Podwójne oblicze antybiotyków:

Ratują życie, lecz zaburzają mikrobiotę



BIOCODEX
Microbiota Institute

Dla lekarzy, farmaceutów i uczestników konferencji

PODWÓJNE OBLICZE ANTYBIOTYKÓW:
RATUJĄ ŻYCIE, LECZ ZABURZAJĄ MIKROBIOTĘ

Spójrzmy na drugą stronę medalu: antybiotyki, które pojawiły się w XX wieku, pomimo swojej niewątpliwej przydatności w zwalczaniu infekcji, budzą obecnie poważne obawy o zdrowie, zwłaszcza w kontekście dysbiozy mikrobioty i oporności na antybiotyki.

Chociaż bardziej racjonalne stosowanie antybiotyków powinno było zostać wprowadzone już od dawna, nie możemy zapominać o tym, że w ciągu ostatnich 80 lat ich powszechne stosowanie uratowało wiele milionów istnień ludzkich. Są one naszą główną bronią w walce z infekcjami bakteryjnymi. **Wraz ze szczepionkami, przedłużyły nam one życie średnio o 20 lat**[1].

„18 na 1000 osób codziennie przyjmuje antybiotyki[5].”

OD ERY ANTYBIOTYKÓW DO ERY MIKROBIOTY

Niestety antybiotyki eliminują nie tylko bakterie chorobotwórcze, ale także bakterie komensalne[2]. **Ma to wpływ na mikrobiotę jelitową, a także wszystkie inne mikrobioty ludzkie (skóry, płuc, układu moczowo-płciowego...),** które chronią nas przed przerostem patogenów.

Chociaż zdefiniowanie zdrowej mikrobioty z jakąkolwiek precyzją lub przedstawienie odpowiedniego opisu dysbiozy pozostaje trudne, nauka zaczyna rozumieć, w jaki sposób antybiotyki wpływają na funkcjonowanie tych ekosystemów, a także jakie są konsekwencje takich zmian dla zdrowia w perspektywie krótko- lub długoterminowej[3] (Patrz rysunek 1).

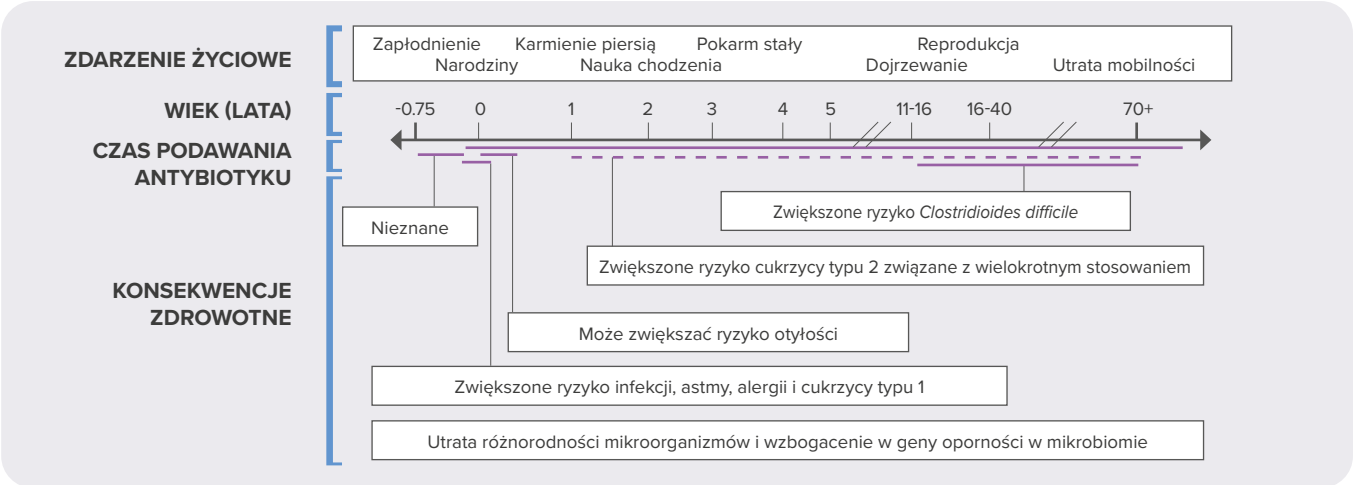
DYSBIOZA

„Dysbioza” nie jest zjawiskiem jednorodnym: zmienia się w zależności od stanu zdrowia każdej osoby. Powszechnie definiuje się ją jako zmianę składu i czynności mikrobioty, napędzaną przez zestaw czynników środowiskowych i związanych z żywicielem, które zaburzają ten ekosystem drobnoustrojów[4].

OPORNOŚĆ NA LEKI PRZECIWDROBNOUSTROJOWE, GLOBALNY PROBLEM ZDROWIA PUBLICZNEGO

Z powodu powszechnego nadużywania i niewłaściwego stosowania antybiotyków u ludzi i zwierząt, bakterie wywołujące zarówno łagodne, jak i zagrażające życiu infekcje stają się coraz bardziej na nie oporne. W 2015 r. **oszacowano, że patogeny oporne na antybiotyki są przyczyną ponad 50 000 zgonów rocznie w Europie i Stanach Zjednoczonych**[3]. *„Oporność na antybiotyki jest obecnie jednym z największych zagrożeń dla zdrowia, bezpieczeństwa żywnościowego i rozwoju na świecie”, stwierdza WHO.*

RYSUNEK 1: Konsekwencje zdrowotne związane z dysbiozą mikrobioty wywołaną antybiotykami (źródło: na podstawie Langdon *et al.*, 2016 r.[3])



Czerwone linie wskazują, że pojedyncza dawka antybiotyków w danym okresie została powiązana ze skutkami zdrowotnymi; przerywana czerwona linia wskazuje, że do zaobserwowania powiązania potrzeba wielu dawek antybiotyków w danym okresie.

1. WHO https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2012/11/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region/antibiotic-resistance. **2.** Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016;352(6285):544-545. **3.** Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016;8(1):39. **4.** Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, *et al.* Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. **5.** World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva; 2018.

SPIS TREŚCI

Mikrobiota jelitowa
Strona 4-5

Mikrobiota układu moczowo-płciowego
Strona 6-7

Mikrobiota skóry
Strona 8-9

Mikrobiota okolic uszu, nosa i gardła
Strona 10

Mikrobiota płuc
Strona 11

OD BIEGUNKI DO CHORÓB PRZEWLEKŁYCH: UDOKUMENTOWANE PRZYPADKI KONSEKWENCJI DYSBIOZY MIKROBIOTY JELITOWEJ WYWOŁANEJ PRZEZ ANTYBIOTYKOTERAPIĘ

Leczenie antybiotykami może czasami przebiegać bez żadnych widocznych krótkoterminowych skutków ubocznych. Niemniej dysbioza wywołuje biegunkę nawet u 35% pacjentów; w dłuższej perspektywie zaburzenia mikrobioty spowodowane leczeniem antybiotykami mogą stanowić czynnik ryzyka wywołania chorób alergicznych, autoimmunologicznych lub metabolicznych.

