



Come reagisce agli antibiotici il microbiota infantile?

Aprile 2023

L'uso di antibiotici durante il primo anno di vita del neonato esercita una forte influenza sul suo microbiota intestinale, con un impatto particolarmente negativo sulla componente bifidobatterica. A causa della loro elevata abbondanza in questo periodo di vita, i bifidobatteri rivestono un ruolo importante nello sviluppo generale del bambino, e c'è motivo di credere che l'alterazione del microbiota intestinale neonatale associata agli antibiotici, e soprattutto all'amoxicillina, possa avere conseguenze a lungo termine sulla salute dell'individuo.

Lo studio clinico [Antibiotics in early life associate with specific gut microbiota signatures in a prospective longitudinal infant cohort](#), pubblicato su *Pediatric Research* del gruppo Nature nel 2020, ha analizzato 163 campioni fecali provenienti da 40 neonati di 2,3 mesi di età media, di cui 22 erano stati trattati con amoxicillina o macrolidi nel follow-up prudenziale dopo un'infezione da virus sinciziale respiratorio.

Un singolo ciclo di amoxicillina o macrolidi ha provocato l'aberrazione del microbiota del neonato caratterizzato dalla variazione dell'abbondanza di bifidobatteri, enterobatteri e clostridi, che è durata diversi mesi. Il recupero dagli antibiotici è stato associato ad un aumento dei clostridi; inoltre, l'uso di antibiotici ha indotto alterazioni dei profili microbiotici associate a condizioni infiammatorie.

Centralità dei bifidobatteri nel microbiota neonatale

Il microbiota intestinale del neonato sano si sviluppa nei primi anni di vita secondo un programma apparentemente determinato biologicamente, ma dipende fortemente dalle esposizioni esterne.

Inizialmente è dominato da taxa anaerobi facoltativi, come streptococchi, enterococchi ed enterobatteri ma poi, nelle prime settimane di vita, l'abbondanza di bifidobatteri aumenta e diventa il taxon dominante nei neonati allattati al seno. Si ritiene che i bifidobatteri neonatali guidino il corretto sviluppo del sistema immunitario, attraverso il contatto diretto con le cellule dell'ospite all'interfaccia della mucosa intestinale. Infatti, l'uso di antibiotici durante il primo anno di vita è stato collegato ad un aumento del rischio di allergia al latte vaccino, asma, eczema, raffreddore da fieno, respiro sibilante, atopia e malattie infiammatorie intestinali.

Oltre agli effetti immunologici, il microbiota intestinale della prima infanzia sta emergendo come un fattore importante nella regolazione della fisiologia generale dell'ospite, in particolare del metabolismo; è stato riscontrato che la scarsa abbondanza di bifidobatteri durante i primi mesi di vita è associata a un aumento indice di massa corporea nella tarda infanzia, aumentando la suscettibilità al sovrappeso e all'obesità indotte dalla dieta in età più avanzata.

Alterazione del microbiota indotte dall'amoxicillina

Nello studio in questione, i neonati trattati con amoxicillina avevano, prima dell'inizio del ciclo di assunzione di amoxicillina, una maggiore abbondanza relativa di *Bacteroidaceae* (principalmente *Bacteroides*), *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Bacillus* ed *Haemophilus* rispetto al gruppo non trattato. Dopo l'inizio del trattamento con amoxicillina, l'alterazione della composizione del microbiota è stata rapida, evidente già dal primo giorno, quando l'abbondanza relativa di bifidobatteri si è ridotta del 50%. Al giorno 4, i bifidobatteri erano quasi completamente esauriti, fino all'1,4% dell'abbondanza nei campioni di controllo e i bifidobatteri erano sostituiti dagli enterobatteri come gruppo dominante. La *richness* del microbiota è diminuita rapidamente durante il primo giorno di trattamento con amoxicillina, ed è stata associata a una perdita media di 20 OTU (30% delle 60 OTU originali). Durante il periodo di recupero post-antibiotico, gli enterobatteri sono stati sostituiti dai *Firmicutes* (aumento di due volte), principalmente delle famiglie *Veillonellaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* e *Clostridiaceae*, batteri tipici di un microbiota adulto.

