

Stellungnahme zu Gøtzsche PC, Johansen HK: House dust mite control measures for asthma: systematic review, Allergy 2008

Matthias Kopp¹ & Johannes Forster²

Einleitung

Diese Stellungnahme bezieht sich auf die von Gøtzsche und Johansen publizierten Artikel „House dust mite control measures for asthma“ in Allergy (1) und die systematische Übersichtsarbeit in der Cochrane Library (2). Dieser Review erfüllt hinsichtlich der Literatur-Auswahl und –Bewertung, sowie der Durchführung der Meta-Analyse die Anforderungen des QUORUM-Statements (3).

Allerdings bleibt bei der Bewertung der Meta-Analyse eine wichtige inhaltliche Frage offen: Ist es statthaft, als „Intervention“ die „dust mite control measure“ anzusehen, unabhängig davon, ob eine Milbenreduktion tatsächlich stattgefunden hat? Im Review (2) wird angegeben, dass in 18 Studien eine Milbenreduktion gezeigt werden konnte, in 29 *keine* Milbenreduktion erreicht wurde, und in 10 *keine Angaben* darüber zu finden waren. Auch wenn die Autoren die Milbenmess-Methoden insgesamt als fragwürdig einstufen, hätte es keine Mühe gemacht, eine diesbezüglich stratifizierte Analyse durchzuführen.

Für die Stellungnahme wurde die Studienselektion (durchgeführt anhand der Studiengüte) der Autoren des Reviews übernommen. Die eingeschlossenen Studien wurden den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nach einem Plausibilitätscheck unterworfen entsprechend dem PICO-Schema der EbM:

Frage: Sind die Studienpatienten meine **Patienten**?

Von den 54 Studien beziehen sich 21 nur auf Erwachsene (Burr 1976, Charpin 1990, Cinti 1996, Cloosterman 1999, de Vries 2007, Dhamage 2006, Dietemann 1993, Ghazala 2004, Htut 2001, Huss 1992, Korsgaard 1983, Luczynska 2003, Matthys 1996, van den Bemt 2004, van der Heide 1997, Walshaw 1986, Warburton 1994, Woodcock 2003).

Gerade bei der Durchsicht der Studien mit großen Patientenzahlen fallen folgende weitere Punkte auf:

- In der Arbeit von Woodcock (4) wurden Daten von 1122 Patienten mit Asthma bronchiale (18 – 50 J.) analysiert. Hiervon hatten jedoch nur 65% (n= 732) eine allergische Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben. Es fehlen Angaben darüber, in wie weit diese Patienten „nur“ eine *Sensibilisierung* hatten oder ob eine klinisch relevante *Hausstaubmilbenallergie* mit klinischen Beschwerden bestand. Es ist evident, dass eine fehlende Differenzierung zwischen Sensibilisierung und Erkrankung im Allgemeinen die Beurteilung der Effizienz von Milbenkarenzmaßnahmen erheblich einschränkt.
- In einer Arbeit von de Vries wurden 126 Patienten mit Asthma und einer Hausstaubmilben-Sensibilisierung (16 – 60 J.) untersucht (5). Hinsichtlich der primären Zielvariable „Peakflowmessungen“ gab es keinen Unterschied

zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Der wesentliche Kritikpunkt in dieser Untersuchung ist der folgende: Zwar wurde in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der Milbenallergenkonzentration erreicht, allerdings war die Allergenkonzentration insgesamt sehr niedrig. Etwa 2/3 hatten eine Milbenkonzentrationen unter 2000 ng/g Staub. Im Vergleich hierzu lag die Milbenkonzentration in anderen Arbeiten um 9000 ng/g (z.B. 6). Auffällig ist außerdem, dass hier 75% vor Intervention mit Matratzenüberzügen allgemeine Maßnahmen zur Milbenreduktion durchgeführt hatten. Insgesamt ist damit fraglich, ob in dieser Population eine relevante Allergenexposition vorgelegen hat.

Frage: Welche **Intervention** und welcher Vergleich (**comparison**) wurde durchgeführt?

Die geplante Intervention war eine Milbenreduktion im Vergleich zu keiner oder Placebo-Maßnahmen.

Von den verbleibenden 33 Studien wurde bei 18 keine signifikante Milbenreduktion erreicht. D. h. eine Intervention hat letztlich nicht stattgefunden (Antonicelli 1991, Bahir 1997, Burr 1980, Chang 1996, Chen 1996, Ehnert 1992, Geller-Bernst 1995, Gillies 1987, Jooma 1995, Lee 2003, Manjra 1994, Marks 1994, Popplewell 2000, Reiser 1990, Sette 1994, Sooltangos 1992, Warner 2000). Weiter außer Betracht bleiben Studien mit reiner oder teilweiser Kinderpopulation, aber ohne Milben-Belastungs-Messung oder -Reduktion (Mitchell 1980, Sheik 2002, van der Heide 1999, Verrall 1988, Zwemer 1973; Howarth 1992, Kroidl 1998), sowie Studien mit kleiner anteiliger Kinderpopulation und Milbenreduktion (Dorward 1988, Rijssenbeek 2002).

Es verbleiben 5 Studien, die als Probanden nur Kinder eingeschlossen haben und die eine Milbenreduktion erreichen konnten (Einstufung der Autoren: Carswell 1996, Frederick 1997, Halken 2003, Shapiro 1999, Warner 1993). Hinzunehmen möchten wir die Studie von Thiam 1999. Hier erfolgte die Einstufung als „Milben-Reduktion nicht nachgewiesen“. Thiam et al geben aber eine Milbenreduktion für einen ihrer Interventionsarme an. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien sind in der Tabelle zusammengefasst.

