



COMMENTARY

Czy zgodne z EBM stosowanie probiotyków (zwłaszcza *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 i *Lactobacillus rhamnosus* GG) może złagodzić kliniczne skutki dysbiozy związanej ze stosowaniem antybiotyków?

Dan Waitzberg · Francisco Guarner · Iva Hojsak ·
Gianluca Ianiro · D. Brent Polk · Harry Sokol

Przesłano: 17 listopada 2023 r./Zaakceptowano: 5 stycznia 2024 r.
© Autor(zy) 2024 r.

ABSTRAKT

Dysbioza to zaburzenie wcześniej stabilnej, funkcjonalnie kompletnej mikrobioty. Brak równowagi w jelitach może prowadzić do niekorzystnych skutków zdrowotnych zarówno w perspektywie krótko-, jak i długoterminowej oraz do potencjalnego wzrostu ryzyka wystąpienia różnych niezakaźnych chorób i zaburzeń, takich jak atopie (np. astma), nieswoiste zapalenie jelit, zaburzenia neurologiczne, a nawet zaburzenia behawioralne i psychiczne. Chociaż antybiotyki mają wysoką skuteczność w zmniejsza-

niu zachorowalności i śmiertelności w chorobach zakaźnych, biegunka związana z ich stosowaniem jest powszechnym, znaczącym objawem klinicznym dysbiozy jelitowej (i jedynym widocznym). Przywróceniu prawidłowej (funkcjonalnej) mikrobioty jelitowej sprzyja doprowadzanie antybiotykoterapii do końca według zaleceń, unikanie wszelkich innych zakłócających czynników zewnętrznych, wpływ czasu (tj. powrót do stanu równowagi dzięki naturalnej odporności mikrobioty), odpowiednie wsparcie żywieniowe oraz - w niektórych przypadkach - stosowanie probiotyków. Systematyczne przeglądy i metaanalizy badań klinicznych potwier-

D. Waitzberg
Department of Gastroenterology, LIM-35, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

F. Guarner
Teknon Medical Centre, Barcelona, Spain

I. Hojsak
Referral Centre for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

I. Hojsak
University of Zagreb Medical School, Zagreb, Croatia

G. Ianiro
Department of Translational Medicine and Surgery, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

G. Ianiro
Department of Medical and Surgical Sciences, UOC Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy

G. Ianiro
Department of Medical and Surgical Sciences, UOC CEMAD Centro Malattie Dell'Apparato Digerente, Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Rome, Italy

D. B. Polk
Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, San Diego, and Rady Children's Hospital, University of California, San Diego, CA, USA

H. Sokol (&)
Gastroenterology Department, Saint-Antoine Hospital, Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, AP-HP, 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France
e-mail: harry.sokol@gmail.com

H. Sokol
Université Paris-Saclay, INRAe, AgroParisTech, Micalis Institute, Jouy-en-Josas, France

dziły skuteczność niektórych probiotyków (zwłaszcza drożdży *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 i bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG) w leczeniu i/lub zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków u dzieci i dorosłych. Nietypowo jak na probiotyk, *S. boulardii* należy do eukariontów, nie jest więc bezpośrednio narażony na działanie antybiotyków, dzięki czemu dobrze nadaje się do podawania w przypadku biegunki związanej z ich stosowaniem. Badania kliniczne i metaanalizy jednoznacznie wskazują, że podawanie odpowiednio dawkowanego probiotyku w odpowiednim czasie (wraz z rozpoczęciem antybiotykoterapii lub w ciągu 48 godzin) może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu skutków dysbiozy związanej z ich stosowaniem (w tym objawów takich jak biegunka) oraz wspierać odporność mikrobioty jelitowej i jej powrót do stanu sprzed antybiotykoterapii. Zalecanie stosowania odpowiednio dawkowanych probiotyków o udowodnionej skuteczności może przyczynić się do ograniczenia nieuzasadnionego i potencjalnie nieskutecznego samoleczenia.

Słowa kluczowe: antybiotyki, dysbioza, biegunka, probiotyki, specyficzność szczepu, dawka

Kluczowe punkty podsumowania

Biegunka związana z antybiotykami jest krótkotrwałym objawem dysbiozy jelitowej (tj. zaburzenia wcześniej stabilnej, funkcjonalnie kompletnej mikrobioty jelitowej) u dorosłych i dzieci.

Dysbioza jelitowa związana z antybiotykami może mieć klinicznie istotny długoterminowy wpływ na wiele układów, chociaż dokładne mechanizmy nie zostały jeszcze scharakteryzowane.

Terminowe, oparte na dowodach jednoczesne podawanie określonych probiotyków w odpowiedniej dawce może pomóc w zapobieganiu lub łagodzeniu biegunki i dysbiozy związanej z antybiotykami.

Konieczne są dalsze badania nad czynnikami ryzyka biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków.

WPROWADZENIE

Dysbioza jelitowa to zaburzenie wcześniej stabilnej, funkcjonalnie kompletnej mikrobioty, wiążące się ze szkodliwymi krótko- i długoterminowymi skutkami zdrowotnymi [1]. Szczególnym przykładem dysbiozy jelitowej, której widocznym objawem u - od 10% do 40% - pacjentów jest biegunka [2-5] - jest dysbioza wywołana (lub związana) leczeniem antybiotykami; dysbioza ta bywa różnie określana jako "dysbioza poantybiotykowa" [6], "dysbioza wywołana antybiotykami" [7] i "dysbioza związana ze stosowaniem antybiotyków" [8]; nazywana będzie dalej w skrócie AAdys.

Z naszego doświadczenia wynika, że brakuje wystarczającej świadomości wśród lekarzy dotyczącej (i) częstości występowania biegunki poantybiotykowej, (ii) potencjalnych krótko- i długoterminowych skutków AAdys dla zdrowia pacjenta, (iii) zdolności probiotyków do łagodzenia AAdys. Dlatego w niniejszej pracy podsumowujemy nasze rozumienie znaczenia AAdys i wskazujemy, w jaki sposób można ją łagodzić podając określone probiotyki o udowodnionej skuteczności. Chociaż na potrzeby niniejszego artykułu nie został przeprowadzony formalny przegląd literatury, oparty jest on na doświadczeniu, a większość cytowanych tutaj publikacji można znaleźć w bazie PubMed za pomocą wyszukiwania logicznymi kombinacjami następujących słów kluczowych: jelito*, dysbioza, antybio*, mikrobiot*, mikrob*, biegunka*, Clostrid*, AAdys, probiotyk, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus*, odporność

ANTYBIOTYKI I MIKROBIOTA JELITOWA

Pomimo uzasadnionych obaw dotyczących rosnącego zagrożenia związanego z antybiotykoopornością drobnoustrojów [9], antybiotyki są dziś nadal jednym z cudów współczesnej medycyny [10]. Rzeczywiście, antybiotyki są wysoce skutecznymi i bardzo bezpiecz-

