

Esposizione a PM10 e riacutizzazioni dell'asma in età pediatrica: una metanalisi degli studi di panel e di serie temporale

PM10 exposure and asthma exacerbations in pediatric age: a meta-analysis of panel and time-series studies

Elisa Romeo,^{1,2} Manuela De Sario,¹ Francesco Forastiere,¹ Patrizia Compagnucci,¹ Massimo Stafoggia,¹ Antonio Bergamaschi,² Carlo A. Perucci¹

¹Dipartimento di epidemiologia, ASL RM E, Roma

²Istituto di medicina del lavoro, Università di Tor Vergata, Roma

Corrispondenza: Francesco Forastiere, Dipartimento di epidemiologia ASL RM E, Via Santa Costanza 53, 00198 Roma; e-mail: forastiere@asplazio.it

Cosa si sapeva già

- Numerosi studi hanno suggerito che una esposizione a particelle sospese (*particulate matter*, PM, di diametro aerodinamico inferiore a 10 µm, PM10) è in grado di provocare un aggravamento della malattia asmatica nei bambini.
- Manca, tuttavia, una sintesi quantitativa dell'evidenza disponibile.

Cosa si aggiunge di nuovo

- La sintesi quantitativa dell'evidenza proveniente da studi di serie temporale e da studi di panel indica che l'esposizione a PM10 è associata in maniera significativa al ricovero in ospedale o al ricorso al pronto soccorso per asma in età pediatrica e, in bambini asmatici, all'incidenza di sibili, di tosse, all'utilizzo di farmaci per l'asma e a un decremento della funzionalità polmonare.
- Le stime complessive devono essere interpretate con cautela per la presenza di eterogeneità e di *publication bias*.

Riassunto

Obiettivi: effettuare una sintesi quantitativa degli effetti a breve termine del PM10 sulle riacutizzazioni della malattia in età pediatrica considerando gli studi di serie temporale e gli studi di panel.

Disegno: metanalisi di studi di panel e di serie temporale.

Metodi: sono stati selezionati tutti gli studi pubblicati tra il 1990 e il 2003 citati in PubMed. I risultati dei singoli studi sono stati combinati per fornire una stima complessiva dell'effetto dell'esposizione a PM10 sui ricoveri ospedalieri o sul ricorso al pronto soccorso per asma, sulla frequenza di sintomi asmatici (sibili e tosse), sul ricorso a farmaci antiasmatici (al di fuori della terapia di base) e sulla funzionalità polmonare (picco di flusso espiratorio, PEF, l/min), mediante modelli a effetti fissi e, in caso di eterogeneità ($p < 0.10$), a effetti casuali (OR_{EC} , β_{EC}). La presenza di *publication bias* è stata saggiata mediante un test specifico (test di Egger) e tale distorsione è stata corretta con il metodo *trim and fill*.

Risultati: 10 studi di serie temporale e 23 studi di panel rispondevano ai criteri della ricerca.

Una esposizione a PM10 è risultata associata a un incremento nelle ospedalizzazioni per asma ($OR_{EC} = 1,017$, IC 95%

1,008;1,025), negli episodi di sibili ($OR_{EC} = 1,063$, IC 95% 1,038;1,087) e di tosse ($OR_{EC} = 1,026$, IC 95% 1,013;1,039), nell'utilizzo di farmaci per l'asma ($OR_{EC} = 1,033$, IC 95% 1,008;1,059) e a una diminuzione della funzionalità polmonare ($\beta_{EC} = -0,269$, IC 95% -0,451;-0,087). Abbiamo osservato, tuttavia, eterogeneità nei risultati e la presenza di *publication bias*. La correzione per *publication bias* attenua le stime di rischio, ma l'impatto più importante sui risultati è dato da uno studio multicentrico europeo (PEACE) che risulta molto influente.

Conclusioni: una esposizione a PM10 è risultata associata in maniera significativa a un incremento nei ricoveri in ospedale o al Pronto soccorso per asma in età pediatrica e, in bambini asmatici, all'incidenza di sibili, di tosse e all'utilizzo di farmaci per l'asma e a un decremento della funzionalità polmonare. In ogni caso, ulteriori indagini sono necessarie per comprendere le ragioni dell'eterogeneità presente nelle stime ottenute dalla metanalisi.

(*Epidemiol Prev* 2006; 30(4): 245-54)

Parole chiave: metanalisi, PM10, asma, bambini

Abstract

Objective: review of the time series and panel studies on the short term effects of PM10 on the increases of the illness in childhood.

Design: meta-analysis of panel and time-series studies.

Methods: all studies cited in PubMed that were published between 1990 and 2003 were selected. The results of individual studies were combined to provide an overall estimate of the effect of PM10 exposure on hospital admissions or emergency room visits for asthma, the frequency of asthmatic symptoms (wheezing and cough), the use of antiasthma medications (in addition to regular therapy) and lung functioning (peak expiratory flow, PEF, l/min) using fixed effects models. Random effects models were used (OR_{RE} or β_{RE} 95% CI) when heterogeneity ($p < 0.10$) was present. The presence of publication bias was tested using Egger's test and the bias was corrected with the «trim and fill» method.

Results: ten time series studies and 23 panel studies fit the search criteria. Exposure to PM10 was associated with an increase in hospitalizations for asthma ($OR_{RE} = 1.017$, 95% CI

1.008;1.025), with episodes of wheezing ($OR_{RE} = 1.063$, 95% CI 1.038;1.087) and coughing ($OR_{RE} = 1.026$, 95% CI 1.013;1.039), in the use of medications for asthma ($OR_{RE} = 1.033$, 95% CI 1.008;1.059) and to a decrease in lung function ($\beta_{RE} = -0.269$, 95% CI -0.451;-0.087). We observed heterogeneity and publication bias. The correction for publication bias mitigated the estimates of risk but the most important impact on the results was due to a single, multicenter european study (PEACE) that was very influential.

Conclusion: exposure to PM10 was associated with an increase in hospitalizations for asthma and, in asthmatic children, with the frequency of asthmatic symptoms (wheezing and cough), the use of antiasthma medications (in addition to regular therapy) and a decrease in lung functioning. Additional research is necessary to explain the causes of the heterogeneity in the estimates. (Epidemiol Prev 2006; 30(4): 245-54)

Keywords: meta-analysis, PM10, asthma, children

Introduzione

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree. L'infiammazione cronica è associata a un aumento della reattività bronchiale a stimoli di diversa natura e a una ostruzione del flusso aereo reversibile spontaneamente o per effetto di un trattamento farmacologico.¹ L'asma si manifesta clinicamente con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, e il quadro funzionale respiratorio è caratterizzato da una riduzione dei flussi espiratori e dei corrispondenti parametri spirometrici: volume espiratorio forzato in un secondo ($FEV_{1, l}$), flusso espiratorio pari al 50% della capacità vitale (MEF_{50} , l/min) e picco di flusso espiratorio (PEF, l/min). La malattia si manifesta tipicamente durante l'infanzia, ma può comparire a qualsiasi età. Nella maggior parte dei casi di asma, soprattutto di età pediatrica, è riconosciuta una componente atopica, infatti molti soggetti asmatici sono affetti anche da rinite allergica o dermatite atopica;² in altri casi invece non è individuabile alcuna forma di atopia.³

