

Esposizione precoce ad antibiotici e asma in età scolare: causa-effetto o bias?

Franca Rusconi

Unità di Epidemiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze

Recensione dell'articolo: Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years: Findings in a Cohort of 1,401 US Children. Am J Epidemiol 2011;173:310-8.

Abstract

Antibiotics in early life and asthma at school age: causation or bias?

In a recent study published in the American Journal of Epidemiology the Authors found a significant positive association between antibiotics administration in the first 6 months of life and asthma at 6 years. This is an important topic in relation to children's public health, because antibiotics are often prescribed for respiratory tract infections, although most of these are viral infections. Several previous studies, although not all of them, have found such an association. In this article we describe how the association could be due to confounding factors, and thus conclude that it seems unlikely that antibiotics administered early in life could cause asthma at later ages.

Quaderni acp 2011; 18(5): 208-210

Key words Antibiotics. Wheezing. Bias

Un recente studio pubblicato sull'American Journal of Epidemiology trova un'associazione positiva tra uso di antibiotici nei primi 6 mesi di vita e asma a 6 anni. Il problema è rilevante in termini di sanità pubblica, considerato il largo e certamente non giustificato uso di antibiotici in particolare per infezioni (virali) delle vie aeree, e merita di essere attentamente valutato. L'associazione è stata trovata in numerosi altri studi, pur se non in tutti. Nel presente articolo si discute come tale associazione possa essere frutto di confondimento o bias, e come quindi sia difficile sostenere che gli antibiotici somministrati nei primi mesi/anni di vita abbiano una rilevanza nel determinismo dell'asma.

Parole chiave Antibiotici. Wheezing. Confondimento

“L'esposizione precoce ad antibiotici, in particolare a quelli a largo spettro, può sopprimere il sistema immunitario e produrre una ridotta risposta antiallergica risultando in un aumento di asma e allergia”: è questa la dichiarazione di Michael B. Bracken, professore di Epidemiologia alla Yale School of Public Health, New Haven, in seguito alla recente pubblicazione dello studio di cui Bracken è coautore. Una conclusione rilevante in tema di sanità pubblica. Vediamo pertanto lo studio [1].

Gli Autori hanno valutato l'associazione tra l'uso di antibiotici nei primi 6 mesi di vita e lo sviluppo di asma e atopia in 1401 bambini nati in diverse maternità del New England e facenti parte di uno studio denominato “Perinatal Risk of Asthma in Infants of Asthmatic Mothers (PRAM) Study”. I bambini erano ad alto rischio di asma e allergia: il campione

reclutato comprendeva infatti 872 bambini figli di madri con diagnosi di asma, 442 bambini di madri con sintomi asmatici e un campione di figli di madri senza diagnosi di asma o sintomi asmatici. 470 dei 1871 bambini reclutati sono stati esclusi dallo studio per vari motivi (madri che non parlavano l'inglese, rifiuto a partecipare al follow-up, informazioni non complete su uso di antibiotici ecc.). Le madri dei 1401 bambini studiati sono state contattate al compimento dei 6 anni dei figli per informazioni sul loro stato di salute, in particolare sulle malattie respiratorie, compresa una eventuale diagnosi di asma, su sintomi allergici o risultati di test allergici, e sull'uso di antibiotici dalla nascita.

Risultati

Un terzo dei bambini aveva ricevuto antibiotici nei primi 6 mesi di vita e, come era logico aspettarsi, la proporzio-

