

Dalla COMMISSIONE ASMA della SIAIP

Nei bambini asmatici allergici agli acari la profilassi ambientale porta a benefici clinici ? Note a margine di una lunga controversia.

INTRODUZIONE

L'adozione di misure fisiche di profilassi ambientale (principalmente coprimaterassi e copricuscini impermeabili agli acari) viene suggerita dalle più recenti Linee Guida Internazionali (1,2), come uno degli interventi fondamentali nella gestione dei pazienti asmatici allergici, in base all'esistenza di un dimostrato rapporto tra esposizione agli allergeni della polvere di casa e successivo sviluppo di sensibilizzazione (3,4,5) e tra concentrazione allergenica di acari e gravità dei sintomi di asma (6); sembrerebbe logico supporre così che una riduzione dell'inalazione degli antigeni ambientali possa portare anche ad un miglioramento della sintomatologia e ad una diminuzione dell'iperreattività bronchiale aspecifica, come effettivamente realizzato in particolari condizioni ambientali in alta quota, dove la popolazione di acari è praticamente assente (7). Ma esistono evidenze della letteratura disponibili per consigliare queste misure preventive ambientali a tutti i bambini asmatici sensibili agli acari visitati nella nostra pratica corrente ? Non si direbbe a leggere la recente Revisione Sistemica della Cochrane (8) (aggiornata all'agosto 2004): Gøtzsche et al., sintetizzando i risultati di 49 studi eseguiti in adulti e bambini, riportano come non si raggiungano benefici clinici particolari nell'utilizzare misure di profilassi ambientale, in pazienti asmatici sensibili agli acari della polvere di casa [(differenze medie standardizzate per il Picco di Flusso del mattino : -0.02 (IC 95% da -0.13 a 0.08); per lo score dei sintomi di asma: -0.01 (IC 95% da -0.10 a 0.13); numero dei pazienti migliorati: RR 1.01 (IC 95% da 0.80 a 1.27)]; in quanto inutili queste norme potrebbero anche non essere più raccomandate. In generale gli studi inclusi non vengono però considerati di buona qualità, anche se gli Autori della RS precisano che i potenziali bias avrebbero dovuto casomai sovrastimare gli effetti dell'intervento (9). Non possiamo però trasferire questi risultati direttamente alla popolazione infantile, perché in questa Revisione Sistemica manca un'analisi limitata ai soli studi pediatrici ed è stata sollevato anche il dubbio che il mancato miglioramento clinico dimostrato dalla maggior parte dei trials possa dipendere dal non essere riusciti ad ottenere un'effettiva riduzione della concentrazione ambientale di acari (10). Per fare chiarezza su questo argomento controverso abbiamo voluto riesaminare tutti gli Studi Randomizzati in ambito pediatrico, che comprendevano metodi fisici di profilassi ambientale, cercando di rispondere alle seguenti domande: 1) qual è la loro qualità metodologica e quali sono i risultati ottenuti nei bambini?; 2) sono stati scelti eventi primari che riflettono effettivamente lo stato di salute del bambino asmatico? 3) gli interventi sono riusciti a diminuire il numero di acari nell'ambiente domestico? 4) le misure adottate rappresentavano metodi di profilassi realmente efficaci? 5) esistono nuovi studi pubblicati di recente che diano maggior sostegno o smentiscano almeno in parte le conclusioni negative della Cochrane?

METODI

Selezione degli studi e valutazione: Studi Randomizzati Controllati (SRC) inseriti nella Revisione della Cochrane (8) o pubblicati successivamente che verificavano il beneficio di diversi metodi di profilassi ambientale esclusivamente fisica (ventilazione, congelamento, riscaldamento, lavaggio, metodi barriera, filtri d'aria e ionizzatori, ecc.), atti a ridurre l'esposizione ambientale agli antigeni degli acari della polvere, nel migliorare le manifestazioni cliniche e la funzionalità respiratoria nei bambini asmatici (diagnosticati come tali dal medico curante) di età fino a 18 anni e con sensibilizzazione all'acaro della polvere di casa (accertata mediante Skin Prick Test, dosaggio delle IgE sieriche o test di provocazione bronchiale). Per effettuare la ricerca abbiamo utilizzato il Registro Centrale Cochrane delle Revisioni Sistematiche, il Registro Centrale Cochrane delle Studi Randomizzati, Medline, Embase e le voci bibliografiche degli studi inclusi. Abbiamo escluso gli studi che riguardavano metodi chimici e combinati di profilassi ambientale e quelli che includevano pazienti adulti. Due

