

# ANTIBIOTICI E ACIDO SOPPRESSORI DURANTE LA PRIMA INFANZIA E INSORGENZA DI ASMA

*A cura della Dott.ssa Ada Vero*

## INTRODUZIONE

La prevalenza cumulativa di malattie allergiche e asma è aumentata negli ultimi decenni in particolare nei bambini. Come riportato in diversi studi condotti negli Stati Uniti e in altri Paesi, negli ultimi anni, è stato dimostrato un aumento della rinocongiuntivite allergica, dell'asma, della positività del test cutaneo per allergie comuni e delle ospedalizzazioni a causa di anafilassi<sup>1, 2, 3, 4</sup>. Tra i fattori che potrebbero contribuire all'aumento delle allergie vi è l'uso crescente di farmaci acido soppressori e antibiotici<sup>5, 6, 7, 8</sup>. L'uso di tali farmaci, capaci di alterare il microbioma umano, è fonte di preoccupazione per il crescente rischio di allergie in età pediatrica<sup>6, 9, 10</sup>. Nello specifico, i farmaci acido soppressori, oltre a causare disbiosi intestinale possono aumentare la sensibilizzazione agli antigeni ingeriti riducendo la degradazione delle proteine con conseguente rischio di allergia alimentare. Inoltre, gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina (H<sub>2</sub>RA) possono aumentare il rischio di malattie allergiche a causa degli effetti diretti sul sistema immunitario, sulla cui modulazione l'istamina svolge un ruolo centrale<sup>11</sup>. A tal proposito continuano ad aumentare le prove derivanti da studi condotti in vitro e in vivo sul ruolo del microbioma intestinale nello sviluppo del sistema immunitario<sup>6, 9, 12</sup>. In studi condotti su animali<sup>13, 14</sup> la soppressione acida ha mostrato un aumento della produzione di immunoglobuline IgE in risposta all'ingestione di antigeni orali e in studi condotti su esseri umani è stata valutata l'allergia alimentare da farmaci<sup>15, 16, 17</sup>. Mentre è sempre più conosciuto il rischio correlato all'uso di antibiotici durante l'infanzia, gli H<sub>2</sub>RA e gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono farmaci considerati sicuri, prescrivibili anche nei bambini al di sotto di un anno di età<sup>10, 18</sup>. L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'associazione tra l'esposizione a farmaci acido soppressori e antibiotici durante l'infanzia e il rischio di sviluppare malattie allergiche in età infantile.

## STUDIO

È stata condotta un'analisi retrospettiva utilizzando il database delle istituzioni sanitarie americane MHS (Military Health System) di Activity Management TRICARE. Il database MHS è stato utilizzato per identificare i bambini a cui è stato prescritto un H<sub>2</sub>RA, un PPI o un antibiotico nei primi sei mesi di vita. Sono stati esclusi dallo studio i bambini a cui è stata diagnosticata una condizione allergica nei primi sei mesi di vita, così come i bambini i cui dati, al momento dell'arruolamento nello studio, erano incompleti. Per valutare la relazione tra dose di farmaco utilizzato e rischio di sviluppare allergia, i pazienti sono stati divisi in un gruppo di pazienti

