



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ρόλος των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του
ελικοβακτηριδίου του πυλωρού»**

Αγγελική Πλακιώτη

Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

“The role of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy”

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	5
Abstract	6
Εισαγωγή	7
Κεφάλαιο 1ο: Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού.....	10
1.1 Λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.....	10
1.2 Διάγνωση και αντιμετώπιση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού	11
1.3 Εξέλιξη θεραπευτικών σχημάτων και προκλήσεις στην εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού	15
Κεφάλαιο 2ο: Ο ρόλος των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού	17
2.1 Προβιοτικά: μηχανισμοί δράσης.....	17
2.2 Προβιοτικά σε συνδυασμό με τις θεραπείες εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού	18
2.3 Μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού	19
Κεφάλαιο 3ο: Μεθοδολογία.....	22
3.1 Σκοπός και στόχοι της έρευνας	22
3.2 Ερευνητικά ερωτήματα.....	22
3.3 Ερευνητική μεθοδολογία.....	22
3.4 Κριτήρια επιλεξιμότητας και αποκλεισμού	23
3.5 Στρατηγική αναζήτησης άρθρων για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	24
3.5.1 Εξαγωγή δεδομένων	25
3.5.2 Αξιολόγηση του είδους των μελετών.....	26
Κεφάλαιο 4ο: Ανάλυση Αποτελεσμάτων.....	35
4.1. Επίδραση των προβιοτικών στα ποσοστά εκρίζωσης.....	35
4.2. Επίδραση στη συχνότητα και βαρύτητα των παρενεργειών	35
4.3. Συγκεκριμένα γαστρεντερικά συμπτώματα.....	36
4.4 Αποκατάσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας	36
4.5 Στελέχη προβιοτικών.....	37
Κεφάλαιο 5ο: Συμπεράσματα-Συζήτηση	41
5.1 Σύγκριση με προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις	42
5.2 Περιορισμοί της συστηματικής ανασκόπησης	43
5.3 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα και κλινική εφαρμογή	44
Βιβλιογραφία.....	47

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όλους όσοι με στήριξαν και συνέβαλαν, με οποιονδήποτε τρόπο, στην ολοκλήρωση της παρούσας ερευνητικής μου προσπάθειας. Η συμβολή τους υπήρξε καθοριστική, τόσο σε πρακτικό όσο και σε ηθικό επίπεδο, και τους είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων για την πολύτιμη παρουσία τους σε κάθε στάδιο της πορείας μου.

Τις πιο βαθιές και εγκάρδιες ευχαριστίες μου επιθυμώ να απευθύνω στον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, τον Κύριο Καψωριτάκη Ανδρέα, Καθηγητή Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η καθοδήγηση, η επιστημονική του κατάρτιση, η διαθεσιμότητα, η συνέπεια και το ενδιαφέρον που έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης μου αποτέλεσαν ακλόνητο στήριγμα και πηγή έμπνευσης για εμένα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, τον Κύριο Αποστόλη Παπαευθυμίου που με τη βοήθειά του, όχι μόνο διεύρυνα τις γνώσεις μου, αλλά και ενισχύθηκε η επιστημονική μου σκέψη και μεθοδολογία.

Ιδιαίτερη αναφορά θέλω να κάνω και σε όλους εκείνους τους ανθρώπους του στενού μου περιβάλλοντος, στους οποίους οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ. Οι θερμότερες ευχαριστίες μου ανήκουν στα πρόσωπα της οικογένειάς μου, στους φίλους μου και στους συναδέλφους μου, που με αγάπη, κατανόηση, ψυχραιμία και αδιάκοπη στήριξη στάθηκαν στο πλευρό μου σε αυτή την απαιτητική διαδρομή. Η αμέριστη ενθάρρυνση, η εμπιστοσύνη στις δυνατότητές μου, αλλά και η καθημερινή τους παρουσία, μου προσέφεραν τη συναισθηματική σταθερότητα και τη δύναμη που χρειαζόμουν για να φέρω εις πέρας την παρούσα εργασία. Χωρίς τη συμβολή όλων των παραπάνω, η ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής διαδρομής δε θα ήταν εφικτή με την ίδια ποιότητα, συνέπεια και πληρότητα.

Περίληψη

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένα gram αρνητικό βακτήριο που μολύνει περίπου το ήμισυ του παγκόσμιου πληθυσμού. Ωστόσο, μεγάλο ποσοστό ατόμων δεν εμφανίζουν άμεσα συμπτώματα σχετιζόμενα με αυτό, αλλά στη συνέχεια μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο.

Η μη έγκαιρη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πεπτικού έλκους, καρκίνο στομάχου και χρόνιας γαστρίτιδας. Τα αντιβιοτικά εφαρμόζονται στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Ωστόσο, η αύξηση της ανθεκτικότητας του βακτηριδίου στα αντιβιοτικά έχει δυσκολέψει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση των προβιοτικών σε διάφορα νοσήματα συμπεριλαμβανομένης και της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να διερευνήσει και να συνοψίσει την ενδεχόμενη επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς που πάσχουν από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Πιο συγκεκριμένα, διερευνήθηκε αν η συγχορήγηση προβιοτικών στα διάφορα σχήματα εκρίζωσης του θα μπορούσε να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, τη πιθανή μείωση των παρενεργειών αλλά και με ποιο είδος προβιοτικών θα επωφεληθούν περισσότερο οι ασθενείς.