investigatori (gli autori) hanno esaminato indipendentemente le principali caratteristiche e la qualità metodologica degli studi, verificando in particolare se siano state applicate le raccomandazioni delle linee guida CONSORT (11) per la pubblicazione di uno Studio Randomizzato Controllato (SRC) di buona qualità ed in particolare se: la randomizzazione, l'occultamento della lista di assegnazione (la tecnica con la quale si nasconde ai partecipanti la sequenza di attribuzione nei vari gruppi di trattamento) e il "mascheramento" (la pratica attraverso la quale si previene ai medici, pazienti e a coloro che raccolgono e analizzano i dati di conoscere chi sia nel gruppo sperimentale e chi in quello di controllo), siano stati applicati e descritti correttamente, il follow-up sia stato $\geq 80\%$, i dati analizzati secondo il principio "intention to treat" (la strategia con la quale tutti i pazienti arruolati nello studio vengono analizzati secondo il rispettivo gruppo di trattamento, indipendentemente se abbiano o meno assunto la terapia o completato lo studio) e se sia stato esplicitato a priori il calcolo della numerosità campionaria necessaria per avere un'alta probabilità di rilevare come statisticamente significativo il più piccolo effetto clinicamente importante. Sono stati poi sintetizzati i principali risultati trovati, verificato se il disegno dello studio prevedesse quelle misure profilattiche (uso di coprimaterassi e copricuscino, lavaggio periodico di tutto il materiale letterario, periodo di osservazione sufficientemente lungo e verifica della compliance all'intervento), considerate necessarie per ridurre la concentrazione di Acari della polvere (12) e se sia stata eseguita anche una rilevazione della concentrazione degli Acari nell'ambiente domestico prima e al termine dello studio e ottenuta una loro diminuzione.

Eventi considerati ed analisi statistica: stato di benessere soggettivo (numero dei pazienti che sono migliorati), score dei sintomi asmatici, consumo dei farmaci, giorni di scuola o di lavoro persi, numero di visite non programmate presso il medico curante o l'ospedale, ricoveri, parametri di funzionalità respiratoria: FEV₁, PEF_R, PC₂₀.

L'Incremento Relativo del Beneficio, (con i relativi Intervalli di Confidenza) e il Number Needed to Treat sono stati calcolati con il programma Confidence Interval Analysis ver. 2.1.1. Per le variabili continue è stata riportata la Differenza Media Standardizzata, ricavata dai grafici della RS della Cochrane (8) (ottenuta dividendo la differenza nell'effetto fra i due gruppi per le Deviazioni Standard delle misurazioni; con questa trasformazione è possibile confrontare fra di loro i risultati di studi che hanno utilizzato differenti scale di misurazione). Quando possibile abbiamo combinato assieme i dati relativi agli stessi eventi di due o più studi, utilizzando il programma Review Manager 4.2.2, seguendo il modello ad effetto fisso e segnalando l'eventuale presenza di eterogeneità statistica.

Principali risultati

Abbiamo identificato 11 Studi Randomizzati Controllati in età pediatrica che soddisfacevano i nostri criteri di inclusione (13-23), tutti inseriti anche nella Revisione Sistemática della Cochrane (8), di cui 8 utilizzavano metodi barriera (coprimaterassi e copricuscini) e 3 apparecchi diversi per la riduzione della concentrazione di acari nell'ambiente (ionizzatori, apparecchi a flusso laminare, precipitatori elettrostatici) (13,14,18). Un nuovo studio, pubblicato successivamente, è stato valutato a parte (24), in quanto prevedeva un intervento disciplinare multiplo e non tutti i pazienti risultavano sensibilizzati agli acari della polvere.

