

# Pharmacomicrobiomics: The Gut Microbiome as a Critical Variable in Clinical Drug Response

Sebesi Hanna<sup>1,2</sup>, Man Adrian<sup>3</sup>, Bán Erika-Gyöngyi<sup>1,2</sup>

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, <sup>1</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, <sup>2</sup>Preclinical Studies Laboratory, <sup>3</sup>Department of Microbiology

**Abstract** • Pharmacomicrobiomics is a rapidly evolving field of pharmacology that addresses a gap largely overlooked by traditional pharmacokinetics: the role of the microbiome in drug response. This review examines the bidirectional relationship between the commensal gut microbiota and pharmacotherapeutic agents, including the activation of prodrugs and the inactivation of drugs with a narrow therapeutic index. In addition, the review highlights the dual role of enterohepatic circulation, demonstrating how microbial enzymes such as  $\beta$ -glucuronidases can influence both life-saving therapeutic efficacy (e.g., mycophenolate) and severe drug toxicity (e.g., NSAIDs and irinotecan). This highly variable balance is particularly susceptible to iatrogenic disruption, most notably antibiotic-induced dysbiosis, which can rapidly deplete essential bacterial populations and eliminate important metabolic pathways. Such alterations represent a critical yet often overlooked variable in clinical pharmacology, placing vulnerable patients at an increased risk of adverse outcomes. To realize the full potential of personalized medicine, clinical practice must evolve to incorporate the microbiome into pharmacological decision-making. Integrating baseline microbial profiling, also known as metabotyping, alongside traditional pharmacogenetic testing, together with proactive adjustment of therapeutic drug monitoring during periods of antibiotic therapy and dysbiosis, represents an important step toward recognizing the gut microbiome as a dynamic and essential organ of drug metabolism.

**Keywords** • pharmacomicrobiomics, microbiome, microbiome-drug interaction, enterohepatic recycling, antibiotics

DOI: 10.2478/orvtudert-2026-0002

Bulletin of Medical Sciences 2026, 99(1): 15–25

## Introduction

Although research on personalized pharmacotherapy has focused largely on pharmacogenetics, the role of the microbiome in drug response remains underappreciated. Pharmacomicrobiomics can be defined as the study of the reciprocal relationship between drug response and the commensal gut microbiota [1]. The gut microbiome is not only substantially altered by the oral administration

of drugs but also plays a decisive role in modulating drug efficacy and toxicity. Numerous drugs across a wide range of therapeutic classes depend on the metabolic activity and composition of the microbiome for processes such as prodrug activation, metabolism, and enterohepatic recycling (EHR) [2].

A closer examination of this complex relationship highlights several important challenges. First, drugs that disrupt the gut microbiome, particularly broad-spectrum antibiotics, introduce an additional layer of drug-drug interactions by altering the pharmacokinetics of co-administered agents. Second, patients with acute or chronic gastrointestinal disorders often exhibit altered drug responses and/or an increased risk of adverse effects. The aim of the present review is to examine the role of the gut microbiome in drug response and to highlight pharmacomicrobiomics as a key framework for personalized therapy.

### Corresponding author

Sebesi Hanna

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy,  
Science and Technology, Department of Pharmacology and  
Clinical Pharmacology

54000 Targu Mures, Romana

Gheorghe Marinescu street 38

hannasebesi@gmail.com

## Mechanisms of Microbiome-Drug Interactions

### 1. Prodrug Activation

One of the best-characterized examples of microbiome-mediated prodrug activation involves the azo compounds used in the treatment of inflammatory bowel disease. Bacterial azoreductases produced by gut microorganisms, including members of the *Clostridia* and *Eubacterium* genera, cleave azo bonds, thereby releasing 5-aminosalicylic acid (5-ASA), which is designed to exert its therapeutic effect directly within the colon. A similar mechanism has been described for early sulfonamide antibiotics such as prontosil and neoprontosil, which undergo azo reduction to generate sulfanilamide, the active antibacterial compound [3].

Although azo compounds represent the most extensively studied example of microbiome-mediated prodrug activation, they account for only a small proportion of the potential interaction mechanisms. While azo bond cleavage is among the most direct pathways, accumulating evidence suggests that microbial enzymes in the gut, including esterases and reductases, may contribute to the activation of a much broader range of drugs, often in a highly variable and context-dependent manner [4].

### 2. Drug Inactivation

Microbiome-mediated drug inactivation is an important mechanism influencing therapeutic efficacy. A well-characterized example is digoxin, a cardiovascular agent used in the treatment of chronic heart failure and arrhythmias. Certain strains of *Eggerthella lenta* are capable of reducing the lactone ring of digoxin, producing an inactive metabolite and thereby diminishing its therapeutic effect. In the absence of these microbial populations, patients may be exposed to higher systemic drug concentrations and an increased risk of toxicity [5].

Similar mechanisms have been described for levodopa, the primary treatment for Parkinson's disease. Unlike dopamine, levodopa can cross the blood-brain barrier and exert its effects on central dopaminergic pathways. Recent studies have shown that several bacterial species contribute to its inactivation, including *Enterococcus faecalis*, which expresses a pyridoxal phosphate-dependent tyrosine decarboxylase capable of converting levodopa into dopamine within the gut lumen. Because dopamine cannot cross the blood-brain barrier, this premature conversion reduces the amount of levodopa available for cen-

tral nervous system uptake, necessitating higher doses and increasing the risk of peripheral adverse effects [6].

Drug inactivation can also have important consequences in oncology. Gemcitabine, a chemotherapeutic agent used primarily in the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma, can be metabolized by bacterial cytidine deaminase expressed by members of the *Gammaproteobacteria* into its inactive metabolite, 2',2'-difluorodeoxyuridine. This microbial metabolism may reduce serum drug concentrations below therapeutic levels, thereby contributing to treatment resistance and poor clinical outcomes [7].

Furthermore, tacrolimus, a calcineurin inhibitor widely used following organ transplantation, illustrates the potentially life-threatening impact of microbiome-mediated drug inactivation. Recent studies have demonstrated that commensal bacteria such as *Faecalibacterium prausnitzii* possess the enzymatic capacity to metabolize tacrolimus into a less active metabolite, M1. Increased abundance of these bacteria has been associated with higher oral tacrolimus dose requirements to maintain therapeutic serum concentrations, indicating that microbial metabolism can substantially reduce drug efficacy in transplant recipients [8].