Gli allergeni e le infezioni respiratorie di origine virale sono fattori in grado di determinare riacutizzazioni asmatiche o la persistenza dei sintomi.⁴ Recenti evidenze suggeriscono inoltre che inquinanti atmosferici prodotti dal traffico veicolare come il particolato atmosferico, il biossido di azoto (NO_2), l'anidride solforosa (SO_2) e l'ozono (O_3) possono interagire, individualmente o in combinazione, con gli aeroallergeni nell'atmosfera o a livello delle vie aeree, provocando esacerbazioni della malattia asmatica.^{5,6} Il particolato atmosferico sembra avere un ruolo importante nelle manifestazioni cliniche dell'asma. Numerosi studi epidemiologici effettuati nell'ultimo decennio hanno suggerito che un'esposizione a particolato (*particulate matter*, PM), in particolare quello in cui il 50% delle particelle hanno diametro aerodinamico inferiore a 10 μm (PM10), possa essere in grado di provocare riacutizzazioni della malattia asmatica nei bambini.⁷⁻¹⁰ Questo dato sembra confermato da una

recente revisione sistematica.¹¹ Tuttavia, i risultati di uno studio multicentrico europeo non hanno evidenziato un'associazione coerente nelle varie realtà europee studiate.¹²

Abbiamo condotto una sintesi quantitativa degli effetti a breve termine del PM10 sulle riacutizzazioni della malattia in età pediatrica. Lo scopo di questo studio è stato quello di riassumere l'evidenza proveniente da studi di serie temporale sulle ospedalizzazioni o ricoveri al pronto soccorso per asma nei bambini e da studi di panel sull'incidenza di sintomi asmatici, sull'utilizzo di farmaci per l'asma (broncodilatatori o β -agonisti) e sulla funzionalità polmonare in bambini con asma o sintomi asmatici.

Metodi

Nella banca dati elettronica PubMed sono stati individuati tutti gli studi pubblicati tra il 1990 e il 2003 sugli effetti a breve termine del PM10 sulla salute respiratoria dei bambini asmatici, mediante le parole chiave «*air pollution, PM10 and asthma*» e limitando la ricerca a studi condotti su popolazioni pediatriche. È stata effettuata anche una ricerca nelle bibliografie di articoli rilevanti e una ricerca manuale in rapporti tecnici sull'argomento.^{13,14} Sono stati considerati due tipi di studi epidemiologici: gli studi di serie temporale, che esaminano su base di popolazione il numero giornaliero di eventi in relazione alla concentrazione giornaliera di inquinante atmosferico, e gli studi di panel, dove una coorte di soggetti è seguita longitudinalmente monitorando a livello individuale le variazioni del quadro clinico in relazione al livello ambientale di inquinante. Sono stati inclusi nella presente metanalisi studi di serie temporale che avevano considerato il ricorso al pronto soccorso o il ricovero ospedaliero per asma in età pediatrica, e studi di panel su bambini asmatici o sintomatici per i quali era stato valutato uno dei seguenti esiti: sibili, tosse, utilizzo di farmaci antiasmatici (broncodilatatori o β -agonisti al

Studio	Continente ⁺	PM10 24h ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^{**}	Lag [#]	β (ES) [§]
White, 1994 ²¹	altro	39	immediato	0,02 (0,05)
Atkinson, 1999 ²²	Europa	29	immediato	0,02 (0,01)
Norris, 1999 ²³	altro	22	immediato	0,08 (0,04)
Gouveia, 2000 ²⁴	altro	65	immediato	0,02 (0,02)
Tolbert, 2000 ²⁵	altro	39	immediato	0,03 (0,01)
Anderson, 2001 ²⁶	Europa	23	immediato	0,03 (0,01)
Atkinson, 2001 (Barcellona) ²⁰	Europa	53	immediato	0,03 (0,04)
Atkinson, 2001 (Birmingham) ²⁰	Europa	22	immediato	0,03 (0,01)
Atkinson, 2001 (Londra) ²⁰	Europa	25	immediato	0,01 (0,01)
Atkinson, 2001 (Paesi Bassi) ²⁰	Europa	33	immediato	-0,01 (0,01)
Atkinson, 2001 (Parigi) ²⁰	Europa	20	immediato	0,01 (0,01)
Atkinson, 2001 (Roma) ²⁰	Europa	92	immediato	0,01 (0,02)
Atkinson, 2001 (Stoccolma) ²⁰	Europa	14	immediato	0,02 (0,04)
Thompson, 2001 ²⁷	Europa	28	immediato	0,06 (0,03)
Lee, 2002 ²⁸	altro	64	immediato	0,02 (0,01)
Lin, 2002 ²⁹	altro	30	ritardato	0,02 (0,03)

⁺ altro: America o altro paese non europeo
^{**} media
[#] immediato: 0,1,2,0-1,0-2 giorni; ritardato: tutti i lag superiori a 2 giorni
[§] coefficienti di regressione (ES) per ricovero in ospedale o al pronto soccorso per un incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione di PM10

bisogno) in aggiunta alla terapia di base e modificazioni del picco di flusso espiratorio (PEF). La tosse è stata considerata come esito separato per la possibile differente patogenesi. Per i panel in cui erano state studiate le modificazioni del PEF sia mattutine che serali, si è deciso di considerare la stima corrispondente al decremento più grande o quella statisticamente significativa. Sono stati considerati solo studi (sia di serie temporale che di panel) che avevano adottato modelli di regressione aggiustati per la temperatura e per il giorno della settimana in cui era stato misurato l'effetto, in modo da escludere dall'associazione tra esposizione a PM10 ed esiti sulla salute il confondimento legato agli effetti di variazioni climatiche. Nel caso di pubblicazioni che avevano utilizzato la stessa base di dati, ne è stata considerata soltanto una. In tutti gli studi rilevanti, sono infine state prese in considerazione le stime ottenute da modelli di regressione basati sui singoli inquinanti e quelle riferite a eventi incidenti.

Da ciascuno degli studi selezionati sono stati estratti l'autore, l'anno di pubblicazione, il paese, i livelli di esposizione all'inquinante studiato, il lag al quale corrispondeva l'effetto più grande in valore assoluto o l'effetto significativo e la corrispondente stima di effetto. Negli studi di serie temporale le stime di effetto erano di solito espresse come rischio relativo o coefficiente di regressione o percentuale di cambiamento nel numero medio di eventi ogni giorno. Le misure di effetto utilizzate negli studi di panel erano: *odds ratio*, per gli esiti relativi ai sintomi e all'impiego di farmaci, e coefficiente di regressione o percentuale di cambiamento, per la funzione polmonare. In entrambi i tipi di studi, le stime erano riferite a un incremento nella concentrazione di inquinante pari a 1, 10, 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, ovvero al range interquartile della distribuzione nello

Tabella 1. Studi di serie temporale sull'associazione tra esposizione a PM10 e ricoveri in ospedale o al pronto soccorso per asma in età pediatrica. Europa e altri paesi, 1994-2002.