Τα δεδομένα αναδείκνυν ότι η προσθήκη προβιοτικών στη συμβατική θεραπεία εκρίζωσης συσχετίζεται με αύξηση των ποσοστών επιτυχίας, με στατιστικά σημαντικές διαφορές σε πολλές μελέτες. Παράλληλα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας και έντασης των ανεπιθύμητων ενεργειών της αντιβιοτικής θεραπείας, ιδιαιτέρως της διάρροιας, της ναυτίας και του κοιλιακού άλγους. Ορισμένες μελέτες κατέδειξαν επιπλέον οφέλη ως προς την αποκατάσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών.

Ωστόσο, η ετερογένεια των μελετών ως προς το είδος των προβιοτικών, τη διάρκεια χορήγησης και τα θεραπευτικά σχήματα αποτελεί περιορισμό στην άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων. Συνολικά, τα ευρήματα υποστηρίζουν την ενσωμάτωση των προβιοτικών ως αποτελεσματικό υποστηρικτικό μέτρο στη θεραπεία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, συμβάλλοντας τόσο στη βελτίωση της συμμόρφωσης όσο και στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λέξεις κλειδιά: προβιοτικά, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, εκρίζωση, θεραπεία

Abstract

Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium that infects approximately half of the world's population. However, a large proportion of individuals do not immediately develop symptoms related to it, but later it may cause abdominal pain, nausea, and vomiting.

Failure to diagnose in time can lead to the development of peptic ulcer, gastric cancer, and chronic gastritis. Antibiotics are used in various therapeutic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. Nevertheless, the increasing resistance of the bacterium to antibiotics has complicated the effectiveness of eradication therapy. Recent literature supports the beneficial effects of probiotics in various diseases, including infection caused by *Helicobacter pylori*.

The purpose of this review is to investigate and summarize the potential effect of probiotics in patients suffering from *Helicobacter pylori* infection. More specifically, it examines whether the co-administration of probiotics in different eradication regimens could improve treatment effectiveness, possibly reduce side effects, and determine which type of probiotics may provide the greatest benefit to patients.

The findings indicate that the addition of probiotics to standard eradication regimens is associated with increased eradication rates, with statistically significant improvements observed in several studies. Furthermore, probiotic use was linked to a notable reduction in gastrointestinal side effects, particularly diarrhea, nausea, and abdominal pain. Some studies also reported beneficial effects on the restoration of gut microbiota balance following antibiotic-induced dysbiosis.

Nevertheless, significant heterogeneity among the included studies—in terms of probiotic strains, dosage, treatment duration, and eradication regimens—limits the comparability of results. Overall, the evidence supports the use of probiotics as an adjunctive strategy in *H. pylori* eradication, enhancing patient compliance and reducing treatment-related adverse effects.

Key words: probiotics, *helicobacter pylori*, eradication, treatment

Εισαγωγή

Το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (*Helicobacter pylori*) (*Hp*) αποτελεί ένα Gram-αρνητικό, μικροαερόφιλο βακτηριακό μικροοργανισμό με χαρακτηριστική σπειροειδή μορφολογία. Το εν λόγω βακτήριο έχει την ικανότητα να αποικίζει επιτυχώς τον βλεννογόνο του στομάχου και συγκεκριμένα την περιοχή του γαστρικού βλεννογόνου, προκαλώντας λοίμωξη. Υπολογίζεται ότι περίπου το ήμισυ του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί από αυτόν τον παθογόνο μικροοργανισμό [1]. Η μετάδοση και εγκατάσταση του πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, ενώ, εφόσον δεν εφαρμοστεί κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, το βακτήριο είναι δυνατόν να παραμένει στον οργανισμό του ξενιστή για ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής του. Παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων που φέρουν το *Hp* δεν εμφανίζει κλινικά συμπτώματα, έχει πλέον αποδειχθεί και τεκμηριωθεί επιστημονικά ότι ο εν λόγω μικροοργανισμός σχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων του πεπτικού συστήματος. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται τα πεπτικά έλκη, οι κακοήθεις νεοπλασίες όπως το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, καθώς και τα λεμφώματα που σχετίζονται με τον γαστρικό βλεννογόνο (MALT λεμφώματα) [2,3].

Η σημασία του *Hp* ως κύριου αιτιολογικού παράγοντα για την ανάπτυξη χρόνιων γαστρεντερικών νοσημάτων επισημάνθηκε και αναγνωρίστηκε με σαφή και επίσημο τρόπο κατά την παγκόσμια έκθεση συναίνεσης του Κιότο που πραγματοποιήθηκε το 2015. Σε αυτή την έκθεση, διατυπώθηκε για πρώτη φορά με ξεκάθαρο και ρητό τρόπο ότι η γαστρίτιδα που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού θα πρέπει να θεωρείται λοιμώδης νόσος, ανεξαρτήτως του αν ο ασθενής εμφανίζει ή όχι συμπτώματα, επιπλοκές ή άλλες συναφείς παθολογικές καταστάσεις [4]. Η παραπάνω θέση ενισχύθηκε περαιτέρω από τη μεταγενέστερη ευρωπαϊκή δήλωση συναίνεσης Maastricht V/Florence, η οποία εκδόθηκε το 2017. Σύμφωνα με αυτήν τη δήλωση, συνιστάται η θεραπεία εκρίζωσης του *Hp* για κάθε άτομο που έχει διαγνωστεί με λοίμωξη από το βακτήριο, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή μη κλινικών συμπτωμάτων [5]. Η νέα αυτή προσέγγιση σηματοδότησε μία σημαντική αλλαγή στον τρόπο διαχείρισης της λοίμωξης, θέτοντας ως βασικό στόχο την πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν, όπως είναι οι προκαρκινικές αλλοιώσεις του γαστρικού βλεννογόνου και η ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. Από το 2017 και τη Maastricht V/Florence, άρχισε να χρησιμοποιείται η τυπική τριπλή θεραπεία στις περισσότερες χώρες ως το θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού. Αργότερα, εφαρμόστηκε η τετραπλή θεραπεία, με την προσθήκη βισμούθιου, η οποία επίσης καθιερώθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής [5]. Παρότι τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάζουν ικανοποιητικά ποσοστά εκρίζωσης, η αύξηση της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, κυρίως στην κλαριθρομυκίνη και στη μετρονιδαζόλη, και η μείωση της συμμόρφωσης των ασθενών στα θεραπευτικά σχήματα έχουν οδηγήσει σε σημαντικά ποσοστά αποτυχίας. Αυτό έχει καταστήσει επιτακτική την ανάγκη για