H. Sokol
Paris Center for Microbiome Medicine (PaCeMM)
FHU, Paris, France

nymi lekami [11]. Nie należy jednak lekceważyć potencjalnego szybkiego, intensywnego i negatywnego wpływu antybiotyków - nawet tych o wąskim spektrum działania - na skład mikrobioty jelitowej: powszechne zmniejszenie różnorodności w wielu rodzajach mikroorganizmów, potencjalna utrata całych społeczności drobnoustrojów, przerost gatunków patogennych (takich jak *Clostridioides difficile*) oraz większe rozprzestrzenianie się genów antybiotykooporności [12-15]. Ogólnie, leczenie antybiotykami ma tendencję do zwiększania obecności Enterobacteriaceae, Bacteroidaceae, enterokoków i opornych *Escherichia coli* oraz zmniejszania obecności bifidobakterium, lactobakterium, promieniowców, Lachnospiraceae i paciorkowców [14, 15]; pod tym względem między klasami antybiotyków i w ich obrębie występują jednak znaczne różnice [15].

KRÓTKOTERMINOWY NEGATYWNY WPŁYW ANTYBIOTYKOTERAPII NA ZDROWIE: BIEGUNKA POANTYBIOTYKOWA

Biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków jest powszechnym, poważnym problemem w praktyce klinicznej. Przykładowe badanie przeprowadzone na oddziałach internistycznych czterech belgijskich szpitali wykazało, że 743 (29,2%) z 2543 hospitalizowanych dorosłych pacjentów było leczonych antybiotykami, a u 9,6% z nich wystąpiła biegunka (początek między 1. a 16. dniem leczenia) [16]. Stwierdzono, że czynnikami ryzyka wystąpienia biegunki poantybiotykowej są: wiek powyżej 70 lat, skojarzona antybiotykoterapia, stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP), endoskopia, cukrzyca, problemy z nerkami, pozycja leżąca i hospitalizacja na oddziale nefrologicznym [16]. Należy również pamiętać, że 90% pacjentów, u których nie występuje pełnoobjawowa biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków, może w pewnym stopniu doświadczać AAdys - na przykład w postaci zmian składu mikrobioty, które mogą utrzymywać się w czasie [17, 18].

Z naszego doświadczenia wynika, że biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków ma szczególnie istotny wpływ na pacjentów osłabionych, na przykład wymagających intensywnej opieki medycy-

nej [19, 20]. W warunkach intensywnej terapii wpływ antybiotyków na mikrobiotę jest potęgowany przez skutki stosowania leków wazopresyjnych, wysoko przetworzonych produktów do żywienia dojelitowego, zabiegów operacyjnych w obrębie przewodu pokarmowego, wieku, stosowania IPP i długotrwałego stosowania opiatów [19-21]. Co ciekawe, w podgrupie zdrowych ochotników, u których stosowano antybiotyki zaobserwowano podobne zmniejszenie różnorodności drobnoustrojów jak u pacjentów na oddziale intensywnej terapii [17, 18].

Ponadto, biegunka poantybiotykowa może ujawnić lub doprowadzić do zakażenia jelit *C. difficile*, którego objawy mogą być różne, od łagodnej wodnistej biegunki do zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. *C. difficile* występuje bezobjawowo nawet u 50% niemowląt, do 10% pacjentów szpitalnych i u 1-5% zdrowych osób dorosłych [22-26]. *C. difficile* może się namnażać w sytuacji dysbiozy mikrobioty jelitowej, a standardowe leczenie zakażenia *C. difficile* antybiotykiem może skutkować dalszymi zaburzeniami mikrobioty. Dlatego też odporna, silna mikrobiota jelitowa jest niezbędna do powrotu do zdrowia po zakażeniu *C. difficile* [27, 28]. Inne opcje leczenia obejmują stosowanie probiotyków (patrz niżej), żywe produkty bioterapeutyczne i przeszczep mikrobioty kałowej [29-31].

Dlatego u starszych i/lub osłabionych pacjentów AAdys może mieć poważne konsekwencje krótkoterminowe, a nawet zagrażać życiu. U niemowląt należy również pamiętać o tym, że konsekwencje AAdys mogą być widoczne przez całe życie, jak opisano poniżej.

DYSBIOZA W OKRESIE NIEMOWLĘCYM ORAZ WPŁYW LECZENIA ANTYBIOTYKAMI NA ZDROWIE W PERSPEKTYWIE DŁUGOTERMINOWEJ

Wiadomo, że "dorosła" mikrobiota jest osiągnięta w wieku około 3-5 lat; więc w uproszczeniu: pierwsze 1000 dni po narodzinach stanowi determinujący, stosunkowo niestabilny okres w jej rozwoju [32, 33]. Kontrowersyjna jest sugestia, że mikrobiota przyszłego niemowlęcia zaczyna się rozwijać już przed jego

urodzeniem: bakteryjne DNA wykryto w biopsjach łożyska i próbkach płynu owodniowego pobranych w rzekomo sterylnych warunkach, a także w smółce [34-37]. Uważa się jednak, że zanieczyszczenie podczas pobierania lub wstępnego przetwarzania próbek może stanowić poważny problem, co podaje w wątpliwość występowanie mikrobiomu u płodu [38].

Podczas porodu przez cesarskie cięcie nie dochodzi do transferu matczynych gatunków *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, większe jest również ryzyko kolonizacji przez patogeny oportunistyczne obecne w środowisku szpitalnym, takie jak *Enterococcus*, *Enterobacter* i *Klebsiella* [39]. Uważa się, że związane z cesarskim cięciem opóźnienie pojawienia się mikrobioty wiąże się ze zwiększonym ryzykiem otyłości i innych chorób niezakaźnych w późniejszym życiu [40].

W pierwszych latach życia mikrobiota jelitowa jest podatna na dysbiozę wywołaną lub nasiloną przez różne czynniki środowiskowe, takie jak rodzaj porodu, dieta (np. mleko matki vs. mleko modyfikowane), spożycie lub przerost patogennych mikroorganizmów oraz substancje egzogenne (w tym antybiotyki) [41]. Badania kohortowe przeprowadzone w Finlandii i Niemczech wykazały, że narażenie noworodków na antybiotyki upośledza ich wzrost (skutkując niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI) przez pierwsze 6 lat życia) [42]. Efekt ten był szczególnie widoczny u chłopców. Dane literaturowe dotyczące powiązania narażenia noworodków na antybiotyki i ich późniejszego wskaźnika BMI ciągle są jednak przedmiotem dyskusji [43]. Trasande i wsp. stwierdzili związek między narażeniem na antybiotyki w pierwszych 6 miesiącach życia a wysokim BMI w wieku od 10 do 38 miesięcy, ale już nie w wieku 7 lat [44]. Murphy i wsp. zaobserwowali z kolei związek między narażeniem na antybiotyki w okresie niemowlęcym a ryzykiem wystąpienia podwyższonego BMI, ale tylko u chłopców [45]. W innych badaniach nie stwierdzono jednak takiego związku [46, 47]. Co więcej, sugerowano, że podwyższone BMI jest silniej związane ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania (takich jak makrolidy) niż antybiotyków o wąskim spektrum działania [48, 49].