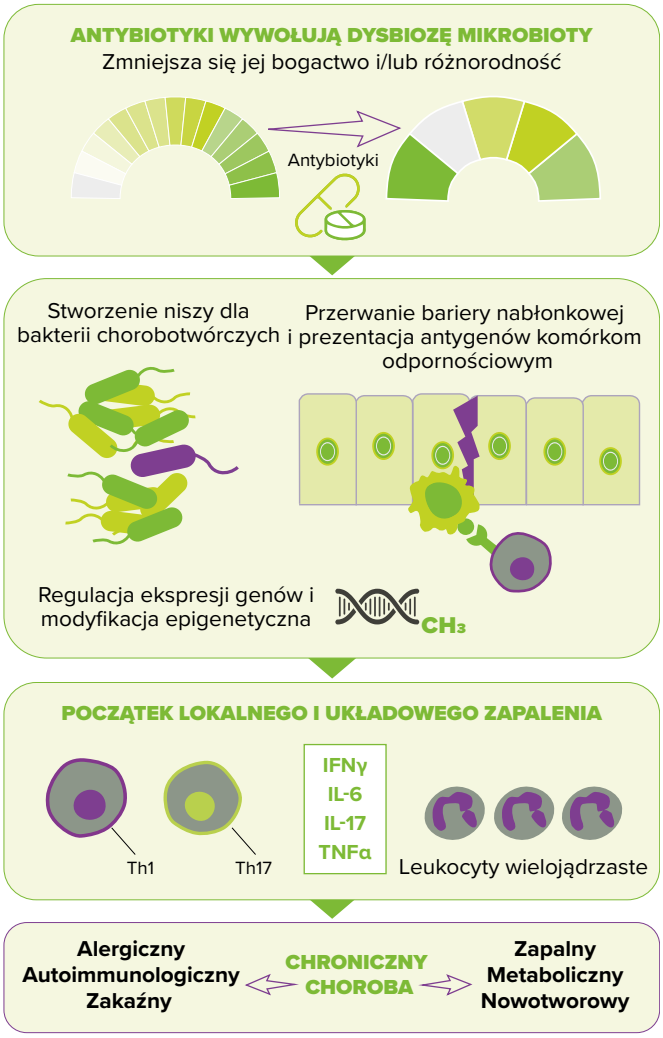
Antybiotyki to potężne narzędzie w walce z infekcjami bakteryjnymi. Jednak badania wskazują również na ich szkodliwy wpływ na biliony bakterii komensalnych żyjących w przewodzie pokarmowym. Wywołana antybiotykoterapią dysbioza sprawia, że mikrobiota jelitowa traci zdolność pełnienia swoich funkcji ochronnych. W perspektywie krótkoterminowej dysbioza pozostawia otwarte drzwi dla oportunistycznych patogenów i niektórych wieloopornych bakterii. W dłuższej perspektywie **mikrobiota jelitowa, pomimo pewnego stopnia odporności, może mieć trudności z powrotem do stanu pierwotnego**[1,2]. Istnieje zgoda co do tego, że może to w konsekwencji prowadzić do powstawania szeregu chorób. Niedawno przeprowadzone badania wykazały, że antybiotyki mogą powodować zmiany w różnorodności bakteryjnej, a także w obfitości normalnego mikrobiomu i że wpływ ten może się przedłużać (zazwyczaj trwa on 8-12 tygodni po zaprzestaniu podawania antybiotyków)[3,4].

Biegunka występuje nawet u 35% pacjentów otrzymujących antybiotyki[3,5,6].

BIEGUNKA, NAJCZĘSTSZE DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE ANTYBIOTYKÓW

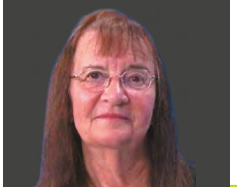
Główną krótkotrwałą konsekwencją antybiotykoterapii są zmiany zachodzące w pasażu jelitowym u niektórych pacjentów, co z kolei najczęściej prowadzi do biegunki. Częstość występowania biegunki poantybiotykowej zależy od kilku czynników (wiek, otoczenie, rodzaj antybiotyku itp.) i może wynosić od 5 do 35% pacjentów przyjmujących antybiotyki[3,5,6]. Wśród dzieci odsetek ten może sięgać nawet 80%[3]. W większości przypadków biegunka ma charakter zaburzenia czysto funkcjonalnego i jest spowodowana dysbiozą wywołaną antybiotykami. Zwykle ma łagodne nasilenie i ustępuje samoistnie po 1-5

RYSUNEK 2. Dalsze skutki poantybiotykowej dysbiozy jelitowej (Źródło: na podstawie Queen *et al.*, 2020 r.[10])



LYNNE MC FARLAND

Epidemiolog kliniczny Korpus Rezerwy Zdrowia Publicznego Uniwersytet w Waszyngtonie, Seattle



OPINIA EKSPERTA

Antybiotyki zaburzają ochronną mikrobiotę jelitową, co może prowadzić do niezamierzonych konsekwencji, w tym do biegunki poantybiotykowej (do 35% pacjentów) i rozwoju opornych na antybiotyki szczepów patogenów, które są przedmiotem obaw na całym świecie w związku ze zwiększonymi kosztami opieki zdrowotnej i śmiertelnością.

1. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-4561. **2.** Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol.* 2016;6:1543. **3.** McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC *et al.* Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile infections. World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. **4.** Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE *et al.* Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes.* 2017;8(1):17-32.

dniach. Antybiotyki wykazujące szersze spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, takie jak klindamycyna, cefalosporyny i ampicylina/amoksycylina, są związane z wyższymi wskaźnikami występowania biegunki[6].

SZCZEGÓLNY PRZYPADEK BIEGUNKI *C. DIFFICILE*

W 10 do 20% przypadków biegunka jest wynikiem zakażenia *Clostridioides difficile* (wcześniej znanego jako *Clostridium difficile*) kolonizującego mikrobiotę[6]. Jest to utrzymująca się w środowisku w postaci zarodników, gram-dodatnia, bezwzględnie beztlenowa bakteria przetrwalnikująca. Zakażenie następuje poprzez spożycie zarodników. W określonych okolicznościach (np. w przypadku dysbiozy wywołanej antybiotykami) zarodniki mogą kiełkować, a wegetatywne komórki bakteryjne tego oportunistycznego patogenu mogą kolonizować jelita. W fazie infekcyjnej *C. difficile* produkuje 2 toksyny, które uszkadzają kolonocyty i wywołują reakcję zapalną o różnych perspektywach klinicznych, od umiarkowanej biegunki po rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, toksyczne rozszerzenie okrężnicy i/lub śmierć.

Prawie 1/3 przypadków biegunki poantybiotykowej spowodowana jest przez *C. difficile*[3].

Najbardziej rozpoznawalnymi czynnikami ryzyka zakażenia *C. difficile* są wiek powyżej 65 lat, stosowanie inhibitorów pompy protonowej, choroby współistniejące i oczywiście stosowanie antybiotyków. Te ostatnie są natomiast najistotniejszym czynnikiem występowania infekcji *C. difficile* podlegającym naszej kontroli. Związek antybiotyków z zakażeniem *C. difficile* został ustalony w szpitalach, a ostatnio w środowiskach społecznych[7], gdzie ryzyko zakażenia waha się od średniego dla osób przyjmujących penicyliny, wysokiego wśród osób przyjmujących fluorochinolony i najwyższego u osób otrzymujących klindamycynę. Jeśli chodzi o tetracykliny, nie powodują one zwiększenia ryzyka[8]. W warunkach szpitalnych, **najwyższe ryzyko rozwoju infekcji *C. difficile* obserwowano w przypadku cefalosporyn (od II do IV generacji), klindamycyny, karbapenemów, trimetoprimu/sulfonamidów, fluorochinolonów i kombinacji penicyliny**[9].