Table 1. Time series studies on the association between PM10 exposure and hospital admissions or emergency room visits for asthma in children. Europe and other countries, 1994-2002.

studio specifico. Per ovviare a tali difformità, tutte le stime sono state espresse in termini di coefficiente di regressione (β) e relativo errore standard (ES), riferito a un incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di inquinante. Le stime specifiche dei singoli studi, la loro precisione e la presenza di eterogeneità tra di esse sono state visualizzate

mediante grafici a foresta (*forest plot*) nei quali ogni stima è rappresentata da un quadrato di dimensioni direttamente proporzionali alla sua precisione.¹⁵ Nei *forest plot*, le stime dei singoli studi e la stima combinata sono presentati in termini di *odds ratio* (OR), con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Solo nel *forest plot* relativo all'associazione tra PM10 e PEF le stime sono espresse come coefficienti di regressione (β), con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Per ognuno degli esiti è stata effettuata una metanalisi a effetti fissi (metodo di Mantel-Haenszel) nella quale la stima combinata è una media pesata delle stime studio-specifiche, con pesi pari all'inverso delle varianze campionarie, sotto l'assunto che non sia presente eterogeneità tra gli studi (OR_{EF} o β_{EF} e relativi IC 95%), e una metanalisi a effetti casuali, che introduce nel calcolo una fonte di variabilità aggiuntiva rispetto a quella casuale e attribuisce maggior peso agli studi più piccoli (metodo di Der Simonian e Laird).¹⁶ L'eterogeneità presente tra gli studi inclusi nella metanalisi è stata valutata con un test specifico basato sulla statistica Q distribuita come un χ^2 con k-1 gradi di libertà, dove k è il numero degli studi. Il test Q è considerato significativo per valori di $p < 0,10$, ma bisogna tenere presente che è poco potente in metanalisi che includono solo pochi studi. Per ovviare a questo inconveniente, è stata calcolata anche una statistica complementare, detta I^2 , che descrive la percentuale di variabilità tra gli studi dovuta all'eterogeneità e che assume valori compresi tra 0% (assenza di eterogeneità) e 100% (eterogeneità massima).¹⁷ Valori di I^2 pari a 25%, 50% e 75% sono considerati rispettivamente indicativi di basso, medio e alto grado di eterogeneità. In presenza di eterogeneità, è presentata la stima combinata a effetti casuali (OR_{EC} o β_{EC} e relativi IC 95%).

Nelle metanalisi è essenziale valutare la presenza di *publication bias*, un particolare *bias* di selezione dovuto al fatto che è molto meno probabile che siano pubblicati studi che non trovano alcun effetto o che trovano un effetto non significativo, mentre studi positivi hanno maggiore probabilità di essere pubblicati su riviste più prestigiose e facilmente accessibili. Tale distorsione è stata valutata mediante il test di Egger, un test di regressione lineare in cui la stima di effetto standardizzata, $\ln(\text{OR})/\text{ES}(\ln(\text{OR}))$, in ordinata, è messa in relazione con la precisione, $1/\text{ES}(\ln(\text{OR}))$, in ascissa.¹⁸ In presenza di *publication bias*, la retta di regressione non passerà attraverso l'origine e l'intercetta può fornire una stima dell'entità della distorsione. In questo caso è stato utilizzato il metodo *trim and fill* che dapprima omette (*trim*) gli studi responsabili della distorsione, per poi reintrodurli insieme alle loro controparti fittizie (*fill*), in modo da calcolare una nuova stima di effetto corretta.¹⁹ Infine, la robustezza delle stime metanalitiche è stata valutata indagando la presenza di «studi influenti», ovvero studi la cui stima di effetto differiva in maniera importante dalla maggioranza delle altre stime, potendo distorcere artificialmente la forza e la direzione dell'associazione. A tale scopo, sono state valutate le conseguenze dell'omissione di ciascuno studio sulla stima combinata di effetto.

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il programma statistico STATA versione 7.0 (comandi *meta* per la metanalisi a effetti fissi e a effetti casuali e per i *forest plot*, *metabias* per il test di Egger, *metatrim* per il metodo *trim and fill*, *metainf* per valutare la presenza di studi influenti).

Risultati

Sono state individuate 88 citazioni sull'argomento, delle quali 55 sono state scartate perché non rispondevano ai criteri della ricerca, o per le caratteristiche della popolazione studiata (adulti, bambini non asmatici e non sintomatici), o perché si trattava di studi non idonei per i metodi utilizzati (mancanza di dati ambientali, assenza di una sintesi quantitativa dell'effetto), oppure perché erano pubblicazioni doppie, come nel caso di studi che erano parte di uno dei due progetti multicentrici PEA-CE e APHEA-2,^{12,20} lasciando un totale di 10 studi di serie temporale e 23 studi di panel per la presente metanalisi.

Caratteristiche degli studi selezionati

■ Per i dieci studi di serie temporale²⁰⁻²⁹ sono state considerate 16 stime. Lo studio multicentrico APHEA-2²⁰ ha fornito sette stime per i singoli centri partecipanti (Barcellona, Birmingham, Londra, Amsterdam, Parigi, Roma e Stoccolma) (tabella 1). Oltre ai sette centri APHEA-2, altre 3 aree in stu-

dio sono europee.^{22,26,27} In quattro delle sedici aree (San Paolo del Brasile,²⁴ Barcellona,²⁰ Roma²⁰ e Seul in Corea²⁸) i livelli espositivi medi nelle 24h di PM10 superavano il limite di 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ raccomandato dall'Unione Europea.³⁰ Le stime sono state calcolate in relazione alla concentrazione atmosferica di PM10 nello stesso giorno (lag 0) e nei quattro giorni precedenti (lag 1, 2, 3, 4) e alla concentrazione media di più giorni (lag 0-1, 0-2, 0-3, 0-4). La durata degli studi è molto variabile, essendo compresa tra 90 giorni²¹ e 12 anni.²⁹ L'età dei bambini studiati era piuttosto omogenea (di solito compresa tra 5 e 13 anni); solo Gouveia ha preso in considerazione bambini di età inferiore a 5 anni.²⁴ Due studi hanno limitato l'analisi alla sola stagione estiva.^{21,25}

■ Dei 23 studi di panel,^{12,31-52} 11 erano stati condotti in Europa^{12,32,34-36,40-43,48,49} e 12 in altre aree^{31,33,37-39,44-47,50-52} (tabella 2). Gli effetti del PM10 in aree urbane sono stati valutati in 18 studi^{12,33-37,40-46,48-52} e, di questi, 2 hanno presentato anche la stima calcolata nelle limitrofe aree rurali;^{12,43} 5 studi sono stati condotti in aree rurali^{31,32,38,39,47}. Per lo studio di Boezen e collaboratori sono state incluse due stime separate relative a due gruppi di bambini con sintomi respiratori cronici, 121 bambini con elevato livello di IgE sieriche e

Tabella 2. Studi di panel sull'associazione tra esposizione a PM10 ed episodi di sibili, episodi di tosse, utilizzo di farmaci antiasmatici, funzionalità respiratoria, in bambini asmatici o sintomatici. Europa e altri paesi, 1992-2003.

Tabella 2. Panel studies on the association between PM10 exposure and episodes of wheezing, episodes of coughing, use of medication for asthma, and respiratory functioning, in asthmatic or symptomatic children. Europe and other countries, 1992-2003.

Studio	Continente+	N (durata in giorni)	PM10 24h ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)**
Pope, 1992 ³¹	altro	39 (70)	56
Roemer, 1993 ³²	Europa	73 (90)	76
Romieu, 1996 ³³	altro	71 (60)	167
Gielen, 1997 ³⁴	Europa	61 (60)	31
Pekkanen, 1997 ³⁵	Europa	39 (57)	18
Peters, 1997 ³⁶	Europa	89 (210)	55
Romieu, 1997 ³⁷	altro	67 (60)	54
Delfino, 1998 ³⁸	altro	24 (90)	43
Roemer, 1998 ¹²	Europa	1.007 (60)	40
Roemer, 1998 ¹²	Europa	1.003 (60)	49
Vedal, 1998 ³⁹	altro	75 (492)	27
Segala, 1998 ^{40^}	Europa	41 (175)	34
Boezen, 1999 ⁴¹	Europa	121 (90)	41
Boezen, 1999 ⁴¹	Europa	67 (90)	41
Tiittanen, 1999 ⁴²	Europa	49 (42)	5-122
van der Zee, 1999 ⁴³	Europa	142 (90)	38
van der Zee, 1999 ⁴³	Europa	178 (90)	31
Jalaudin, 2000 ⁴⁴	altro	125 (300)	23
Yu, 2000 ⁴⁵	altro	133 (58)	10
Ostro, 2001 ⁴⁶	altro	138 (90)	51
Delfino, 2002 ⁴⁷	altro	22 (61)	20
Just, 2002 ⁴⁸	Europa	82 (90)	24
Ward, 2002 ⁴⁹	Europa	39 (56)	19-22
Mortimer, 2002 ⁵⁰	altro	846 (14)	-
Delfino, 2003 ⁵¹	altro	22 (90)	60
Slaughter, 2003 ⁵²	altro	133 (58)	-