αναθεώρηση και προσαρμογή των θεραπευτικών στρατηγικών σε παγκόσμιο επίπεδο. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν προταθεί εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χρήση νέων αντιβιοτικών, η αλληλουχία ή η υβριδική χορήγηση φαρμάκων, καθώς και η ενσωμάτωση υποστηρικτικών παραγόντων, όπως τα προβιοτικά.

Τα προβιοτικά ορίζονται ως ζωντανοί μικροοργανισμοί, οι οποίοι, όταν χορηγούνται στον οργανισμό σε κατάλληλες και επαρκείς ποσότητες, είναι δυνατόν να προσφέρουν σημαντικά οφέλη για την υγεία του ανθρώπου [6]. Οι μικροοργανισμοί αυτοί, εντάσσονται στον ευρύτερο κλάδο της φαρμακολογίας και της θεραπευτικής, καθώς η χρήση τους στοχεύει, αφενός, στην αποκατάσταση και ρύθμιση της φυσιολογικής ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας και, αφετέρου, στην ενίσχυση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Σύμφωνα με ευρήματα από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, έχει καταδειχθεί ότι τα προβιοτικά δρουν μέσω ποικίλων και πολύπλοκων μηχανισμών. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται η ικανότητά τους να παράγουν αντιβακτηριακές ενώσεις, όπως οι βακτηριοσίνες και τα οργανικά οξέα, οι οποίες μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων. Επιπλέον, τα προβιοτικά παρεμβαίνουν άμεσα στη διαδικασία προσκόλλησης των παθογόνων μικροοργανισμών και των τοξινών τους στο εντερικό επιθήλιο, ασκώντας ανταγωνιστική δράση και εμποδίζοντας την αποικιοποίηση του εντέρου από επιβλαβείς παράγοντες.

Ένας ακόμη σημαντικός μηχανισμός μέσω του οποίου επιδρούν τα προβιοτικά είναι η ανοσολογική ρύθμιση. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος τροποποιώντας την παραγωγή κυτταροκινών, όπως η IL-10 και ο TGF- β , οι οποίες εμπλέκονται σε αντιφλεγμονώδεις και ρυθμιστικές διαδικασίες [7][8]. Επιπροσθέτως, η παρουσία των προβιοτικών στο έντερο συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιότητας του εντερικού επιθηλίου, ενισχύοντας τη δομική και λειτουργική του ακεραιότητα. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει πως τα προβιοτικά διαθέτουν την ικανότητα να καταστέλλουν την ανάπτυξη βακτηρίων που εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά. Παράλληλα, φαίνεται ότι μπορούν να συμβάλουν στον περιορισμό της οριζόντιας μετάδοσης γονιδίων ανθεκτικότητας μεταξύ βακτηρίων, γεγονός που καθιστά τα προβιοτικά ιδιαίτερα χρήσιμα στην προσπάθεια αντιμετώπισης της αυξανόμενης απειλής της μικροβιακής αντοχής [9].

Κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια έχουν αναδείξει με σαφήνεια τη θεραπευτική δράση των προβιοτικών, τόσο όταν αυτά χορηγούνται ως μονοθεραπεία όσο και όταν χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά στα καθιερωμένα αντιβιοτικά σχήματα. Σε πολλές από αυτές τις μελέτες έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση συγκεκριμένων στελεχών προβιοτικών μικροοργανισμών, ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται μόνο τους, μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του βακτηριακού φορτίου του *Hp*. Αν και η χρήση προβιοτικών ως μονοθεραπεία δεν επαρκεί για την πλήρη και οριστική

εκρίζωση του παθογόνου μικροοργανισμού, φαίνεται ότι η συνδυαστική χορήγηση προβιοτικών παράλληλα με το πρότυπο θεραπευτικό σχήμα εκρίζωσης (που συνήθως περιλαμβάνει αντιβιοτικά και αναστολείς αντλίας πρωτονίων) μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Συγκεκριμένα, η προσθήκη προβιοτικών έχει μελετηθεί ως προς την πιθανή συμβολή τους στην αύξηση των ποσοστών επιτυχούς εκρίζωσης, καθώς και στη μείωση της συχνότητας και της έντασης των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη λήψη αντιβιοτικών, όπως η διάρροια, η ναυτία και οι διαταραχές της εντερικής χλωρίδας [10]. Αυτή η δράση των προβιοτικών φαίνεται ότι οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς. Μεταξύ άλλων, περιλαμβάνεται η ικανότητά τους να εξουδετερώνουν τοπικά τις φλεγμονώδεις επιδράσεις που προκαλεί το Ελικοβακτηρίδιο στο γαστρικό επιθήλιο, να αναστέλλουν τη διαδικασία προσκόλλησης και αποικιοποίησης του βακτηρίου στα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου, καθώς και να επιταχύνουν την αποκατάσταση και εξισορρόπηση της φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας που έχει διαταραχθεί από τη χορήγηση αντιβιοτικών.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση εκπονήθηκε με σκοπό τη συγκέντρωση και αξιολόγηση των πιο πρόσφατων και επίκαιρων επιστημονικών μελετών που αφορούν την επιδημιολογική εικόνα της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού. Ειδικότερα, η ανασκόπηση εστιάζει στις μεθόδους διάγνωσης που χρησιμοποιούνται σήμερα για την ανίχνευση της λοίμωξης, στα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται, καθώς και στις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις που μπορεί να έχουν τα προβιοτικά τόσο σε σχέση με το ίδιο το μικρόβιο όσο και με τη γενικότερη πορεία της θεραπείας. Η ευρεία και πολυδιάστατη αυτή προσέγγιση επιδιώκει να συμβάλει στην εμβάθυνση της κατανόησης των σύγχρονων θεραπευτικών στρατηγικών έναντι του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού. Επιπλέον, επιχειρεί να αναδείξει τη πιθανή χρησιμότητα και την προοπτική ενσωμάτωσης των προβιοτικών ως συμπληρωματικό θεραπευτικό εργαλείο, στο πλαίσιο μιας πιο ολιστικής και εξατομικευμένης αντιμετώπισης της λοίμωξης.

