

Nei bambini asmatici allergici agli acari la profilassi ambientale porta a benefici clinici?

Note a margine di una lunga controversia

D. Radzik, G. Pingitore*

U.O. di Pediatria, Ospedale di Castelfranco Veneto (TV) – E-mail: dradzik@tiscalinet.it

* U.O. di Pediatria, Ospedale "G.B Grassi", Roma – E-mail: gpingitore@tin.it

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 sensibilizzazione³⁻⁵ e tra concentrazione allergenica di acari e gravità dei sintomi di asma⁶. 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 assente⁷. Ma esistono evidenze della letteratura attualmente 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 sistematica (RS) pubblicata nell'ambito della *Cochrane Library*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'intervento⁹. Non possiamo però trasferire questi risultati direttamente alla popolazione infantile, perché in questa RS manca un'analisi limitata ai soli studi pediatrici ed è stata sollevato anche il dubbio che il mancato miglioramento clinico dimostrato dalla maggior parte degli studi clinici possa dipendere dal non essere riusciti ad ottenere un'effettiva riduzione della concentrazione ambientale di acari¹⁰. 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 RS di Gøtzsche et al.^{8?}

Metodi

Selezione degli studi e valutazione

Sono stati presi in considerazione gli studi clinici randomizzati (SCR), inseriti nella RS di Gøtzsche et al.⁸ o pubblicati successivamente, che avessero verificato il beneficio di diversi metodi di profilassi ambientale esclusivamente fisica (ventilazione, congelamento, riscaldamento, lavaggio, metodi barriera, filtri d'aria e ionizzatori, ecc.) sui sintomi clinici e sulla funzionalità respiratoria dei 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). Utilizzando i termini *mite AND asthma* abbiamo effettuato la ricerca nel Registro Centrale Cochrane delle Revisioni Sistematiche, nel Registro Centrale Cochrane degli Studi Controllati, in Medline, Embase e tra 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 se siano state applicate le raccomandazioni delle linee guida CONSORT¹¹ per la pubblicazione di uno SCR di buona qualità, raccomandazioni che di seguito vengono brevemente sintetizzate: 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) ed il "mascheramento" o cecità (la pratica attraverso la quale si previene ai medici, pazienti e a coloro che raccolgono e analizzano i dati, di conoscere chi appartenga al gruppo sperimentale e chi a quello di controllo), devono essere applicati e descritti correttamente, il follow-up completo deve riguardare almeno l'80% dei pazienti randomizzati, i dati devono essere 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 deve essere 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 copricuscini, lavaggio periodico di tutto il materiale letterecio, periodo di osservazione sufficientemente lungo e verifica della adesione all'intervento) considerate necessarie per ridurre la concentrazione di acari della polvere¹², se sia stata eseguita anche una loro rilevazione quantitativa nell'ambiente domestico prima e al termine dello studio e se si sia ottenuta una loro diminuzione.

Eventi considerati ed analisi statistica

Abbiamo preso in considerazione lo stato di benessere soggettivo (numero dei pazienti che sono migliorati), lo score dei sintomi asmatici, il consumo dei

farmaci, i giorni di scuola o di lavoro persi, il numero di visite non programmate presso il medico curante o l'ospedale, i ricoveri, e i parametri di funzionalità respiratoria (FEV₁, PEFR, PC₂₀).

Le misure di associazione relative (l'incremento relativo del beneficio, con gli intervalli di confidenza) ed assolute (il *number needed to treat*) sono state calcolate 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 di Gøtzsche et al.⁸, ottenuta dividendo la differenza dell'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.

Risultati

Abbiamo identificato 11 SCR in età pediatrica che soddisfacevano i nostri criteri di inclusione¹³⁻²³, tutti inseriti anche nella RS di Gøtzsche et al.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}. Abbiamo poi valutato a parte due studi pubblicati successivamente^{24 25}, in quanto prevedevano interventi disciplinari multipli e non tutti i pazienti risultavano sensibilizzati agli acari della polvere.

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

Le principali caratteristiche degli studi inclusi nella RS di Gøtzsche et al.⁸ sono state riassunte nelle Tabella I. Nel complesso la loro validità interna appare piuttosto modesta (Tab. II): 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 ≥ 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.

