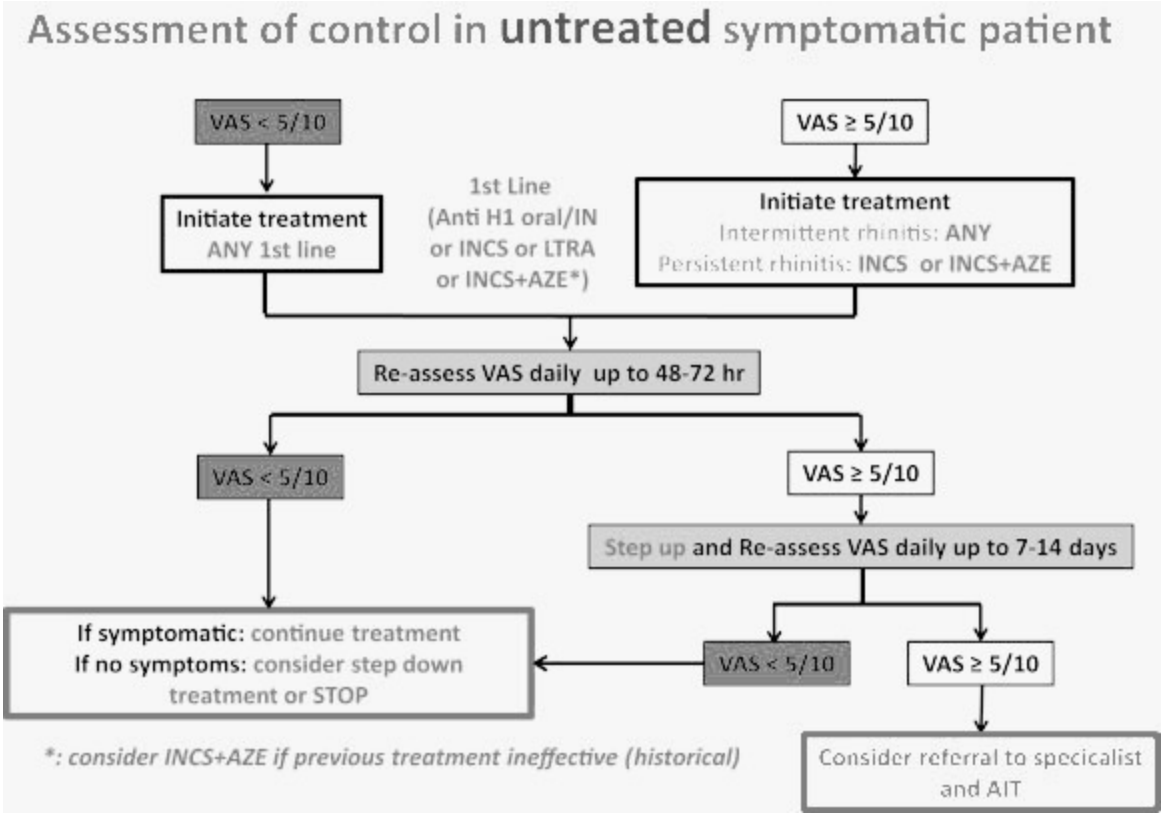
Welk onderzoek
Er bestaan meerdere clinical decision support systems (CDSS's) en gepersonaliseerde apps die behulpzaam kunnen zijn in het bepalen van de ziekte controle op individueel niveau. Zeker bij de frequent voorkomende wisselende allergeen blootstelling is regelmatig monitoren van individuele symptomen in de beginfase van de behandeling essentieel. Daarbij kan gedacht worden aan het gebruik van VAS-scores, eventueel ondersteund door eHealth (bijvoorbeeld de app MASK-air) zoals voorgesteld door ARIA, in de behandeling van allergie. Een voorbeeld daarvan is het MASK e-CDSS project (Bousquets, 2016; Courbis, 2018).