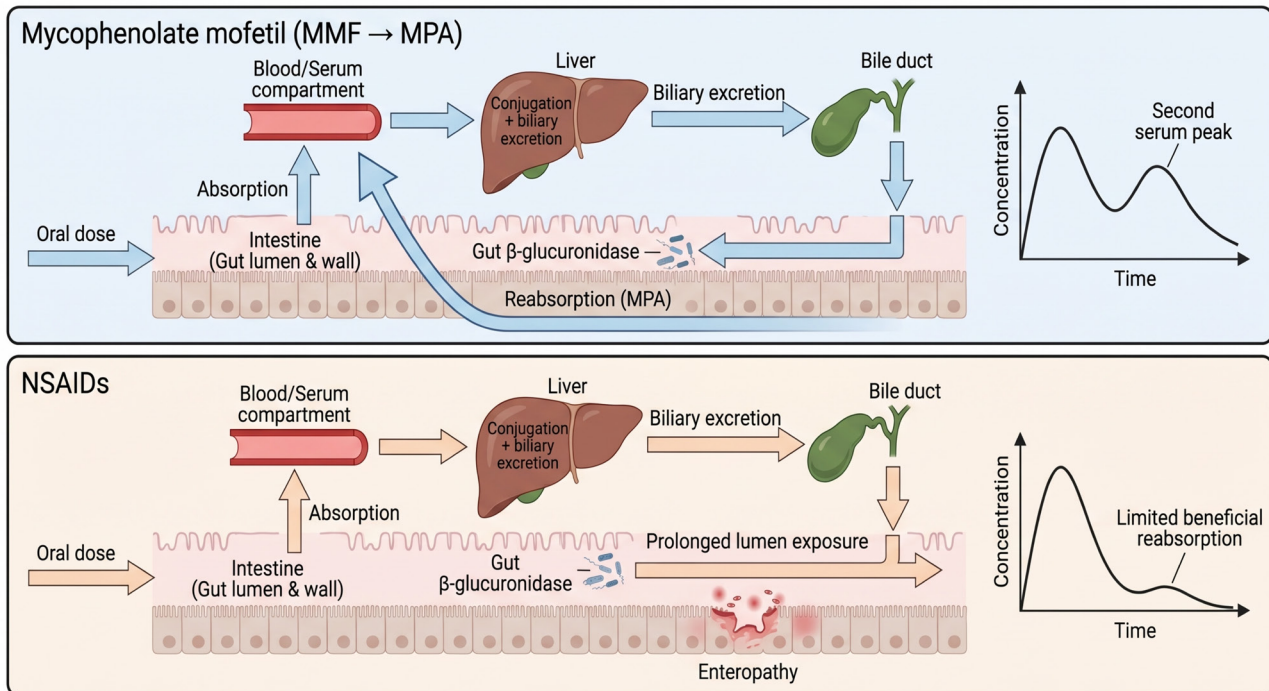
### 3. The Dual Role of Enterohepatic Recycling

Enterohepatic recycling is a metabolic process in which drugs conjugated in the liver, most commonly through glucuronidation, are excreted into the bile and delivered to the intestine, where bacterial enzymes deconjugate them, allowing subsequent reabsorption into the bloodstream. This mechanism significantly prolongs the half-life of many compounds, which, depending on the agent, can either enhance therapeutic effects or increase the risk of toxicity [9].

A prominent example of its beneficial effects is mycophenolate mofetil, an immunosuppressive agent used in numerous autoimmune diseases and in organ transplantation. Maintenance of therapeutic systemic concentrations of mycophenolate depends heavily on microbial deconjugation, which accounts for approximately 40% of total systemic exposure. Consequently, depletion of  $\beta$ -glucuronidase-producing bacteria results in rapid faecal elimination of the drug, with potentially life-threatening clinical consequences [10].

Conversely, enterohepatic recycling and the consequent secondary peak in serum concentration may increase the risk of adverse effects and toxicity.

## Enterohepatic recycling: beneficial reabsorption (MMF) vs gut toxicity (NSAIDs)



**Figure 1.** Effects of enterohepatic recycling on mycophenolate mofetil and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as indomethacin and diclofenac, are excreted into the bile as inactive glucuronide conjugates as part of their normal metabolic inactivation. Subsequent bacterial deconjugation regenerates the active compounds, resulting in prolonged localized exposure within the intestinal lumen. This process can promote mucosal injury and contribute to NSAID-induced enteropathy, including ulceration and bleeding of the lower gastrointestinal tract [11]. Similarly, irinotecan, a widely used chemotherapeutic agent, can cause dose-limiting delayed diarrhoea during enterohepatic recycling, primarily because of reactivation of its metabolite SN-38 [12].

The so-called “two-way street” of enterohepatic recycling creates a source of unpredictable clinical vulnerability. For example, if a transplant recipient receiving mycophenolate is treated with broad-spectrum antibiotics that eradicate  $\beta$ -glucuronidase-producing bacteria, systemic mycophenolate concentrations may fall below therapeutic levels, potentially resulting in graft rejection. Conversely, depletion of these bacteria may reduce the intestinal toxicity associated with NSAIDs and irinotecan through the same mechanism (Figure 1).

## Antibiotic-Induced Dysbiosis

Dysbiosis of the gut microbiome is defined as a disruption in the composition and function of the commensal flora. Antibiotics are among the most common causes of this adverse shift, affecting beneficial microorganisms in addition to the targeted pathogens [13]. The gastrointestinal tract is predominantly an anaerobic environment, largely populated by members of the phyla *Firmicutes* and *Bacteroidetes*; therefore, antibiotics with activity against anaerobic organisms tend to exert the greatest disruptive effects [14]. Broad-spectrum antibiotics are frequently prescribed, particularly during empirical therapy, to target a wide range of potential pathogens. Owing to their activity against multiple bacterial groups, these agents can induce rapid and profound alterations in the intestinal microbiota. The antibiotics most commonly associated with such effects include clindamycin, fluoroquinolones, and broad-spectrum  $\beta$ -lactams, particularly when combined with  $\beta$ -lactamase inhibitors (e.g., amoxicillin-clavulanate) [15]. Narrow-spectrum antibiotics generally exert less pronounced effects on the gut microbial community.

The timeline of this disruption is both immediate and long-lasting. Within the first few days of an antibiotic course, microbial diversity declines markedly, creating favourable conditions for the proliferation of pathobionts such as *Clostridioides difficile*, which can cause acute gastrointestinal infection [13]. This phenomenon is particularly relevant in hospital settings, where it contributes substantially to increased morbidity and mortality. Moreover, the risk is further amplified when antibiotics are administered concomitantly with other medications, such as proton pump inhibitors. Although the microbiome exhibits a certain degree of resilience, which varies among individuals and is influenced by factors such as diet, genetics, and prior pharmacological exposure, some bacterial strains may remain depleted for months or even years following a single course of antibiotics [16].