I risultati ottenuti sono stati sintetizzati nella Tabella

Tab. I. Principali caratteristiche degli studi inclusi nella RS di Gøtzsche et al. ⁸.

Studio	Partecipanti	Tipo di studio	Eventi	Commenti
Zwemer 1973 ¹³ Stati Uniti	18 bambini di età 6-16 anni con SPT + per acari e per altri allergeni non precisati; sistema di flusso laminare dell'aria (<i>Pure-zone System</i>) vs. filtri fittizi per 4 sett. per ciascun periodo	SCR <i>cross over</i>	Primario: sintomi di asma	Analizzati 12/18 bambini
Mitchell 1980 ¹⁴ Nuova Zelanda	10 bambini di età 7-14 anni, con asma moderato o grave con SPT + per acari. Intervento: precipitatore elettrostatico + misure standard anti acaro. Controllo: misure standard anti acaro per 2 periodi consecutivi di 4 settimane ciascuno	SCR <i>cross-over</i>	Primario: PEFR Secondario: valutazione miglioramento da parte dei genitori	Numerosità campionaria esigua. Non sono state ricercate sensibilizzazioni allergiche oltre a quelle per gli acari
Burr 1980 ¹⁵ Gran Bretagna	55 bambini di età 5-14 anni, con SPT + per acari; schema di profilassi ambientale costituito da: uso aspirapolveri, lavaggio settimanale lenzuola, arieggiamento ambiente, rimozione giocattoli vs. rimozione solo polvere nelle stanze per 8 sett.	SCR in parallelo	Primario: numero di pazienti migliorati Secondario: PEFR mattina e sera	Manca una tabella con le caratteristiche dei pazienti. Alcuni bambini avevano SPT + per graminacee. Non viene specificato su cosa si basasse il giudizio di miglioramento clinico da parte dei medici e delle madri
Burr 1980 ¹⁶ Gran Bretagna	21 bambini del precedente studio che continuavano a presentare frequenti sintomi. Intervento: coprimaterassi e copricuscini di plastica, biancheria da letto nuova, aspirazione frequente della polvere dai tappeti. Controllo: come in Burr A per 1 mese per ciascun periodo	SCR <i>cross-over</i>	Primario: giudizio delle madri di miglioramento clinico nei figli Secondario: PEFR mattina e sera	Non viene specificato su cosa si basasse il giudizio di miglioramento da parte delle madri
Gillies 1987 ¹⁷ Stati Uniti	26 bambini di età 6-16 anni; coprimaterassi e copricuscini anti acari, animali e giocattoli esclusi dalla camera da letto, coperte e materassi sintetici, uso aspirapolveri, pulizia della polvere vs. nessun intervento per 6 sett. Metodo fisico	SCR in parallelo	Primario: sintomi di asma. Secondario: consumo dei farmaci, PEFR mattina e sera, PC20, IgE seriche	Dati non utilizzabili per l'analisi statistica
Warner 1993 ¹⁸ Gran Bretagna	20 bambini di età 3-11 anni, con SPT + per acari. Intervento: Ionizzatore (<i>Clean Air</i>). Controllo: placebo per 6 sett. per ciascun periodo	SCR <i>cross over</i>	Primari: score dei sintomi di asma e PEFR mattina e sera Secondario: uso dei farmaci	PEFR valutato in 14/20 bambini. Non sono state ricercate sensibilizzazioni allergiche oltre a quelle per gli acari
Chen 1996 ¹⁹ Taiwan	56 bambini di età 5-14 anni; materasso, cuscino e trapunte rivestite con Microstop (nylon ricoperto da poliuretano impermeabile) vs. coprimaterasso convenzionale nuovo per 12 mesi	SCR in parallelo	Primari: sintomi di asma, PEFR mattina e sera	Analizzati 35/56 bambini