+ altro: America o altro paese non europeo

** media o range

immediato: 0, 1, 2, 0-1, 0-2 giorni; ritardato: tutti i lag superiori a 2 giorni

67 bambini con basso livello di IgE sieriche.⁴¹ In sette^{31-33,36,37,46,51} dei venticinque centri, i livelli espositivi medi nelle 24h di PM10 erano superiori al valore di 50 µg/m³ raccomandato dall'Unione Europea.³⁰ Come per gli studi di serie temporale, è stato valutato l'effetto del PM10 nello stesso giorno (lag 0), nei giorni precedenti (lag 1, 2, 3, 4) e della media di più giorni (lag 0-1, 0-2, 0-3, 0-4). La durata del follow-up è piuttosto diversa tra gli studi, compresa tra 14⁵⁰ e 492 giorni.³⁹ Anche la dimensione degli studi è molto diversa, compresa tra 22^{47,51} e 1007 soggetti.¹² L'età dei bambini arruolati era invece omogenea (5-13 anni); solo due studi hanno selezionato una fascia d'età più estrema compresa tra 9 e 19 anni.^{47,51} Quattro studi sono stati condotti solo durante la stagione estiva.^{34,38,46,50}

Ricoveri in ospedale o al pronto soccorso

Le sedici stime estratte dai dieci studi di serie temporale selezionati²⁰⁻²⁹ sono rappresentate mediante *forest plot* nella figura 1. In tutte le aree, tranne che in Olanda (centro APHEA-2),²⁰ si è evidenziata un'associazione positiva tra esposizione a PM10 ed esiti in studio, statisticamente significativa in 6 studi tre dei quali condotti in Europa,^{22,26,27} due negli Stati Uniti^{23,25} e uno in Asia.²⁸ In tutte le aree, gli effetti mag-

giori si sono osservati per lag compresi tra 0 e 2 giorni, con l'eccezione dello studio di Lin e collaboratori.²⁹ La stima combinata è risultata significativa (OR_{EC}= 1,017, IC 95% 1,008;1,025) e suggerisce che un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di PM10 provoca un aumento dei ricoveri o dei ricorsi al pronto soccorso per asma nei bambini (tabella 3). È stata evidenziata la presenza di un'eterogeneità tra gli studi (p= 0,033), di grado medio (I²= 43%). La stima combinata non è risultata affetta da *publication bias* (test di Egger non significativo).

Sintomi asmatici

Le stime di associazione dell'esposizione a PM10 con i sibili^{12,31-34,37-38,40,41,43,45-48,50-52} e la tosse^{12,31-34,36,37,39,42,43,46} sono rappresentate mediante *forest plot* rispettivamente nelle Figure 2 e 3. Tutti gli studi indicavano un aumento nel rischio di tali esiti a seguito di un'esposizione a PM10, con l'eccezione di due studi sui sibili^{12,37} e di uno studio sulla tosse,¹² che viceversa non evidenziavano alcuna associazione. La stima combinata (per i sibili OR_{EC}= 1,063, IC 95% 1,038;1,087; per la tosse OR_{EC}= 1,026, IC 95% 1,013;1,039) suggerisce che un aumento nella concentrazione di PM10 pari a 10 µg/m³ provoca un incremento dell'incidenza di sibili e tosse in bambini

Lag [#]	β(ES) per episodi di sibili [§]	Lag [#]	β(ES) per episodi di tosse [§]	Lag [#]	β(ES) per utilizzo farmaci per asma [§]	Lag [#]	β(ES) [§] per PEF [¶]
ritardato	0,070 (0,02)	ritardato	0,070 (0,02)	-	-	ritardato	-0,4 (0,1)
ritardato	0,004 (0,001)	ritardato	0,007 (0,01)	immediato	0,002 (0,001)	immediato	-0,4 (0,1)
immediato	0,029 (0,02)	immediato	0,050 (0,01)	-	-	immediato	-1,55 (0,48)
immediato	0,088 (0,03)	immediato	0,036 (0,02)	ritardato	0,11 (0,03)	-	-
-	-	-	-	-	-	immediato	0,14 (0,23)
-	-	ritardato	0,019 (0,004)	ritardato	0,05 (0,02)	ritardato	-0,35 (0,2)
immediato	0,000 (0,02)	immediato	0,010 (0,01)	-	-	immediato	-0,7 (0,5)
ritardato	0,230 (0,05)	-	-	-	-	-	-
immediato	0,000 (0,01)	-	-	immediato	-0,01 (0,006)	immediato	-0,001 (0,0004)
immediato	0,000 (0,01)	immediato	-0,001 (0,001)	immediato	-0,01 (0,008)	immediato	-0,0004 (0,0004)
-	-	ritardato	0,077 (0,04)	-	-	ritardato	-0,6 (0,25)
immediato	0,130 (0,08)	-	-	immediato	0,14 (0,15)	ritardato	-2,0 (1,08)
ritardato	0,088 (0,02)	-	-	-	-	-	-
ritardato	0,064 (0,04)	-	-	-	-	-	-
-	-	immediato	0,070 (0,03)	-	-	immediato	-0,326 (0,17)
ritardato	0,042 (0,02)	immediato	0,005 (0,01)	ritardato	0,07 (0,02)	-	-
immediato	0,047 (0,02)	immediato	0,009 (0,01)	immediato	0,01 (0,01)	-	-
-	-	-	-	-	-	immediato	0,05 (0,1)
immediato	0,095 (0,04)	-	-	-	-	-	-
ritardato	0,056 (0,03)	ritardato	0,130 (0,03)	-	-	-	-
immediato	0,066 (0,05)	-	-	-	-	-	-
immediato	0,095 (0,42)	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	immediato	0,94 (0,71)
immediato	0,130 (0,05)	-	-	-	-	-	-
immediato	0,100 (0,04)	-	-	-	-	immediato	-0,99 (0,9)
immediato	0,095 (0,05)	-	-	immediato	0,05 (0,02)	-	-

§ coefficienti di regressione (ES) per l'esito in studio per un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di PM10

ç picco di flusso espiratorio: mattutino o serale

^ l'effetto del PM10 sull'incidenza di sibili e sull'utilizzo di farmaci per l'asma è stato calcolato su 41 bambini con "asma moderato", mentre l'effetto sul PEF è stato calcolato su 21 bambini con "asma lieve" che non facevano uso di corticosteroidi o β₂-agonisti.

asmatici (tabella 3). Tra gli studi è stata evidenziata eterogeneità di grado elevato ($I^2=79\%$ per i sibili; $I^2=86\%$ per la tosse). Entrambe le stime combinate sono risultate affette da *publication bias*, la cui correzione determina la perdita di significatività statistica delle associazioni studiate. Lo studio PEACE¹² è uno studio influente e la sua rimozione dall'analisi riduce in modo no-

tevole l'eterogeneità complessiva e l'effetto del *publication bias*. Le stime *trim and fill* dopo avere omesso lo studio PEACE¹² mostrano un'associazione statisticamente significativa.