1) Qual'è la qualità metodologica e quali sono i risultati degli studi pediatrici ?

Le principali caratteristiche degli studi inclusi sono state riassunte nella tabella 1; nel complesso la loro validità interna appare piuttosto modesta (tabella 2): solo 2 studi (22,23) appaiono conformi alle Linee Guida CONSORT; tutti gli altri non descrivono il metodo di randomizzazione e la tecnica con cui si è cercato eventualmente di mantenere occulta la lista di assegnazione; l'analisi dei dati secondo il principio "intention to treat" è stata eseguita in 2 studi su 11. Le perdite al follow-up sono state $\geq 20\%$ in 4/11 studi. La numerosità campionaria a priori è stata calcolata solo in 2 studi su 11, il doppio cieco eseguito in 5 studi su 11.

Tabella 2 - Qualità metodologica degli studi pediatrici che hanno valutato metodi fisici di profilassi ambientale contro gli acari

	Descrizione del metodo di randomizzazione	Descrizione della modalità di occultamento della lista	Doppio cieco	Follow-up > 80%	Intention to treat eseguita	Calcolo a priori della numerosità campionaria e del potere dello studio
Zwemer (13)	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Mitchell (14)	NO	NO	NO	SI	SI	NO
Burr A (15)	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Burr B (16)	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Gillies (17)	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Warner (18)	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Chen (19)	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Frederick (20)	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Thiam (21)	NO	NO	NO	SI	SI	NO
Sheikh (22)	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Halken (23)	SI*	SI	SI**	NO	NO	SI

* il differente score dei sintomi di asma nel periodo di run-in suggerisce una randomizzazione forse non corretta

** descritto come tale, ma i coprimaterassi e copricuscini non erano uguali

I risultati ottenuti sono stati sintetizzati nella *tabella 3*; i 2 soli studi di buona qualità metodologica hanno dato risultati tra loro contrastanti per quanto riguarda gli eventi primari: Halken et al. (23), hanno dimostrato come fosse possibile ottenere, nel gruppo che eseguiva la profilassi ambientale, un incremento significativo del numero di bambini in grado di ridurre del 50% la dose giornaliera di steroidi inalatori (nessuna differenza però per PEFr, FEV1, score dei sintomi di asma), mentre Sheikh et al. (22) non hanno trovato differenze per quanto riguarda lo score dei sintomi di asma e le variazioni del Picco di Flusso espiratorio. Nessuno altro studio ha trovato benefici né per gli eventi primari né per quelli secondari: PEFr, score dei sintomi, dose di allergene degli acari necessaria per ottenere un test di broncoprovocazione positiva, utilizzo dei farmaci broncodilatatori e principali misure di funzionalità respiratoria (PEFR, FEV1, PC₂₀) se non Thiam et al., (21) che hanno riportato variazioni del FEV1 così ampie da visita a visita, da rendere il loro risultato poco attendibile.

Tabella 3 - Efficacia dei metodi fisici di profilassi ambientale rispetto ai controlli nei pazienti asmatici sensibili agli acari della polvere di casa. Gli esiti riportati non sono stati valutati in tutti gli studi; pertanto nella prima colonna viene riportata, per ogni esito e tra parentesi, la voce bibliografica degli studi che lo hanno valutato e nella seconda il numero di pazienti totali esaminati. Quando possibile abbiamo eseguito una meta-analisi dei risultati di due o più studi.