Κεφάλαιο 1ο: Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού

1.1 Λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες επιδημιολογικές εκτιμήσεις που βασίζονται σε δεδομένα κατανεμημένα ανά γεωγραφική περιοχή, φαίνεται να έχει μολύνει περίπου 4,4 δισεκατομμύρια ανθρώπους σε παγκόσμια κλίμακα. Πιο συγκεκριμένα, κατά την περίοδο 2015–2022, εκτιμάται ότι το 43,9% του ενήλικου πληθυσμού, καθώς και το 35,1% των παιδιών και εφήβων, είναι φορείς της εν λόγω λοίμωξης [11].

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά επιπολασμού της λοίμωξης παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών. Τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προσεγγίζουν ακόμη και το 90%. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει μια ισχυρά τεκμηριωμένη σύνδεση με παράγοντες που σχετίζονται με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, καθώς και με τις γενικότερες συνθήκες υγιεινής και πρόσβασης σε κατάλληλες υποδομές [1, 12, 13].

Σύμφωνα με πρόσφατη επιστημονική μελέτη των Chen και συνεργατών (2024), η οποία παρουσιάζει επικαιροποιημένα στοιχεία έως και το 2022, ο επιπολασμός της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού στην Ελλάδα εκτιμάται ότι αγγίζει το 45,2%. Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν μια σταδιακή και σταθερή μείωση των ποσοστών επιπολασμού της λοίμωξης σε αρκετές περιοχές του κόσμου, όπως για παράδειγμα στη Νότια Κορέα, στην Κίνα και στην Αυστρία, η οριστική εξάλειψή της παραμένει ιδιαίτερα απαιτητική. Η δυσκολία αυτή οφείλεται κυρίως στην ολοένα αυξανόμενη ανθεκτικότητα του βακτηρίου απέναντι στη χορήγηση αντιβιοτικών, γεγονός που καθιστά την αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση μια συνεχιζόμενη πρόκληση για τη διεθνή ιατρική κοινότητα [14, 15].

Η αποίκιση του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού συνοδεύεται από την εγκατάστασή του σε συγκεκριμένες περιοχές του στομάχου, με προτίμηση κυρίως προς το πυλωρικό άντρο και το σώμα του στομάχου. Σε αυτά τα σημεία, το βακτήριο προκαλεί τοπική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία, παρότι είναι χρόνια και σταθερή, εκδηλώνεται με κλινικά συμπτώματα μόνο σε ένα μέρος των φορέων. Συγκεκριμένα, αν και είναι υπαρκτή σε κάθε φορέα του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού, εκδηλώνεται κλινικά μόνο σε ποσοστό που κυμαίνεται από το 10 ως το 20%. Οι κλινικές εκδηλώσεις, όπως προαναφέρθηκε, περιλαμβάνουν έλκη δωδεκαδακτύλου και στομάχου, χρόνια γαστρίτιδα στομάχου, λέμφωμα στομάχου, γαστρικό καρκίνο και δυσπεπτικές ενοχλήσεις. Σήμερα, το Ελικοβακτηρίδιο ταξινομείται ως βιολογικό καρκινογόνο κατηγορίας 1, μαζί με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C, των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Η λοίμωξη από *Hp* συνδέεται με την εμφάνιση ενός σημαντικού εύρους ασθενειών, οι οποίες δε σχετίζονται με το

γαστρεντερικό όπως, σιδηροπενική αναιμία, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, μεταβολικό σύνδρομο, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, στεφανιαία νόσος, γλαύκωμα, νευροεκφυλιστικές παθήσεις, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, λεύκη, ψωρίαση, αυτοάνοσες παθήσεις του θυροειδούς, προεκλαμψία και υπερέμεση της κύησης. Παράλληλα, η ύπαρξη αυτού του πολυπαραγοντικού παθογενετικού ρόλου ενισχύει τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης, προκειμένου να αποφευχθούν οι πιθανές μακροχρόνιες επιπτώσεις της λοίμωξης. Γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο, το σύγχρονο επιστημονικό και ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί με ένταση προς την αποτελεσματική εκρίζωση του βακτηρίου, κάτι που συνιστά προτεραιότητα στη δημόσια υγεία [16].