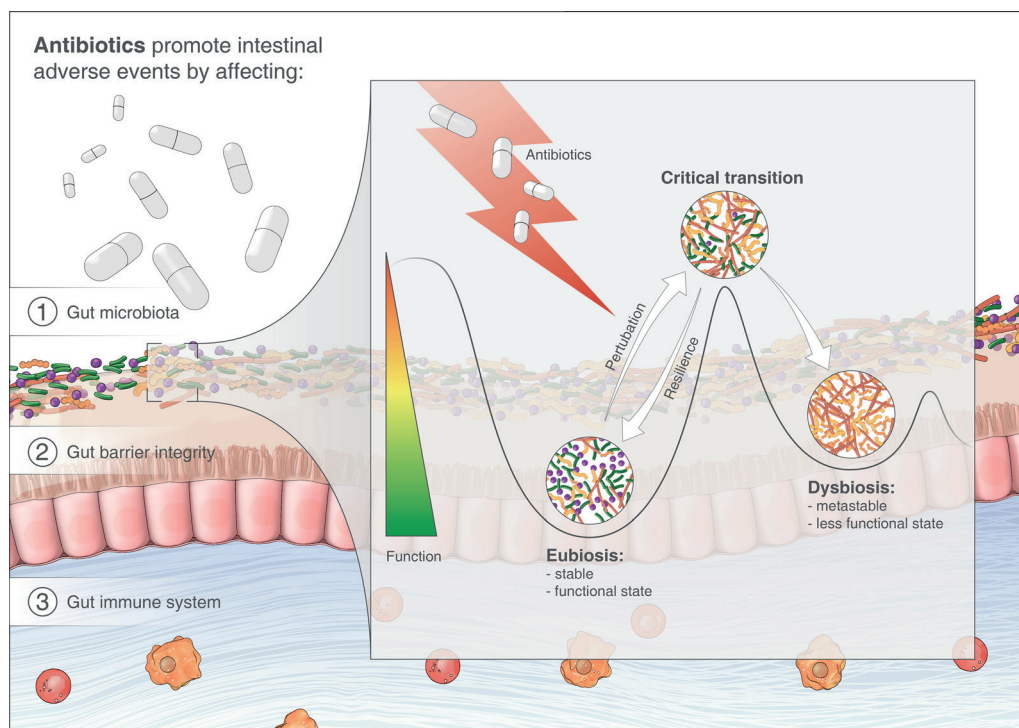
Wydaje się, że dysbioza jelitowa w okresie niemowlęcym może przyczyniać się - wraz z innymi czynnikami - do zwiększonej zapadalności na choroby i zaburzenia niezakaźne, takie jak zaburzenia atopowe (w tym astma), zaburzenia immunologiczne/o podłożu

zapalnym (w tym nieswoiste zapalenie jelit), choroby neurologiczne, cukrzyca, zaburzenia pracy nerek, otyłość/nadwaga, martwicze zapalenie jelit, kolka niemowlęca, podatność na stres, stany lękowe i trudności w kontaktach społecznych [50-57]. Jednak mechanizmy leżące u ich podstaw - prawdopodobnie o charakterze metabolicznym - nie zostały jeszcze zidentyfikowane i/lub w pełni scharakteryzowane.

ODPORNOŚĆ I „ZDROWY” MIKROBIOM

Jak wspomniano powyżej, leczenie antybiotykami prowadzi do dysbiozy, czyli nieprawidłowej, "niezdrowej" mikrobioty jelitowej. Należy zatem zdefiniować "normalną" lub "zdrową" mikrobiotę jelitową, do przywrócenia której dążymy. Definicje składu mikrobioty niekoniecznie definiują jednak "zdrowy" mikrobiom, ważniejsze są jej cechy funkcjonalne. Badanie Turnbaugh i wsp. przeprowadzone na dorosłych parach bliźniąt jednojajowych i dwujajowych wykazało, że filogenetyczna beta-różnorodność linii bakteryjnych obecnych w społeczności drobnoustrojów jelitowych różniła się znacznie u każdego osobnika, jednak szeroko rozumiane profile funkcjonalne (oceniane na podstawie kategorii genów i typów enzymów metabolicznych) były niezwykle podobne [58]. Sekwencjonowania Sangera przeprowadzone przez Arumugama i wsp. zidentyfikowało wśród 39 osób trzy silne klastry (enterotypy), które nie były specyficzne dla danego kraju ani kontynentu (22 metagenomy od osób z Danii, Francji, Włoch i Hiszpanii oraz inne opublikowane japońskie i amerykańskie zbiory danych) [59]. Te enterotypy występują również u innych niż człowiek naczelnych [60]. Arumugam i wsp. wskazali, że ważne funkcje komórkowe niekoniecznie są zapewniane przez gatunki występujące w dużych ilościach [59]. W związku z tym sugerujemy, że bardziej wyjaśniającym i naukowo uzasadnionym określeniem niż "dysbioza" jest "zakłócenie wcześniej stabilnej, funkcjonalnie kompletnej mikrobioty".

Jedną z kluczowych cech "zdrowej" mikrobioty jest jej odporność na różne czynniki (resilience) [61-63]. Aby zobrazować tę odporność, wyobraźmy sobie kulkę (mikrobiota) spoczywającą w dołku



Ryc. 1 Schematyczne przedstawienie koncepcji dysbiozy związanej ze stosowaniem antybiotyków oraz odporności mikrobiomu. Eubioza to stan funkcjonalnie stabilny, przedstawiony jako kulka w dołku. Gdy mikrobiotę zaburzają różne czynniki, jej odporność (stanowiąca połączenie cech samej mikrobioty i cech gospodarza, które nie zostały jeszcze w pełni scharakteryzowane) utrzymuje stabilny stan eubiozy [61-63].