Conversely, antibiotic therapy may prolong the carrier state of certain pathogenic bacteria, including *Salmonella* spp. Another important consequence of antibiotic overuse is the selection of antibiotic-resistant strains that can partially replace the normal commensal flora. Furthermore, horizontal gene transfer facilitates the dissemination of antibiotic resistance genes among commensal bacteria, contributing to the broader spread of antimicrobial resistance.

It is a common misconception that intravenous antibiotics spare the gut microbiota and therefore represent a safer alternative. Because many antibiotics undergo biliary excretion as part of the enterohepatic circulation described above, they may affect the microbiome to a similar extent as orally administered formulations [17]. Beyond the direct consequences of antibiotic-induced dysbiosis, the elimination of specific commensal bacterial populations can result in clinically significant microbiome-drug interactions. Certain bacterial species (such as *Eggerthella lenta* and *Enterococcus faecalis*) and microbial enzymes (such as  $\beta$ -glucuronidase) are responsible for activating, metabolizing, or recycling life-saving medications. In their absence, critical metabolic pathways may be disrupted, leading either to subtherapeutic drug concentrations or to excessive systemic exposure and potential toxicity.

## Clinical Implications of Microbiome-Drug Interactions

While research in personalized medicine has focused predominantly on pharmacogenetics, incorporation of

the genetic and enzymatic characteristics of the microbiome—often referred to as the patient’s metatype—may offer a complementary and potentially more accessible approach. Baseline stool analysis may represent a cost-effective strategy for predicting drug response and estimating the likelihood of toxicity when a particular medication is known to depend heavily on microbiome-mediated pathways [18]. For example, if stool testing reveals a high abundance of *Eggerthella lenta*, the initial dose of digoxin could be adjusted proactively rather than relying solely on subsequent therapeutic drug monitoring, the occurrence of toxicity, or evidence of treatment failure.

Such monitoring is particularly important for drugs with a narrow therapeutic index, such as tacrolimus and mycophenolate, where even minor fluctuations in serum concentrations may result in treatment failure or severe toxicity, including kidney failure [19]. The possibility that a simple stool test could assist clinicians in managing these highly sensitive therapies underscores the potential clinical value of microbiome profiling alongside conventional pharmacogenetic approaches.

The concomitant use of microbiome-dependent medications and antibiotics represents another important clinical consideration. Many drugs used in the management of autoimmune diseases and organ transplantation are highly sensitive to alterations in the gut microbiome. At the same time, these patient populations are particularly susceptible to bacterial infections. Together, these factors suggest that antibiotic exposure in such vulnerable groups is both common and likely to increase, highlighting the importance of carefully managing these drug combinations [20]. Depending on the medication involved, doses of immunomodulatory agents may need to be adjusted proactively during antibiotic therapy in anticipation of abrupt changes in microbial metabolism or enterohepatic recirculation.

Several strategies have already been investigated to preserve microbiome integrity and thereby maintain stable serum concentrations of microbiome-dependent drugs. Probiotics are widely used to prevent antibiotic-associated diarrhea; however, their effectiveness in preventing or reversing dysbiosis remains limited. Current evidence suggests that although *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces boulardii*, and *Bifidobacterium* species are effective in reducing gastrointestinal adverse effects associated with antibiotic therapy (with a reported number needed to treat of 8–12), they do not represent an optimal solution for all patients [21]. Moreover, they appear unable to fully

restore baseline microbial diversity and may, in some cases, delay natural microbiome recovery by suppressing endogenous recolonization.

Fecal microbiota transplantation (FMT) is another promising approach to microbiome modulation and has been shown to substantially increase the abundance of *Faecalibacterium prausnitzii*. Although currently established primarily as a treatment for recurrent *C. difficile* infection, patients with deficiencies in microbial populations involved in drug metabolism may represent a future target group for FMT-based interventions. Donor selection is a critical factor influencing therapeutic outcomes, with some evidence suggesting potential advantages of related (family) donors due to shared environmental and genetic factors. FMT can be administered via multiple routes, including colonoscopic or rectal delivery, as well as emerging oral capsule formulations, which may improve patient acceptability and accessibility. [22,23].

Finally, selective  $\beta$ -glucuronidase inhibitors were initially developed to prevent irinotecan-induced delayed diarrhea and have demonstrated promising results. Through the same mechanism, these agents may also protect against NSAID-induced enteropathy in patients with an overabundance of  $\beta$ -glucuronidase-producing bacteria [24].

## Conclusion

Traditional pharmacokinetics has long attributed changes in drug serum concentrations primarily to the inhibition or induction of hepatic enzymes or to organ dysfunction such as renal or hepatic failure, while largely overlooking the crucial contribution of the microbiome to drug response. The emerging field of pharmacomicrobiomics highlights the complex mechanisms through which the gut microbiome influences drug disposition and therapeutic outcomes, while emphasizing interindividual variability, dysbiosis, and enterohepatic recycling as additional determinants within an already dynamic system. From the activation of azo prodrugs to the critical inactivation of drugs with a narrow therapeutic index, the microbiome exerts substantial control over systemic drug exposure.

Furthermore, the dual nature of enterohepatic recycling illustrates the highly context-dependent nature of pharmacotherapy, whereby the same biological mechanism can either sustain the efficacy of a life-saving

medication or contribute to severe toxicity. Antibiotic-induced dysbiosis further complicates this landscape by introducing a common and clinically relevant variable into drug therapy. Broad-spectrum antibiotics not only deplete bacterial populations but also eliminate essential metabolic pathways. These rapid alterations reshape the intestinal environment and modify patterns of drug absorption, metabolism, and recirculation, thereby increasing the risk of treatment failure and adverse effects in vulnerable patients.

Pharmacomicrobiomics represents a critical next step in the evolution of personalized medicine. Future therapeutic strategies should move toward predictive models that incorporate microbial profiling before the initiation of microbiome-dependent therapies. Ultimately, the gut microbiome should be afforded a level of clinical consideration comparable to that currently given to hepatic cytochrome P450 enzymes. Achieving this transition will require moving beyond academic discussion and integrating microbiome-informed pharmacotherapy into routine clinical practice.