Evento	n.pazienti	IRB (IC 95%)	NNT (IC)
N. pazienti migliorati			
A gruppi paralleli (15)	53	11% (da -30 a 74)	NS
Cross-over (16)	42	500% (da -21 a 4463)	NS
Pazienti con riduzione di almeno 50% della dose di steroidi inalatori (23)	50	207% (da 31 a 583)	3 (da 2 a 5)
		Differenza Media Standardizzata (IC 95%)	Valore p
Score dei sintomi di asma			
A gruppi paralleli (19,21,22)	102	-0.20 (da -0.62 a 0.22)*	NS
Cross-over (13,18)	52	-0.55 (da -1.12 a 0.03)**	NS
Uso dei farmaci broncodilatatori			
A gruppi paralleli (23)	47	-0.28 (da -0.85 a 0.30)	NS
Cross-over (18)	28	-0.06 (da -0.80 a 0.68)	NS
FEV1 (21)	24	1.19 (da 0.19 a 2.18)	< 0.05
PEFR mattino			
A gruppi paralleli (22)	43	0.08 (da -0.52 a 0.68)	NS
Cross-over (18)	28	2.1 (da -0.73 a 0.75)	NS
PEFR sera			
Cross-over (14,18)	48	0.08 (da -0.49 a 0.64)***	NS
PC₂₀ (23)	47	-0.07 (da -0.65 a 0.50)	NS

Legenda: IRB=Incremento Relativo del Beneficio, NNT= Number Needed to Treat, IC 95%=Intervalli di Confidenza al 95%

test per eterogeneità statistica (presente quando $p < 0.1$):

* $\text{Chi}^2=16.68$, $df=2$, $p=0.0002$

** $\text{Chi}^2=5.95$, $df=1$, $p=0.01$

*** $\text{Chi}^2=0.00$, $df=1$, $p=0.96$

2) Sono stati scelti eventi primari che riflettevano effettivamente lo stato di salute del bambino asmatico ?

La maggior parte degli studi ha misurato come eventi primari le variazioni del Picco di Flusso che nei piani di self-management non sembra però essere né particolarmente vantaggioso nella gestione dell'asma, né direttamente correlato con la gravità dei sintomi (25,26), a causa della sua estrema variabilità ed il numero dei pazienti considerati migliorati, per formulare il cui giudizio (15,16), ci si è basati sull'opinione personale dei medici e/o dei genitori e non su criteri "obiettivi", mentre non sono stati quasi mai valutati quegli eventi più direttamente correlati con il reale stato di salute del paziente, come il numero di giorni liberi da asma, i ricoveri in ospedale, le visite non programmate per asma, i giorni di scuola persi e la Qualità della Vita, che avrebbero reso più robuste le conclusioni.

3) Gli interventi sono riusciti a diminuire la concentrazione di Acari nell'ambiente?

La presenza di acari nell'ambiente è stata misurata in 8 studi su 11, ma ottenuta solo in 4 di questi.

4) Le misure adottate rappresentavano metodi considerati efficaci per ridurre la concentrazione di acari ?

La maggior parte degli studi non ha applicato quelle misure considerate essenziali dalla letteratura per ottenere e mantenere una riduzione della concentrazione di acari (12,27) (tabella 4): la durata dell'intervento è stata spesso molto breve, solo in 5/11 studi ≥ 3 mesi, il lavaggio periodico dei coprimaterassi e dei copricuscini, delle lenzuola e delle coperte è stato eseguito in un unico studio (15), così come la verifica della compliance (23).

Tabella 4 - Applicazione di alcune norme importanti per ottenere e mantenere una riduzione nella concentrazione di acari

	Durata dello studio ≥ 3 mesi	Lavaggio periodico coprimaterasso copricuscino e biancheria da letto	Verifica della compliance all'intervento	Eseguita misurazione concentrazione acari post intervento	Ottenuta riduzione concentrazione acari post intervento
Zwemer (13)	NO	Non previsto l'uso del coprimaterasso antiacaro	NO	NO	-
Mitchell (14)	NO	Non previsto l'uso del coprimaterasso antiacaro	NO	NO	-
Burr A (15)	NO	SI	NO	SI	Degli antigeni ma non del numero
Burr B (16)	NO	?	NO	SI	NO
Gillies (17)	NO	NO	NO	SI	NO
Warner (18)	NO	Non previsto l'uso del coprimaterasso antiacaro	NO	SI	SI
Chen (19)	SI	NO	NO	SI	SI
Frederick (20)	SI	NO	NO	SI	SI
Thiam (21)	SI	NO	NO	SI	NO
Sheikh (22)	SI	NO	NO	NO	-
Halken (23)	SI	NO	SI*	SI	SI

* riferita buona, ma la maggior parte dei genitori, non lavarono le coperte dei piumini

5) esistono nuovi studi pubblicati che diano maggior sostegno o smentiscano almeno in parte le conclusioni negative della Cochrane ?