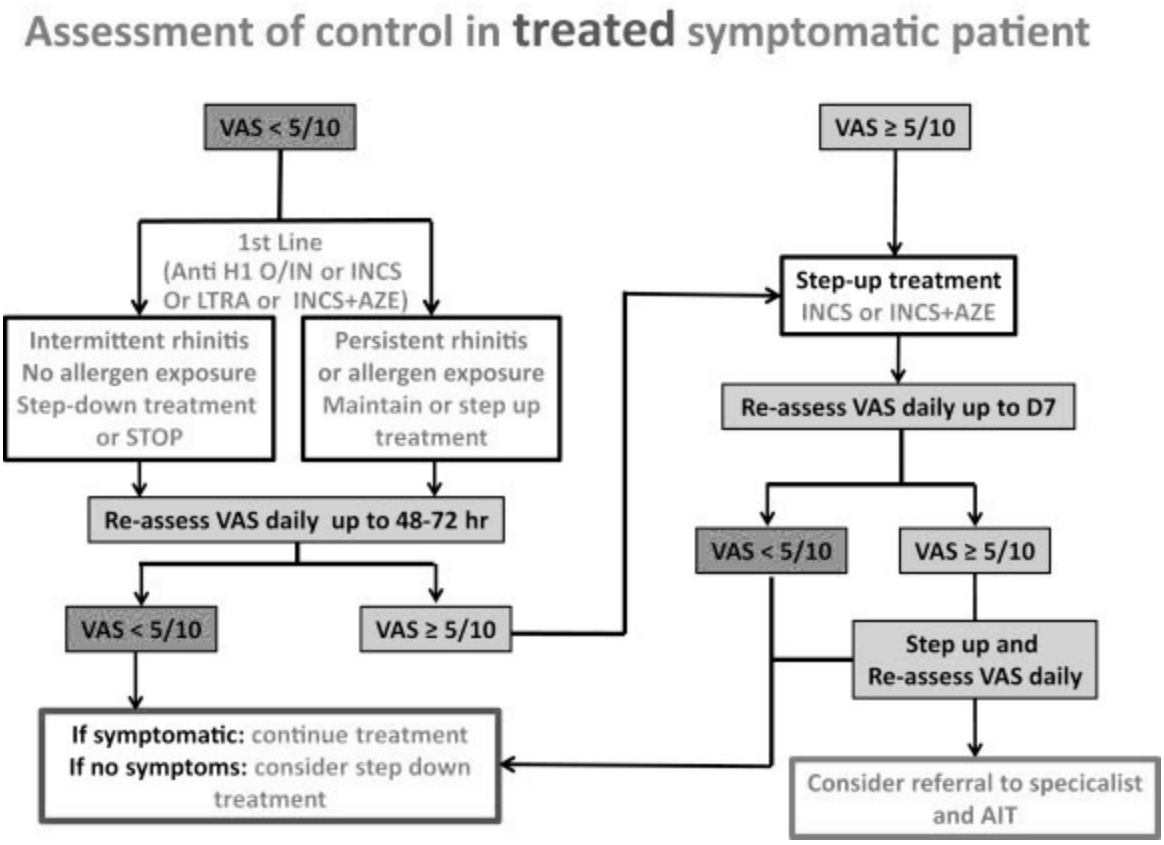
In de module anamnese en onderzoek werd reeds beschreven welke standaard onderzoeken van belang zijn om een allergie te diagnosticeren en te behandelen.
Na het instellen van een behandeling in de tweede lijn dient er een controlemoment plaats te vinden waarbij er wordt geëvalueerd of de behandeling succesvol is. Naast een eventuele korte herhaling van de anamnese kunnen VAS-scores behulpzaam zijn in het, continu, monitoren van allergie bij individuele patiënten. Goed gecontroleerde allergiebehandeling kenmerkt zich door scores lager dan 2 op een score van 10.

Analoog aan de behandeling van astma adviseren meerdere auteurs een “set-up-step down” benadering in de behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen (Bousquets, 2016; Courbis, 2018; Lipworth, 2017). Centraal staat daarin de behandelaar die in het vervolg traject evalueert of met de ingestelde behandeling van de allergie deze onder controle is en zo niet of deze geïntensiveerd moet worden of verminderd kan worden bij voldoende controle.

Aangezien de literatuur zich niet uitspreekt over een duidelijk omschreven vervolgtermijn van een ingestelde allergiebehandeling in de tweede lijn is de mening van de werkgroep weergegeven middels onderstaande flowcharts geadapteerd uit Bousquets (2016); die zowel in de eerste als tweede lijn aan de hand van VAS scores een handvat geeft om de allergiebehandeling te beoordelen (Figuur 1). Volgens Bousquets (2016) zou dan binnen 2 weken na een ingestelde allergiebehandeling een evaluatiemoment moeten plaatsvinden.

Figuur 1 Follow-up van onbehandelde en behandelde allergiebehandeling in eerste en tweede lijn (adapted from Bousquets, 2016)





Inleiding

In deze module zal worden ingegaan op enkele organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen.

De behandeling van een allergie van de bovenste luchtwegen begint vaak in de eerste lijn, waarna er afhankelijk van de klachten kan worden doorverwezen naar verschillende disciplines in de tweede lijn. De verwijscriteria van de eerste naar de tweede lijn zijn beschreven in de NHG standaard (NHG, 2018), maar ook binnen de tweede lijn kunnen verschillende specialismen patiënten naar elkaar doorverwijzen. Daarnaast kan een patiënt worden gezien in een gezamenlijke poli of worden besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). Ten slotte zal de werkgroep aanbevelingen doen over de follow-up van patiënten met een allergie van de bovenste luchtwegen.