Odporność ta może jednak nie być wystarczająca, aby przeciwstawić się poważnemu zaburzeniu jakim jest stosowanie antybiotyków - wpływa ono nie tylko na mikrobiotę, ale także na funkcje barierowe i odpornościowe jelit. Podawanie antybiotyków wywołuje przejście od stanu eubiozy do dysbiozy - stanu mniej funkcjonalnego, ale metastabilnego[1]

(zagłębieniu) (ryc. 1). W przypadku pojawienia się niewielkiego zakłócenia kulka może początkowo przesunąć się w górę dołka, ale potem powróci do swojej początkowej pozycji - dzięki odporności. Jednak w przypadku dużych zakłóceń (takich jak te spowodowane przez antybiotyki), kulka opuszcza swoją pozycję wyjściową i wpada do mniej funkcjonalnego, metastabilnego, płytszego dołka: to dysbioza. Stabilność funkcjonalna wydaje się być cechą zdrowej mikrobioty. Konsorcjum Human Microbiome Project przeprowadziło następujące badanie (PMID: 22699609): analizowano 4788 próbek pochodzących od 242 przebadanych i fenotypowanych dorosłych (129 mężczyzn, 113 kobiet) [64]. Aby ocenić funkcjonalność, 749 próbek zsekwencjonowano przy użyciu odczytów metagenomicznych typu shotgun Illumina o długości 101 bp i funkcjonalnej (metabolicznej) bazy danych sekwencji, która

obejmowała ortologię Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Stwierdzono, że zmienność funkcji metabolicznych w czasie była mniejsza niż zmienność między osobnikami i zasugerowano, że stabilność społeczności drobnoustrojów danej osoby jest cechą powiązaną ze zdrowiem [64]. Po upływie pierwszych kilku lat życia ludzki mikrobiom osiąga homeostatyczny punkt kulminacyjny [65]. Jednak praktyczna trudność oceny jego stabilności funkcjonalnej polega na tym, że badania kliniczne chorych pacjentów rzadko obejmują dane dotyczące wyjściowej mikrobioty - przed przyjęciem do szpitala lub wystąpieniem poważnej choroby.

Chociaż odporność mikrobioty wydaje się być związana głównie z funkcjonalną różnorodnością obecnych gatunków, istnieją stałe metaboliczne, immunologiczne, a nawet neurologiczne interakcje między mikrobiotą a tkankami gospodarza; nie

należy więc pomijać roli gospodarza w powstawaniu i zapobieganiu wystąpieniu dysbiozy [66-70]. Na przykład stosowanie antybiotyków u myszy wiąże się z zaburzeniem funkcji bariery jelitowej i ścisłych połączeń, zmniejszoną ekspresją białek ścisłych połączeń, zaburzoną morfologią ZO-1, aktywacją inflammasomu NLRP3 i autofagii oraz zależnym od makrofagów wzrostem odpowiedzi zapalnej z udziałem limfocytów pomocniczych Th 1 [71, 72]. AAdys i zmiany w różnorodności gatunkowej mogą zmieniać homeostazę nabłonka poprzez zmianę sygnalizacji receptorów Toll-podobnych i immunoregulacji [73]. Badania na modelach zwierzęcych pokazują, że antybiotyki mają zarówno krótko-, jak i długoterminowy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego, częściowo wynikający ze zmian w ekspresji genów i metabolizmie gospodarza [74, 75]. Wszystkie te czynniki dotyczące gospodarza mogą przyczyniać się do wystąpienia biegunki związanej z antybiotykami.

Zapobieganie, łagodzenie i odwracanie skutków AAdys: rola probiotyków

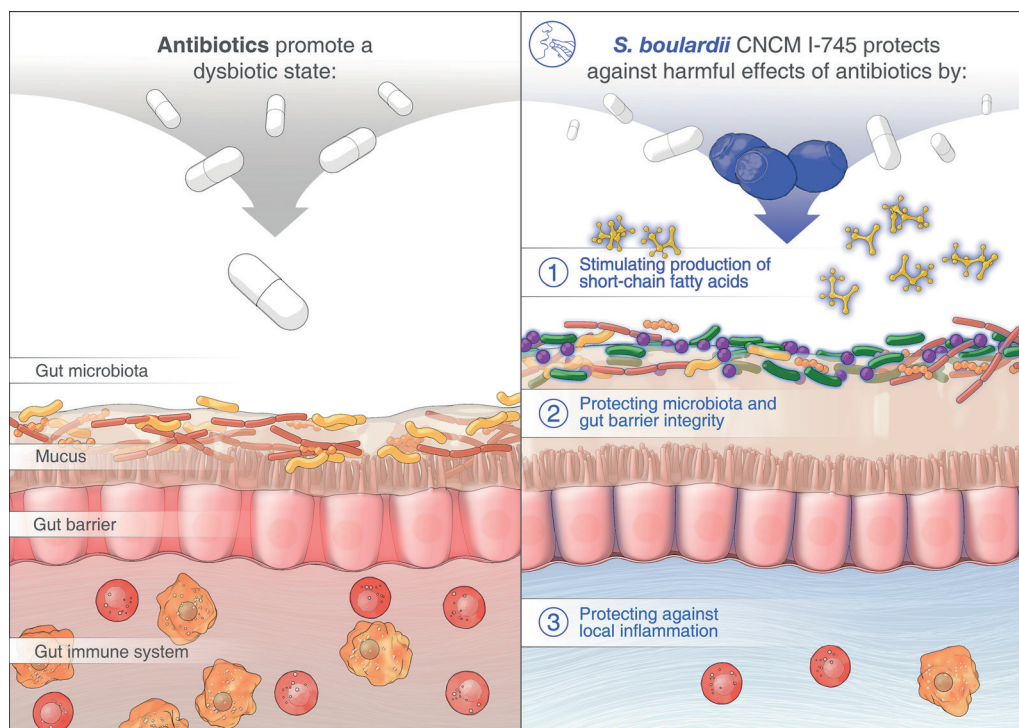
W kontekście AAdys, przywrócenie normalnej (funkcjonalnej) mikrobioty jelitowej wymaga ukończenia zaleconej antybiotykoterapii, czasu (tj. powrotu do zdrowia dzięki naturalnej odporności mikrobioty) i odpowiedniego wsparcia, w tym z wykorzystaniem probiotyków.

Probiotyki definiuje się jako "żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach pozytywnie wpływają na zdrowie gospodarza" [76]. Systematyczne przeglądy i metaanalizy badań klinicznych potwierdziły specyficzną dla określonych szczepów skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu i/lub zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków u dzieci i dorosłych [3, 77-80]. Dotyczy to w szczególności drożdży *S. boulardii* CNCM I-745 i bakterii *L. rhamnosus* GG [3, 77-80]. Na podstawie tych ustaleń Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) zaleciło podawanie odpowiednich dawek (co najmniej 5×10^9 CFU dziennie) określonych szczepów probiotyków u dzieci z czynnikami ryzyka (w ocenie lekarza zlecającego) wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków, po rozpoczęciu antybiotykoterapii [78]. To samo zalecenie znajdujemy w wytycznych Światowej Organizacji Gastroenterologii [81]. Z kolei Amerykańskie

Stowarzyszenie Gastroenterologii w swoich wytycznych z 2020 r. zasugerowało stosowanie niektórych szczepów i kombinacji szczepów probiotyków w zapobieganiu zakażeniom *C. difficile* jako zalecenie warunkowe, ale podkreśliło nieokreślone lub wysokie ryzyko błędu systematycznego w większości branych pod uwagę badań [82]. Wreszcie, na znaczenie specyficzności danego szczepu mogą mieć wpływ regulacje jakie stosuje się do probiotyków; uznanie probiotyków za "żywe produkty bioterapeutyczne" (a nie suplementy diety) wymaga bardziej szczegółowej dokumentacji i dokładniejszej kontroli skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania [83, 84].