Il recente studio di Morgan et al. (24) contribuisce a fare maggior chiarezza sul possibile ruolo che può svolgere la profilassi ambientale nell'asma bronchiale allergico, perchè presenta una numerosità campionaria e una metodologia ottime: 937 bambini di età 5-11 anni, residenti in aree urbane povere degli USA, con almeno un ricovero o 2 visite non programmate a causa dell'asma nei 6 mesi precedenti ed almeno uno Skin Prick Test positivi su 11 allergeni indoor testati (il 62% dei bambini aveva un test cutaneo positivo per Der p 1, il 68% per blatte), hanno ricevuto un intervento disciplinare multiplo (educazionale e ambientale) specifico per sensibilizzazione e profilo di rischio ambientale individuale che consisteva nell'uso di coprimaterassi e copricuscini anti acaro, aspirapolveri con filtri HEPA e spazzole elettriche, purificatori d'aria HEPA, consiglio di non fumare in famiglia, prodotti chimici contro le blatte in (a quelli con Skin Prick Test positivo verso questi antigeni) X 12 mesi + altri 12 mesi di osservazione. Inoltre ai genitori veniva offerto un "pacchetto" educazionale basato sulla teoria dell'apprendimento cognitivo sociale (28,29), che attraverso moduli di apprendimento, stimolava il raggiungimento di modifiche comportamentali e rendeva le famiglie consapevoli dell'importanza delle misure di profilassi attuate. Per il gruppo di controllo venivano previste solo visite di controllo. Il gruppo di valutatori non era "mascherato" perchè non erano stati previsti apparecchi "placebo". Il follow-up è risultato del 93% a 1 anno e dell'88% a 2 anni; è stata applicata l'analisi dei dati "intention to treat". I livelli di allergeni di acaro, gatto e blatte diminuirono in entrambi i gruppi durante l'intervento, ma per acaro e gatto la riduzione risultò anche statisticamente significativa nel gruppo attivo rispetto a quello di controllo. Nel primo si ebbe un numero massimo di giorni con sintomi di asma in 2 settimane statisticamente minore che nel gruppo placebo (3.4 vs 4.2 dopo 1 anno, 2.6 vs. 3.2 dopo 2 anni), in pratica 34 giorni in meno con sintomi di asma in 24 mesi; questo effetto diventò significativo dopo 2 mesi e rimase tale durante tutti i 2 anni dello studio. L'aumento dei giorni liberi venne riscontrato soprattutto in quei bambini con una maggior riduzione nei livelli allergenici (> 50%) di acari e di blatte nell'ambiente.

Commento

Una precedente RS di Gøtzsche et al. (30), che giungeva a conclusioni negative sui benefici della profilassi ambientale nell'asma bronchiale allergico, era già stata oggetto di critiche apparse, sotto forma di lettere, sullo stesso BMJ. Ne riassumiamo i punti principali: 1) l'efficacia delle misure profilattiche potrebbe dipendere anche dallo stadio della malattia, così da risultare minore nei pazienti in cui l'asma è iniziata da tempo (31); 2) non avrebbero dovuto essere inclusi nella RS gli studi che non erano riusciti ad ottenere una diminuzione della concentrazione di acari, perché era evidente in questi casi che il miglioramento clinico non sarebbe stato raggiunto (32); 3) quasi tutti i trials avrebbero avuto un "potere" statistico così scarso, visto il basso numero di pazienti arruolati, da rendere i risultati combinati poco credibili (33).