## References

1. Gronich N, Geva-Zatorsky N, Herren R, Kelly L, Cohen Z, Zhou H, et al. Pharmacomicrobiomics. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;118(6):1366–77. doi:10.1002/cpt.70066
2. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(10):751–90. doi:10.2165/00003088-200241100-00005 PubMed PMID: 12162761.
3. Wang S, Ju D, Zeng X. Mechanisms and Clinical Implications of Human Gut Microbiota-Drug Interactions in the Precision Medicine Era. *Biomedicines.* 2024 Jan 16;12(1):194. doi:10.3390/biomedicines12010194 PubMed PMID: 38255298; PubMed Central PMCID: PMC10813426.
4. Wilson ID, Nicholson JK. Gut Microbiome Interactions with Drug Metabolism, Efficacy and Toxicity. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2017 Jan;179:204–22. doi:10.1016/j.trsl.2016.08.002 PubMed PMID: 27591027; PubMed Central PMCID: PMC5718288.
5. Haier HJ, Seim KL, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics. *Gut Microbes.* 2014 Mar 1;5(2):233–8. doi:10.4161/gmic.27915 PubMed PMID: 24637603; PubMed Central PMCID: PMC4063850.
6. Rekdal VM, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323. doi:10.1126/science.aau6323 PubMed PMID: 31196984; PubMed Central PMCID: PMC7745125.
7. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N,

- Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017 Sep 15;357(6356):1156–60. doi:10.1126/science.aah5043 PubMed PMID: 28912244; PubMed Central PMCID: PMC5727343.
8. Guo Y, Crnkovic CM, Won KJ, Yang X, Lee JR, Orjala J, et al. Commensal Gut Bacteria Convert the Immunosuppressant Tacrolimus to Less Potent Metabolites. *Drug Metab Dispos*. 2019 Mar;47(3):194–202. doi:10.1124/dmd.118.084772 PubMed PMID: 30598508; PubMed Central PMCID: PMC6367689.
9. Kim TH, Shin S, Landersdorfer CB, Chi YH, Paik SH, Myung J, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of the Enterohepatic Recirculation of Fimasartan in Rats, Dogs, and Humans. *AAPS J*. 2015 May 20;17(5):1210–23. doi:10.1208/s12248-015-9764-2 PubMed PMID: 25990964; PubMed Central PMCID: PMC4540730.
10. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):429–55. doi:10.2165/00003088-199834060-00002 PubMed PMID: 9646007.
11. Lim YJ, Yang CH. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy. *Clin Endosc*. 2012 Jun;45(2):138–44. doi:10.5946/ce.2012.45.2.138 PubMed PMID: 22866254; PubMed Central PMCID: PMC3401617.
12. Martha L, Nakata A, Furuya S, Liu W, Zhang X, Mizoi K, et al. Transporter and metabolic enzyme-mediated intra-enteric circulation of SN-38, an active metabolite of irinotecan: A new concept. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023 Jul 12;665:19–25. doi:10.1016/j.bbrc.2023.04.109
13. Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis*. 2023 Feb 24;10:20499361231154443. doi:10.1177/20499361231154443 PubMed PMID: 36860273; PubMed Central PMCID: PMC9969474.
14. Augustynowicz G, Lasocka M, Szyller HP, Dziedziak M, Mytych A, Braksator J, et al. The Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Obesity and Overweight: A Literature Review. *J Clin Med*. 2025 Jul 11;14(14). doi:10.3390/jcm14144933
15. Lekang K, Shekhar S, Berild D, Petersen FC, Winther-Larsen HC. Effects of different amoxicillin treatment durations on microbiome diversity and composition in the gut. *PLOS ONE*. 2022 Oct 27;17(10):e0275737. doi:10.1371/journal.pone.0275737 PubMed PMID: 36301847; PubMed Central PMCID: PMC9612567.
16. Youmshajekian L. Scientific American [Internet]. [cited 2026 Apr 28]. Antibiotics may mess up a person's gut for years, study finds. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/a-single-course-of-antibiotics-may-reshape-the-gut-microbiome-for-years/>
17. Xue L, Ding Y, Qin Q, Liu L, Ding X, Zhou Y, et al. Assessment of the impact of intravenous antibiotics treatment on gut microbiota in patients: Clinical data from pre- and post-cardiac surgery. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jan 19;12:1043971. doi:10.3389/fcimb.2022.1043971 PubMed PMID: 36741975; PubMed Central PMCID: PMC9896080.
18. Santaniello U, Mastorino L, Pala V, Rosset F, Crespi O, Quagliano P, et al. Pharmacomicrobiomics in Psoriasis: Microbiome-Drug Interactions Across Systemic Treatments. *Life*. 2026 Mar 4;16(3):415. doi:10.3390/life16030415 PubMed PMID: 41900935; PubMed Central PMCID: PMC13028330.
19. Gantar K, Škerget K, Mochkin I, Bajc A. Meeting Regulatory Requirements for Drugs with a Narrow Therapeutic Index: Bioequivalence Studies of Generic Once-Daily Tacrolimus. *Drug Healthc Patient Saf*. 2020;12:151–60. doi:10.2147/DHPS.S256455 PubMed PMID: 32982466; PubMed Central PMCID: PMC7489937.
20. Qiu CC, Caricchio R, Gallucci S. Triggers of Autoimmunity: The Role of Bacterial Infections in the Extracellular Exposure of Lupus Nuclear Autoantigens. *Front Immunol*. 2019 Nov 8;10:2608. doi:10.3389/fimmu.2019.02608
21. Slattery J, MacFabe DE, Frye RE. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016 Oct 9;10:91–107. doi:10.4137/CMPed.S38338 PubMed PMID: 27774001; PubMed Central PMCID: PMC5063840.
22. Björkqvist O, Rangel I, Serrander L, Magnusson C, Halfvarson J, Norén T, et al. Faecalibacterium prausnitzii increases following fecal microbiota transplantation in recurrent Clostridioides difficile infection. *PLoS ONE*. 2021 Apr 9;16(4):e0249861. doi:10.1371/journal.pone.0249861 PubMed PMID: 33836037; PubMed Central PMCID: PMC8034738.
23. Zhang Y, Mo C, Ai P, He X, Xiao Q, Yang X. Pharmacomicrobiomics: a new field contributing to optimizing drug therapy in Parkinson's disease. *Gut Microbes*. 17(1):2454937. doi:10.1080/19490976.2025.2454937 PubMed PMID: 39875349; PubMed Central PMCID: PMC11776486.
24. LoGuidice A, Wallace BD, Bendel L, Redinbo MR, Boelsterli UA. Pharmacologic Targeting of Bacterial  $\beta$ -Glucuronidase Alleviates Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy in Mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 May;341(2):447–54. doi:10.1124/jpet.111.191122 PubMed PMID: 22328575; PubMed Central PMCID: PMC3336811.