1.2 Διάγνωση και αντιμετώπιση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Μία από τις πλέον κρίσιμες παραμέτρους για την επιτυχή αντιμετώπιση της λοίμωξης που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού είναι η έγκαιρη και αξιόπιστη διάγνωση. Η σημασία της διαγνωστικής ακρίβειας επισημαίνεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Συνόδου του Μάαστριχτ, οι οποίες αποτελούν θεμελιώδες πλαίσιο αναφοράς στην κλινική πρακτική για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το H_p καταστάσεων. Βάσει των εν λόγω οδηγιών, ο διαγνωστικός έλεγχος για την παρουσία του βακτηρίου δεν ενδείκνυται γενικευμένα στον γενικό πληθυσμό, αλλά πρέπει να διενεργείται σε στοχευμένες κατηγορίες ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν συγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις. Πιο συγκεκριμένα, ο έλεγχος συνιστάται σε άτομα που εμφανίζουν επίμονες δυσπεπτικές ενοχλήσεις χωρίς εμφανή οργανική αιτία, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους έχει ήδη διαγνωστεί πεπτικό έλκος, είτε εντοπίζεται στο στομάχι είτε στο δωδεκαδάκτυλο. Παράλληλα, διαγνωστική διερεύνηση για H_p κρίνεται απαραίτητη και σε περιπτώσεις ασθενών με γαστρικό καρκίνο ή με λέμφωμα του στομάχου τύπου MALT. Επιπλέον, συνιστάται σε άτομα που λαμβάνουν ασπιρίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όταν υφίσταται ιστορικό πεπτικού έλκους, καθώς και σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, σιδηροπενική αναιμία ή ανεπάρκεια βιταμίνης B12, χωρίς να υπάρχει άλλη εμφανής αιτιολογία για τις καταστάσεις αυτές [5]. Η σύγχρονη ιατρική διαθέτει σήμερα ένα ευρύ φάσμα διαγνωστικών μεθόδων και τεχνικών, που επιτρέπουν την αξιόπιστη ανίχνευση του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού. Η ποικιλία των διαθέσιμων μεθόδων επιτρέπει στον θεράποντα ιατρό να επιλέξει την καταλληλότερη ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς, το επίπεδο υγειονομικής φροντίδας, καθώς και τις πρακτικές δυνατότητες του ιατρικού περιβάλλοντος στο οποίο ασκείται η κλινική πράξη [17].

Test εκπνοής ουσίας: Το Ελικοβακτηρίδιο παράγει ουρεάση που διασπά την ουρία με συνέπεια την παραγωγή μονοξειδίου του άνθρακα. Το τελευταίο εισέρχεται στην κυκλοφορία και στη συνέχεια αποβάλλεται με την εκπνοή με τους πνεύμονες, όπου ανιχνεύεται. Το test βασίζεται στη χρήση της σημασμένης με ραδιενεργό άνθρακα ουρίας και δεν απαιτεί ενδοσκόπηση. Ως πλεονεκτήματά του

αναγνωρίζονται η υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, η δυνατότητα αξιοποίησης για την επιβεβαίωση της εκρίζωσης και το χαμηλό κόστος. Αντίθετα, μειονεκτήματά του είναι η διακοπή των αναστολέων αντλίας πρωτονίων πριν τη διενέργεια του test και τα παραπλανητικά θετικά αποτελέσματα λόγω των συγγενών μικροοργανισμών.

Test αντισωμάτων IgG έναντι του Hp (ορολογικός έλεγχος). Βασίζεται στην παραγωγή αντισωμάτων από τον οργανισμό έναντι του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού και στην ανίχνευσή τους σε ένα δείγμα αίματος, και δεν προβλέπει ενδοσκόπηση. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων του είναι η υψηλή ευαισθησία, το χαμηλό κόστος και η μη συνάφεια με τη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων. Στα μειονεκτήματά του εντοπίζεται η χαμηλή ειδικότητα, τα ψευδή θετικά αποτελέσματα και η μη δυνατότητα αξιοποίησης για επιβεβαίωση της εκρίζωσης.

Test ανίχνευσης αντιγόνου Ελικοβακτηριδίου σε κόπρανα. Πρόκειται για ορολογικό έλεγχο σε δείγμα κοπράνων, χωρίς ενδοσκόπηση. Στα πλεονεκτήματα του test περιλαμβάνεται η υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, το χαμηλό κόστος και η αξιοποίηση για την επιβεβαίωση της εκρίζωσης. Μειονεκτήματά του είναι ότι επηρεάζεται από τη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αντιβιοτικών, όπως και από τις διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα.

Test ταχείας δοκιμασίας ουρέασης. Βασίζεται στην ανίχνευση του παραγόμενου από το Ελικοβακτηρίδιο ενζύμου της ουρέασης στο στομάχι, μέσω ενδοσκοπικής λήψης δείγματος και βιοψίας. Πλεονέκτημα του test είναι η υψηλή ειδικότητα, η αμεσότητα των αποτελεσμάτων και το χαμηλό κόστος, ενώ μειονέκτημά του είναι η επεμβατική μέθοδος, η χαμηλή ευαισθησία, ο επηρεασμός από χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αντιβιοτικών, καθώς και από τις διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα.

Ιστολογική έκθεση. Το Ελικοβακτηρίδιο ανιχνεύεται με κατάλληλη χρήση χρωστικής. Απαιτεί ενδοσκόπηση για τη λήψη δείγματος και βιοψία. Εξασφαλίζει υψηλή ειδικότητα, αλλά συνοδεύεται από χαμηλή ευαισθησία, υψηλό κόστος και αρκετό χρόνο. Μειονέκτημά της επίσης, είναι η επεμβατική μέθοδος.