A queste osservazioni, che condividiamo, aggiungiamo le nostre considerazioni:

a) gli autori della RS (8) non hanno valutato esplicitamente, la qualità degli interventi di profilassi eseguiti negli studi, come sarebbe opportuno fare nei casi in cui è ragionevole ritenere che la modalità di somministrazione possa influenzarne gli esiti (34): quando abbiamo identificato i trial che avevano adottato le misure ambientali più "efficaci", il giudizio sulla loro utilità risulta sensibilmente modificato: inoltre l'eterogeneità clinica e metodologica può essere stata responsabile anche dell'eterogeneità statistica che abbiamo riscontrato (tabella 3) rendendo le conclusioni definitive incerte o condizionali; b) è vero, che la scarsa qualità metodologica avrebbe teso a favorire gli effetti favorevoli dell'intervento: quando l'assegnazione del trattamento non viene "occultata", i risultati possono venire infatti sovrastimati (anche del 41%, e del 17% se non viene eseguito il "doppio cieco") (9), ma

l'esiguo numero di pazienti arruolati (ben 7 studi su 11 comprendevano ≤ 31 bambini), può aver indotto ad incorrere in un errore di tipo II o beta (35), (aver affermato che non esiste una differenza fra i gruppi di trattamento quando in realtà essa esiste), ipotesi avvalorata dalla notevole ampiezza degli Intervalli di Confidenza dei risultati trovati e dal mancato calcolo a priori da parte degli investigatori del numero di pazienti necessari da arruolare (presente solo in 2 studi su 11);

c) la credibilità dei risultati degli studi dove le perdite al follow-up sono state $\geq 20\%$ (4/11) e di quelli in cui l'analisi dei dati non è stata condotta secondo il principio della "intention to treat" (9/11) risulta fortemente indebolita;

d) è stato ignorato dagli Autori della revisione Cochrane (8) l'esito primario ottenuto da Halcken et al. (23), che pur avevano dimostrato come fosse possibile ottenere una riduzione significativa della dose giornaliera di cortisonici inalatori ed un'effettiva riduzione della concentrazione di acari dall'ambiente;

e) le caratteristiche dei pazienti inclusi vengono spesso omesse dagli autori degli studi e quasi mai riportate le sensibilizzazioni eventuali dei pazienti verso altri allergeni respiratori, che avrebbero potuto "diluire" l'effetto del trattamento;

f) quando è stato organizzato uno studio come quello di Morgan et al. (24), con metodologia "robusta", durata adeguata, ampio numero di partecipanti, inserimento di programmi educazionali e verifica della compliance, si sono raggiunti dei chiari benefici clinici, anche se meno importanti di quelli che è possibile ottenere con una terapia steroidea inalatoria prolungata (36).

Conclusioni

Gli Studi Randomizzati Controllati (SRC) di miglior qualità metodologica sull'efficacia clinica dei metodi fisici di profilassi ambientale nei bambini affetti da asma bronchiale allergico agli acari hanno dato risultati contrastanti, legati almeno in parte alle difficoltà di ottenere e mantenere un'effettiva diminuzione della concentrazione di acari dall'ambiente; esistono però buone evidenze che quando si applichino interventi multidisciplinari ambientali ed educazionali adeguati, si possano ottenere anche dei benefici clinici. Alla luce di queste considerazioni, riteniamo che, almeno in età pediatrica, non si debba smettere di consigliare le norme di prevenzione ambientale.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno

Bibliografia

- 1) British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax* 1997;52:S2-S8.
- 2) NHLB/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2002 NIH publication n° 02-3659.
- 3) Host A, Halcken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000;55:600-8.
- 4) Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Sundell J, Schwartz B. House dust mite sensitization in children and residential characteristics in a temperate region. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:89-95.
- 5) Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management program. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:48-54.
- 6) Tunnicliffe W, Fletcher T, Hammond K, Roberts K, Custovic A, Simpson A. Sensitivity and exposure to indoor allergens in subjects with different asthma severity. *Eur Respir J* 1999;13:654-659.