Götzsche/Johansen bemängeln zu Recht, dass in keiner Studie, die verschiedene vordefinierte Endpunkte betrachtet hat, die Ergebnisse für so genanntes „multiples Testen“ korrigiert wurden. Allerdings ist hierzu anzumerken, dass Notwendigkeit und Art solcher Korrektur derzeit offen diskutiert wird (7). Nimmt man einmal die statistisch signifikanten Unterschiede so wie sie berichtet wurden, dann stellt sich die

Frage: Sind die Ergebnisse (**outcomes**) relevant?

Jeder Kliniker würde zustimmen, dass die Reduktion von Asthmascores und Notfall-Inhalation auf die Hälfte (Carswell, Thiam, Halken) und die Reduktion einer inhalativen Cortison-Therapie von einer mittleren auf eine niedrige Tagesdosis (Halken) einen klinisch relevanten Nutzen darstellt.

Daher lohnt es sich, die Patienten und Umstände möglichst genau zu definieren, bei denen Milben-Reduktions-Maßnahmen Erfolg versprechen.

Zusammenfassung:

Die Metaanalyse von Gøtzsche und Johansen (1) stellt nicht die Milbenallergenmeidung als ein sinnvolles Therapieprinzip in Frage. Dies wird auch ausdrücklich von den Autoren in der Diskussion so hervorgehoben: „It seems inherently implausible to suggest that complete removal of a major provoking agent would be ineffective“.

Die generelle Empfehlung der Autoren, dass chemische oder physikalische Maßnahmen zur Milbenallergieminderung gesundheitlich nicht wirksam sind und deswegen nicht als sinnvoll erachtet werden, lassen hingegen folgende wichtige Aspekte außer Acht:

- Eine differenzierte Betrachtung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene fehlt.
- Es wurde nicht unterschieden, ob die Patienten lediglich eine Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben hatten oder auch eine klinisch relevante Hausstaubmilbenallergie.
- Ob die vorhandene Milbenexposition klinisch relevant war, ist nicht klar.
- Arbeiten, die eine signifikante Allergenreduktion erreicht haben, und Arbeiten die keine Milbenreduktion erreichten, wurden zusammen analysiert.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass das Therapieprinzip der Allergenmeidung weder *durch* die Metaanalyse noch *in* der Metaanalyse selbst in Frage gestellt wird. Als Fazit und Empfehlung für den Praxisalltag bleibt daher, Maßnahmen zur Milbenallergenkonzentration bei Patienten dann zu ergreifen, wenn sie eine allergische Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbe aufweisen, und eine Hausstaubmilbenexposition besteht, bei der die Betroffenen relevante Symptome zeigen.

Literatur

1. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008; 63: 646-59
2. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database of Systematic Review* 2008, Issue 2. Art. No.: CD001187, DOI: 10.1002/14651858.CD001187
3. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. *Lancet* 1999; 354 (9193): 1896-1900
4. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, Britton J, Strachan D, Howarth P, Altmann D, Frost C, Custovic A; Medical Research Council General Practice Research Framework. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003; 349: 225-36

5. de Vries MP, van den Bemt L, Aretz K, Thoonen BP, Muris JW, Kester AD, Cloosterman S, van Schayck CP. House dust mite allergen avoidance and self-management in allergic patients with asthma: randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2007; 57:184-90

6. Halcken S, Høst A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, Osterballe O, Veggerby C, Poulsen LK. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:169-76

7. Neuhäuser M. How to deal with multiple endpoints in clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006 Dec;20(6):515-23.

¹Prof. Matthias Kopp
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum
Mathildenstrasse 1
79106 Freiburg

²Prof. Dr. med. Johannes Forster, MME (Bern)
Kinderabteilung St. Hedwig
St. Josefskrankenhaus
Sautierstr. 1
D-79104 Freiburg

TABELLE

Studie	Probanden Interv./Control	Maßnahme	Dauer bis Outcome- Messung	Outcomes				
				Peakflow	Verdopplung PD ₂₀	Symptome	Notfallinhalation	Dauerinhalation
Carswell 1996	24/27 Intention to treat	Acarosan initial, dann Milbendichte Bezüge	24 Wochen	n.s. (Unterschied bei 6 Wochen)	--	I./C über 2 Wochen: 60%/90%	I./C über 2 Wochen: 20%/50%	Kein Unterschied
Frederick 1997	15/16 Crossover	Bezüge	3 Monate	Kein*Unterschied	--	Kein*Unterschied	Kein*Unterschied	--
Halken 2003	28/22 Intention to treat	Bezüge	12 Monate	Kein Unterschied	--	Kein Unterschied	Kein Unterschied I: 13 → 2 C: 16 → 9 Inhalationen in 14 Tagen	I: 408 → 227 C: 329 → 290 µg Budesonid (Mittel)
Shapiro 1999	17/19 Intention to treat	Tannin, Saugen, Bezüge	1 Jahr	Kein Unterschied	I:C = 4:9 signifikant	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied
Thiam 1999	I ₁ :6/I ₂ :12/C:6 Intention to treat	I ₁ : Bezüge I ₂ : Hepa- Filter**	4 Monate	I ₁ : Halbierung Variabilität I ₂ : kein Unterschied	--	I ₁ und I ₂ : Halbierung des Asthma- Monatsscores	--	--
Warner 1993	10/10 Crossover	Ionisers***	6 Wochen	Kein Unterschied	--	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Unterschied

-- nicht berichtet

* „günstige Werte nach 2 Monaten“

** „keine Milbenreduktion“

*** „Milbenreduktion in Proben gesammelt in $>5\mu\text{m}$ -Filtern (Sammelperiode 3 h)“