Utilizzo di farmaci antiasmatici

L'effetto del PM10 sull'utilizzo di farmaci antiasmatici è stato valutato in 7 studi,^{12,32,34,36,40,43,52} corrispondenti a 9 sti-

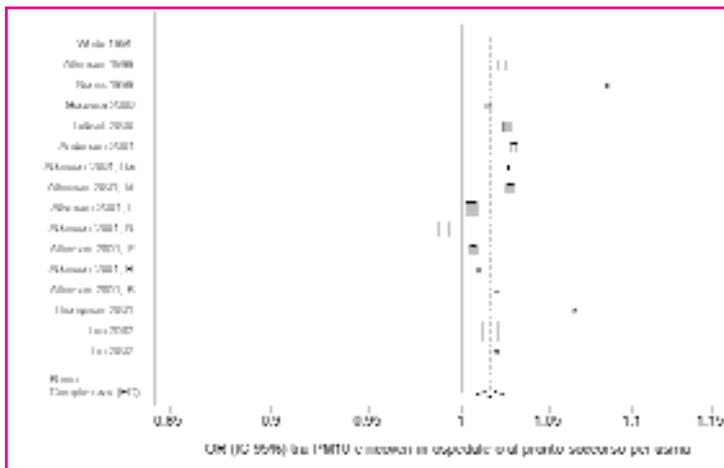


Figura 1. Stime degli OR (IC 95%) tra PM10 e ricovero in ospedale o al pronto soccorso per asma per un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di inquinante.

Figure 1. Estimated ORs (95% CI) for PM10 and hospital admissions or emergency room visits for asthma for each 10 µg/m³ increase in the concentration of the pollutant.

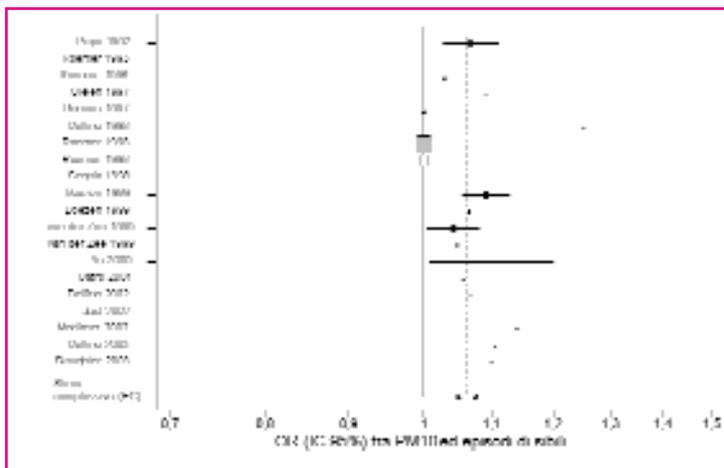


Figura 2. Stime degli OR (IC 95%) tra PM10 ed episodi di sibili per un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di inquinante.

Figure 2. Estimated ORs (95% CI) for PM10 and wheezing for each 10 µg/m³ increase in the concentration of the pollutant.

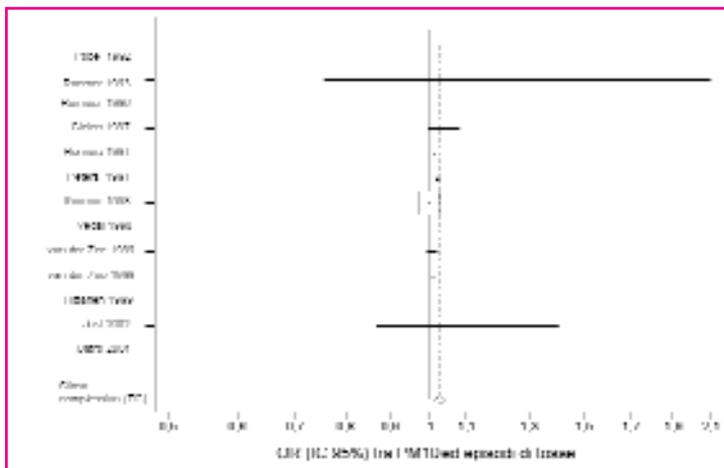


Figura 3. Stime degli OR (IC 95%) tra PM10 ed episodi di tosse per un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di inquinante.

Figure 3. Estimated ORs (95% CI) for PM10 and coughing episodes for each 10 µg/m³ increase in the concentration of the pollutant.

me, visualizzate nella figura 4. L'associazione era sempre nella direzione di un incremento nell'utilizzo di farmaci con l'aumentare dei livelli espositivi medi a PM10 nell'area, eccetto che nello studio PEACE.¹² La stima combinata ottenuta con il modello a effetti casuali indica un significativo aumento nel rischio di usare farmaci per l'asma in bambini asmatici per un incremento nella concentrazione di PM10 pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($\text{OR}_{\text{EC}} = 1,033$, IC 95% 1,008;1,059) (Tabella 3). Il test Q ha evidenziato la presenza di un'eterogeneità tra gli studi di grado elevato ($p = 0,000$, $I^2 = 79\%$). La stima combinata è risultata affetta da *publication bias*, la cui correzione mediante il metodo *trim and fill* determinava la perdita della significatività statistica dell'effetto. Anche in questo caso lo studio PEACE¹² è uno studio influente ed escludendolo dall'analisi si riduce l'eterogeneità complessiva e l'effetto del *publication bias*, rendendo l'associazione statisticamente significativa.

Picco di flusso espiratorio (PEF)

Le stime di associazione tra esposizione a particolato e alterazioni della funzione polmonare, ricavate da 13 studi di panel,^{12,31-33,35-37,39,40,42,44,49,51} sono visualizzate mediante *forest plot* nella figura 5. Per quanto riguarda lo studio PEACE,¹²

nella metanalisi è stata inserita la stima calcolata sul complesso delle aree urbane e rurali ($\beta = -0,06 \text{ l}/\text{min}$, ES = 0,025). Nella maggioranza dei casi è suggerito un affetto avverso del PM10 sul PEF, a eccezione di tre studi.^{35,44,49} La stima combinata secondo il modello a effetti casuali ($\beta_{\text{EC}} = -0,269 \text{ l}/\text{min}$ per incrementi di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione di PM10, IC 95% -0,451;-0,087) indica un significativo decremento del PEF nei bambini asmatici associato a un incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione di PM10 (Tabella 3). Le 13 stime sono risultate molto eterogenee ($p = 0,000$, $I^2 = 79\%$). Non c'è evidenza di *publication bias*, ma lo studio PEACE¹² è influente e la stima complessiva di effetto diventa più grande dopo la sua rimozione.