Καλλιέργεια. Γίνεται ακριβής ανίχνευση στελέχους του Hp με ενδοσκόπηση, λήψη δείγματος και βιοψία. Εξασφαλίζει υψηλή ειδικότητα και παρέχει τη δυνατότητα αντιβιογράμματος. Ωστόσο, θεωρείται χρονοβόρα, με υψηλό κόστος και αρκετά σύνθετη μέθοδος λόγω των απαιτητικών διαδικασιών μεταφοράς και διατήρησης του δείγματος. Στα μειονεκτήματά της περιλαμβάνεται επίσης, ο επεμβατικός χαρακτήρας της αλλά και η χαμηλότερη ευαισθησία (50-90%).

Test αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Πρόκειται για διαδικασία ανίχνευσης στελέχους του Ελικοβακτηριδίου μέσω PCR, για τη οποία απαιτείται ενδοσκόπηση, λήψη δείγματος και βιοψία. Τα πλεονεκτήματα του test αφορούν στην υψηλή ειδικότητα (100%), στην παροχή δυνατότητας

αντιβιογράμματος και στην εξυπηρέτηση ερευνητικών σκοπών. Αντίθετα, μειονεκτήματά του είναι η χαμηλότερη ευαισθησία (80%), το υψηλό κόστος, ο χρόνος, ο επεμβατικός χαρακτήρας, η ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού και η υψηλή πιθανότητα επιμόλυνσης από τα υπόλοιπα βακτήρια.

Αμέσως μετά τη διάγνωση της λοίμωξης από H_p με τα ανωτέρω tests, το επόμενο στάδιο προβλέπει την πραγματοποίηση της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος για την εξάλειψη του είναι η αντιβιοτική θεραπεία. Η πιο βασική μορφή αυτής της θεραπείας, που χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια, είναι η λεγόμενη τριπλή θεραπεία, δηλαδή ένας συνδυασμός δύο αντιβιοτικών και ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI), η οποία διαρκεί 7 έως 14 ημέρες [5][18]. Προσφάτως όμως, έχει καταδειχθεί ερευνητικά ότι η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών έχει καταστήσει το Ελικοβακτηρίδιο (όπως και άλλα βακτήρια) ανθεκτικό στα φάρμακα, με αποτέλεσμα να μειώνεται η επιτυχία των θεραπειών πρώτης γραμμής [19]. Σύμφωνα με τους Savoldi και συνεργάτες το 2018 τα ποσοστά αντοχής του H_p στις αντιβιοτικές ουσίες κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη και λεβοφλοξασίνη ξεπερνούν το 15%, το οποίο υπερβαίνει το συνιστάμενο όριο χρήσης εναλλακτικών σχημάτων θεραπείας [20]. Ομοίως, η μελέτη των Li και συνεργατών (2015) έδειξε ότι η λήψη επταήμερης τριπλής θεραπείας με κλαριθρομυκίνη και αμοξυκιλλίνη ή μετρονιδαζόλη συνοδεύεται από ένα χαμηλό ποσοστό επιτυχίας (73%)[21].

Οι διεθνείς οδηγίες προτείνουν, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, τη χορήγηση τριπλής θεραπείας διάρκειας δεκατεσσάρων ημερών [5, 22, 23]. Η σύσταση αυτή βασίζεται σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες που υποδεικνύουν ότι η παράταση της διάρκειας της θεραπείας σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά εκρίζωσης. Στη μελέτη των Leow και συνεργατών (2018) διαπιστώθηκε ότι, αν και η 14ήμερη τριπλή θεραπεία παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα (με ποσοστό επιτυχίας 89%) σε σύγκριση με την αντίστοιχη 7ήμερη θεραπεία (79%), δεν κατάφερε να επιτύχει τον επιθυμητό θεραπευτικό στόχο του 90% [24]. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη σημασία της συνεχούς αξιολόγησης των θεραπευτικών σχημάτων, λαμβάνοντας υπόψη τις διαρκώς μεταβαλλόμενες συνθήκες, όπως είναι η ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά. Σε κάθε περίπτωση, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα ποσοστά επιτυχίας των θεραπευτικών προσεγγίσεων διαφέρουν σημαντικά, κυρίως λόγω της αυξανόμενης αντοχής του βακτηρίου στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Σε περιπτώσεις όπου το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού δεν παρουσιάζει αντοχή στα χορηγούμενα αντιβιοτικά, θεραπευτικά σχήματα όπως η 14ήμερη τριπλή θεραπεία, η διαδοχική θεραπεία, η συγχρονισμένη θεραπεία, η τετραπλή θεραπεία με βάση το βισμούθιο, η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη, καθώς και η θεραπευτική προσέγγιση που περιλαμβάνει τον αναστολέα αντλίας πρωτονίων vonoprazan, έχουν τη δυνατότητα να επιτύχουν ποσοστά εκρίζωσης που ξεπερνούν το 95% [25]. Οι θεραπείες αυτές αποδεικνύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικές όταν χρησιμοποιούνται στο κατάλληλο θεραπευτικό πλαίσιο, με σωστή επιλογή του σχήματος και καλή συμμόρφωση από την πλευρά του ασθενούς.

Ωστόσο, η παγκόσμια εικόνα δεν είναι ενθαρρυντική, καθώς σε πολλές χώρες τα ποσοστά επιτυχίας των θεραπευτικών σχημάτων πρώτης γραμμής έχουν μειωθεί κάτω από το 80%, ενώ σε ορισμένες περιοχές καταγράφονται ποσοστά που δεν υπερβαίνουν το 70%. Αυτή η πραγματικότητα οδήγησε στην ανάγκη επανεξέτασης και προσαρμογής των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ως απάντηση στο πρόβλημα αυτό, έχουν προταθεί εναλλακτικά ή ενισχυμένα θεραπευτικά σχήματα, όπως τροποποιημένες μορφές τριπλής θεραπείας με τη χρήση vonoprazan, πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν πέντε φάρμακα ταυτόχρονα, θεραπείες δύο φαρμάκων σε υψηλές δόσεις, αλλά και συνδυασμοί τριπλής θεραπείας με τη συγχορήγηση προβιοτικών, με στόχο τη βελτίωση της αντοχής του οργανισμού και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών [26].

