

## ASMA INDOTTA DALL'USO DI ANTIBIOTICI NELL'INFANZIA

L'uso di antibiotici nel primo anno di vita aumenta il rischio di insorgenza di asma nei bambini di sette anni.

E' quanto emerge da uno studio condotto da un gruppo di ricercatori dell'Università canadese di Manitoba e pubblicato sul *Chest* (1), rivista scientifica americana specializzata in malattie respiratorie. La ricerca è stata effettuata su 13.116 bambini, tutti nati nel 1995 e seguiti, con controlli periodici, fino all'ottavo anno di età. Il campione è stato selezionato sulla base della classe sociale, del luogo di residenza (campagna o città), dell'anamnesi familiare e di altri parametri.

Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che il 65% dei bambini aveva ricevuto almeno un antibiotico nel primo anno di età e che costoro presentavano una maggiore probabilità di sviluppare asma all'età di 7 anni, indipendentemente dai noti fattori predisponenti.

L'aumentato rischio di asma è stato osservato con l'uso di antibiotici ad ampio spettro (52%) utilizzati soprattutto nelle infezioni del tratto non respiratorio (OR 1.86; 95% CI, 1.02-3.37). Per i bambini a cui era stata diagnosticata una patologia asmatica erano state necessarie almeno due visite mediche specialistiche, un'ospedalizzazione o due prescrizioni per specialità medicinali antiastmatiche nell'anno successivo al settimo compleanno. Inoltre, i risultati dello studio hanno evidenziato che il rischio di asma aumentava col numero di cicli di terapia effettuati; infatti, i bambini che, in età neonatale, avevano ricevuto due cicli di antibiotici presentavano un rischio di contrarre l'asma del 21%; con tre-quattro cicli l'incremento del rischio arrivava al 30% e con più di quattro al 46%.

Lo studio ha rilevato che tale rischio è particolarmente alto nei bambini vissuti in condizioni rurali (OR, 1.88), nati da madri non asmatiche (OR, 1.57) e che non avevano avuto contatti con cani nel loro primo anno di vita (OR, 1.57). In tale sottopopolazione le cefalosporine ad ampio spettro sono state gli antibiotici più utilizzati; pertanto, gli autori sostengono che il rischio possa essere limitato utilizzando antibiotici a spettro ristretto. Gli autori dello studio non esprimono un parere sul possibile nesso causale tra l'assunzione di antibiotici nel primo anno di età e l'insorgenza di asma nell'infanzia. Si tratta, infatti di un quesito molto dibattuto a cui hanno cercato di dare risposta anche altri studi condotti negli anni precedenti. Nel marzo 2003, sul *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Liu e Murphy hanno proposto la cosiddetta "ipotesi dell'igiene", secondo la quale i bambini che hanno un maggior numero di infezioni durante l'infanzia sono meno esposti ad allergie e asma in età adulta. Secondo tale teoria, un contesto ambientale particolarmente conforme alle regole dell'igiene, potrebbe esacerbare nei bambini una patologia asmatica, allergica o autoimmune, come un'atopia T-Helper mediata, mentre l'esposizione ad una maggiore carica virale avrebbe un ruolo protettivo stimolando, viceversa, il sistema immunitario (2). Questa teoria spiega come, rispetto al secolo precedente, sia aumentata l'incidenza di patologie asmatiche ed allergiche, soprattutto nelle aree urbane rispetto alle aree rurali ed agricole. A conferma di ciò, nel 2005 Jhonson ha riportato sul *Journal of Allergy and Clinical Immunology* i risultati di uno studio in cui sono stati monitorati 448 bambini dalla nascita fino ai 7 anni. A uno e tre anni i genitori hanno risposto a un questionario relativo alla salute del bambino; a due e quattro anni i bambini sono stati visitati a casa, mentre un esame completo delle loro condizioni è stato svolto a sette anni. Per ogni partecipante è stato valutato l'uso di antibiotici nel primo anno di età ed inoltre sono stati presi in considerazione anche altri fattori quali la presenza di un animale domestico, la durata dell'allattamento al seno, le allergie o i casi di asma presenti in famiglia. I risultati dello studio hanno mostrato che il rischio relativo di contrarre l'asma è 2.6 volte superiore nei neonati trattati con antibiotici; il rischio cresce di 3.4 volte se il bambino non è stato a contatto con animali domestici. Il rischio di asma aumenta di 8,9 volte se il bambino assume antibiotici a largo spettro, come penicilline; se a tale fattore di rischio si aggiunge quello dell'allattamento per più di quattro mesi il rischio aumenta di 10.9 volte. I bambini a più alto rischio sono coloro che, oltre ad essere stati esposti ad antibiotici ad ampio spettro e ad allattamento prolungato, sono vissuti in assenza di animali domestici; per tali soggetti il rischio aumenta fino a 11.5 (3). Nel 2006 Marra et al., hanno pubblicato sul *Chest* i risultati di una metanalisi di 14 studi osservazionali retrospettivi e prospettici che ha confermato l'associazione tra l'impiego di antibiotici nel primo anno di vita e il successivo sviluppo di asma. L'odds ratio è risultato di

2,05 (IC 95% 1,41-2,99). L'associazione con un aumentato rischio di asma è risultata statisticamente significativa aggregando i dati degli studi retrospettivi, non altrettanto per i dati degli studi prospettici (4).

Alla luce delle evidenze riportate, pur non potendo ancora stabilire un nesso causale tra l'uso di antibiotici nel primo anno d'età e rischio di asma, appare evidente la necessità di un impiego razionale degli antibiotici nei bambini, in particolare quelli più piccoli.

#### BIBLIOGRAFIA

(1) Anita L. Kozyrskyj, Pierre Ernst, and Allan B. Becker, Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*, Jun 2007; 131: 1753 - 1759

(2) A. Liu, J. Murphy, Hygiene hypothesis: Fact or fiction?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 111, Issue 3, Pages 471-478

(3) Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, Peterson EL, Joseph CLM Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 115, Issue 6, Pages 1218-1224 (June 2005)

(4) Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM, Marra CA. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006;129:610-8

### **Ettore Napoleone**

**Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci**  
**Membro Gruppo Multidisciplinare AIFA " Farmaci e Bambini**