OTWARTE DRZWI DLA CHORÓB NIEZAKAŹNYCH

Podejrzewa się również, że zakłócenie mikrobioty jelitowej wynikające z ekspozycji na antybiotyki **zwiększa ryzyko wystąpienia niektórych chorób przewlekłych poprzez podwyższenie reakcji zapalnej zarówno lokalnej jak i ogólnoustrojowej,** prowadząc w ten sposób do deregulacji metabolizmu i upośledzenia homeostazy immunologicznej[10] (rys. 1). Wykazano, że okres okołoporodowy, charakteryzujący się rozwojem układu odpornościowego oraz dojrzewaniem mikrobioty jelitowej, jest okresem szczególnie wrażliwym, w którym dysbioza antybiotykowa przekłada się na długofalowe skutki dla zdrowia, tj. większe ryzyko chorób w późniejszym okresie życia, w tym chorób zapalnych jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna), chorób atopowych (np. astma) czy zaburzeń metabolicznych (np. cukrzyca typu 2, otyłość).

KIEDY MIKROBIOTA JELITOWA STAJE SIĘ REZERWUAREM OPORNOŚCI NA ANTYBIOTYKI

Społeczności drobnoustrojów wystawione na działanie antybiotyków reagują w krótkim okresie nie tylko poprzez zmianę składu, ale także ewolucję, optymalizację i rozprzestrzenianie genów opornych na antybiotyki. **Ludzka mikrobiota jelitowa nadmiernie narażona na działanie antybiotyków jest obecnie uważana za istotny rezerwuar genów antybiotykooporności,** zarówno u dorosłych, jak i u dzieci[2]. Znacznie utrudniając zwalczanie infekcji bakteryjnych, oporność na antybiotyki stała się jednym z głównych problemów zdrowia publicznego.

PRZYPADEK KLINICZNY *del Lynne V. McFarland, PhD*

- 53-letnia kobieta zgłosiła się do lekarza z trwającymi od 3 dni objawami infekcji układu oddechowego (kaszel, ból gardła i katar), a także z gorączką i zmęczeniem. Brak chorób współistniejących; ogólny stan zdrowia - dobry. Lekarz zalecił zbadanie próbki plwociny i przepisał jej 10-dniowy cykl doustnego cefakloru (500 mg, dwa razy dziennie). Analiza plwociny nie wykazała obecności patogenów.
- Pacjentka została przyjęta do szpitala w trzecim dniu antybiotykoterapii, z powodu pojawienia się ostrej biegunki (sześć wodnistych stolców dziennie i skurcze brzucha) oraz wciąż obecnych objawów oddechowych. Analizy próbek (plwocina i stolec) nie wykazały obecności patogenów. Zaprzestano podawania antybiotyków, ale biegunka trwała przez następne dwa dni.
- Lekarz przepisał pacjentce erytromycynę (500 mg trzy razy dziennie) i probiotyk przez tydzień. Objawy związane z układem oddechowym i biegunka ustąpiły w ciągu czterech dni. Dzień później pacjentka została wypisana ze szpitala bez żadnych komplikacji.

5. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. **6.** Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. **7.** Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF *et al.* Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:194. **8.** Brown KA, Khanafer N, Daneman N *et al.* Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2326-2332. **9.** Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):881-891. **10.** Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes.* 2020;11(4):1092-1103.

MIKROBIOTA UKŁADU MOCZOWO-PŁCIOWEGO: SPEKTRUM **GRZYBIC I INFEKCJI DRÓG MOCZOWYCH** PO KAŻDEJ ANTYBIOTYKOTERAPII

Błędne koło. Infekcje pochwy, takie jak kandydoza sromu pochwy często pojawiają się po przebytej antybiotykoterapii, a czasami po podaniu antybiotyków powszechnie stosowanych w leczeniu tych samych infekcji. Sytuacja nie jest lepsza w przypadku infekcji dróg moczowych: antybiotyki zwykle stosowane w ich leczeniu stały się czynnikiem ryzyka ich wystąpienia.

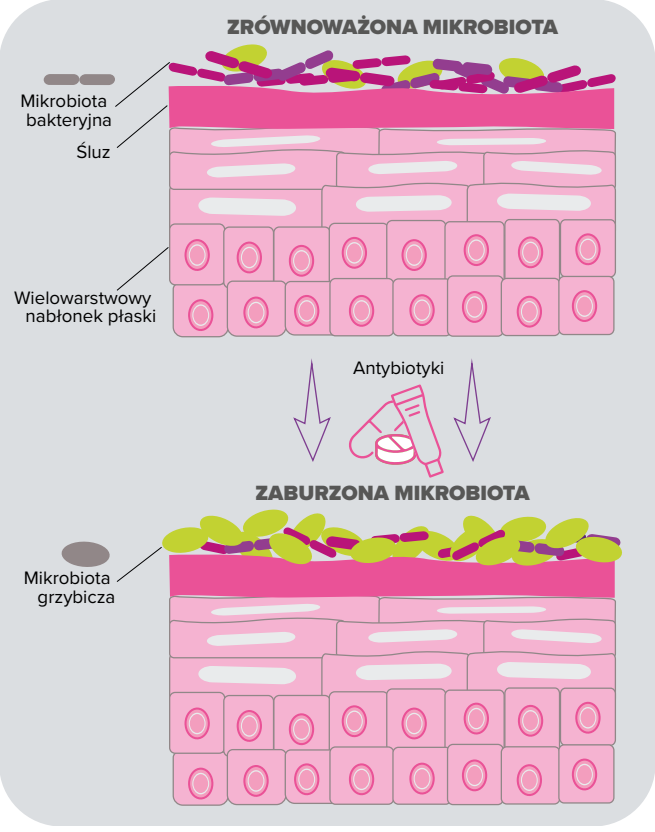
Do tej pory, aż do niedawnych odkryć naukowych, mocz był uważany za sterylny. W porównaniu z innymi mikrobiotami, ekosystem ten ma niską biomasę[1]. Chociaż nie udało się dotąd osiągnąć konsensusu co do dokładnego jej składu, zidentyfikowano około 100 gatunków z 4 głównych typów taksonomicznych (Proteobakterie, Firmicutes, Actinobakterie i Bacteroidetes)[2]. Mimo iż rola mikrobioty moczowej jest obecnie przedmiotem debat, istnieje zgoda co do tego, że jej obniżona różnorodność wydaje się być czynnikiem ryzyka infekcji dróg moczowych. Jednak niska różnorodność mikrobioty pochwy postrzegana jest w sposób pozytywny, jeśli w dużej mierze zdominowana jest ona przez bakterie kwasu mlekowego[3]. Pomimo znacznych różnic odnotowanych wśród kobiet, udało się opisać 5 typów społeczności mikroorganizmów (CST) we florze pochwowej: 4 zdominowane przez jeden lub kilka gatunków z rodzaju *Lactobacillus* (*L. crispatus , L. gasseri, L. iners* lub *L. jensenii*) i jedna polimikrobowa[4]. **W obu przypadkach dysbioza wywołana antybiotykoterapią może zwiększać ryzyko infekcji**[5].