# Farmakomikrobiomika: A bélmikrobiom mint kritikus változó a klinikai gyógyszerterápiában

Sebesi Hanna<sup>1,2</sup>, Man Adrian<sup>3</sup>, Bán Erika-Gyöngyi<sup>1,2</sup>

George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológia Egyetem, <sup>1</sup>Farmakológia és Klinikai Farmakológia Tanszék, <sup>2</sup>Preklinikai Tanulmányok Laboratórium, <sup>3</sup>Mikrobiológia Tanszék

**Összefoglaló** • A farmakomikrobiomika gyógyszerterápiában gyorsan fejlődő területe, mely egy olyan hiányossággal foglalkozik, amelyet a hagyományos farmakokinetika nagyrészt figyelmen kívül hagyott: a mikrobiom szerepével a gyógyszerterápiában. Ez az áttekintés a kommenzális bélflóra és a farmakoterápiás szerek közötti kölcsönös kapcsolatot vizsgálja, beleértve az előgyógyszerek (prodrugok) aktiválását és a szűk terápiás indexű szerek kritikus inaktiválását. Emellett ez a cikk rávilágít az enterohepaticus körforgás kettős természetére, bemutattva, hogy a mikrobiális enzimek, például a  $\beta$ -glükuronidázok, hogyan szabályozhatják mind az életmentő terápiás hatékonyságot (pl. mikofenolát), mind a súlyos toxicitást (pl. NSAID-ok és irinotekán). Ez a rendkívül változékony egyensúly érzékeny a iatrogén zavarokra, közelebbről az antibiotikumok által kiváltott dysbiosisra, amely gyorsan kimeríti az alapvető baktériumpopulációkat, jelentős anyagcsere-útvonalakat törölve el. Ez egy kulcsfontosságú, mégis gyakran figyelmen kívül hagyott változót képvisel a klinikai farmakológiában, amely a sebezhető betegeket a mellékhatások fokozott kockázatának teszi ki. A személyre szabott orvoslás valódi ígéretének eléréséhez a klinikai gyakorlatnak fejlődnie kell, hogy beépítse a mikrobiomot a farmakológiába. Az alapvonalbeli mikrobiális szűrés, más néven metabotipizálás, integrálása a hagyományos farmakogenetika mellé, valamint a terápiás gyógyszermonitorozás proaktív beállítása az antibiotikum-terápia és a dysbiosis időszakában létfontosságú lépések afelé, hogy a bélmikrobiomot a gyógyszer-anyagcsere alapvető, dinamikus szerveként ismerjük el.

**Kulcsszavak** • farmakomikrobiomika, mikrobiom, mikrobiom-gyógyszer interakció, enterohepaticus újrahasznosítás, antibiotikum

DOI: 10.2478/orvtudert-2026-0002

Orvostudományi Értesítő 2026, 99(1): 15–25

## Bevezető

Bár a személyre szabott farmakoterápiával kapcsolatos kutatások nagyrészt a farmakogenetikára összpontosítottak, a mikrobiom szerepe a gyógyszerterápiában továbbra is alulértékelt. A farmakomikrobiomika a gyógyszerterápiás és a kommenzális bélflóra közötti kölcsönös kapcsolatként definiálható [1]. A bélmikrobiomot nemcsak a gyógyszerek orális adagolása változtatja meg jelentősen, hanem döntő szerepet játszik a gyógyszerterápiás és a toxicitás modulálásában is. Számos gyógyszer, több osztályon átívelően, függ a mikrobiom metabolikus aktivitásától és összetételétől olyan folyamatok tekintetében, mint a prodrug-aktiváció, a metabolizmus vagy az enterohepaticus körforgás (EHR) [2].

Ennek a komplex kapcsolatnak a közelebbi vizsgálata számos fontos kihívásra világít rá. Először is, a bélmikrobiomot károsító gyógyszerek, például a széles spektrumú antibiotikumok, a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások egy további rétegét vezetik be az együtt adott szerek farmakokinetikájának módosításával. Másodszer, az akut vagy krónikus gyomor-bélrendszeri betegségben szenvedő betegek gyakran megváltozott gyógyszerterápiát és/vagy a mellékhatások fokozott kockázatát mutatják. Jelen áttekintés célja a bélmikrobiom gyógyszerterápiában betöltött szerepének vizsgálata, valamint a farmakomikrobiomika mint a személyre szabott terápia kulcsfontosságú keretrendszerének kiemelése.

## A mikrobiom-gyógyszer kölcsönhatások mechanizmusai

### 1. Prodrug aktiválás

A bélmikrobiom prodrug-aktivációban betöltött egyik legjobban jellemzett szerepe a gyulladásos bélbetegségek kezelésében használt azo-tartalmú vegyületek esetében figyelhető meg. A bélmikrobák, például a *Clostridia* és az *Eubacteria* fajok által termelt bakteriális azoreduktázok hasítják az azo-kötéseket, ezáltal felszabadítva az 5-aminoszalicilsavat (5-ASA), amelyet úgy terveztek, hogy terápiás hatását közvetlenül a vastagbélben fejtse ki. Hasonló mechanizmus figyelhető meg a korai szulfonamid antibiotikumok, például a prontosil és a neoprontozil esetében is, amelyek azo-redukción mennek keresztül, hogy szulfanilamidot, az aktív antibakteriális vegyületet hozzanak létre [3].

Bár az azo-vegyületek a mikrobiom által közvetített prodrug-aktiváció legjobban jellemzett példái, ezek a lehetséges kölcsönhatási mechanizmusoknak csak egy kis részét teszik ki. Bár az azo-kötések hasítása az egyik legközvetlenebb mechanizmus, egyre több bizonyíték utal arra, hogy a bélben lévő mikrobiális enzimek, köztük az észterázok és a reduktázok, a gyógyszerek szélesebb körének aktiválásához járulhatnak hozzá, gyakran sokkal változékonyabb és kontextusfüggő módon [4].

### 2. Gyógyszer-inaktiváció

A mikrobiom által közvetített gyógyszerinaktiváció a terápiás hatékonyságot befolyásoló fontos mechanizmus. Egy jól jellemzett példa a digoxin, a krónikus szívelégtelenség és az aritmiák kezelésére használt szív- és érrendszeri szer. Az *Eggerthella lenta* bizonyos törzsei képesek a digoxin lakton gyűrűjének redukálására, inaktív metabolitot hozva létre, ezáltal csökkentve annak terápiás hatását. Ezen mikrobapopulációk hiányában a betegek magasabb szisztémás gyógyszer szintnek és a toxicitás fokozott kockázatának lehetnek kitéve [5].