che non ha ricevuto farmaci per 60 giorni e un gruppo che ha ricevuto farmaci per più di 60 giorni. È stato valutato l'hazard ratio (HR) per tutte le classi di farmaci ed è stata eseguita una sottoanalisi per valutare l'effetto dei farmaci in bambini con diagnosi di malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD). L'analisi è stata condotta dal 15 aprile 2015 al 4 gennaio 2018. Su un totale di 792.130 bambini, nei primi 6 mesi di vita, a 60.209 bambini (7.6%) è stato prescritto un H<sub>2</sub>RA, a 13.687 (1.7%) è stato prescritto un PPI e a 131.708 (16.6%) è stato prescritto un antibiotico. A molti bambini sono state prescritte più classi di farmaci; di tutti i bambini, 12.546 (1.6%) hanno ricevuto H<sub>2</sub>RA e antibiotici, 5.520 (0.7%) hanno ricevuto H<sub>2</sub>RA e PPI, 1.590 (0.2%) hanno ricevuto PPI e antibiotici e infine 2.549 (0.3%) hanno ricevuto tutti e tre i farmaci. I dati per ciascun bambino sono stati disponibili per una mediana di 4.6 anni (IQR, 2.5-7.9). L'H<sub>2</sub>RA più frequentemente utilizzato è stato la ranitidina, pari al 95.1% di tutte le prescrizioni di H<sub>2</sub>RA. A seguire, gli H<sub>2</sub>RAs più utilizzati sono stati nizatidina e famotidina. Il lansoprazolo è stato il PPI più comunemente prescritto. I giorni medi di utilizzo per H<sub>2</sub>RA e PPI sono stati 60 giorni (IQR per H<sub>2</sub>RA, 39-92, IQR per PPI, 30-91) e 10 giorni per gli antibiotici (IQR, 10-20). Le classi antibiotiche più prescritte sono state le penicilline (65.3%), seguite da cefalosporine (14.2%) e macrolidi (10.1%). Gli antibiotici più prescritti sono stati amoxicillina (55.0%), amoxicillina e acido clavulanico (9.0%) e trimetoprim con sulfametossazolo (8.7%). È stata calcolata l'età media in cui i farmaci in studio sono stati prescritti per la prima volta: la prima prescrizione di antibiotici è stata effettuata in media a 125 giorni dalla nascita (IQR, 88-155), quella di H<sub>2</sub>RA a 61 giorni (IQR, 37-94) e quella di PPI a 73 giorni (IQR, 47-117). Ai maschi è stata prescritta una percentuale maggiore di H<sub>2</sub>RA [2.052 (8.1) %], PPI [7.491 (1.9%)] e antibiotici [70 933 (17.9%)] rispetto alle femmine [28.157 (7.1%) H<sub>2</sub>RA, 6.196 (1.6%) PPI e 60.775 (15.4%) antibiotici; p<0,001 per tutti i confronti]. Ai neonati prematuri sono stati prescritti più H<sub>2</sub>RA [4.177 (13.4%)] e PPI [1.040 (3.3%)] rispetto ai neonati nati a termine [56.032 (7.4%) H<sub>2</sub>RA; 12.647 (1.7%) PPI] mentre non c'è stata alcuna differenza significativa nella percentuale di bambini nati prematuramente trattati con antibiotici rispetto ai neonati nati a termine [5.212 (16,8%) vs 126 496 (16,1%), p = 0.46]. Dei 792.130 bambini della corte a 24.514 (58.7/10.000 persone-anno) è stata diagnosticata un'allergia alimentare. Tra le allergie alimentari identificate, l'allergia alle arachidi è stata la più comune (13.8/10.000 persone-anno), seguita dall'allergia al latte vaccino (10.7/10.000 persone-anno) e infine dall'allergia all'uovo (7.2/10.000 persone-anno).

## **RISULTATI**

In questo studio sono state trovate associazioni significative tra l'uso di farmaci acido soppressori o antibiotici nei primi mesi di vita e lo sviluppo di malattie allergiche in età infantile, ad eccezione dell'allergia ai frutti di mare che ha l'incidenza più bassa tra le condizioni valutate. Coerentemente con l'intera popolazione dello studio, i bambini con diagnosi di GERD durante l'infanzia (per la maggior parte dei quali non è una malattia ma un processo evolutivamente normale) dopo il trattamento con H<sub>2</sub>RA e PPI hanno mostrato maggiore

incidenza di l'allergia alimentare. I bambini che hanno ricevuto un PPI o un H<sub>2</sub>RA (9.3%) per più di 60 giorni hanno presentato maggiore rischio di allergia alimentare durante l'infanzia (52%) rispetto ai bambini che hanno ricevuto un PPI o un H<sub>2</sub>RA da 1 a 60 giorni [adjusted hazard ratios (aHR) PPI > 60 giorni vs 1-60 giorni: 1.52, IC 95%, 1.32-1.74; aHR H<sub>2</sub>RA > 60 giorni vs 1-60 giorni: 1.32, IC 95%, 1.23-1.43)]. Le allergie associate a terapia acido soppressiva sono state l'allergia ai farmaci (aHR 1.70, IC 95%, 1.60-1.80 per H<sub>2</sub>RA e aHR 1.84, IC 95%, 1.56-2.17 per PPI), rinite allergica (aHR 1.50, IC 95%, 1.46-1.54 per H<sub>2</sub>RA e aHR 1.44, IC 95%, 1.36-1.52 per PPI), anafilassi (aHR 1.51, IC 95%, 1.38-1.66 per H<sub>2</sub>RA e aHR 1.45, IC 95%, 1.22-1.73 per PPI) e altre allergie non meglio specificate (aHR 1.63, IC 95%, 1.55-1.71 per H<sub>2</sub>RA e aHR 1.62, IC 95%, 1.45-1.80 per PPI) (vedi Tabella 1). La terapia farmacologica acido soppressiva è stata anche associata ad un marcato aumento di asma, congiuntivite allergica e orticaria durante l'infanzia. L'utilizzo degli antibiotici durante l'infanzia è stato associato ad un aumentato rischio di allergie tra cui l'allergia al latte vaccino e alle uova (aHR 1.24 per entrambe, IC 95%, 1.15-1.33 per l'allergia al latte vaccino e IC 95%, 1.13-1.37 per l'allergia alle uova). Né l'allergia alle arachidi né l'allergia ai frutti di mare hanno mostrato un aumento significativo del rischio. L'aHR per lo sviluppo di qualsiasi allergia alimentare è stato 1.14 (IC 95%, 1.10-1.18) per i bambini trattati con antibiotici. A differenza dei farmaci acido soppressori, l'utilizzo di antibiotici per più di 10 giorni non ha mostrato un rischio dose-dipendente di sviluppare allergia alimentare. Tra le allergie non alimentari significativamente aumentate nei bambini che hanno ricevuto antibiotici durante l'infanzia vi sono: asma (aHR 2.09, IC 95%, 2.05-2.13), anafilassi (aHR 1.51, IC 95%, 1.38-1.66), congiuntivite allergica (aHR 1.42, IC 95%, 1.34-1.50) e allergia ai farmaci (aHR 1.34, IC 95%, 1.29-1.40). Inoltre, l'incidenza di dermatite atopica, rinite allergica, dermatite da contatto, orticaria e altre allergie sono significativamente aumentate dal 9% al 51% nei bambini a cui sono stati prescritti antibiotici durante i primi 6 mesi di vita. L'asma è aumentata di oltre il 100% e la rinite allergica del 75%. Benché non siano stati completamente compresi i potenziali meccanismi attraverso i quali i farmaci acido soppressivi e gli antibiotici possano aumentare la sensibilizzazione allergica, si pensa che abbiano un ruolo determinante la diminuzione della digestione delle proteine nello stomaco e la disbiosi intestinale<sup>8</sup>. Vi sono prove cliniche crescenti sul ruolo centrale del microbioma nello sviluppo del sistema immunitario, grazie al contributo nella modulazione delle risposte immunitarie innate e nella regolazione delle cellule T.