Discussione

La presente metanalisi ha evidenziato l'esistenza di una significativa associazione tra esposizione a PM10 e riacutizzazioni asmatiche in età pediatrica. Per quanto riguarda gli studi di serie temporale, un aumento pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione di PM10 nel complesso è risultato associato a un incremento pari a 1,7% nei ricoveri per asma nei bambini. Tale sti-

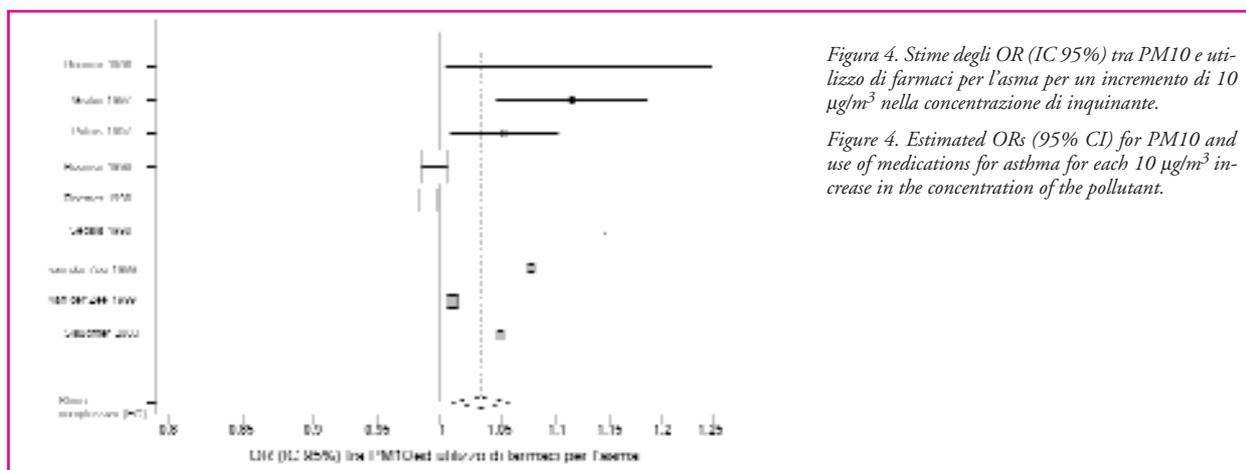


Figura 4. Stime degli OR (IC 95%) tra PM10 e utilizzo di farmaci per l'asma per un incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione di inquinante.

Figure 4. Estimated ORs (95% CI) for PM10 and use of medications for asthma for each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in the concentration of the pollutant.

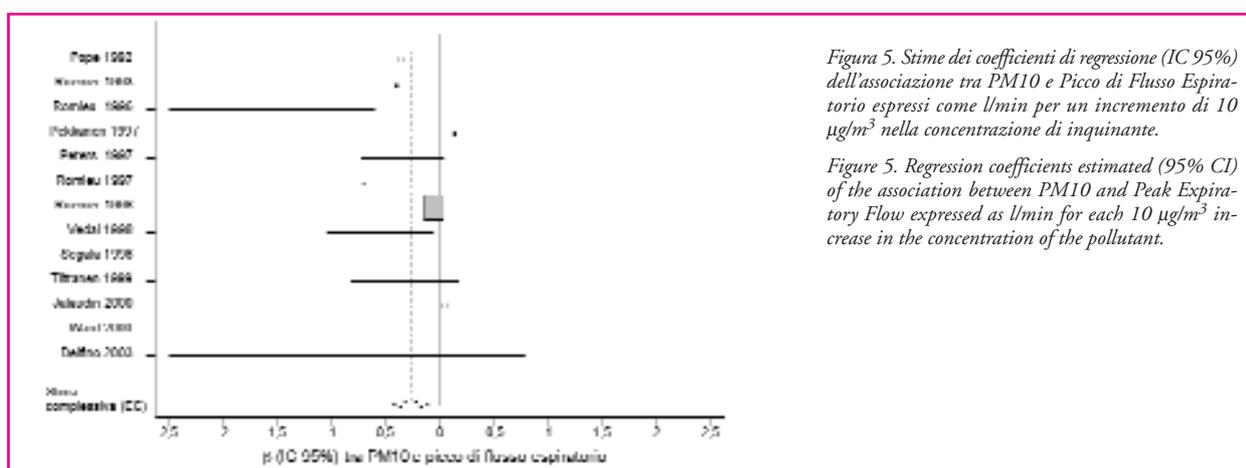


Figura 5. Stime dei coefficienti di regressione (IC 95%) dell'associazione tra PM10 e Picco di Flusso Espiratorio espressi come l/min per un incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione di inquinante.

Figure 5. Regression coefficients estimated (95% CI) of the association between PM10 and Peak Expiratory Flow expressed as l/min for each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in the concentration of the pollutant.

	n [^]	OR _{EF} (IC 95%) ^{§1}	OR _{EC} (IC 95%) ^{§2}	test Q (p value)	I ²	test di Egger [°]
Ricoveri ospedalieri						
tutti gli studi	16	1,014 (1,009;1,019)	1,017 (1,008;1,025)	0,033	43%	0,873 (-0,338;2,083)
Sibili						
tutti gli studi	20	1,019 (1,011;1,027)	1,063 (1,038;1,087)	0,000	79%	2,486 (1,584;3,387)
stima <i>trim and fill</i>	30	1,009 (1,002;1,017)	1,021 (0,997;1,045)	0,000	83%	
escluso Roemer 1998 ¹²	18	1,062 (1,048;1,076)	1,074 (1,050;1,099)	0,002	55%	1,675 (0,364;2,986)
stima <i>trim and fill</i>	25	1,052 (1,039;1,066)	1,054 (1,029;1,079)			
Tosse						
tutti gli studi	13	1,000 (0,999;1,001)	1,026 (1,013;1,039)	0,000	86%	2,475 (1,488;3,463)
stima <i>trim and fill</i>	20	0,999 (0,999;1,000)	1,006 (0,993;1,019)	0,000	87%	
escluso Roemer 1998 ¹²	12	1,018 (1,013;1,023)	1,032 (1,017;1,046)	0,000	73%	1,913 (0,573;3,252)
stima <i>trim and fill</i>	17	1,016 (1,011;1,021)	1,021 (1,005;1,036)			
Utilizzo di farmaci antiasmatici						
tutti gli studi	9	1,003 (0,995;1,011)	1,033 (1,008;1,059)	0,000	79%	2,764 (1,377;4,152)
stima <i>trim and fill</i>	14	0,996 (0,989;1,004)	1,001 (0,976;1,028)	0,000	83%	
escluso Roemer 1998 ¹²	7	1,044 (1,025;1,096)	1,060 (1,025;1,096)	0,023	59%	2,177 (-0,026;4,379)
Picco di flusso espiratorio (PEF)						
tutti gli studi	13	-0,090 (-0,135;-0,044)	-0,269 (-0,451;-0,087)	0,000	79%	-1,215 (-2,286;-0,142)
escluso Roemer 1998 ¹²	12	-0,264 (-0,383;-0,145)	-0,325 (-0,548;-0,103)	0,006	58%	-1,021 (-2,843;0,801)

[^] Numero di studi inclusi nella metanalisi

^{§1} Odds ratio (coefficiente di regressione, per il PEF) a effetti fissi per l'esito in studio per un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di PM10.

^{§2} Odds ratio (coefficiente di regressione, per il PEF) a effetti casuali per l'esito in studio per un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di PM10.

[°] Intercetta (IC 95%) della retta di regressione lineare tra la stima di effetto standardizzata e la precisione

Tabella 3. Stime combinate dell'associazione tra esposizione a PM10 e ricoveri in ospedale o al pronto soccorso per asma in età pediatrica, ed episodi di sibili, episodi di tosse, utilizzo di farmaci antiasmatici, funzionalità respiratoria, in bambini asmatici o sintomatici.