Hasonló mechanizmusokat írtak le a levodopa, a Parkinson-kór elsődleges kezelése esetében is. A dopaminnal ellentétben az L-dopa képes átjutni a vér-agy gáton, hogy kifejtsen hatását a dopaminerg útvonalakon. A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy inaktivációjáért számos faj felelős, például az *Enterococcus faecalis*, amely piridoxál-foszfát-függő tirozin-dekarboxilázt expresszál, ami a bél lumenében a levodopát dopaminná alakítja. Mivel a dopamin nem tudja átlépni a vér-agy gátat, ez a korai átalakulás csökkenti a központi idegrendszeri felvé-

telre rendelkezésre álló L-dopa mennyiségét, ami magasabb dózisokat tesz szükségessé, és növeli a perifériás mellékhatások lehetőségét [6].

Az inaktiváció az onkológiában is jelentős következményekkel járhat. A gemcitabint, a hasnyálmirigy duktális adenokarcinóma kezelésére elsődlegesen használt kemoterápiás szert a *Gammaproteobacteria* tagjai által expresszált bakteriális citidin-dezamináz inaktív formájává, 2',2'-difluor-dezoxiuridinné metabolizálhatja. Ez a mikrobiális metabolizmus a szérumkoncentrációt a terápiás szintek alá csökkentheti, ami hozzájárul a kezeléssel szembeni rezisztenciához és a rossz klinikai kimenetekhez [7].

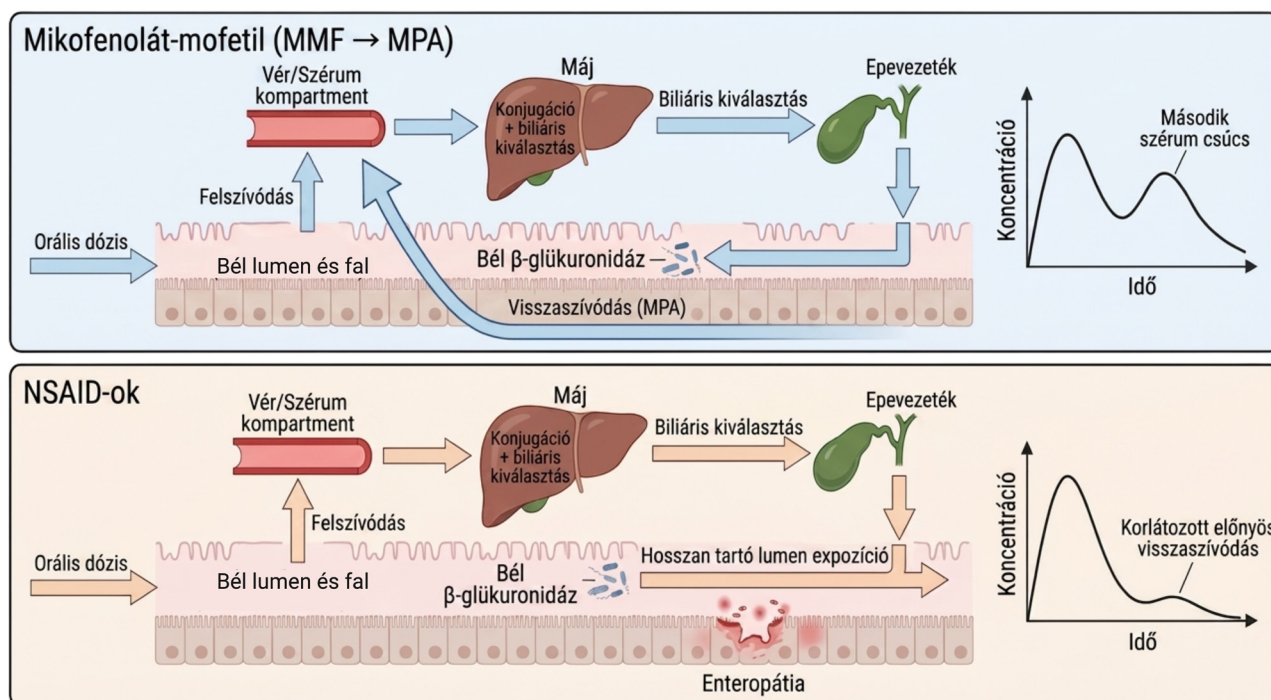
Továbbá a takrolimusz, a szervátültetés után álló betegeknek elsődlegesen alkalmazott kalcineurin-gátló demonstrálja a mikrobiom által közvetített gyógyszerinaktiváció életveszélyes hatását. A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy a kommenzális baktériumok, mint például a *Faecalibacterium prausnitzii*, rendelkeznek azzal az enzimatis kapacitással, hogy a takrolimuszt egy kevésbé aktív metabolitná, az M1-é metabolizálják. Ezen fajok fokozott jelenléte egyenesen arányos a terápiás szérumkoncentrációk fenntartásához szükséges takrolimusz orális dózisával, ami azt jelzi, hogy a mikrobiális metabolizmus jelentősen csökkentheti a gyógyszer hatékonyságát a transzplantált betegeknek [8].

### 3. Az enterohepaticus körforgás kettős szerepe

Az enterohepaticus körforgás egy olyan metabolikus folyamat, amelynek során a májban, gyakran glükuronidációval konjugált gyógyszerek az epével kiválasztódnak és a bélbe kerülnek, ahol a bélbaktériumok dekonjugálják őket, lehetővé téve a véráramba történő másodlagos felszívódást. Ez a mechanizmus jelentősen meghosszabbítja számos vegyület felezési idejét, ami az adott szertől függően fokozhatja a terápiás hatást vagy növelheti a toxicitás kockázatát [9].

A jótékony hatás szempontjából a legszembetűnőbb példa a mikofenolát-mofetil, egy immunmodulátor, amelyet számos autoimmun betegségben és szervátültetésben alkalmaznak. A mikofenolát szisztémás, életmentő terápiás szintjének fenntartásához mikrobiális dekonjugációra van szükség, amely a teljes szisztémás expozíció mintegy 40%-át teszi ki. Ezért a  $\beta$ -glükuronidázt termelő baktériumok hiánya ennek a szernek a székllettel történő gyors kiválasztódásához vezet, ami potenciálisan életveszélyes következményekkel járhat [10].