Πίνακας 1: Τα κυριότερα θεραπευτικά σχήματα για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρου

Σχήμα	Φάρμακα	Διάρκεια
Κλασσικό	Κλαριθρομυκίνη και Αμοξυκιλλίνη και Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	14 ημερών
Συνεχόμενο	Κλαριθρομυκίνη και Αμοξυκιλλίνη και Μετρονιδαζόλη και Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	10-14 ημερών
Διαδοχικό	(Α) Αμοξυκιλλίνη και Αναστολέας αντλίας πρωτονίων → (Β) Κλαριθρομυκίνη και Μετρονιδαζόλη και Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	(Α) 5–7 ημέρες (Β) 5–7 ημέρες
Υβριδικό	(Α) Αμοξυκιλλίνη + Αναστολέας αντλίας πρωτονίων → (Β) Αμοξυκιλλίνη + Κλαριθρομυκίνη + Μετρονιδαζόλη + Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	(Α) 7 ημέρες (Β) 7 ημέρες
Ανάστροφο Υβριδικό	(Α) Αμοξυκιλλίνη + Κλαριθρομυκίνη + Μετρονιδαζόλη + Αναστολέας αντλίας πρωτονίων → (Β) Αμοξυκιλλίνη + Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	(Α) 5–7 ημέρες (Β) 5–7 ημέρες
Λεβοφλοξασίνη	Λεβοφλοξασίνη, Αμοξυκιλλίνη, Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	10–14 ημέρες

Σχήμα	Φάρμακα	Διάρκεια
Βισμούθιο	Βισμούθιο, Μετρονιδαζόλη, Τετρακυκλίνη, Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	10–14 ημέρες

1.3 Εξέλιξη θεραπευτικών σχημάτων και προκλήσεις στην εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Η θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους στόχους στην γαστρεντερολογία, με την ιστορία της να ξεκινά ουσιαστικά από τη δεκαετία του 1980, μετά την ανακάλυψη του βακτηρίου από τους Marshall και Warren. Τα πρώτα θεραπευτικά πρωτόκολλα βασίζονταν στην τριπλή θεραπεία, η οποία συνδυάζει έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor – PPI) με δύο αντιβιοτικά, κυρίως κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη ή μετρονιδαζόλη [5]. Για αρκετά χρόνια, η τριπλή θεραπεία αποτέλεσε το πρότυπο, επιτυγχάνοντας ποσοστά εκρίζωσης κοντά στο 80-90%.

Ωστόσο, η σταδιακή αύξηση της ανθεκτικότητας του Ελικοβακτηριδίου στα αντιβιοτικά, ειδικά στην κλαριθρομυκίνη, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της αποτελεσματικότητας της τριπλής θεραπείας, γεγονός που οδήγησε στην ανάγκη για νέα θεραπευτικά σχήματα. Στα τέλη της δεκαετίας του 2000, η τετραπλή θεραπεία που περιλαμβάνει την προσθήκη βισμούθιου απέκτησε κεντρικό ρόλο ως θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς ενισχύει την εκρίζωση και μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως γαστρεντερικής φύσεως[5]. Παράλληλα, αναπτύχθηκαν εναλλακτικά πρωτόκολλα όπως προαναφέρθηκε, η διαδοχική και η υβριδική θεραπεία, τα οποία προσαρμόζονται ανάλογα με το προφίλ ανθεκτικότητας της τοπικής επιδημιολογίας.

Η συνεχής προσπάθεια για τη βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης έναντι του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην ενσωμάτωση καινοτόμων στρατηγικών, με στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών σχημάτων αλλά και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Μεταξύ αυτών ξεχωρίζει η χρήση προβιοτικών ως συμπληρωματικής αγωγής, η οποία φαίνεται να συμβάλλει ουσιαστικά τόσο στη βελτίωση της ανοχής των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή, όσο και στην ενίσχυση των ποσοστών επιτυχούς εκρίζωσης [10]. Η εξέλιξη αυτή δεν είναι τυχαία, αλλά αντικατοπτρίζει τις σημαντικές προκλήσεις που συνοδεύουν την εκρίζωση του βακτηρίου, ιδιαίτερα σε μία εποχή κατά την οποία η μικροβιακή αντοχή παρουσιάζει αυξητικές τάσεις, ενώ η συμμόρφωση των ασθενών στις μακροχρόνιες ή πολυσύνθετες θεραπείες καθίσταται ολοένα και πιο δύσκολη, εξαιτίας παραγόντων όπως οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η πολυφαρμακία και η αίσθηση κόπωσης από μακρές αγωγές.