segue

continua

Studio	Partecipanti	Tipo di studio	Eventi	Commenti
Frederick 1997 ²⁰ Gran Bretagna	31 bambini di età 5-15 anni con SPT o RAST + per acari. Intervento: coprimaterassi anti acari puliti a fondo settimanalmente. Controllo: coprimaterassi di cotone per 3 mesi per ciascun periodo	SCR <i>cross-over</i>	Primario: sintomi asma Secondari: utilizzo dei broncodilatatori, FEV ₁ , PEFR mattino e sera, PC20	16 bambini erano SPT + per graminacee, 19 per gatto. 25% dei pazienti erano esposti continuamente ad un animale al quale erano sensibilizzati. Dati non utili per essere valutati (espressi come mediane e range)
Thiam 1999 ²¹ Singapore	24 bambini di età 6-14 anni con SPT o IgE spec.+ per acari; test 1: coprimaterassi anticaro e lenzuola Vellux se le proprie non venivano regolarmente lavate, test 2: Filtri HEPA vs. nessun trattamento per 4 mesi	SCR in parallelo	Primari: FEV ₁ , PEFR mattino e sera, sintomi di asma Secondari: test di broncodilatazione	Possibile conflitto di interessi (sponsorizzazione da parte di una ditta). Nessun particolare sui dati del PEFR (riferito che non migliorarono significativamente)
Sheikh 2002 ²² Gran Bretagna	47 bambini di età 5-14 anni a cui era stato prescritto almeno un trattamento per l'asma nei 6 mesi precedenti, con SPT + per acari; coprimaterassi impermeabili agli acari vs. coprimaterassi placebo indistinguibili per 6 mesi	SCR in parallelo	Primario: PEFR Secondari: score dei sintomi di asma, risvegli notturni, visite al PS e dal medico curante non programmate, ricoveri, cicli di steroidi	Non sono state testate mediante SPT sensibilizzazioni verso altri pneumoallergeni. Ottenuta una riduzione, ma non significativa del dosaggio giornaliero di steroidi inalatori. Picco di Flusso misurato durante la visita mensile dall'infermiera e non al mattino, come al solito. I bambini avevano di partenza uno score dei sintomi basso (asma molto lieve, già di per sé ben controllato), il 21% assumeva steroidi inalatori
Halken 2003 ²³ Danimarca	60 bambini di età 5-15 anni con test di provocazione bronchiale positivo, SPT + per acari e concentrazione di D er p 1 > 2000 ng/g nella polvere del materasso; esclusi coloro che avevano altre allergie clinicamente rilevanti; materasso e cuscino ricoperti da poliuretano semi-impermeabile vs. coprimaterasso placebo per 12 mesi	SCR in parallelo	Primari: consumo di farmaci (dose steroidi inalatori), e modifiche nella concentrazione di acari Secondari: FEV ₁ , PEFR, sintomi di asma, PC20	Manca una tabella con le caratteristiche dei partecipanti. Intervalli di Confidenza ampi per l'esito primario. Non possibile la valutazione dei dati dello score dei sintomi per mancanza delle Deviazioni Standard (nessuna differenza dichiarata fra i 2 gruppi)

SCR = Studio clinico randomizzato; Sett. = Settimane; PEFR = Picco di flusso espiratorio; FEV₁ = Volume espiratorio forzato in 1 secondo; PC₂₀ = Concentrazione di provocazione in grado di causare una caduta del FEV₁ del 20%; SPT = *Skin prick test*.

Tab. II. Qualità metodologica degli studi pediatrici, inclusi nella RS della Cochrane⁸, 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 fortunata; ** = Descritto come tale, ma vi è qualche dubbio che fosse una cecità efficace, infatti i coprimaterassi e copricuscini non erano uguali.

III; 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 PEFR. 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 broncospasmo positiva, utilizzo dei farmaci broncodilatatori e principali misure di funzionalità respiratoria (PEFR, FEV₁, PC₂₀) se non quello di Thiam et al.²¹, che hanno però riportato variazioni del FEV₁ così ampie da visita a visita, da rendere il loro risultato poco attendibile.

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 par-

ticolarmente vantaggioso nella gestione dell'asma, né direttamente correlato con la gravità dei sintomi^{26 27}, 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.

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 la riduzione della loro concentrazione è stata ottenuta solo in 4 di questi.

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 28} (Tab. IV): la durata dell'intervento è stata spesso molto breve (solo in 5/11 studi ≥ 3 mesi),

Tab. III. Efficacia dei metodi fisici di profilassi ambientale rispetto ai controlli nei pazienti asmatici sensibili agli acari della polvere di casa.