Nietypowo jak na probiotyk, *S. boulardii* CNCM I-745 jest eukariontem, a zatem nie jest bezpośrednio podatny na działanie antybiotyków, co czyni go szczególnie odpowiednim do podawania we wskazaniu biegunki związanej z antybiotykami [85, 86]. *S. boulardii* jest naturalnie nieobecny w ludzkiej mikrobiocie jelitowej, jego populacja osiąga stabilny poziom po 3 dniach podawania jako probiotyk, a 2-5 dni po zaprzestaniu podawania nie jest już wykrywany w kale [87]. Wydaje się, że działa na kilka sposobów: poprzez bezpośrednie wiązanie z patogenami, zmniejszenie miejscowego stanu zapalnego, działanie antytoksyczne, wpływ na enzymy trawienne, stymulację produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez Lachnospiraceae i Ruminococcaceae oraz tworzenie środowiska ochronnego dla korzystnych gatunków występujących w warstwie śluzowej jelita (ryc. 2) [87-90].

Metaanaliza (Szajewska i Kołodziej) wykazała, że w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia probiotykami, podawanie *S. boulardii* zmniejszało ryzyko wystąpienia biegunki związanej z antybiotykami u dorosłych i dzieci (w kontekście eradykacji *Helicobacter pylori*) o 8,5-18,7% (współczynnik ryzyka (RR) [95% przedział ufności (CI)] = 0,47 [0,38-0,57]) [79]. Cytowana metaanaliza (Szajewska i Kołodziej) obejmująca 21 wybranych badań dotyczyła czterech kontekstów leczenia antybiotykami: dzieci leczonych z powodu infekcji, dzieci leczonych w celu eradykacji *H. pylori*, dorosłych leczonych z powodu infekcji i dorosłych leczonych w celu eradykacji *H. pylori*. Chociaż ogólna heterogeniczność nie była istotna statystycznie ($v^2 = 28,44$, $P = 0,10$, $I^2 = 30\%$), różniła się w zależności od kontekstu leczenia; co zwiększa poziom niepewności co do bezwzględnego poziomu osiągniętego efektu. Metaanaliza obejmowała bada-



Ryc. 2 Mechanizmy działania probiotyku *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 w kontekście dysbiozy związanej ze stosowaniem antybiotyków. Antybiotyki zaburzają mikrobiom i funkcje barierowe i immunologiczne jelit (strona lewa) [33, 37, 68, 70, 104]. Probiotyk *S. boulardii* CNCM I-745 w znacznym stopniu przeciwdziała tym zaburzeniom i wspiera powrót do

eubiozy poprzez zwiększenie różnorodności drobnoustrojów, stymulowanie produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) przez drobnoustroje, wzmocnienie funkcji barierowej jelit i zmniejszenie miejscowego stanu zapalnego (strona prawa) [87-90].

nia, w których *S. boulardii* porównywano z placebo oraz badania, w których porównywano go z brakiem leczenia; to utrudnia określenie bezwzględnego poziomu osiąganego efektu. Podawanie *S. boulardii* wiązało się ze znacznie niższym ryzykiem biegunki związanej z *C. difficile* u dzieci (RR [95%CI] 0,25 [0,08-0,73]), chociaż w cytowanej metaanalizie uwzględniono tylko dwa badania dotyczące tego leczenia [79, 80].

Podobnie, inna metaanaliza badań u dorosłych i dzieci (Szajewska, Kołodziej) wykazała, że podawanie *L. rhamnosus* GG zmniejszało ryzyko biegunki związanej z antybiotykami (RR [95%CI] = 0,48 [0,26-0,89]) [80]. Jednak ten ogólnie widoczny i znaczący efekt wynikał z dobrego efektu zaobserwowanego w pięciu badaniach prowadzonych wśród dzieci; nie był on znaczący tylko u dorosłych. W niedawnym przeglądzie systematycznym 29 publikacji, Fernán-

dez-Alonso i wsp. stwierdzili, że pomimo (i) braku standaryzowanych protokołów analizy mikrobioty jelitowej oraz (ii) szerokiej gamy badanych produktów, jednoczesne podawanie probiotyków z antybiotykami zapobiega niektórym zmianom w różnorodności i składzie drobnoustrojów jelitowych wywołanym przez antybiotyki – pomaga w przywróceniu bakterii prozdrowotnych i przywróceniu różnorodności alfa [91]. W większości badań przeanalizowanych przez Fernández-Alonso i wsp. podawanie probiotyków i antybiotyków rozpoczęto w tym samym czasie, po czym probiotyk odstawiono w tym samym czasie co antybiotyk (albo tydzień lub dwa później niż antybiotyk).

Pomimo udowodnionych korzyści płynących ze stosowania probiotyków w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej u dorosłych i dzieci (zwłaszcza tych, u których problem ten występował już wcze-

śniej), jedynie w 10-60% przypadków do recepty na antybiotyki dołączone jest zalecenie stosowania probiotyku [91, 92]. Stosunek lekarzy do jednoczesnego przepisywania antybiotyków i probiotyków wydaje się znacznie różnić w zależności od kraju [93]. Na podstawie naszego doświadczenia i wyników przeglądu systematycznego Fernándeż-Alonso i wsp., w celu zapobiegania lub łagodzenia biegunki poantybiotykowej zaleca się rozpoczęcie podawania odpowiednio dawkowanego probiotyku równocześnie z rozpoczęciem antybiotykoterapii lub (ze względu na szybkość działania antybiotyków) w ciągu kolejnych 48 godzin. Zazwyczaj zalecana dawka *S. boulardii* CNCM I-745 w zapobieganiu i leczeniu biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków wynosi 250 mg raz na dobę u dzieci i 500 mg raz na dobę (lub 250 mg dwa razy na dobę) u dorosłych [78, 94]. Przedawkowanie *S. boulardii* CNCM I-745 jest potencjalnym problemem w badaniach i praktyce klinicznej: Kelesidis i Pothoulakis wskazali, że dawka *S. boulardii* nie jest spójna w różnych badaniach klinicznych (co komplikuje metaanalizy) i/lub jest podawana w różnych jednostkach (liczba na 100 ml, liczba na dzień, jednostki tworzące kolonie na dzień lub gramy na dzień) [95]. Dawka *L. rhamnosus* GG zalecana przez ESPGHAN w celu zapobiegania biegunce szpitalnej wynosi co najmniej 10^9 CFU dziennie przez cały okres pobytu w szpitalu [96, 97]. Probiotyk *S. boulardii* można przyjmować z jedzeniem, ale nie z gorącymi płynami (np. herbatą lub kawą). Chociaż *S. boulardii* CNCM I-745 jest ogólnie dobrze tolerowany, u niektórych osób mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak gazy, wzdęcia i zaparcia. Preparaty na bazie *S. boulardii* są przeciwwskazane u pacjentów poważnie chorych lub z obniżoną odpornością ze względu na ryzyko wystąpienia fungemii *Saccharomyces cerevisiae* - rzadkiej, ale potencjalnie zagrażającej życiu infekcji [98].