- 7) Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:1442-6.
- 8) Gøtzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001187.
- 9) Jadad A. From individual trials to groups of trials: reviews, meta-analysis and guidelines. In *Randomised Controlled Trials* BMJ Books 1998.
- 10) Strachan DP. House dust mite allergen avoidance in asthma. Benefits unproved but not yet excluded. *BMJ* 1998;317:1096-1097.
- 11) Moher D, Schulz KF, Altman G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357;1191-4.
- 12) Capristo C, Romei I, Boner AL. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma: avoidance of indoor allergens. *Allergy* 2004;59 (suppl 78;53-60.
- 13) Zwemer RJ, Karibo J. Use of laminar control device as adjunct to standard environmental control measures in symptomatic asthmatic children. *Annals of Allergy* 1973;31:284-290.
- 14) Mitchell EA, Elliott RB. Controlled trial of an electrostatic precipitator in childhood asthma. *Lancet* 1980;2:559-61.
- 15) Burr ML, Dean BV, Merrett TG, Neale E, St Leger AS, Verrier-Jones ER. Effects of anti-mite measures on children with mite sensitive asthma: a controlled trial. *Thorax* 1980;35:506-12.
- 16) Burr ML, Neale E, Dean BV, Verrier-Jones ER. Effect of a change to mite-free bedding on children with mite-sensitive asthma: a controlled trial. *Thorax* 1980;35:513-14.
- 17) Gillies DRN, Littlewood JM, Sarsfield JK. Controlled trial of house dust mite-avoidance in children with mild to moderate asthma. *Clinical Allergy and Immunology* 1987;17:105-111.
- 18) Warner JA, Marchant JL, Warner Jo. Double blind trial of ionisers in children with asthma sensitive to the house dust mite. *Thorax* 1993;48:330-333.
- 19) Chen C-C, Hsieh K-H. Effects of Microstop-treated anti-mite bedding on children with mite-sensitive asthma. *Acta Paediatrica Sinica* 1996;37:420-7.
- 20) Frederick JM, Warner JO, Jessop WJ, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Effect of a bed covering system in children with asthma and house dust mite hypersensitivity. *European Respiratory Journal* 1997;10(2):361-6.
- 21) Thiam DG, Tim CF, Hoon LS, Lei Z, Bee-Wah L. An evaluation of mattress encasings and high efficiency particulate filters on asthma control in the tropics. *Asian Pacific Journal of Allergy and immunology* 1999;17:169-174.
- 22) Scheikh A, Hirwitz B, Sibbald B, Barnes G, Howe M, Durham S. House dust mite barrier bedding for childhood asthma: randomised placebo controlled trial in primary care. *BMC Family Practice* 2002;3 (1):12.
- 23) Halken S, Host A, Nilassen U, Hansen L, Nielsen F, Pedersen S. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:169-76.
- 24) Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
- 25) Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD004107.
- 26) Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:606-12.
- 27) McDonald LG, Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:599-608.
- 28) Bandura A. *Social foundations of thought and action: a social cognitive theory.* Englewood Cliffs, N.J: Prentice-Hall, 1986.
- 29) Idem. *Social learning theory.* Englewood Cliffs, N.J:Prentice-Hall, 1986.

- 30) Gøtzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1105-1110.
- 31) Cloosterman SGM, van Schayck OCP. Effectiveness of measures depends on stage of asthma. *BMJ* 1999;318:870. (letter)
- 32) Platts-Mills TAE, Chapman MD, Wheatley LM. Conclusions of meta-analysis are wrong. *BMJ* 1999;318:870. (letter)
- 33) Muncer SJ. Power dressing is important in meta-analysis. *BMJ* 1999;318:870. (letter).
- 34) Herbert RD, Bø K. Analysis of quality of interventions in systematic reviews. *BMJ* 2005; 331:507-509.
- 35) Swinscow TDV, Campbell MJ. *Statistics at square one*. BMJ Books ed 2002.
- 36) The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.