ne saliva al 70% nei bambini che presentavano un'anamnesi positiva per “infezioni delle basse vie respiratorie”, definite come bronchiolite, bronchite, polmonite, o infezione da virus respiratorio sinciziale. Dei 1401 bambini, 164 (11,7%) erano stati diagnosticati come asmatici entro i 6 anni di età, una percentuale elevata ma che dipende in parte dai criteri di inclusione: più del 50% infatti aveva uno o due genitori affetti da asma. I bambini che avevano ricevuto antibiotici nei primi 6 mesi di vita presentavano un rischio maggiore di asma, con odds ratio (OR) di 1,52 (intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: 1,07-2,16). Ciò significa che il rischio (o meglio l'odd) di questi bambini di sviluppare asma era una volta e mezzo rispetto a quello dei bambini a cui non erano stati somministrati antibiotici. L'associazione era presente anche restringendo l'analisi ai casi che avevano ricevuto una diagnosi di asma dopo i 3 anni di età (OR: 1,66; IC 95%: 0,99-2,79). Questa analisi aggiuntiva su un gruppo più ristretto di casi è stata appositamente fatta per evitare un bias, che gli Autori, utilizzando una terminologia un po' in disuso, chiamano “protopatico” (se un farmaco viene somministrato per curare i sintomi precoci di una malattia prima che questa sia diagnosticata, quando la diagnosi viene fatta si può erroneamente identificare il farmaco come fattore di rischio della malattia); con questa analisi gli Autori intendevano evitare una sovrapposizione tra l'età di somministrazione dell'antibiotico e quella della diagnosi di asma. Le stime non variavano aggiustando per atopia, per asma nei genitori e per infezioni delle basse vie respiratorie (quindi l'associazione non era influenzata né dall'atopia del bambino, né dalla presenza della patologia nei genitori, né dalle infezioni del bambino stesso, o almeno di quelle che le mamme ricordavano a distanza di 6 anni).

Per corrispondenza:

Franca Rusconi

e-mail: f.rusconi@meyer.it

telescopio

In termini fisiopatologici gli Autori spiegano i loro risultati con la cosiddetta "hygiene hypothesis": la diminuita esposizione a batteri, in particolare nel tratto gastrointestinale, nei bambini che hanno ricevuto antibiotici nei primi mesi di vita impedirebbe il fisiologico "shift" del sistema immunitario da una predominanza dei linfociti T helper 2 (che è tipica del feto) a T helper 1. Una sovra-espressione dei T helper 2 è uno dei segni caratteristici delle malattie allergiche.

Una valutazione metodologica dello studio

Prima di commentare il lavoro nella sua interezza vanno considerate alcune debolezze dello studio, riconosciute, in parte, dagli Autori stessi: le informazioni sui primi anni di vita, in particolare l'uso di antibiotici nei primi 6 mesi di vita (e, aggiungiamo noi, sul numero di somministrazioni di antibiotici!), sono state raccolte quando il bambino aveva 6 anni, quindi retrospettivamente. Questo può rappresentare un problema, per esempio se le madri dei bambini asmatici ricordano più facilmente o tendono a riportare un maggior uso di antibiotici, il che è abbastanza plausibile (cosiddetto "recall bias"). Il recall bias è tipico degli studi caso-controllo, ma anche delle coorti "retrospettive" in cui l'informazione sull'esposizione viene raccolta a posteriori. È impossibile sapere con esattezza se ci sia o meno un tale bias: gli Autori pensano di no, noi non ne siamo proprio sicuri.

Una seconda debolezza riconosciuta dagli Autori è il fatto di non avere informazioni sul tipo di antibiotici somministrati. È probabile che si trattasse per lo più di antibiotici a largo spettro, dal momento che nei primi anni di vita gli antibiotici sono somministrati (per un "eccesso di zelo") nella maggior parte dei casi per infezioni virali delle vie aeree. Gli antibiotici a largo spettro, peraltro, dovrebbero avere un effetto maggiore sulla flora gastrointestinale. Questa osservazione induce a pensare a un bias che gli Autori non prendono in considerazione: se gli antibiotici sono somministrati per infezioni delle vie respiratorie e se queste infezioni nel bambino piccolo, come si sa, spesso si accompagnano a "wheezing" (respiro sibilante) e se una parte dei bambini che presentano "wheezing" nei primi mesi/anni di vita conti-

nua a manifestarlo anche in età scolare, questi bambini "si portano dietro" fino all'età scolare due condizioni: il più frequente uso di antibiotici e il "wheezing" che in età scolare è, correttamente, diagnosticato come asma.

Cosa ci dice la letteratura al riguardo?

L'associazione tra uso di antibiotici nei primi mesi/anni di vita e l'asma nel bambino è stata riscontrata in numerosi studi, anche recenti, e confermata in una revisione sistematica con meta-analisi [2-3-4]. Tuttavia, negli editoriali di commento che accompagnano questi articoli, oltre che nelle discussioni di alcuni degli articoli originali, si sottolinea come gli studi in questione, e lo studio di Risnes e coll. [1] non rappresenta una eccezione, potrebbero essere affetti da bias [3-5-6-7-8].