PERSPEKTYWY

Mimo że dowody na skuteczność probiotyków w leczeniu biegunki poantybiotykowej są solidne, nadal wiele kwestii badawczych pozostaje otwartych. Po pierwsze, należałoby przeprowadzić dodatkowe długoterminowe, nieinterwencyjne badania epidemiologiczne nad wpływem antybiotykoterapii na

wzrost i rozwój narażonych na nią niemowląt. Po drugie, należałoby skupić się na skutkach stosowania probiotyków u pacjentów przyjmujących inne niż antybiotyki leki powodujące dysbiozę (takie jak IPP, leki przeciwnowotworowe i NLPZ) w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykiem [99]. Po trzecie, konieczne jest dalsze badanie czynników ryzyka wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków (wiek, choroby współistniejące, klasa antybiotyku, schemat wcześniejszych epizodów itp.), aby można było zidentyfikować pacjentów, którzy odnieśliby największe korzyści z profilaktycznego lub terapeutycznego podawania probiotyków. Po czwarte, trzeba by zidentyfikować jeden lub więcej "biomarkerów odporności", tj. wiarygodnych markerów stanu mikrobioty w warunkach braku/obecności zaburzeń. Mogą to być markery funkcjonalne, a nie markery różnorodności składu. Definicja dysbiozy jako zmiany w składzie jest mocno krytykowana i może nie być jasne, czy zmiany w składzie są przyczynami czy skutkami problemów zdrowotnych [100]. Po piąte, dzięki badaniom porównawczym szczepów w obrębie danego gatunku probiotycznego można uzyskać cenne obserwacje naukowe i kliniczne. Wreszcie, warto byłoby również wiedzieć, czy zastosowanie *S. boulardii* CNCM I-745 ogranicza rozprzestrzenianie się genów antybiotykooporności. Modele zwierzęce mogą okazać się przydatne w odpowiedzi na niektóre z powyższych pytań, ponieważ (na przykład) *S. boulardii* CNCM I-745 wydaje się mieć takie samo działanie u myszy, jak u ludzi [101]. W niedawnym badaniu modelu transferu mikrobioty kałowej u myszy, sekwencjonowanie 16S i ITS2 rRNA ujawniło, że podawanie *S. boulardii* CNCM I-745 wiązało się z szybszym odbudowaniem populacji bakterii po leczeniu amoksycyliną z kwasem klawulanowym [102].

W podstawowej opiece zdrowotnej należy koncentrować się na zapobieganiu AAdys i promowaniu odporności poprzez stosowanie odpowiedniego stylu życia, prawidłowe odżywianie i stosowanie środków biologicznych. Na obecnym etapie analizy mikrobioty (oparte na sekwencjonowaniu 16S RNA, sekwencjonowaniu shotgun lub innych technikach) nie są przydatne w praktyce klinicznej; zadanie lekarza polega na znalezieniu i zinterpretowaniu klinicznych wskazówek obecności AAdys. W myśl obecnego dążenia do jak najlepszego zarządzania antybiotykoterapią uważamy, że lekarze potrzebują więcej infor-

macji na temat znanych krótko- i długoterminowych efektów oddziaływania poszczególnych klas antybiotyków i innych związków na mikrobiotę [103]. Wreszcie, zalecanie probiotyków o skuteczności udowodnionej naukowo powinno pomóc ograniczyć nieuzasadnione stosowanie, podawanie zbyt małych dawek i/lub potencjalnie niebezpieczne leczenie preparatami dostępnymi bez recepty - zwłaszcza u dzieci.

WNIOSKI

Kluczowe przesłanie i zalecenia niniejszego opracowania są następujące: (i) mikrobiota jest ważna dla zdrowia w perspektywie krótko- i długoterminowej; (ii) prawie każdy w pewnym momencie ma "normalną" funkcjonalną i odporną mikrobiotę; (iii) wpływ antybiotyków na zdrowie jest przeważnie pozytywny, jednak mają one również negatywne krótkoterminowe (i być może długoterminowe) skutki, które wymagają dalszych badań; (iv) biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków jest nie tylko problemem klinicznym, ale także markerem dysbiozy; (v) coraz więcej dowodów wskazuje, że podanie w odpowiednim czasie (zaraz po rozpoczęciu antybiotykoterapii lub w ciągu 48 godzin) odpowiednio dawkowanego probiotyku, którego skuteczność jest oparta na dowodach naukowych (takiego jak *S. boulardii* CNCM I-745 i *L. rhamnosus* GG) może pomóc w zapobieganiu lub leczeniu biegunki związanej z antybiotykami i dysbiozy oraz wspierać powrót do stanu odporności mikrobiomu sprzed antybiotykoterapii, oraz (vi) należy przeprowadzić dodatkowe badania nad zmiennymi wpływającymi na podatność na biegunkę związaną z antybiotykami i skuteczność jej leczenia probiotykami.

Autorstwo: Autorzy potwierdzają, że spełniają kryteria autorstwa określone przez Międzynarodowy Komitet Wydawców Czasopism Medycznych. Biorą odpowiedzialność za integralność pracy i zatwierdzili wersję przesłaną do publikacji.

Pomoc redakcyjna w przygotowaniu tego artykułu została zapewniona przez dr Davida Fräsera (Biotech Communication SARL, Ploudalmézeau, Francja) i sfinansowana przez Biocodex SAS (Gentilly, Francja).

Wkład autorów: Wszyscy autorzy (Dan Waitzberg, Francisco Guarner, Iva Hijiak, Gianluca Ianaro, D. Brent Polk i Harry Sokol) wnieśli znaczący wkład w koncepcję lub projekt pracy; w pozyskanie, analizę lub interpretację danych do pracy; ORAZ zredagowali pracę lub poprawili ją krytycznie pod kątem ważnych treści; ORAZ zatwierdzili jej ostateczną wersję do publikacji; ORAZ zgadzają się ponosić odpowiedzialność za wszystkie aspekty pracy, zapewniając, że wszelkie pytania związane z dokładnością lub integralnością jakiegokolwiek jej części zostaną odpowiednio zbadane i rozwiązane.

Finansowanie: Niniejsza praca została sfinansowana z grantu edukacyjnego Biocodex SAS (Gentilly, Francja). Grant pokrywa również opłatę za szybką obsługę czasopisma i opłatę za otwarty dostęp.