Table 3. Pooled estimates of the association of PM10 exposure with hospital admissions or emergency room visits for asthma in children and with episodes of wheezing, episodes of coughing, use of medication for asthma, and lung functioning, in asthmatic or symptomatic children.

ma non era distorta da *publication bias* e, nonostante fosse presente eterogeneità tra gli studi, può essere considerata robusta in quanto le stime ottenute con il metodo a effetti fissi e a effetti casuali sono sovrapponibili. Per quanto riguarda gli studi di panel, è emerso che un incremento pari a 10 µg/m³ nella concentrazione del PM10 comporta, in bambini asmatici o con sintomatologia asmatica, un aumento pari a 6,3%, 2,6% e 3,3%, rispettivamente, nell'incidenza di episodi di sibili, di tosse e nell'utilizzo di farmaci antiasmatici, e una riduzione del PEF pari a 0,269 l/min. Tali stime, a eccezione della stima per il PEF, erano tutte affette da *publication bias*. La correzione del *publication bias* mediante il metodo *trim and fill* ha comportato la perdita di significatività delle associazioni osservate. Bisogna però tenere presente che tale metodo fornisce stime di effetto corrette tramite una procedura di simulazione e, pertanto, ne viene consigliato l'uso solo come approccio empirico.⁵³ L'impatto più grande sulle stime combinate, tuttavia, è rappresentato dallo studio PEACE¹² la cui esclusione comporta una riduzione dell'eterogeneità e dell'effetto del *publication bias*, e un rafforzamento delle stime di rischio.

Le stime metanalitiche ottenute per i vari esiti considerati negli studi di panel vanno interpretate con cautela a causa della presenza di un elevato grado di eterogeneità. Un fattore di variabilità è rappresentato dalle differenti dimensioni dei panel; altre possibili fonti di eterogeneità risiedono nei criteri d'in-

clusione dei bambini (asmatici e/o sintomatici) e nelle loro caratteristiche cliniche (gravità dei sintomi, fabbisogno di farmaci antiasmatici). Per esempio, Delfino e colleghi hanno studiato prevalentemente soggetti che avevano riferito frequenti esacerbazioni asmatiche nei mesi precedenti l'indagine,³⁸ Segala et al. avevano stratificato i pazienti in base alla gravità della malattia, ottenendo stime differenti per ciascun gruppo,⁴⁰ e altri Autori avevano invece valutato l'effetto del PM10 in relazione all'assunzione o meno di farmaci^{43,46,47} e alla presenza o meno di atopia.^{41,49} Altri fattori di variabilità possono essere considerati il paese dove era stato effettuato lo studio, i livelli espositivi medi a PM10 cui era esposta la popolazione e i livelli espositivi medi ad altri inquinanti come NO₂ e O₃; inoltre, in alcuni studi la stima di effetto era stata calcolata dopo avere eliminato i giorni a maggior inquinamento.^{31,35,38,39} Si rendono pertanto necessarie ulteriori analisi per capire quanto ognuno dei suddetti fattori è in grado di spiegare l'eterogeneità osservata. D'altra parte, il disegno dello studio, le condizioni espositive, le metodiche analitiche e i criteri d'inclusione utilizzati nei singoli studi rappresentano dei possibili modificatori dell'effetto del PM10 sulle riacutizzazioni asmatiche. Solo un'approfondita valutazione delle possibili fonti di eterogeneità sarà in grado di fornire una spiegazione più completa dei risultati qui presentati.

Le stime combinate relative ai vari esiti in studio sono state

notevolmente influenzate dallo studio multicentrico PEACE che aveva messo in evidenza un'assenza di effetto del PM10 sulla salute dei bambini asmatici.¹² In analisi successive, gli autori dello studio PEACE hanno messo in discussione la validità dei loro risultati, a causa del periodo di osservazione molto breve (60 giorni)⁵⁴ e dell'inclusione nel panel di bambini con differenti caratteristiche cliniche e necessità farmacologiche.⁵⁵ Inoltre, durante il periodo di osservazione invernale in molte città si era osservata un'importante epidemia influenzale. Se dalla metanalisi si esclude lo studio PEACE che risulta essere influente, gran parte delle stime metanalitiche risultano statisticamente significative.

E' importante considerare che a oggi non esistono metanalisi degli studi sugli effetti a breve termine del PM10 sulla salute dei bambini asmatici. Le uniche sintesi disponibili provengono da rapporti tecnici sull'argomento^{13,14} e da una recente revisione sistematica che però si è limitata a studi di panel e che aveva anche incluso studi su bambini non affetti da sintomatologia asmatica.¹¹ Sulla base di tutta l'evidenza disponibile, l'*Environmental Protection Agency* (EPA) americana ha fissato come standard per il PM10 il valore di 150 µg/m³ di concentrazione media giornaliera da superare non più di una volta all'anno,⁵⁶ anche se alcuni studi hanno segnalato un effetto già a partire da concentrazioni minori di 30 µg/m³.^{22,23,26,27,35,44,45,47-49} Data l'attuale impossibilità di definire in maniera univoca una soglia di effetto per il PM10, l'Organizzazione mondiale della sanità sinora non ha proposto un valore guida al riguardo.⁵⁷ I Paesi membri dell'Unione Europea si sono invece posti l'obiettivo, a partire dal 2005, di una concentrazione media giornaliera di PM10 di 50 µg/m³ da superare non più di 35 volte all'anno.³⁰

Nella presente metanalisi, si è cercato di identificare tutti gli studi rilevanti, documentando la ricerca con sufficiente dettaglio in modo che possa essere riprodotta. L'estrazione dei dati è stata effettuata a partire da un unico database (PubMed), e questo può avere ristretto l'ambito di ricerca, aumentando la possibilità che i dati possano essere affetti da *publication bias*. Nel valutare la presenza di questa distorsione, bisogna tenere presente che il risultato del test di Egger in questo contesto può essere stato influenzato dal piccolo numero degli studi inclusi nella metanalisi, in particolare per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci per l'asma. Inoltre, un test di Egger positivo più che fornire evidenza certa della presenza di *bias* di pubblicazione, dovrebbe piuttosto essere considerato indicativo di un «effetto degli studi piccoli» che può essere dovuto, per esempio, alla presenza di eterogeneità tra gli studi o alla presenza di studi di scarsa qualità.^{53,58} Bisogna d'altra parte considerare che, questa metodologia è stata sviluppata nel campo dei trial clinici, dove uno studio di piccole dimensioni è di solito considerato di scarsa qualità, mentre, nelle metanalisi di studi osservazionali, i risultati di studi di piccole dimensioni possono essere considerati più validi rispetto a studi di maggiori dimensioni, nel momento in cui caratterizza-

no meglio le variabili di esposizione e di confondimento.⁵⁹ In conclusione, un'esposizione a PM10 è risultata associata in maniera significativa a un incremento nei ricoveri in ospedale o al pronto soccorso per asma in età pediatrica e, in bambini asmatici, nell'incidenza di sibili, di tosse e nell'utilizzo di farmaci per l'asma, e a un decremento della funzionalità polmonare. Le stime complessive devono comunque essere interpretate con cautela per la presenza di eterogeneità e di *publication bias*. Lo studio dell'eterogeneità merita ulteriori approfondimenti con particolare riguardo al ruolo della suscettibilità individuale (eterogeneità clinica) nell'insorgenza di riacutizzazioni asmatiche in età pediatrica e al ruolo del disegno dello studio (durata dello studio, grandezza del campione).

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti: Ringraziamo Marina Davoli e Nerina Agabiti per gli utili suggerimenti e per la loro accurata revisione del manoscritto. Ringraziamo inoltre Margaret Becker per la traduzione in lingua inglese dell'*abstract* e dei titoli delle tabelle.