Een patiënt met allergie kan via de eerste lijn naar verschillende specialismen verwezen worden.

Volgens de NHG standaard wordt verwijzing vanuit de eerste lijn naar de tweede lijn geadviseerd in de volgende gevallen:
Overweeg consultatie of verwijzing naar een kno-arts bij:

- aanhoudende klachten van (allergische) rhinitis ondanks maximale dosering van nasale of orale corticosteroïden en antihistaminica groepen geneesmiddelen;
- neusverstopping ondanks twee maanden behandeling met corticosteroïdneusspray. Indien er sprake is van conchahypertrofie kan conchachirurgie worden overwogen;
- persisterende neusverstopping door een septumafwijking. Hierbij is neusseptumcorrectie op de korte

termijn effectief;
- eenzijdige neusobstructie of eenzijdige bloederige afscheiding (verdenking maligniteit);
- therapieresistente rhinitis bij ouderen;
- therapieresistente idiopathische rhinitis (voor eventuele behandeling met capsaïcine).

Overweeg consultatie of verwijzing naar een kno-arts, allergoloog of kinderallergoloog/arts bij:

- Ernstige klachten door een allergische rhinitis die onvoldoende reageren op medicamenteuze behandelingen en als de patiënt geschikt en gemotiveerd is voor desensibilisatie door immunotherapie. Immunotherapie kan bij kinderen vanaf 6 jaar worden toegepast. Bij deze groep zijn de ernst, geschiktheid en motivatie van nog groter belang. *Zie verder de richtlijn Immunotherapie voor inhalatie allergenen.*

Overweeg consultatie of verwijzing naar een (internist-)allergoloog bij:

- vermoeden op werk/ studie gerelateerde rhinitis gezien de mogelijke vergaande gevolgen. Het kan ook wenselijk zijn te verwijzen naar een bedrijfsarts. De bedrijfsarts kan met de patiënt maatregelen op het werk bespreken om de klachten te verminderen.

Tevens kan patiënt verwezen worden naar een centrum voor beroepsziekten in Nederland (https://www.beroepsziekten.nl/ncvb).

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht. De overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion en is specifiek voor de Nederlandse situatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-02-2020
Laatst geautoriseerd : 12-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, Bergmann KC, Bosnic-Anticevich S, Brozek J, Calderon M, Canonica GW, Casale TB, Chavannes NH, Cox L, Chrystyn H, Cruz AA, Dahl R, De Carlo G, Demoly P, Devillier P, Dray G, Fletcher M, Fokkens WJ, Fonseca J, Gonzalez-Diaz SN, Grouse L, Keil T, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Lodrup Carlsen KC, Meltzer EO, Mullol J, Muraro A, Naclerio RN, Palkonen S, Papadopoulos NG, Passalacqua G, Price D, Ryan D, Samolinski B, Scadding GK, Sheikh A, Spertini F, Valiulis A, Valovirta E, Walker S, Wickman M, Yorgancioglu A, Haahtela T, Zuberbier T; MASK study group*. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug;138(2):367-374.e2. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.025. Epub 2016 Apr 23. Review. PubMed PMID: 27260321.
Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M, De Vries G, Dray G, Agache I, Morais-Almeida M, Bachert C, Bergmann KC, Bosnic-Anticevich S, Brozek J, Bucca C, Camargos P, Canonica GW, Carr W, Casale T,

Fonseca JA, Haahtela T, Kalayci O, Klimek L, Kuna P, Kvedariene V, Larenas Linnemann D, Lieberman P, Mullol J, Ohehir R, Papadopoulos N, Price D, Ryan D, Samolinski B, Simons FE, Tomazic P, Triggiani M, Valiulis A, Valovirta E, Wagenmann M, Wickman M, Yorgancioglu A, Bousquet J. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. Clin Exp Allergy. 2018 Dec;48(12):1640-1653. doi: 10.1111/cea.13230. Epub 2018 Aug 20. PubMed PMID:29999223.
Lipworth B, Newton J, Ram B, Small I, Schwarze J. An algorithm recommendation for the pharmacological management of allergic rhinitis in the UK: a consensus statement from an expert panel. NPJ Prim Care Respir Med. 2017 Jan 23;27(1):3. doi: 10.1038/s41533-016-0001-y. Review. PubMed PMID: 28115736; PubMed Central PMCID: PMC5434768.
NHG standaard Allergische en niet-allergische rinitis (2018) https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/allergische-en-niet-allergische-rinitis