Od 10 do 30% kobiet po antybiotykoterapii cierpi na kandydozę pochwy[5].

SPEKTRUM GRZYBÓW PRZY KAŻDEJ ANTYBIOTYKOTERAPII

Wiele kobiet leczonych antybiotykami **obawia się jednej rzeczy: kandydozy sromu pochwy wywołanej antybiotykoterapią. Obawa ta jest bardziej niż uzasadniona: leczenie antybakteryjne, czy to ogólnoustrojowe, czy też stosowane miejscowo do pochwy, uważa się za jeden z głównych czynników prowadzących do kandydozy sromu i pochwy**[5]. Taka infekcja może być związana z zaburzeniem mikrobioty pochwy oraz z proliferacją drożdży Candida (w większości przypadków *C. albicans*). Najczęstszymi

RYSUNEK 3. Proliferacja drożdży wywołana ekspozycją na antybiotyki





DR N. MED. JEAN-MARC BOHBOT

Androlog i specjalista ds. chorób zakaźnych, Instytut Alfreda Fourniera, Paryż (Francja)

OPINIA EKSPERTA

„Infekcje dróg moczowych są ściśle związane z zaburzeniem równowagi jednej z trzech mikrobiot: mikrobioty moczowej, ponieważ mocz nie jest sterylny; mikrobioty pochwowej, do której mikrobiota moczowa jest pod wieloma względami podobna; oraz mikrobioty jelitowej, skąd pochodzą patogeny biorące udział w infekcjach dróg moczowych (np. *E. coli,* która przechodzi z odbytu do przedsionka pochwy, a następnie do pęcherza)".

1. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, *et al.* Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020 Apr 28;11(2):e00218-20. **2.** Morand A, Cornu F, Dufour JC, *et al.* Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019 Feb 27;57(3). pii: e00675-18. **3.** Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. *et al.* Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019 Aug 23;136:103696. **4.** Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, *et al.* Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):324-335. **5.** Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by *Candida* Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44.

objawami klinicznymi tej infekcji są świąd sromu, uczucie pieczenia oraz ból pochwy lub podrażnienie, które może prowadzić do dyspareunii lub dyzurii[6].

BŁĘDNE KOŁO BAKTERYJNEGO ZAPALENIA POCHWY

Chociaż jej etiologia pozostaje niejasna, **dysbioza wywołana antybiotykami może być częścią późniejszego rozwoju bakteryjnego zapalenia pochwy,** najczęstszej postaci infekcji pochwy: dominujące bakterie kwasu mlekowego są wypierane przez florę wielobakteryjną pochodzącą z licznych rodzajów bakterii *(Gardnerella, Atopobium, Prevotella* itp.). Takie błędne koło może powstać w skutek naszych działań: choć antybiotyki mogą być stosowane w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy, są one również, obok naszej historii seksualnej, irygacji pochwy, antykoncepcji, wieku, etapu cyklu miesiączkowego czy tytoniu, jednym z licznych czynników ryzyka związanego z tego typu infekcjami[7].

MIKROBIOTA MOCZOWA: PODRĘCZNIKOWY PRZYPADEK OPORNOŚCI NA ANTYBIOTYKI

Infekcje dróg moczowych (ZUM) dotykają milionów mężczyzn (roczny współczynnik zachorowalności w wysokości 3% w USA) i kobiet (10%) każdego roku[9]. Nawracające ZUM znacznie przyczyniają się do tak wysokiej częstości występowania: niezależnie od odbycia odpowiedniej antybiotykoterapii, ponad 30% kobiet doświadcza kolejnej infekcji w przeciągu 12 miesięcy[8]. ZUM stają się coraz trudniejsze do wyleczenia ze względu na szybki wzrost oporności na leki wśród organizmów gram-ujemnych, zwłaszcza UPEC (uropatogeny Escherichia coli), które powodują około 80% ZUM[8]. **Paradoksalnie antybiotyki o szerokim spektrum działania stosowane zarówno w leczeniu ZUM pozaszpitalnego, jak i szpitalnego, stały się czynnikiem ryzyka ich wystąpienia**[8]. Podejrzewa się mechanizmy obejmujące zarówno mikrobiotę jelitową, jak i pochwową: w jelitach, ostatecznym zbiorniku dla UPEC, ekspozycja na antybiotyki zwiększa stan zapalny i sprzyja proliferacji *E. coli,* w pochwie natomiast zmniejszają one kolonizację przez *Lactobacillus*, gatunki, które hamują inwazję UPEC w pochwie oraz występujące w konsekwencji przeniesienie bakterii z pochwy do dróg moczowych. Dlatego też eksperci w dzisiejszych czasach zalecają ich ostrożne stosowanie oraz opracowywanie terapii przyjaznych mikrobiocie[8].

INFEKCJE DRÓG MOCZOWYCH: CO PRZEPISAĆ?

Według aktualizacji z 2017 roku niemieckich wytycznych klinicznych dotyczących zarządzania nieskomplikowanymi infekcjami dróg moczowych u dorosłych pacjentów[9]:

- *„ W leczeniu ostrego nieskomplikowanego zapalenia pęcherza moczowego, fosfomycyna-trometamol, nitrofurantoina, nitroksolina, pivmecillinam i trimetoprim (w zależności od miejscowego wskaźnika oporności) są zalecane w równym stopniu. Kotrimoksazol, fluorochinolony i cefalosporyny nie są zalecane jako antybiotyki pierwszego wyboru ze względu na ryzyko ich niekorzystnego wpływu na mikrobiom.*
- *W przypadku ostrego nieskomplikowanego zapalenia pęcherza moczowego z objawami łagodnymi do umiarkowanych, zamiast antybiotyków można rozważyć leczenie objawowe w zależności od preferencji pacjenta, po omówieniu możliwych działań niepożądanych i efektów leczenia.*
- ***W profilaktyce nawracających infekcji dróg moczowych zaleca się głównie opcje nieantybiotykowe."***

PRZYPADEK KLINICZNY *dr n. med. Jeana Marca Bohbota*

- 18-letnia Solène konsultuje się w sprawie nawracającej kandydozy sromu i pochwy. Przez około 3 miesiące cierpi na nawracające kandydozy (2 epizody miesięcznie) z obfitymi białymi upławami i intensywnym świądem sromu i pochwy. Te epizody mają bardzo negatywny wpływ na jej codzienne życie, nie wspominając o jej życiu seksualnym.
- Próbka wydzieliny z pochwy potwierdziła obecność *Candida albicans* z pośrednią mikrobiotą pochwową (skala Nugenta 6). Solène ma stałego partnera, który nie doświadcza żadnych objawów. Nie cierpi na cukrzycę. Kandydoza pojawiła się kilka tygodni po rozpoczęciu codziennego leczenia antybiotykami (cykliny) na trądzik. Antybiotyki te sprzyjają powstawaniu dysbiozy pochwy i ułatwiają rozwój grzybów.
- Po konsultacji z dermatologiem, podawane doustnie cykliny zostały zastąpione przez miejscowe leczenie; kandydoza zniknęła w ciągu 2 tygodni.