## Enterohepatikus körforgás: jótékony visszazívódás (MMF) vs. béltoxicitás (NSAID-ok)



1. ábra. Az enterohepatikus újrahasznosítás hatásai mikofenolált mofetil és nemszteroid gyulladáscsökkentők esetében

Másrészt az enterohepatikus körforgás és az ebből következő második csúcs a szérumkoncentrációban növelheti a mellékhatások és a toxicitás kockázatát. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), mint például az indometacin és a diklofenák, inaktív glükuronidokként választódnak ki az epébe, ami ezen szerek természetes metabolizmusának és inaktiválódásának része. Amikor a bélbaktériumok reaktiválják őket, az az aktív NSAID-oknak való tartós, lokalizált expozíciót eredményez, ami irritáló hatással van a bél lumenére, és ami valószínűleg NSAID által kiváltott enteropátiához, például az alsó gyomor-bél traktus fekélyesedéséhez és vérzéséhez vezethet [11]. Továbbá az onkológiában széles körben alkalmazott irinotekán az enterohepatikus recirkuláció során dózislimitáló késői hasmenéshez vezethet, kifejezetten az SN-38 metabolitjának köszönhetően [12].

Az enterohepatikus körforgás úgynevezett „kétirányú utcája” kiszámíthatatlan klinikai sebezhetőséghez vezet. Ha egy mikofenolátot szedő transzplantált beteg széles spektrumú antibiotikumokat kap, amelyek gyakorlatilag elpusztítják a  $\beta$ -glükuronidáz termelő baktériumokat, a mikofenolát koncentrációja a terápiás szint alá csökken, ami potenciálisan a beültetett szerv kilökődéséhez vezet. Ezzel szemben ezen baktériumok hiányában az

NSAID-ok és az irinotekán irritáló hatásai ugyanazon mechanizmus révén csökkenthetők (1. ábra).

## Antibiotikum által kiváltott dysbiosis

A bélmikrobiom dysbiosisát a kommenzális flóra funkcionális és összetételbeli változásaként definiálják. Az antibiotikumok ezen negatív eltolódás leggyakoribb kiváltó okai, amelyek a célkórokozókkal együtt a jótékony mikrobákat is érintik [13]. A bélrendszer elsősorban egy anaerob környezet, amelyet a *Firmicutes* és a *Bacteroidetes* törzsek urálnak, ezért az anaerob fertőzéseket célzó antibiotikumoknak lesz a legnagyobb negatív hatásuk [14]. A széles spektrumú antibiotikumokat gyakran írják fel, leginkább empirikus kezelés során, a különböző baktériumfajok elleni küzdelem érdekében. A többféle baktériumtípussal szembeni affinitásuk miatt ezek a szerek képesek gyors és masszív eltolódást okozni a mikrobiótában. A leggyakoribb elkövetők a klindamicin, a fluorokinolonok és a széles spektrumú béta-laktámok, különösen, ha béta-laktamáz gátlókkal kombinálják őket (például amoxicillin és klavulánsav) [15]. A szűk spektrumú szerek némileg kevésbé bomlasztóak.

Ennek a zavarnak az idővonala egyaránt azonnali és tartós. Az antibiotikum-kúra első napjaiban a mikrobióta diverzitása drasztikusan lecsökken, ami azt is lehetővé teszi, hogy olyan patobiontok, mint a *Clostridioides difficile* elszaporodjanak a gazdaszervezetben és akut gastrointestinalis fertőzést okozzanak [13], ami különösen kórházi környezetben releváns, és fokozott morbiditáshoz, illetve mortalitáshoz vezet. Ezen túlmenően ez a kockázat tovább emelkedik, amennyiben az antibiotikumokat egyéb gyógyszerekkel, például protonpumpa-gátlókkal együtt alkalmazzák. Bár a mikrobiom rendelkezik bizonyos fokú ellenálló képességgel (amely személyenként változik, és az értrend, a genetika, valamint a korábbi orális farmakoterápiák is befolyásolják), egyes törzsek egyetlen antibiotikumkúra után hónapokig vagy akár évekig is kimerültek maradhatnak [16]. Másrészt az antibiotikumok meghosszabbíthatják bizonyos patogén baktériumok, például a *Salmonella* spp. hordozó állapotát. Emellett az antibiotikum-abúzus másik mellékhatása a normál mikroflóra egy részét pótló antibiotikum-rezisztens törzsek szelekciója. Továbbá horizontális géntranszfer útján az antibiotikum-rezisztenciát kódoló gének könnyen átadódhatnak más kommenzális baktériumoknak.

Gyakori tévhit, hogy az intravénás antibiotikumok kímélik a mikrobiótát, és ezért biztonságosabb alternatívát jelentenek. A korábban említett enterohepaticus körforgás miatt számos antibiotikum epén keresztüli kiválasztódáson megy keresztül, és szinte ugyanolyan mértékben befolyásolja a mikrobiomot, mint az orális készítmények [17]. Ha az antibiotikumok által kiváltott dysbiosis önmagában nem járna elég negatív hatással, specifikus kommenzális baktériumok elpusztítása jelentős mikrobiom-gyógyszer kölcsönhatásokat okozhat. Bizonyos törzsek (mint például az *Eggerthella lenta* és az *E. faecalis*) és enzimek (mint például a  $\beta$ -glükuronidáz) felelősek életmentő gyógyszerek aktiválásáért, lebontásáért vagy újrahasznosításáért. Ezen baktériumok hiányában kulcsfontosságú anyagcsere-útvonalak állnak le, ami vagy elégtelen terápiás koncentrációhoz, vagy megemelkedett gyógyszer-szinthez, és ezáltal esetlegesen toxicitáshoz vezet.

## A mikrobiom-gyógyszer kölcsönhatások klinikai következményei

Míg a személyre szabott orvoslással kapcsolatos kutatások erősen a farmakogenetikára fókuszálnak, a mik-

robiom genetikai és enzimatis felépítésének, melyet gyakran a beteg metabotípusának neveznek, beépítése egy sokkal hozzáférhetőbb megoldást nyújthat. Az alaponbeli székletszűrés megfizethetőbb opció lehet a gyógyszerválasz előrejelzésére, valamint a betegek reakciójának és a toxicitás kockázatának biztonságos becslésére abban az esetben, ha az adott gyógyszer ismerten erősen támaszkodik a mikrobiom által közvetített útvonalakra [18]. Például ha a székletvizsgálat során kiderül, hogy egy betegnél nagy mennyiségben van jelen az *Eggerthella lenta*, proaktívan módosíthatják a digoxin kezdő adagját, ahelyett, hogy megvárják a terápiás gyógyszer-szintek alakulását, a toxicitást, vagy egyszerűen a kezelés kudarcát.