Un primo tipo di bias è il cosiddetto bias da "reverse causation". Gli antibiotici potrebbero essere stati somministrati proprio in bambini che già avevano sintomi asmatici: gli Autori del nostro studio cercano di superare questo bias (che chiamano protopatico) non considerando i bambini che hanno una diagnosi di asma nei primi 6 mesi e restringendo l'analisi a quelli che hanno una diagnosi di asma dopo i 3 anni. Ma nei primi mesi/anni di vita i pediatri non classificano, giustamente, come asmatici i bambini con "wheezing": è quindi possibile che una parte dei bambini in questione assumesse antibiotici proprio a causa di infezioni per lo più virali delle vie respiratorie, che sono il più frequente evento scatenante il "wheezing" e che possono essere interpretate come infezioni delle basse vie respiratorie o comunque come infezioni più gravi per le quali è consigliabile somministrare antibiotici [9-10-11]. Tutto ciò è stato dimostrato in uno studio prospettico su una coorte di bambini i cui genitori avevano tenuto diari sull'uso di farmaci e sulle motivazioni a tale uso; in questo studio i bambini affetti da infezioni delle vie respiratorie con "wheezing" avevano ricevuto antibiotici con una frequenza doppia rispetto a quelli con infezioni respiratorie senza "wheezing" [12]. Inoltre, in uno degli studi che avevano riscontrato un'associazione tra uso di antibiotici nei primi mesi/anni di vita e asma in età scolare, l'associazione veniva meno se si correggeva per presen-

za di infezioni delle basse vie respiratorie [5].

Il secondo tipo di bias, cosiddetto "confounding by indication" (attribuire al farmaco gli effetti dovuti al motivo per cui il farmaco viene somministrato: qui le infezioni con "wheezing"), è già stato accennato sopra, ed è stato oggetto di uno studio pubblicato recentemente [13].

Se siamo convinti che l'utilizzo di antibiotici nei primi anni di vita possa anche essere dovuto a "wheezing", uno dei modi per provare che alcuni bambini che presentano "wheezing" (e assumono antibiotici) si portano appresso questa condizione fino all'età della scuola, è considerare il tempo di insorgenza e durata del "wheezing", ossia i fenotipi di "wheezing". Martinez e coll. hanno definito come "early wheezers" i bambini che hanno "wheezing" nei primi due/tre anni di vita ma non più in età scolare; come "persistent wheezers" i bambini che iniziano nei primi anni e continuano ad avere wheezing anche in età scolare; e "late-onset wheezers" i bambini che presentano wheezing solo in età scolare [14].

I bambini con asma in età scolare comprendono perciò sia i "persistent" che i "late-onset wheezers". Nello studio SIDRIA (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori dell'Infanzia e l'Ambiente), condotto in 12 aree del Nord, Centro e Sud Italia, abbiamo dimostrato come ci fosse effettivamente un'associazione statisticamente significativa (OR: 1,57; IC 95%:1,40-1,75) tra uso di antibiotici nei primi due anni di vita e "wheezing" a 6-7 anni (chi ha ancora "wheezing" a questa età può essere definito un soggetto asmatico) [12]. Tuttavia, considerando i diversi fenotipi, l'associazione era presente solo nei "persistent wheezers", in coloro cioè che già avevano wheezing nei primi due anni di vita e non nei late-onset. Le conclusioni sono state che in chi non ha wheezing precoce l'associazione "scompare".

Conclusioni

Si può quindi concludere, con il conforto del parere di altri Autori, che l'associazione tra antibiotici somministrati in epoca precoce della vita e asma in età scolare è molto probabilmente dovuta a uno o più bias [5-6-7]. Più in generale: trovare un'associazione non significa dimostrare un meccanismo di causa-effetto. Gli studi epidemiologici possono avere

dei limiti, e, soprattutto, in un campo apparentemente così semplice, ma invero abbastanza complesso come quello del "wheezing" in età prescolare, è importante conoscere a fondo il problema che si sta trattando e pensare non solo in termini di associazione ma anche, e soprattutto, di meccanismi causali [15-16]. È anche importante non lasciarsi fuorviare dalla pubblicazione di diversi studi con risultati positivi: i ricercatori, anche autorevoli, sono tentati dalla pubblicazione di dati e le riviste pubblicano più facilmente i dati "positivi". Le stesse considerazioni fatte in precedenza valgono anche per il paracetamolo, farmaco ampiamente utilizzato per gli episodi febbrili concomitanti alle infezioni delle vie respiratorie [12-17].