Nota: 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
PC ₂₀ ²³	47	-0,07 (da -0,65 a 0,50)	NS

IRB = Incremento relativo del beneficio; NNT = Number needed to treat; IC 95% = Intervalli di confidenza al 95%. Test per eterogeneità statistica (presente quando $p < 0,1$): * $\text{Chi}^2 = 16,68$, $\text{df} = 2$, $p = 0,0002$; ** $\text{Chi}^2 = 5,95$, $\text{df} = 1$, $p = 0,01$; *** $\text{Chi}^2 = 0,00$, $\text{df} = 1$, $p = 0,96$.

il lavaggio periodico dei coprimaterassi e dei copricuscini, delle lenzuola e delle coperte è stato eseguito in un unico studio¹⁵, così come la verifica della adesione al trattamento assegnato²³.

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

Sì, ma non sono assimilabili ai precedenti essenzialmente perché si tratta di studi su interventi multidisciplinari di controllo ambientale e non mirati esclusivamente al problema determinato dalla allergia agli acari.

Due recenti trial randomizzati^{24 25} hanno dimostrato come sia possibile ottenere dei benefici clinici rilevabili quando si interviene contemporaneamente su diversi aspetti; ambedue hanno il pregio di presenta-

re una numerosità campionaria ed una metodologia buone (salvo che per l'aspetto, non indifferente, dell'assenza di cecità di investigatori e pazienti al trattamento assegnato): nello studio di Morgan et al.²⁴ 937 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* positivo 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 colo-

Tab. IV. Applicazione di alcune norme importanti per ottenere e mantenere una riduzione nella concentrazione di acari.

	Durata dello studio \geq 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.

ro con *skin prick test* positivo verso questi antigeni) per 12 mesi + altri 12 mesi di osservazione. Inoltre ai genitori veniva offerto un "pacchetto" educazionale basato sulla teoria dell'apprendimento cognitivo sociale^{29 30}, 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" (cioè cieco) perché 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 an-

ni), 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 in cui si era ottenuto una maggior riduzione dei livelli allergenici (> 50%) di acari e di blatte nell'ambiente.

Nello studio di Krieger et al.²⁵, eseguito nella Contea King di Washington (USA), 274 bambini asmatici di 4-12 anni di età, appartenenti a famiglie a basso reddito, sono stati randomizzati, in aperto, a ricevere per 1 anno un intervento intensivo (gruppo di intervento, 138 bambini), costituito da un supporto sociale, che forniva attraverso 4-8 visite annuali, mezzi per ridurre l'esposizione allergenica (coprimaterassi e copricuscini, aspirapolveri a bassa emissione, kit per la pulizia a fondo delle stanze, esche per blatte e trappole per topi) e consigli educazionali o un intervento singolo (gruppo di controllo, 136 bambini), limitato alla valutazione dell'ambiente domestico e a suggerimenti generici. L'interven-

to multidisciplinare, rispetto al controllo, nell'analisi "per protocollo", ha determinato una significativa riduzione dell'utilizzo dei servizi sanitari urgenti legati all'asma (visite in Pronto Soccorso e non programmate presso il curante, ricoveri in ospedale) (NNT = 13), (che non raggiunge però la significatività statistica se i dati vengono analizzati secondo la tecnica *intention to treat*), un miglioramento nella Qualità di Vita dei familiari, relativa ai sintomi di asma del loro figlio (NNT = 5), una diminuzione dei giorni con attività limitata ($p = 0,029$) e della concentrazione di acari nel pavimento della casa, un risparmio economico netto delle spese per visite e ricoveri urgenti di 189-721 dollari per bambino. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece trovata fra i due gruppi per quanto riguarda i giorni di utilizzo dei beta due agonisti, i giorni di scuola e di lavoro persi. Qualche riserva sui risultati di questo studio deriva dal fatto che le perdite al follow-up superano seppur di poco la soglia del 20% (22%) e che per la maggior parte degli eventi, vengono analizzati i dati solo di coloro che hanno completato lo studio.

Commento

Una prima RS di Gøtzsche et al.³¹, precedente a quella poi inclusa nella *Cochrane Library* e da noi più dettagliatamente esaminata⁸ e 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. 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 tempo³²; 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 raggiunto³³; 3) quasi tutti i trial avrebbero avuto un "potere" statistico così scarso, visto il basso numero di pazienti arruolati, da rendere i risultati combinati poco credibili³⁴.