Conseguenze a lungo termine dell'uso di amoxicillina

La finestra temporale per la dominanza di *Bifidobacterium* è posta normalmente tra il primo e il sesto mese di età. Al momento dei trattamenti antibiotici, i bambini della coorte analizzata avevano in media quasi 4 mesi. I risultati mostrano che i trattamenti antibiotici durante questo periodo di età causano un grave esaurimento dei bifidobatteri che continua almeno per 6 mesi, cioè oltre la finestra temporale per il dominio del *Bifidobacterium*. L'effetto immediato più drammatico del trattamento con amoxicillina è stata la sostituzione dei bifidobatteri con gli enterobatteri. Sebbene l'abbondanza di enterobatteri sia tornata rapidamente a livelli normali dopo il ciclo antibiotico, la composizione complessiva del microbiota non è più tornata allo stato originario.

Analizzando le dinamiche temporali del microbiota intestinale infantile prima, durante e dopo il trattamento antibiotico, è stato dimostrato che anche un singolo ciclo di amoxicillina, l'antibiotico più comunemente usato nella popolazione pediatrica, determina un'alterazione a lungo termine della composizione del microbiota intestinale nei neonati. Piuttosto che tornare alla composizione originale dopo il ciclo antibiotico, il microbiota inizia una maturazione accelerata verso

una bassa abbondanza di bifidobatteri e una maggiore abbondanza di clostridi; quindi, l'amoxicillina non solo influenza temporaneamente l'abbondanza relativa di batteri dominanti sensibili a questo farmaco, ma sembra alterare profondamente l'ecologia della successione microbiota precoce nel bambino in via di sviluppo.

Questi risultati suggeriscono che il trattamento antibiotico, che provoca una sostituzione dei bifidobatteri prima con enterobatteri produttori di lipopolisaccaride e poi con clostridi, i cui effetti immunologici sono molto diversi da quelli dei bifidobatteri, probabilmente si traduce in un aumento della risposta infiammatoria dell'ospite. È interessante notare che i pazienti pediatrici con malattia infiammatoria intestinale abbiano spesso una maggiore abbondanza di enterobatteri o una ridotta abbondanza di bifidobatteri.

Ipotesi di trattamento di sostegno alla disbiosi da amoxicillina

I risultati indicano che il microbiota infantile può essere più fragile di quello dei bambini più grandi in relazione agli effetti degli antibiotici, poiché sia l'amoxicillina che i macrolidi hanno avuto effetti simili e molto forti; in particolare, l'amoxicillina non può essere considerata un antibiotico amico del microbiota nei bambini piccoli. Si suggerisce la possibilità, in caso di inevitabile uso di tali antibiotici, della somministrazione di bifidobatteri probiotici, durante e dopo la terapia, per normalizzare il microbiota, prevenendo l'eccessivo impoverimento della componente bifidobatterica e perciò fornire benefici per la salute infantile.

The image is a promotional graphic for a combination product. On the left, a blue box contains the text: **Bifidobacterium breve PRL2020**, **20 Mld UFC/Stick**, and **1 stick die**. In the center is a white box for **Brevicillin**, which is a probiotic containing **Bifidobacterium breve PRL2020** in 20 stickpack orosolubili da 0,8 g. The box also features the **Pharmextracta** logo and notes it is **SENZA GLUTINE** and **SENZA LATTOSIO**. On the right, three interlocking rings represent the antibiotic components: two orange rings labeled **Amoxicillina** and one blue ring labeled **Brevicillin**. The blue ring also has **Ac. clavulánico** written on it, indicating it is a clavulanate amoxicillin formulation.