W przypadku trądziku stosowanie antybiotyków powinno być ograniczone lub powinno im towarzyszyć podawanie probiotyków, aby zachować równowagę mikrobioty pochwowej.

6. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016 Nov;42(6):905-27. **7.** Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Dec 24;245:143-148. **8.** Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):211-226. **9.** Kranz J, Schmidt S, Lebert C, *et al.* The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int.* 2018;100(3):271-278.

ANTYBIOTYKI, **OBOSIECZNY MIECZ W WALCE** Z CHOROBAMI SKÓRY

Wpływ antybiotyków na mikrobiotę skóry badano głównie w kontekście leczenia trądziku. Mogą one prowadzić do kilku działań niepożądanych, w tym do zaburzeń mikrobioty, oporności bakterii i ryzyka dalszych infekcji atakujących skórę lub inne części ciała.

Mikrobiota skóry, przez długi czas uznawana głównie za źródło infekcji, jest obecnie powszechnie akceptowana jako ważny czynnik wspierający zdrowie i dobre samopoczucie[1]. **Poprzez promowanie reakcji immunologicznych i obrony,** ma ona kluczowe znaczenie dla procesu naprawy tkanek oraz dla funkcji bariery poprzez hamowanie kolonizacji lub infekcji patogenami oportunistycznymi[2].

KAŻDY ZAKĄTEK SKÓRY MA WŁASNĄ MIKROBIOTĘ

Mikrobiota skóry zawiera miliony bakterii oraz, w mniejszej względnej obfitości, grzyby i wirusy. *Corynebacterium, Cutibacterium* (dawniej znany jako *Propionibacterium*), *Staphylococcus, Micrococcus, Actinomyces, Streptococcusi Prevotella* są najczęściej spotykanymi rodzajami bakterii żyjącymi na ludzkiej skórze[3]. Jednak względna obfitość bakteryjnych grup taksonomicznych w dużej mierze zależy od lokalnego mikrośrodowiska danego kawałka skóry, a zwłaszcza od jego cech fizjologicznych, tj. od tego, czy jest on łojowy, wilgotny czy suchy. Stąd też gatunki lipofilowe *Cutibacterium* dominują w miejscach łojowych, podczas gdy gatunki Staphylococcus i *Corynebacterium* występują szczególnie obficie na obszarach wilgotnych[4].

OD FIZJOLOGII DO PATOLOGII, NIEJEDNOZNACZNA ROLA *C. ACNES*

Aerotolerancyjny anaerob *C. acnes* jest jednym z najczęściej występujących gatunków bakterii w mikrobiomie skóry. Przyczynia się on do powstawania trądziku, przewlekłego zaburzenia zapalnego skóry o złożonej patogenezie[5].

W przeciwieństwie do tego, co sądzono dotychczas, ostatnie badania wykazują, że hiperproliferacja *C. acnes* nie jest jedynym czynnikiem zaangażowanym w rozwój trądziku[6]. **W istocie to zaburzenie równowagi między różnymi szczepami *C. acnes* wraz z dysbiozą mikrobioty skóry powoduje trądzik**[6]. Ponadto interakcje między *S. epidermidis* a *C. acnes* mają kluczowe znaczenie w regulacji homeostazy skóry: *S. epidermidis* hamuje wzrost *C. acnes* i zapalenie skóry. Z kolei *C. acnes*, poprzez wydzielanie kwasu propionowego, który uczestniczy między innymi w utrzymaniu kwaśnego odczynu pH mieszka łojowo-włosowego, hamuje rozwój *S. epidermidis*. *Malassezia,* najczęściej występujący na skórze grzyb uważa się również za istotny czynnik występowania trądziku opornego na leczenie, ponieważ angażuje on komórki odpornościowe. Jego rola w tym procesie powinna jednak zostać lepiej zbadana[6].

LECZENIE TRĄDZIKU: WAŻNA PRZYCZYNA ROZWIJANIA OPORNOŚCI NA ANTYBIOTYKI

Pomimo rutynowego stosowania w leczeniu trądziku, **miejscowe i doustne antybiotyki okazały się problematyczne pod wieloma względami.**

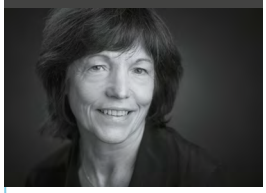
Największą obawą, którą wyrażają eksperci jest zakłócenie mikrobioty skóry, chociaż dokładne dane na ten temat pozostają ograniczone. W tym kontekście przeprowadzono w niedawnym czasie badania długoterminowe, w których porównano mikrobiotę policzkową 20 pacjentów z trądzikiem przed i po

ANTYBIOTYKI W ATOPOWYM ZAPALENIU SKÓRY: PRZYJACIEL CZY WRÓG?

Przy atopowym zapaleniu skóry (AZS) pacjenci przejawiają dysbiozę mikrobioty skóry, która charakteryzuje się nadmiernym wzrostem populacji *Staphylococcus aureus,* uważanej za kluczowy czynnik występowania AZS[14]. Chociaż antybiotyki w leczeniu AZS nie wykazały żadnej skuteczności[15] i chociaż wiadomo, że mogą one wywoływać oporność bakterii, a także powodują szkodliwy wpływ na komensale skóry[14,16], są one w dalszym ciągu powszechnie stosowane.

PROF. BRIGITTE DRÉNO

Kierownik Wydziału Dermato-Onkologii Dyrektor Oddziału Terapii Komórkowej i Genowej w Szpitalu Uniwersyteckim w Nantes (Francja) Wicedziekan Wydziału Medycyny, Nantes



OPINIA EKSPERTA

Antybiotyki zabijają wrażliwe bakterie skóry *(Cutibacterium acnes)*, jednocześnie prowadząc do powstawania „dziur" w mikrobiocie, wypełnianych następnie przez bakterie oporne. To z kolei skutkuje dysbiozą skóry i nadmierną ekspresją bakterii wielolekoopornych. 60% pacjentów leczonych na trądzik ma oporne na makrolidy *szczepy C. acnes*, a 90% szczepów *Staphylococcus epidermidis* również wykazuje oporność na makrolidy.

Stosowanie antybiotyków może mieć również konsekwencje w chirurgii ortopedycznej, gdzie podobnie obserwuje się wiele szczepów C. acnes opornych na makrolidy. Podczas operacji (na przykład wstawienia protezy stawu biodrowego) istnieje ryzyko wystąpienia ropnia. Jest on wówczas tym trudniejszy do wyleczenia, ponieważ bakteria ta wydziela biofilmy, które przylegają do protezy. W związku z tym, jeśli należy unikać promowania bakterii opornych, konieczne jest ograniczenie stosowania miejscowych antybiotyków w możliwie największym zakresie (maksymalnie 8 dni).

1. Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):62-69. **2**. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):190-200. **3**. Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J, *et al.* Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol.* 2020;47(10):1110-1118. **4.** Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. **5.** Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):e23-e33. **6.** Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, *et al.* The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Sep 10. **7.** Park SY, Kim HS, Lee SH, *et al.* Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9(1):168. **8.** Karadag AS, Aslan Kayıran M, Wu CY, *et al.* Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10.1111/jdv.16686. **9.** Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):335-344.

sześciu tygodniach doustnego leczenia doksycykliną. Co ciekawe, ekspozycja na antybiotyki wiązała się ze wzrostem różnorodności bakteryjnej; według autorów może to być spowodowane zmniejszoną kolonizacją przez *C. acnes*, co stworzyło przestrzeń umożliwiającą wzrost populacji innych bakterii[7].

Jednak najpoważniejsze zastrzeżenie związane ze stosowaniem antybiotyków w leczeniu trądziku dotyczy oporności bakterii. Cechę tę zaobserwowano po raz pierwszy w latach 70. XX wieku, natomiast od lat 80. stanowi ona główny przedmiot niepokoju wśród dermatologów[8]. Oporność

Dermatolodzy przepisują więcej antybiotyków niż jacykolwiek inni specjaliści. Dwie trzecie tych recept dotyczą trądziku[8].

C. acnes jest zdecydowanie najlepiej udokumentowana: najnowsze dane potwierdzają, iż wskaźnik oporności na erytromycynę w niektórych krajach wynosi ponad 50%, a wskaźnik oporności na azytromycynę i klindamycynę odpowiednio 82 -100% i 90%. Jeśli chodzi o tetracykliny, choć nadal w dużej mierze skuteczne wobec większości szczepów *C. acnes*, ich wskaźniki oporu rosną, wahają się od 2% do 30% w różnych regionach geograficznych[9].

Oporność na antybiotyki nie ogranicza się do *C. acnes*: jak wykazano, antybiotyki stosowane miejscowo u pacjentów z trądzikiem (zwłaszcza w monoterapii) **zwiększają występowanie opornych bakterii skóry, takich jak *S. epidermidis*, natomiast antybiotyki stosowane doustnie przyczyniają się do częstszego pojawienia się opornych na antybiotyki bakterii ustno-gardłowych *S. pyogenes*[10,8]. Ponadto zaobserwowano, iż zwiększenie częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych i zapalenia gardła wiąże** się ze stosowaną wobec trądziku antybiotykoterapią[11,12].

Panel: strategie Światowego sojuszu na rzecz poprawy wyników leczenia trądziku (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) w celu zmniejszenia oporności na antybiotyki *Cutibacterium acnes* i innych bakterii[5].

TERAPIA PIERWSZEJ LINII OBRONY

- Połącz stosowane miejscowo retinoidy ze środkiem przeciwbakteryjnym (doustnym lub stosowanym miejscowo)

Jeśli konieczne jest dodanie antybiotyku:

- Ogranicz zastosowanie do krótkich okresów; przerwij w przypadku niewielkiej lub żadnej dalszej poprawy
- Antybiotyki doustne powinny być stosowane przez 3 miesiące
- Przepisz jednocześnie produkt zawierający nadtlenek benzoilu lub zaleć stosowanie go przy oczyszczaniu
- Nie stosować w monoterapii
- Unikaj jednoczesnego stosowania doustnych i miejscowych antybiotyków
- Nie zmieniaj antybiotyków bez odpowiedniego uzasadnienia

TERAPIA PODTRZYMUJĄCA

- Zaleć stosowane miejscowo retinoidy, w razie potrzeby dodając nadtlenek benzoilu
- Unikaj antybiotyków

Walsh TR *et al.*, 2016 r. [5]

APEL O OGRANICZENIE STOSOWANIA ANTYBIOTYKÓW W LECZENIU TRĄDZIKU

Potencjalne konsekwencje oporności na antybiotyki wywołane leczeniem trądziku są rozliczne: niepowodzenie samego leczenia trądziku *(patrz Przypadek kliniczny)*, zakażenie patogenami oportunistycznymi (miejscowo lub ogólnoustrojowo) czy też rozprzestrzenianie się oporności wśród populacji[8].

Mimo to ilość antybiotyków przepisywanych na trądzik wciąż pozostaje na wysokim poziomie, a długość ich stosowanie znacznie przekracza czas zalecany w wytycznych[13]. **W obliczu rosnącej listy obaw, eksperci wzywają do ograniczenia stosowania antybiotyków w leczeniu trądziku**[13]. Szczególna strategia w tym zakresie została zaproponowana przez Globalny Sojusz na rzecz Poprawy Efektów Leczenia Trądziku *(patrz ramka poniżej)*.

PRZYPADEK KLINICZNY *del Prof. Brigitte Dréno, MD, PhD*

- Nastolatek udał się do swojego dermatologa w związku z trądzikiem na twarzy (czoło, podbródek i policzki). Otrzymał miejscowe leczenie oparte na erytromycynie.
- 4 do 5 tygodni po rozpoczęciu leczenia na jego twarzy pojawiła się nowa proliferacja grudek i krost. Wrócił do swojego lekarza, który przepisał doustną erytromycynę.
- Miesiąc później pacjent wrócił do lekarza, ponieważ jego trądzik rozszerzył się na szyję (obfity liszajec). Lekarz pobrał próbkę z jednej z krost celem zbadania kultur bakterii.
- Test wykazał obecność *Staphylococcus,* a antybiogram wskazał na oporność na makrolidy. Lekarz przepisał nadtlenek benzoilu, który przyniósł remisję w ciągu 10 dni.

10. Del Rosso JQ, Gallo RL, Thiboutot D, *et al.* Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 2: Perspectives on Antibiotic Use and the Microbiome and Review of Microbiologic Effects of Selected Specific Therapeutic Agents Commonly Used by Dermatologists. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(5):11-17. **11.** Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, *et al.* Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):326-332. **12.** Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, *et al.* Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1132-1136. **13.** Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, *et al.* Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):538-549. **14.** Wan P, Chen J. A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(1):53-61. **15.** George SM, Karanovic S, Harrison DA *et al.* Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 29;2019(10):CD003871. **16.** Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:479-483.

MIKROBIOTA OKOLIC USZU, NOSA I GARDŁA: KIEDY ANTYBIOTYKI PODWAŻAJĄ NASZĄ **PIERWSZĄ LINIĘ OBRONY**

Poprzez zaburzenie mikrobioty uszu, nosa i gardła antybiotyki mogą pozostawić otwarte drzwi dla patogenów oportunistycznych odpowiedzialnych za infekcje ucha i dróg oddechowych. Ich działanie może okazać się odwrotne do zamierzonego w przypadkach ostrego zapalenia ucha środkowego.

To, co jest powszechnie określane jako „mikrobiota okolic uszu, nosa i gardła", w rzeczywistości składa się nie z jednej, ale z kilku mikrobiot. Antybiotyki działają najczęściej na poszczególne mikrobioty, a zakres ich działania rozciąga się od jamy ustnej do gardła, wnętrza zatok, a nawet do ucha środkowego. Niniejszy rozdział poświęcony jest głównie wpływowi antybiotyków na mikrobiotę górnych dróg oddechowych. To idealny przypadek podręcznikowy: **mikrobiota górnych dróg oddechowych wydaje się być jedną z głównych barier ochronnych uszu, podczas gdy antybiotyki przepisywane w leczeniu uszu, zwłaszcza w przypadkach ostrego zapalenia ucha środkowego, są dla niej ogromnym zagrożeniem.**

"W ciągu 7 dni od podania antybiotyków z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego wzrosła 2,6-krotnie." Pr. Teissier, MD, PhD

MIKROBIOTA GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH SPRZYMIERZEŃCEM ZDROWIA USZU?