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

- a) gli autori della RS⁸ 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 esiti³⁵: quando abbiamo identificato gli SCR 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 (Tab. III) rendendo le conclusioni definitive incerte o condizionali;
- b) è vero che la scarsa qualità metodologica avrebbe teso a favorire gli effetti positivi dell'intervento: quando l'assegnazione del trattamento non viene "occultata" (insomma se non viene eseguito il "doppio cieco") i risultati possono venire infatti sovrastimati anche del 17-41%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 beta³⁶, (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 dell'*intention to treat* (9/11) risulta fortemente indebolita;
- d) è stato ignorato dagli Autori della RS⁸ 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; molti pazienti con asma sono allergici a più di un aeroallergene e le raccomandazioni di profilassi ambientale dovrebbero essere dirette verso tutte le sostanze a cui esso è sensibile ed estese anche agli irritanti generici come il tabacco³⁷;
- f) quando sono stati organizzati studi come quello di Morgan et al.²⁴ e Krieger et al., 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 prolungata³⁸.

Conclusioni

Gli SCR 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 nell'ambiente; esistono però evidenze che quando si applichino interventi multidisciplinari ambientali ed educazionali adeguati, si possano ottenere anche dei benefici clinici.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.



Caltanissetta - Fontana Tripisciano, Stefano Miceli Sopo

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*. NIH publication n. 02-3659, 2002.
- 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 factor for positive allergy skin tests 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 subject with different asthma severity*. Eur Respir J 1999;13:654-9.
- 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 AR. *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;317:1096-7.
- 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, Romel 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*. Ann Allergy 1973;31:284-90.
- 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;35:513-4.
- 17 Gillies DRN, Littlewood JM, Sarsfield JK. *Controlled trial of house dust mite-avoidance in children with mild to moderate asthma*. Clin Allergy 1987;17:105-11.
- 18 Warner JA, Marchant JL, Warner Jo. *Double blind trial of ionisers in children with asthma sensitive to the house dust mite*. Thorax 1993;48:330-3.
- 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*. Eur Resp J 1997;10:361-6.
- 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 Pac J Allergy Immunol 1999;17:169-74.
- 22 Sheikh A, Hurwitz B, Sibbald B, Barnes G, Howe M, Durham S. *House dust mite barrier bedding for childhood asthma: randomised placebo controlled trial in primary care [ISRCTN63308372]*. BMC Fam Pract 2002;3:12.
- 23 Halcken S, Host A, Nilassen U, Hansen L, Nielsen F, Pederesen 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 Krieger JW, Takaro TK, Song L, Weaver M. *The Seattle-King County Healthy Homes Project: a randomized, controlled trial of a community health worker intervention to decrease exposure to indoor asthma triggers*. Am J Public Health 2005;95:652-9.
- 26 Powell H, Gibson PG. *Options for self-management education for adults with asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD004107.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Bandura A. *Social foundations of thought and action: a social cognitive theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall 1986.
- 30 Bandura A. *Social learning theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall 1986.
- 31 Gøtzsche PC, Hammarquist C, Burr M. *House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis*. BMJ 1998;317:1105-10.
- 32 Cloosterman SGM, van Schayck OCP. *Effectiveness of measures depends on stage of asthma*. BMJ 1999;318:870.
- 33 Platts-Mills TAE, Chapman MD, Wheatley LM. *Conclusions of meta-analysis are wrong*. BMJ 1999;318:870.
- 34 Muncer SJ. *Power dressing is important in meta-analysis*. BMJ 1999;318:870.
- 35 Herbert RD, Bø K. *Analysis of quality of interventions in systematic reviews*. BMJ 2005;331:507-9.
- 36 Swinscow TDV, Campbell MJ. *Statistics at square one*. BMJ Books ed. 2002.
- 37 O'Connor GT. *Allergen avoidance in asthma: what do we do now?* J Allergy Clin Immunol 2005;116:26-30.
- 38 The Childhood Asthma Management Program Reserach Group. *Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. N Engl J Med 2000;343:1054-63.