Bibliografia

- Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999; 402 (Suppl 6760): B12-7.
- D'Amato G. The link between allergic asthma and rhinitis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 471-4.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 4: 268-72.
- Custovic A, Murray C, Simpson A. Allergy and infection: understanding their relationship. *Allergy* 2005; 60 (Suppl 79): 10-3.
- Higgins BG, Francis HC, Yates C et al. Environmental exposure to air pollution and allergens and peak flow changes. *Eur Respir J* 2000; 16: 61-6.
- Ross MA, Persky VW, Scheff PA et al. Effect of ozone and aeroallergens on the respiratory health of asthmatics. *Arch Environ Health* 2002; 57: 568-78.
- Dockery DW, Pope CA 3rd. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 107-32.
- Brunekreef B, Dockery DW, Krzyzanowski M. Epidemiologic studies on short-term effects of low levels of major ambient air pollution components. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (Suppl 2): 3-13.
- Pope CAI, Dockery DW, Holgate ST et al. Chapter 31. Epidemiology of particle effects. In: *Air pollution and health*. London: Academic Press, 1999, 673-706.
- Nyberg F, Pershagen G. Epidemiologic studies on the health effects of ambient particulate air pollution. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26 (Suppl 1): 49-89.
- Ward DJ, Ayres JG. Particulate air pollution and panel studies in children: a systematic review. *Occup Environ Med* 2004; 61: e13.
- Roemer W, Hoek G, Brunekreef B et al. Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: the PEACE project. Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe. *Eur Respir J* 1998; 12: 1354-61.
- Committee on the Medical Effects of Air Pollutants. Department of Health. *Asthma and outdoor air pollution*. HMSO, London, 1995.
- WHO. *Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide*. Report on a WHO working group. WHO, Bonn, Germany, <http://www.euro.who.int/document/e79097.pdf> (2003).
- Greenland S, Rothman KJ, Greenland S, eds. Chapter 32. Meta-analysis. In: *Modern epidemiology*, 2nd edition. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 1998: 643-673.
- Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ et al. Chapter 15. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies

- in meta-analysis. In: *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*, 2nd edition. London: BMJ Publishing Group, 2001: 189-207.
17. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539-58.
 18. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634
 19. Duval SJ, Tweedie RL. A non-parametric "trim and fill" method of assessing publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000; 95: 89-98.
 20. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. Air Pollution and Health: a European Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1860-6.
 21. White MC, Etzel RA, Wilcox WD, Lloyd C. Exacerbations of childhood asthma and ozone pollution in Atlanta. *Environ Res* 1994; 65: 56-68.
 22. Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP et al. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J* 1999; 13: 257-65.
 23. Norris G, YoungPong SN, Koenig JQ et al. An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 489-93.
 24. Gouveia, N & Fletcher, T. Respiratory diseases in children and outdoor air pollution in Sao Paulo, Brazil: a time series analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 477-483.
 25. Tolbert PE, Mulholland JA, MacIntosh DL et al. Air quality and pediatric emergency room visits for asthma in Atlanta, Georgia, USA. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 798-810.
 26. Anderson HR, Bremner SA, Atkinson RW et al. Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occup Environ Med* 2001; 58: 504-10.
 27. Thompson AJ, Shields MD, Patterson CC. Acute asthma exacerbations and air pollutants in children living in Belfast, Northern Ireland. *Arch Environ Health* 2001; 56: 234-41.
 28. Lee JT, Kim H, Song H et al. Air pollution and asthma among children in Seoul, Korea. *Epidemiology* 2002; 13(4): 481-4.
 29. Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, Krewski D. The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 575-81.
 30. Official Journal of the European Communities. *Council Directive 1999/30/EC of 22 April 1999 relating to limit values for sulphur dioxide, nitrogen dioxide and oxides of nitrogen, particulate matter and lead in ambient air*. The Council of the European Union, Bruxelles, http://europa.eu.int/eurlex/pri/en/oj/dat/1999/l_163/l_16319990629en00410060.pdf.
 31. Pope CA 3rd, Dockery DW. Acute health effects of PM10 pollution on symptomatic and asymptomatic children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1123-8.
 32. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B. Effect of ambient winter air pollution on respiratory health of children with chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(1): 118-24.
 33. Romieu I, Meneses F, Ruiz S et al. Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children living in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 300-7
 34. Gielen MH, van der Zee SC, van Wijnen JH et al. Department of Epidemiology and Public Health, Agricultural University of Wageningen, the Netherlands. Acute effects of summer air pollution on respiratory health of asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2105-8.
 35. Pekkanen J, Timonen KL, Ruuskanen J et al. Effects of ultrafine and fine particles in urban air on peak expiratory flow among children with asthmatic symptoms. *Environ Res* 1997; 74: 24-33.
 36. Peters A. Short term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J* 1997; 10: 872-879.
 37. Romieu I, Meneses F, Ruiz S et al. Effects of intermittent ozone exposure on peak expiratory flow and respiratory symptoms among asthmatic children in Mexico City. *Arch Environ Health* 1997; 52: 368-76.
 38. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH. Symptoms in pediatric asthmatics and air pollution: differences in effects by symptom severity, anti-inflammatory medication use and particulate averaging time. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 751-61.
 39. Vedal S, Petkau J, White R, Blair J. Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1): 1034-43.
 40. Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998; 11: 677-85.
 41. Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS et al. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999; 353: 874-8.
 42. Tiittanen P, Timonen KL, Ruuskanen J et al. Fine particulate air pollution, resuspended road dust and respiratory health among symptomatic children. *Eur Respir J* 1999; 13: 266-73.
 43. van der Zee S, Hoek G, Boezen HM et al. Acute effects of urban air pollution on respiratory health of children with and without chronic respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 1999; 56: 802-12.
 44. Jalaludin BB, Chey T, O'Toole BI, Smith WT, Capon AG, Leeder SR. Acute effects of low levels of ambient ozone on peak expiratory flow rate in a cohort of Australian children. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 549-57.
 45. Yu O, Sheppard L, Lumley T et al. Effects of ambient air pollution on symptoms of asthma in Seattle-area children enrolled in the CAMP study. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1209-14.
 46. Ostro B, Lipsett M, Mann J et al. Air pollution and exacerbation of asthma in African-American children in Los Angeles. *Epidemiology* 2001; 12: 200-8.
 47. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, McLaren CE. Association of asthma symptoms with peak particulate air pollution and effect modification by anti-inflammatory medication use. *Environ Health Perspect* 2002; 110: A607-17.
 48. Just J, Segala C, Sahaoui F, Priol G, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002; 20: 899-906.
 49. Ward DJ, Roberts KT, Jones N. Effects of daily variation in outdoors particulates and ambient acid species in normal and asthmatic children. *Thorax* 2002; 57: 489-502.
 50. Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW et al. The effect of air pollution on inner-city children with asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 699-705.
 51. Delfino RJ, Gong H Jr, Linn WS et al. Asthma symptoms in Hispanic children and daily ambient exposures to toxic and criteria air pollutants. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 647-56.
 52. Slaughter JC, Lumley T, Sheppard L et al. Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 346-53.
 53. Sterne JA, Egger M, Davey Smith G. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 101-5.
 54. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B. Pollution effects on asthmatic children in Europe, the PEACE study. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1067-75.
 55. Roemer W, Clench-Aas J, Englert N et al. Inhomogeneity in response to air pollution in European children (PEACE project). *Occup Environ Med* 1999; 56: 86-92.
 56. U.S. EPA. Air Quality Criteria for Particulate Matter (last update, July 19th 2006; <http://www.epa.gov/air/criteria.html#2>).
 57. WHO Regional Office for Europe. *Air Quality Guidelines for Europe*, 2nd edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91, <http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf> (2000).
 58. Anderson HR, Atkinson RW, Marston L et al. Ambient particulate matter and health effects. Publication bias in studies of short term associations. *Epidemiology* 2005; 16: 155-63.
 59. Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Charter 12. Systematic reviews of observational studies. In: *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*, 2nd edition. London: BMJ Publishing Group, 2001: 211-27.