Mikrobiota górnych dróg oddechowych jest kolonizowana bezpośrednio po urodzeniu przez różne komensale *(Dolosigranulum Corynebacterium, Staphylococcus, Moraxella, Streptococcus)*. Coraz więcej wskazuje na to, że większa względna obfitość gatunków komensalnych (*Dolosigranulum spp.* i *Corynebacterium* spp.), jak również większa różnorodność mikrobioty nosowo-gardłowej[1] są związane z mniejszą częstością kolonizacji górnych dróg oddechowych przez *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*[2,3], czyli przez trzy otopatogeny związane z ostrym zapaleniem ucha środkowego (OZUŚ).

ANTYBIOTYKOTERAPIA: DUŻE RYZYKO, MAŁE KORZYŚCI

Ekspozycja na działanie antybiotyków wpływa na mikrobiotę górnych dróg oddechowych, zmniejszając liczebność gatunków ochronnych i zwiększając liczebność bakterii gram-ujemnych (Burkholderia spp., Enterobacteriaceae, Comamonadaceae,Bradyrhizobiaceae)[4,5], a także *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*[5]. W wyniku nabycia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe te bakterie, które w innym przypadku nie mogłyby skutecznie rozwijać się w danej niszy, mają możliwość namnażania się podczas leczenia do tego stopnia, że mogą stać się patogenne[6]. Ponadto uważa się, że antybiotyki nie przynoszą żadnych korzyści w większości przypadków dziecięcego ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ) (główny powód przepisywania antybiotyków dzieciom[7]) i innych infekcji górnych dróg oddechowych (ból gardła lub przeziębienie)[7,8], ze względu na często niebakteryjny charakter tych schorzeń: od 60% do 90% dzieci z OZUŚ wraca do zdrowia bez antybiotyków[9,10]. Wreszcie, antybiotyki prowadzą również do dysbiozy mikrobioty jelitowej, która może powodować różnego rodzaju skutki uboczne, takie jak biegunka związana z antybiotykoterapią[3,11] (patrz strona 4 dotycząca mikrobioty jelitowej).



PROF. NATASHA TEISSIER, DR N. MED.
Pediatryczny Oddział Laryngologiczny Szpitala Roberta Debre w Paryżu (Francja)

OPINIA EKSPERTA

„We florze dotychczas nie poddawanej antybiotykoterapii istnieje harmonijna równowaga między różnymi bakteriami komensalnymi. Zaburzenie tej równowagi poprzez podanie antybiotyków może sprzyjać namnażaniu się niektórych bakterii, które mogą stać się patogenne. W szczególności wielokrotne przyjmowanie antybiotyków sprzyja rozwojowi bakterii wielolekoopornych, które wymykają się spod kontroli flory komensalnej, co prowadzi do częstszego występowania powikłań infekcyjnych. Dlatego też kluczowym wydaje się zachowanie rodzimej flory i jej naturalnej równowagi poprzez ograniczenie stosowania antybiotyków do sytuacji, w których są one absolutnie konieczne."

1. Xu Q, Gill S, Xu L, *et al.* Comparative Analysis of Microbiome in Nasopharynx and Middle Ear in Young Children With Acute Otitis Media. *Front Genet.* 2019;10:1176. **2**. Laufer AS, Metlay JP, Gent JF, *et al.* Microbial communities of the upper respiratory tract and otitis media in children. *mBio.* 2011;2(1):e00245-10. **3.** Pettigrew MM, Laufer AS, Gent JF, *et al.* Upper respiratory tract microbial communities, acute otitis media pathogens, and antibiotic use in healthy and sick children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6262-6270. **4.** Prevaes SM, de Winter-de Groot KM, Janssens HM, *et al.* Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):504-15. **5.** Teo SM, Mok D, Pham K, *et al.* The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704-715. **6**. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, *et al.* Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax.* 2015;70(1):74-81. **7.** Mather MW, Drinnan M, Perry JD *et al.* A systematic review and meta-analysis of antimicrobial resistance in paediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;123:102-109. **8.** Easton G, Saxena S. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children: how can we improve? *London J Prim Care (Abingdon).* 2010;3(1):37-41. **9.** Massa HM, Cripps AW, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust.* 2009;191(S9):S44-9. **10.** Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, *et al.* Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD000219. **11.** McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, *et al.* Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104.

OPORNOŚĆ NA ANTYBIOTYKI:
MIKROBIOTA PŁUC PŁACI NAJWYŻSZĄ CENĘ

Antybiotyki o szerokim spektrum działania stosowane w leczeniu infekcji płuc są uważane za jeden z głównych czynników przyczyniających się do ogólnie rozwijającej się oporności na antybiotyki.

Przez długi czas płuca zdrowych osób **uważano za sterylne;** opis mikrobioty dolnych dróg oddechowych (od krtani do pęcherzyków płucnych[1]) to niedawne osiągnięcie[2,3]. Wraz ze społecznościami wirusów i grzybów, w zdrowej mikrobiocie płuc **dominuje sześć typów bakterii:** *Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Acidobacteria i Actinobacteria*[1,2,4].

„W populacjach zachodnich leczenie infekcji płuc jest głównym czynnikiem powodującym oporność na antybiotyki[4].”

OŚ JELITO-PŁUCA

Chorobom układu oddechowego, przewlekłym chorobom płuc i infekcjom bakteryjnym często towarzyszą objawy jelitowe[1,2]. W istocie wykazano, że ekosystem jelitowy ulega zmianom w przebiegu niektórych chorób układu oddechowego[1,2]. Chociaż mechanizm leżący u podłoża tych zmian pozostaje niejasny, wzajemny wpływ między jelitami a płucami może częściowo wyjaśniać, dlaczego wywołana antybiotykami we wczesnym okresie życia dysbioza mikrobioty jelitowej może być czynnikiem ryzyka późniejszego alergicznego nieżytu nosa i astmy[1,12].

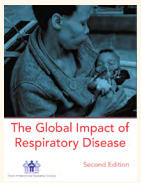
UTRATA RÓŻNORODNOŚCI MIKROBIOTY PŁUC

Dysbiozę drobnoustrojową obserwuje się w szeregu schorzeń układu oddechowego, w tym w infekcjach płuc, astmie, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) i mukowiscydozie[5,6]. **Jednak tylko nieliczne badania dotyczą bezpośredniego wpływu antybiotyków na mikrobiotę płuc.** Niedawne analizy wykazały, że leczenie azytromycyną zmniejszyło różnorodność bakterii u pacjentów z przewlekłą niekontrolowaną astmą[1], jednak korzyści kliniczne z nim związane wciąż pozostają przedmiotem dyskusji[1,7,8]. U pacjentów z POChP leczenie azytromycyną obniżyło różnorodność alfa[1], a u osób cierpiących na mukowiscydozę antybiotyki wydają się być głównymi czynnikami powodującymi zmniejszenie różnorodności mikrobioty dróg oddechowych[5].