Deklaracje

Konflikt interesów. Dan Waitzberg otrzymał granty od Biocodex, Sanofi, Apsen i Farmoquímica. Pełni funkcję dyrektora naukowego Bioma4me. Francisco Guarner deklaruje członkostwo w zarządzie lub wynagrodzenie za konsultacje od Instituto Danone, Biocodex Microbiota Foundation, AB-Biotics, Actial Farmaceutica i Menarini; wsparcie badawcze od Abbvie, Takeda i Clasado. Iva Hijiak otrzymała honoraria jako prelegent od BioGaia, Biocodex, Abbott, Nestle, Sandoz, Takeda i Oktal Pharma oraz honoraria za konsultacje od Biocodex i Abbott. Gianluca Ianaro otrzymał honoraria jako prelegent od Alfa Sigma, Biocodex, Illumina, Malesci, Sofar, Tillotts Pharma i Zambon oraz honoraria za konsultacje / doradztwo od Biocodex, Ferring, Malesci i Tillots Pharma. Brent Polk jest przewodniczącym rady powierniczej Fundacji Crohn & Colitis, poza tym nie zgłasza konfliktu interesów. Harry Sokol zgłasza wynagrodzenie za wykłady, członkostwo w zarządzie lub konsultacje od Amgen, Fresenius, IPSEN, Actial, Astellas, Danone, THAC, Biose, BiomX, Eligo, Immusmol, Adare, Nestle, Ferring, MSD, Bledina, Pfizer, Biocodex, BMS, Bromatech, Gilead, Janssen, Mayoli, Roche, Sanofi, Servier, Takeda i Abbvie. Posiada udziały w Enterome Bioscience i jest współzałożycielem Exeliom Biosciences.

Akceptacja etyczna: Niniejszy artykuł opiera się na wcześniej opublikowanych badaniach i nie zawiera

żadnych nowych badań z udziałem ludzi lub zwierząt przeprowadzonych przez któregokolwiek z autorów.

Otwarty dostęp: Niniejszy artykuł jest dostępny na międzynarodowej licencji Creative Commons Attribution-Non commercial 4.0, która zezwala na dowolne niekomercyjne wykorzystanie, udostępnianie, adaptację, dystrybucję i powielanie na dowolnym nośniku lub w dowolnym formacie, pod warunkiem podania autora(ów) i źródła, podania linku do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono zmiany. Obrazy lub inne materiały stron trzecich w tym artykule są objęte licencją Creative Commons, chyba że wskazano inaczej. Jeśli materiał nie jest objęty licencją Creative Commons, a zamierzone wykorzystanie nie jest dozwolone przepisami prawa lub wykracza poza dozwolony użytek, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od właściciela praw autorskich. Aby wyświetlić kopię licencji, odwiedź stronę <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

BIBLIOGRAFIA

- Perez NB, Dorsen C, Squires A. Dysbiosis of the gut microbiome: a concept analysis. *J Holist Nurs*. 2020;38(2):223–32.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16(5):292–307.
- Neuman H, Forsythe P, Uzan A, Avni O, Koren O. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev*. 2018;42(4):489–99.
- Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–64.
- Aguilera M, Cerda-Cuellar M, Martinez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes*. 2015;6(1):10–23.
- Strati F, Pujolassos M, Burrello C, et al. Antibiotic-associated dysbiosis affects the ability of the gut microbiota to control intestinal inflammation upon fecal microbiota transplantation in experimental colitis models. *Microbiome*. 2021;9(1):39.
- Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, et al. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021;14(12):1750–66.
- Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:72–80.
- Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(3):300–5.
- Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Effects of antibiotics upon the gut microbiome: a review of the literature. *Biomedicines*. 2020;8(11):502.
- 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.
- Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022;11(1):e1260.
- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–33.
- Elseviers MM, Van Camp Y, Nayaert S, et al. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals. *BMC Infect Dis*. 2015;15:129.
- Anthony WE, Wang B, Sukhum KV, et al. Acute and persistent effects of commonly used antibiotics on the gut microbiome and resistome in healthy adults. *Cell Rep*. 2022;39(2):110649.
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018;3(11):1255–65.
- Xiang Y, Li F, Peng J, Qin D, Yuan M, Liu G. Risk factors and predictive model of diarrhea among

- patients with severe stroke. *World Neurosurg.* 2020;136:213–9.
20. Zhou H, Xu Q, Liu Y, Guo LT. Risk factors, incidence, and morbidity associated with antibiotic-associated diarrhea in intensive care unit patients receiving antibiotic monotherapy. *World J Clin Cases.* 2020;8(10):1908–15.
 21. Stavrou G, Kotzampassi K. Gut microbiome, surgical complications and probiotics. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):45–53.
 22. Baron SW, Ostrowsky BE, Nori P, et al. Screening of *Clostridioides difficile* carriers in an urban academic medical center: understanding implications of disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(2):149–53.
 23. Jolivet S, Couturier J, Grohs P, et al. Prevalence and risk factors of toxigenic *Clostridioides difficile* asymptomatic carriage in 11 French hospitals. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1221363.
 24. Shirley DA, Tornel W, Warren CA, Moonah S. *Clostridioides difficile* infection in children: recent updates on epidemiology, diagnosis, therapy. *Pediatrics.* 2023;152(3):e2023062307.
 25. Skjot-Arkil H, Rune Nanthan K, Chen M, Rosenvinge FS. Carrier prevalence of *Clostridioides difficile* in emergency departments and the association of prior antibiotic consumption: a combined cross-sectional and nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(8):2089–96.
 26. Tougas SR, Lodha N, Vandermeer B, et al. Prevalence of detection of *Clostridioides difficile* among asymptomatic children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(10):e212328.
 27. Piccioni A, Rosa F, Manca F, et al. Gut microbiota and *Clostridium difficile*: what we know and the new Frontiers. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13323.
 28. Theriot CM, Young VB. Interactions between the gastrointestinal microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445–61.
 29. Chopra T, Hecht G, Tillotson G. Gut microbiota and microbiota-based therapies for *Clostridioides difficile* infection. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1093329.
 30. Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Gut microbiota changes associated with *Clostridioides difficile* infection and its various treatment strategies. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2223345.
 31. Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD013871.
 32. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The human microbiome and child growth—first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–47.
 33. Romano-Keeler J, Sun J. The first 1000 days: assembly of the neonatal microbiome and its impact on health outcomes. *Newborn (Clarksville).* 2022;1(2):219–26.
 34. Aagaard KM. Author response to comment on “the placenta harbors a unique microbiome.” *Sci Transl Med.* 2014;6(254):254lr3.
 35. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129.
 36. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48.
 37. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res.* 2015;77(1–2):189–95.
 38. Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Munoz ME, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature.* 2023;613(7945):639–49.
 39. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–21.
 40. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–66.
 41. Parkin K, Christophersen CT, Verhasselt V, Cooper MN, Martino D. Risk factors for gut dysbiosis in early life. *Microorganisms.* 2021;9(10):2066.
 42. Uzan-Yulzari A, Turta O, Belogolovski A, et al. Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization. *Nat Commun.* 2021;12(1):443.
 43. Sejersen TS, Vinding RK, Stokholm J, et al. Antibiotic exposure in infancy and development of BMI and body composition in childhood. *EclinicalMedicine.* 2019;17:100209.

44. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):16–23.
45. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8):1115–9.
46. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, et al. Antibiotic exposure during the first 6 months of life and weight gain during childhood. *JAMA*. 2016;315(12):1258–65.
47. Murphy R, Thompson JM, Mitchell EA, ABC study group. Early antibiotic exposure and body mass index in children born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 2013;102(9):e434–5.
48. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):1063–9.
49. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015;135(4):617–26.
50. Alashkar Alhamwe B, Lopez JF, Zhernov Y, et al. Impact of local human microbiota on the allergic diseases: organ-organ interaction. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(6):e13976.
51. Debnath N, Kumar R, Kumar A, Mehta PK, Yadav AK. Gut-microbiota derived bioactive metabolites and their functions in host physiology. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 2021;37(2):105–53.
52. Hsu CN, Hou CY, Hsu WH, Tain YL. Cardiovascular diseases of developmental origins: preventive aspects of gut microbiota-targeted therapy. *Nutrients*. 2021;13(7):2290.
53. Hsu CN, Tain YL. Chronic kidney disease and gut microbiota: what is their connection in early life? *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3954.
54. Laing B, Barnett MPG, Marlow G, Nasef NA, Ferguson LR. An update on the role of gut microbiota in chronic inflammatory diseases, and potential therapeutic targets. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(10):969–83.
55. Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):739–51.
56. Salameh M, Burney Z, Mhaimeed N, et al. The role of gut microbiota in atopic asthma and allergy, implications in the understanding of disease pathogenesis. *Scand J Immunol*. 2020;91(3):e12855.
57. Zhou H, Sun L, Zhang S, Zhao X, Gang X, Wang G. The crucial role of early-life gut microbiota in the development of type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2021;58(3):249–65.
58. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–4.
59. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80.
60. Moeller AH, Degnan PH, Pusey AE, Wilson ML, Hahn BH, Ochman H. Chimpanzees and humans harbour compositionally similar gut enterotypes. *Nat Commun*. 2012;3:1179.
61. Gibson MK, Pesesky MW, Dantas G. The yin and yang of bacterial resilience in the human gut microbiota. *J Mol Biol*. 2014;426(23):3866–76.
62. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–8.
63. Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. *Genome Med*. 2020;12(1):82.
64. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–14.
65. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:104.
66. Damiani F, Cornuti S, Tognini P. The gut-brain connection: exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. 2023;231:109491.
67. Liu W, Tan Z, Geng M, Jiang X, Xin Y. Impact of the gut microbiota on angiotensin II-related disorders and its mechanisms. *Biochem Pharmacol*. 2023;214:115659.
68. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313–23.
69. Weber C, Diltthey A, Finzer P. The role of microbiome-host interactions in the development of Alzheimer's disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1151021.
70. Zhao M, Chu J, Feng S, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut

- microbiota dysbiosis: a review. *Biomed Pharmacother.* 2023;164:114985.
71. Feng Y, Huang Y, Wang Y, Wang P, Song H, Wang F. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS ONE.* 2019;14(6):e0218384.
 72. Scott NA, Andrusaitė A, Andersen P, et al. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis. *Sci Transl Med.* 2018;10(464):eaao4755.
 73. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology.* 2009;136(6):2015–31.
 74. Bernabe G, Shalata MEM, Zatta V, et al. Antibiotic treatment induces long-lasting effects on gut microbiota and the enteric nervous system in mice. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6):1000.
 75. Ge X, Ding C, Zhao W, et al. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med.* 2017;15(1):13.
 76. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. In: Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; London, Ontario, Canada: 2002.
 77. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(8):e043054.
 78. Szajewska H, Canani RB, Domellof M, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;76(2):232–47.
 79. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):793–801.
 80. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149–57.
 81. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and Prebiotics. 2023. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. Accessed 5 Oct 2023.
 82. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2020;159(2):697–705.
 83. Cordaillat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Exp Mol Med.* 2020;52(9):1397–406.
 84. Dreher-Lesnick SM, Stibitz S, Carlson PE Jr. U.S. Regulatory considerations for development of live biotherapeutic products as drugs. *Microbiol Spectr.* 2017;5(5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0017-2017>.
 85. Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandenplas Y. The efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in addition to standard *Helicobacter pylori* eradication treatment in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(1):17–22.
 86. Kazmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: a non-bacterial microorganism used as probiotic agent in supporting treatment of selected diseases. *Curr Microbiol.* 2020;77(9):1987–96.
 87. More MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis—a review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015;8:237–55.
 88. Cui B, Lin L, Wang B, Liu W, Sun C. Therapeutic potential of *Saccharomyces boulardii* in liver diseases: from passive bystander to protective performer? *Pharmacol Res.* 2022;175: 106022.
 89. More MI, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 improves intestinal enzyme function: a trophic effects review. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2018;11:1179552217752679.
 90. Stier H, Bischoff SC. Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:269–79.
 91. Fernández-Alonso M, Aguirre Camorlinga A, Mesiah SE, Marroquin E. Effect of adding probiotics to an antibiotic intervention on the human gut microbial diversity and composition: a systematic review. *J Med Microbiol.* 2022;71(11). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001625>.
 92. Zhang J, Cameron D, Quak SH, et al. Rates and determinants of antibiotics and probiotics

- prescription to children in Asia-Pacific countries. *Benef Microbes*. 2020;11(4):329–38.
93. Ghoshal UC, Gwee KA, Holtmann G, et al. Physician perceptions on the use of antibiotics and probiotics in adults: an international survey in the Asia-Pacific Area. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:722700.
 94. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506.
 95. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(2):111–25.
 96. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–52.
 97. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, et al. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):3–9.
 98. Poncelet A, Ruelle L, Konopnicki D, Miendje Deyi VY, Dauby N. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: risk factors, outcome and links with *S. boulardii*-containing probiotic administration. *Infect Dis Now*. 2021;51(3):293–5.
 99. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Gregoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332–45.
 100. Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. *mBio*. 2017;8(5):e01492-17.
 101. Gao H, Li Y, Sun J, et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating NF-kappaB and Nrf2 signaling pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1622375.
 102. Spatz M, Wang Y, Lapiere A, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation during and after antibiotic treatment positively influences the bacterial gut microbiota. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1087715.
 103. Shrestha J, Zahra F, Cannady JP. Antimicrobial stewardship. Treasure Island: StatPearls; 2023.
 104. Romano-Keeler J, Moore DJ, Wang C, et al. Early life establishment of site-specific microbial communities in the gut. *Gut Microbes*. 2014;5(2):192–201.