Una considerazione finale: da molte parti, invero più per il paracetamolo che non per gli antibiotici, si invocano trial randomizzati e controllati per provare o sconfessare definitivamente la presenza di una associazione che già un'attenta analisi dei dati disponibili dagli studi osservazionali fa ritenere molto poco probabile. I trial sarebbero certamente difficili da eseguire e anche di dubbia eticità, se si hanno ragionevoli motivi per pensare che l'associazione in realtà non esista. L'asma è una patologia particolarmente frequente: in Italia si stima ne sia affetto il 9-10% dei bambini in età scolare. È quindi importante che i pediatri valutino attentamente la qualità degli studi pubblicati sui fattori di rischio e il ruolo di questi fattori nel determinismo della malattia [18].

Infine, è importante rimarcare che gli antibiotici vanno utilizzati il meno possibile e solo quando sono realmente necessari. In Italia il consumo degli antibatterici sistemici è cresciuto del 2% rispetto al 2008. L'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e il Patrocinio del Ministero della Salute, hanno pertanto recentemente rilanciato una campagna di comunicazione "Antibiotici, difendi la tua difesa. Usali con cautela", con lo scopo di informare i cittadini sull'importanza di ricorrere agli antibiotici solo quando necessario e dietro prescrizione del medico che ne accerti l'effettiva utilità. ♦

Bibliografia

[1] Risnes KR, Belanger K, Murk W, et al. Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years: Findings in a Cohort of 1,401 US Children. *Am J Epidemiol* 2011;173:310-8.

[2] Kozyrskyj AL, Ernst O, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* 2007;131:1753-9.

[3] Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, et al. Antibiotics use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:982-9.

[4] Marra F, Lynd L, Coombes M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2006;129:610-8.

[5] Wickens K, Ingham T, Epton M, et al. The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort: confounding or causality? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1318-24.

[6] Pekkanen J. Commentary: use of antibiotics and risk of asthma. *Int J Epidemiol* 2004;33:564-5.

[7] Kummeling I, Thijs C. Reverse causation and confounding-by-indication: do they or do they not explain the association between childhood antibiotic treatment and subsequent development of respiratory illness? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1249-51.

[8] Gagliardi L, Rusconi F, Galassi C, et al. Re: Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years: Findings in a Cohort of 1,401 US Children. *Am J Epidemiol* 2011: DOI 10.1093/aje/KWR082.

[9] Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:785-90.

[10] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.

[11] Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998;279:875-7.

[12] Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, et al. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1921-8.

[13] Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, et al. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol*. Advance access: January 23, 2011 (doi:10.1093/ije/dyq263).

[14] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.

[15] Robins JM. Data, design, and background knowledge in etiologic inference. *Epidemiology* 2001;11:313-20.

[16] Gagliardi L. Prediction and causal inference. *Acta Paediatr* 2009;98:1890-2.

[17] Rusconi F, Galassi C, Bellasio M, et al. Pre, perinatal and early life (first year) risk factors for wheezing in young children. *Epidemiol Prev* 2005;29(2) suppl: 47-51.

[18] Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy, 1994-2002. *Pediatrics* 2006;117:34-42.

NO COMMENT

CONGRESSI FORTEMENTE INNOVATIVI

Le Agenzie di stampa riportano con sempre maggiore frequenza che ai congressi medici è presente un numero di relatori e di presidenti di sessione estremamente elevato rispetto ai medici iscritti.

Questo fenomeno di crescita, in un momento di bassa crescita, risulta estremamente interessante, anche per le famiglie dei presidenti e dei relatori.

Il fenomeno viene sempre più spesso segnalato anche in Italia e si è verificato anche del tutto recentemente in alcuni congressi di Società scientifiche.

Da alcuni organizzatori di congressi il fenomeno è valutato come "fortemente innovativo".

Un'agenzia fotografica ha rappresentato icasticamente, nel modo sotto riprodotto, l'ingresso ai congressi scientifici dei relatori (a destra) e dei medici iscritti (a sinistra).