## **CONCLUSIONI**

In questo studio è stato valutato come la somministrazione di antibiotici e antiacidi nei bambini nei primi sei mesi di vita possa incidere negativamente sulla flora batterica intestinale e rendere il rischio di allergie più alto durante l'infanzia. I farmaci antiacidi possono anche ridurre la digestione delle proteine nello stomaco, aumentando il rischio di allergie alimentari. Vi è una crescente evidenza in letteratura dell'importanza dell'omeostasi del microbioma intestinale per la salute e di come gli agenti patogeni che agiscono su

quest'ultimo durante l'infanzia possano incrementare lo sviluppo di malattie allergiche. I risultati di quest'analisi sono coerenti con gli studi condotti rispettivamente da Arae et al.<sup>19</sup> in cui è stato osservato un aumento delle IgE allergene-specifiche in seguito a terapia con cimetidina e lo studio spagnolo condotto da Ramírez et al. in cui è stata rilevata una correlazione tra l'utilizzo di PPI (via orale e endovenosa) e maggiori rischi di allergia<sup>16</sup>. Nonostante questo sia il più grande studio sull'associazione tra H<sub>2</sub>RA, PPI, antibiotici e rischio di allergie presenta alcune limitazioni. Un tra queste è la probabile somministrazione di farmaci antiacidi o antibiotici per diagnosi errate di GERD o di malattie infettive. Tali classi di farmaci dovrebbero essere usate durante l'infanzia solo nei casi in cui sia evidente il beneficio clinico. Saranno comunque necessari ulteriori studi per determinare il meccanismo alla base di tale correlazione.

**Tabella 1. Incidenza di malattie allergiche nei bambini in seguito all'utilizzo di antibiotici, H<sub>2</sub>RA o IPP durante l'infanzia.**