Ez a felügyelet még jelentősebbé válik a szűk terápiás indexű gyógyszerek, például a takrolimus vagy a mifenolát esetében, ahol a szérumkoncentrációk kis mértékű változása is teljesen hatástalanná teheti a kezelést, vagy életveszélyes toxicitást, például veseelégtelenséget okozhat [19]. Az a tény, hogy egy egyszerű székletvizsgálat segíthet a klinikusoknak az ilyen érzékeny szérumkoncentrációk irányításában, jól mutatja annak hatalmas klinikai relevanciáját a hagyományos farmakogenetika mellett.

A mikrobiom-függő gyógyszerek és az antibiotikumok egyidejű alkalmazása egy másik fontos téma, amely nagyobb óvatosságot igényel. Az autoimmun betegségek vagy a szervátültetések kezelésében használt számos gyógyszer nagyon érzékeny a mikrobiom változásaira. Ezen túlmenően ezek a betegek sokkal fogékonyabbak a bakteriális fertőzésekre. E két tény kombinációja arra enged következtetni, hogy ezeknél a sebezhető betegeknél fokozódik és fokozódni is fog az antibiotikum-használat, ami aláhúzza az ilyen együttes adagolás megfelelő mérséklésének fontosságát [20]. Az immunmodulátorok dózisát proaktívan növelni vagy csökkenteni kell (a hatóanyagtól függően) antibiotikumok szedésekor, számítva a degradáció vagy az enterohepaticus körforgás hirtelen megváltozására.

Néhány stratégiát már kipróbáltak a mikrobiom egészségének és ezáltal a mikrobiom által közvetített szerek szérumkoncentrációja állandóságának biztosítására. A probiotikumokat gyakran használják az antibiotikumok által kiváltott hasmenés megelőzésére, azonban kudarcot vallanak, amikor a dysbiosisról van szó. A legerősebb bizonyítékok arra utalnak, hogy bár a *Lactobacillus* spp., a *Saccharomyces boulardii* és a *Bifidobacterium* fajok rendkívül hatékonyak a gyomor-bélrendszeri mellékha-

tások megelőzésében (a jelentett NNT 8–12 közötti), nem jelentenek majd mindenki számára optimális megoldást [21]. Ráadásul nemcsak, hogy nem állítják helyre az alapvető mikrobiom diverzitást, de valójában késleltethetik a természetes gyógyulást is, az endogén rekolonizáció elnyomásával.

A székletmikrobióta-transzplantáció (FMT) a mikrobiom-manipuláció egy másik ígéretes megközelítése, amelyről kimutatták, hogy jelentősen növeli a *Faecalibacterium prausnitzii* abundanciáját. Bár jelenleg elsősorban a visszatérő *C. difficile* fertőzések kezelésében alkalmazzák, a gyógyszermetabolizmusban szerepet játszó mikrobiális közösségek hiányával jellemezhető betegek az FMT-alapú beavatkozások potenciális jövőbeni célcsoportját jelenthetik. A donorválasztás kulcsfontosságú tényező a terápiás kimenetel szempontjából, és egyes adatok a rokon donorok lehetséges előnyére utalnak a közös környezeti és genetikai háttér miatt. Az FMT többféle módon juttatható be, beleértve a kolonoszkópos vagy rektális alkalmazást, valamint az újonnan megjelenő orális, kapszulás formákat, amelyek javíthatják a betegek elfogadóképességét és a hozzáférhetőséget. [22,23].

Végül, de nem utolsó sorban, a szelektív  $\beta$ -glükuronidáz inhibitorokat először az irinotekán által kiváltott késleltetett hasmenés megelőzésére tesztelték, ígéretes eredményekkel. Ugyanezen mechanizmus alapján ez a kiegészítés védettséget is nyújthat az NSAID által kiváltott enteropátiával szemben a  $\beta$ -glükuronidázt termelő baktériumok túlszaporodása esetén [24].

## Következtetés

A hagyományos farmakokinetika a szérumkoncentráció-változásokat hosszú ideig a hepatikus enzimek gátlásának vagy indukciójának, esetleg olyan közvetlen szervkárosodások, mint a vese- vagy májelégtelenség közvetlen következményeként tekintette, figyelmen kívül hagyva a mikrobiom gyógyszerválaszban betöltött kulcs-

fontosságú szerepét. A farmakomikrobiomika feltörekvő területe hangsúlyozza azokat a komplex mechanizmusokat, amelyek jelentősen befolyásolják a terápiás szinteket, miközben az interperszonális variabilitást, a dysbiosist és az enterohepaticus körforgást további kihívásként emeli ki egy már amúgy is dinamikus környezetben. Az azo-vegyületek prodrug-aktivációjától a szűk terápiás indexű gyógyszerek kulcsfontosságú inaktivációjáig a mikrobiom mélyreható ellenőrzést gyakorol a szisztémás gyógyszerexpozíció felett.

Továbbá az enterohepaticus körforgás kettős természete azt mutatja, hogy az orvostudomány és a farmakoterápia a tudomány egy nagyon kontextusfüggő része, ahol ugyanaz a mechanizmus egyaránt képes az életmentő gyógyszer célba juttatására és az életveszélyes toxicitásra. Az antibiotikumok által kiváltott dysbiosis tovább bonyolítja a kérdést, egy még gyakrabban előforduló változót vezetve be a klinikai farmakológiába. A széles spektrumú antibiotikumok nemcsak a baktériumpopulációkat merítik ki, hanem alapvető anyagcsere-útvonalakat is eltörölnek. Ez a gyors változás, miközben átalakítja az endogén környezetet, megváltoztatja a gyógyszerek felszívódásának és lebomlásának idővonalát, amivel a sebezhető betegeket a terápiás kudarc vagy a káros hatások fokozott kockázatának teszi ki.

A farmakomikrobiomika a következő, döntő lépés a személyre szabott orvoslás felé. A jövőben a terápiás stratégiáknak egy prediktív modellre kell áttérniük, amely integrálja a mikrobiális szűrést, mint a mikrobiom-függő szerek bevezetése előtti első lépést. Végző soron a bélmikrobiomnak a hepatikus CYP450 enzimekhez hasonló klinikai megfontolás szintjére történő emelésének az akadémiai áttekintések tárgyából a klinikai gyakorlat integrált standardjává kell válnia.

## Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)