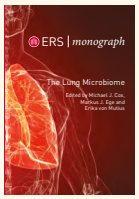
PLAGA ANTYBIOTYKÓW O SZEROKIM SPEKTRUM DZIAŁANIA

Chociaż wiadomo, że niewłaściwe stosowanie antybiotyków prowadzi do pojawienia się i selekcji opornych bakterii, **profilaktyka antybiotykowa bez diagnozy bakteriologicznej jest nadal szeroko stosowana w leczeniu infekcji płuc**[4]. Spośród 12 opornych na antybiotyki „patogenów priorytetowych” wymienionych przez WHO, 4 atakują płuca: *P. aeruginosa, S. pneumoniae, H. influenzae i S. aureus*[4,9]. W środowisku naukowym panuje zgoda co do kluczowego sposobu minimalizowania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe: należy zoptymalizować leczenie chorób płuc[4,10,11].

Promowanie badań, podnoszenie świadomości



Światowy Sojusz przeciwko Chorobom Układu Oddechowego (GARD), utworzony przez WHO w 2006 r., w celu zwalczania przewlekłych chorób układu oddechowego, zapewnia, że: ***„Bardziej inteligentne stosowanie antybiotyków może zmniejszyć ogromny problem oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. Lekarze na całym świecie stają teraz w obliczu sytuacji, w których zakażonych pacjentów nie można odpowiednio leczyć, ponieważ odpowiedzialna za infekcję bakteria jest całkowicie oporna na dostępne antybiotyki”***[11].



Na poziomie europejskim ERS (Europejskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Układu Oddechowego) zaangażowało się w promowanie badań naukowych, zapewnianie dostępu do zasobów i podnoszenie świadomości opinii publicznej i decydentów politycznych. ***„Naszą misją jest promowanie zdrowia płuc w celu złagodzenia cierpienia związanego z chorobami i wyznaczanie światowych standardów medycyny oddechowej. Nauka, edukacja i rekomendacje są podstawą wszystkich naszych działań.”***. Ich najnowsza monografia zatytułowana „Mikrobiom płuc”[13], analizuje różne składniki mikrobiomu oddechowego (wirusy, grzyby i bakterie), rozważa jego rozwój od najwcześniejszych lat życia człowieka, bada sposób, w jaki powstają choroby (astma, POChP, nowotwory...) oraz omawia nowe osiągnięcia i terapie.

1. Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, *et al.* Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93. **2.** Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, *et al.* The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity.* 2020;52(2):241-255. **3.** Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, *et al.* Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168. Published 2018 Aug 21. **4.** Cookson WOCM, Cox MJ, Moffatt MF. New opportunities for managing acute and chronic lung infections. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):111-120. **5.** Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, *et al.* Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad* Sci U S A. 2012;109(15):5809-5814. **6.** Chung KF, Huffnagle GB, Huang YJ. The lung microbiome in obstructive airways disease: potential pathogenetic roles. In: Cox MJ, Ege MJ, von Mutius E, eds. The Lung Microbiome 2019 (ERS Monograph). Sheffield, European. **7.** Gibson PG, Yang IA, Upham JW, *et al.* Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056-2019. Published 2019 Dec 23. **8.** Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment?. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1071-1081. **9.** WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 25february 2017. **10.** Lim WS, Baudouin SV, George RC, *et al.* BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 *Thorax* 2009;64:iii1-iii55. **11.** Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. **12.** Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S150-S156. **13.** The Lung Microbiome. Edited by Cox MJ, Ege MJ, and von Mutius E. 2019. Monograph of European Respiratory Society.

NAJWAŻNIEJSZE PUNKTY

CO NALEŻY ZAPAMIĘTAĆ?

Powszechnie uznawane za jedno z najważniejszych osiągnięć XX wieku, antybiotyki uratowały miliony istnień ludzkich. Mają one jednak również szkodliwy wpływ na mikrobiotę:

- **dysbioza wywołana antybiotykami,** która wiąże się z krótko- i długoterminowymi konsekwencjami dla zdrowia;
- **specyficzna dla żywiciela pula genów oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe i organizmy** rozwijające się w wyniku niewłaściwego lub nadmiernego stosowania antybiotyków;

Wskazuje to na potrzebę przyjęcia bardziej racjonalnego i ostrożnego stosowania antybiotyków.

Dysbioza wywołana antybiotykami może wpływać na każdą ludzką mikrobiotę:

mikrobiota jelitowa: biegunka, czyli główny krótkotrwały skutek uboczny, występuje nawet u 35% pacjentów otrzymujących antybiotyki[1,2,3];

mikrobiota moczowo-płciowa: po leczeniu antybiotykami u 10-30% kobiet rozwija się kandydoza sromu i pochwy[4];

mikrobiota skóry: 60% pacjentów leczonych z powodu trądziku ma oporne na *makrolidy* szczepy *Cutibacterium acnes*;

mikrobiota uszu, nosa i gardła: antybiotyki podawane przy infekcjach górnych dróg oddechowych zwiększają 2,6-krotnie częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego;

mikrobiota płuc: antybiotyki o szerokim spektrum działania stosowane w leczeniu infekcji płuc są uważane za jeden z głównych czynników przyczyniających się do ogólnie rozwijającej się oporności na antybiotyki.

CO ROBIĆ?

Aby zapobiec dysbiozie:

- stosuj **bardziej zróżnicowaną dietę bogatą w błonnik:** dieta ma znaczący wpływ na skład mikrobioty jelitowej[5];
- stosuj **probiotyki**[6]: podane w odpowiednich ilościach, te żywe mikroorganizmy (drożdże lub bakterie) przynoszą określone korzyści zdrowotne gospodarzowi[7];
- stosuj **prebiotyki:** jest to substrat selektywnie wykorzystywany przez mikroorganizmy żywiciela, przynosząc korzyści zdrowotne[8].

Aby promować odbudowę i funkcjonalność dysbiotycznej mikrobioty:

- pomocne może być **stosowanie probiotyków**[6] (drożdży lub bakterii);
- **można również rozważyć przeszczep mikrobioty kałowej** - wyłącznie w celu leczenia nawracających zakażeń *Clostridioides difficile*[9].

Aby zwalczyć oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe:

- **dowiedz się czym jest terapia fagowa**[10]: fagi, naturalne drapieżniki bakterii, były używane do leczenia infekcji bakteryjnych przed pojawieniem się antybiotyków;
- **przeanalizuj CRISPR-Cas9**[11]: swoiste „molekularne nożyczki", mogą być stosowane w celu wprowadzenia poprawek do genów;
- **rozważ terapie oparte na nanomateriałach**[12]: właściwości fizyczne niektórych nanomateriałów zapewniają im zdolność zwalczania biofilmów.

1. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC *et al.* Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. **2.** Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. **3.** Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. **4.** Shukla A, Sobel JD. Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Nov 9;21(11):44. **5.** Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA *et al.* Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. **6.** Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. 2017 **7.** FAO. *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation* (Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2006) **8.** https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/ **9.** Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017 ; 66 : 569-80. **10.** Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016;8(1):39. **11.** Gholizadeh P, Köse Ş, Dao S, *et al.*, How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. *Infect Drug Resist.* 2020 Apr 20;13:1111-1121. **12.** Makabenta JMV, Nabawy A, Li CH *et al.* Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug 19.

BIOCODEX Microbiota Institute

https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pl

November 2020 - BMI 20.31 - BCXBMI/001/21