ALLERGIE	Età di prima diagnosi, mediana (IQR)	Popolazione totale	Nessuna esposizione al farmaco	Antibiotici	H <sub>2</sub> RA	PPI
		N. (% di 792.130)	N. (% di 611.370)	N. (% di 131.708)	N. (% di 60.209)	N. (% di 13.686)
Qualsiasi allergia alimentare	2.1 (1.2-4.2)	24.514 (3.1)	17.401 (2.8)	4.753 (3.6)	2.918 (4.8)	834 (6.1)
Latte di mucca	1.4 (1.0-2.7)	4.544 (0.6)	2.930 (0.5)	985 (0.7)	793 (1.3)	283 (2.1)
Arachidi	2.6 (1.5-4.1)	5.833 (0.7)	4.368 (0.7)	1.070 (0.8)	477 (0.8)	127 (0.9)
Uova	1.8 (1.2-3.3)	3.038 (0.4)	2.139 (0.3)	610 (0.5)	342 (0.6)	87 (0.6)
Frutti di mare	4.4 (2.6-6.5)	1.157 (0.1)	872 (0.1)	213 (0.2)	86 (0.1)	22 (0.2)
Altri cibi	2.5 (1.3-4.8)	17.559 (2.2)	12.522 (2.0)	3.358 (2.5)	2.078 (3.5)	594 (4.3)
Anafilassi	3.0 (1.6-5.2)	5.705 (0.7)	4.124 (0.7)	1.139 (0.9)	562 (0.9)	147 (1.1)
Asma	2.0 (1.1-3.7)	111.792 (14.1)	77.327 (12.6)	27.488 (20.9)	9.818 (16.3)	2.568 (18.8)
Dermatite atopica	1.5 (0.9-3.0)	112.608 (14.2)	83.978 (13.7)	21.638 (16.4)	8.887 (14.8)	2.165 (15.8)
Rinite allergica	2.3 (1.3-4.2)	248.232 (31.3)	180.224 (29.5)	52.135 (39.6)	20.926 (34.8)	5.134 (37.5)
Congiuntiviti allergiche	4.2 (2.2-6.5)	24.585 (3.1)	18.141 (3.0)	5.047 (3.8)	1.793 (3.0)	436 (3.2)
Orticaria	2.2 (1.3-4.0)	71.547 (9.0)	53.767 (8.8)	13.137 (10.0)	5.836 (9.7)	1.391 (10.2)
Altre allergie	2.8 (1.4-5.0)	65.887 (8.3)	48.083 (7.9)	13.229 (10.0)	5.791 (9.6)	1.385 (10.1)
Dermatiti da contatto	1.5 (0.9-2.9)	230.990 (29.2)	173.176 (28.3)	43.035 (32.7)	18.570 (30.8)	4.438 (32.4)
Allergia da farmaco	2.6 (1.4-5.0)	12.925 (1.6)	8.964 (1.5)	2.883 (2.2)	1.436 (2.4)	393 (2.9)

## BIBLIOGRAFIA

1. Koplin, J. J., Mills, E. N. C. & Allen, K. J. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: Is there really a Western world epidemic? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* (2015).
2. Branum, A. M. & Lukacs, S. L. Food Allergy Among Children in the United States. *Pediatrics* (2009). doi:10.1542/peds.2009-1210
3. Platt-Mills, T. A. E. The allergy epidemics: 1870-2010. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2015).
4. Sicherer, S. H., Muñoz-Furlong, A., Godbold, J. H. & Sampson, H. A. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2010). doi:10.1016/j.jaci.2010.03.029
5. Pali-Schöll, I. & Jensen-Jarolim, E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2011). doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02511.x
6. Prince, B. T., Mandel, M. J., Nadeau, K. & Singh, A. M. Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. *Pediatric Clinics of North America* (2015). doi:10.1016/j.pcl.2015.07.007
7. Reynolds, L. A. & Finlay, B. B. A case for antibiotic perturbation of the microbiota leading to allergy development. *Expert Review of Clinical Immunology* (2013). doi:10.1586/1744666X.2013.851603
8. Untersmayr, E. & Jensen-Jarolim, E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2008). doi:10.1016/j.jaci.2008.04.025
9. Marsland, B. J. & Salami, O. Microbiome influences on allergy in mice and humans. *Current Opinion in Immunology* (2015). doi:10.1016/j.coi.2015.07.005
10. Arrieta, M. C. *et al.* Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* (2015). doi:10.1126/scitranslmed.aab2271
11. Boyce, J. A. *et al.* Mechanisms of allergic diseases Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. 1153–1162 (2013). doi:10.1016/j.jaci.2011.06.051
12. Rachid, R. & Chatila, T. A. The role of the gut microbiota in food allergy. **28**, 748–753 (2016).
13. Untersmayr, E. *et al.* Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: A fish allergy model in Balb/c mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2003). doi:10.1016/S0091-6749(03)01719-6
14. Riemer, A. B. *et al.* Suppression of gastric acid increases the risk of developing Immunoglobulin E-mediated drug hypersensitivity: Human diclofenac sensitization and a murine sensitization model. *Clin. Exp. Allergy* (2010). doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03363.x
15. Untersmayr, E. *et al.* Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J.* (2005). doi:10.1096/fj.04-3170fje
16. Ramírez, E. *et al.* Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: A nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin. Exp. Allergy* (2013). doi:10.1111/cea.12034
17. Trikha, A. *et al.* Development of food allergies in patients with Gastroesophageal Reflux Disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatr. Allergy Immunol.* (2013). doi:10.1111/pai.12103
18. Barron, A. J. *et al.* Proton Pump Inhibitor Utilization Patterns in Infants. 421–427 (2007).
19. Arae, K. *et al.* Cimetidine Enhances Antigen-Specific IgE and Th2 Cytokine Production. *Allergol. Int.* (2011).