Παρά τις αξιοσημείωτες εξελίξεις και βελτιώσεις στα θεραπευτικά σχήματα που έχουν αναπτυχθεί και δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια, η εκρίζωση του Ηρ εξακολουθεί να αποτελεί μια σύνθετη και πολύπλευρη κλινική πρόκληση. Η κύρια δυσκολία σχετίζεται με την ταχύτητα αυξανόμενη αντοχή του βακτηρίου σε βασικά αντιβιοτικά. Η αντοχή αυτή έχει άμεσο και καθοριστικό αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα των καθιερωμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, υπονομεύοντας συχνά την επιτυχία ακόμη και των πιο σύγχρονων σχημάτων [5]. Επιπρόσθετα, η γεωγραφική ετερογένεια στην ανθεκτικότητα, σε συνδυασμό με τη μεταβλητότητα στις πρακτικές συνταγογράφησης ανά χώρα ή περιοχή, περιπλέκουν ακόμη περισσότερο την επιλογή της βέλτιστης θεραπείας για κάθε ασθενή, κάνοντας επιτακτική την ανάγκη για τοπικά δεδομένα και εξατομικευμένη προσέγγιση. Επιπλέον, η συμμόρφωση των ασθενών στις πολυπαραγοντικές και μεγάλης διάρκειας θεραπείες αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την εκρίζωση. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια, ναυτία και κοιλιακό άλγος, μειώνουν την προσκόλληση στη θεραπεία, επιδεινώνοντας τα ποσοστά αποτυχίας [7]. Η πολυπλοκότητα και το πλήθος των φαρμάκων που λαμβάνονται καθημερινά μπορεί να προκαλέσει σύγχυση και αποθάρρυνση στον ασθενή, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ή με πολυνοσηρότητα. Βιολογικά, η ικανότητα του Ελικοβακτηριδίου να επιβιώνει στο όξινο περιβάλλον του στομάχου μέσω εξειδικευμένων μηχανισμών συμβάλλουν στην ανθεκτικότητα και την επίμονη λοίμωξη [8]. Επιπλέον, η ενδοκυτταρική παρουσία του βακτηρίου προστατεύει από τη δράση των αντιβιοτικών.

Σε αυτό το πλαίσιο, η προσθήκη προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης παρουσιάζει πολλά υποσχόμενα οφέλη. Τα προβιοτικά μπορούν να επαναφέρουν την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας, να μειώσουν τη φλεγμονή και τις παρενέργειες των αντιβιοτικών, καθώς και να ασκήσουν άμεση αντιμικροβιακή δράση έναντι του Ελικοβακτηριδίου [9, 10]. Ωστόσο, η επιλογή των κατάλληλων στελεχών, η δοσολογία και η διάρκεια θεραπείας απαιτούν περαιτέρω έρευνα για την πλήρη αξιοποίησή τους στην κλινική πράξη.

Κεφάλαιο 2ο: Ο ρόλος των προβιοτικών στη θεραπεία εκκρίωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

2.1 Προβιοτικά: μηχανισμοί δράσης

Η έννοια των προβιοτικών χρονολογείται από τις αρχές του 20ού αιώνα. Ο όρος προβιοτικά (Probiotic) προέρχεται από τη λέξη <<Pro>> που σημαίνει <<για>> και τη λέξη <<biotic>> που σημαίνει βιοτικός. Επομένως ο όρος αυτός ερμηνεύεται <<για τη ζωή (βίο)>> [27].

Ο Élie Metchnikoff, Νομπελίστας και ερευνητής του Ινστιτούτου Παστέρ, υποστήριξε ότι η κατανάλωση ζυμωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων εμπλουτισμένων με γαλακτικά βακτήρια μπορούσε να παρατείνει τη ζωή [28]. Ο όρος "probiotic" καθιερώθηκε το 1965 από τους Lilly και Stillwell, οι οποίοι τον χρησιμοποίησαν για να περιγράψουν παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών [29]. Έκτοτε, η έννοια εξελίχθηκε και το 2002 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας (FAO) όρισαν επίσημα τα προβιοτικά ως «ζωντανούς μικροοργανισμούς οι οποίοι, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσδίδουν όφελος υγείας στον ξενιστή» [30]. Αναφέρεται στους υπάρχοντες μικροοργανισμούς που φυσιολογικά διευκολύνουν τη βελτίωση της υγείας του ξενιστή όταν καταναλώνονται σε κατάλληλες ποσότητες και με μια ισορροπημένη διατροφή. Είναι διαθέσιμα στους καταναλωτές κυρίως με τη μορφή συμπληρωμάτων διατροφής και τροφίμων. Τα προβιοτικά προτείνονται ως θεραπευτικός παράγοντας για διάφορες επιπλοκές στην υγεία ειδικά για μεταβολικές και γαστρεντερικές διαταραχές λόγω της επίδρασης που έχουν στην τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας και της ανοσίας του εντέρου. Συνήθως, περιλαμβάνουν στελέχη των γένων *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Saccharomyces* [31].

Η λήψη τους σχετίζεται με την ενίσχυση της εντερικής μικροχλωρίδας, την πρόληψη μεταβολικών και γαστρεντερικών διαταραχών, καθώς και με τη ρύθμιση της ανοσιακής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, συμβάλλουν στη μείωση των διατροφικών δυσανεξιών (π.χ. δυσανεξία στη λακτόζη), στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας θρεπτικών συστατικών και στην ανακούφιση αλλεργικών αντιδράσεων [32].

Παρότι οι μηχανισμοί δράσης τους δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα προβιοτικά δρουν μέσω πολλαπλών οδών:

- **Ανταγωνισμός με παθογόνους μικροοργανισμούς:** διεκδικούν θρεπτικά συστατικά και θέσεις πρόσδεσης στους εντερικούς υποδοχείς, περιορίζοντας την ικανότητα των παθογόνων να αποικίσουν το έντερο.

- **Παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών:** όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFA), οργανικά οξέα, υπεροξείδιο του υδρογόνου και βακτηριοσίνες, οι οποίες αναστέλλουν την ανάπτυξη ανεπιθύμητων βακτηρίων [33].
- **Ενίσχυση του εντερικού φραγμού:** διεγείρουν την παραγωγή βλεννίνης, ρυθμίζουν την έκφραση πρωτεϊνών σύσφιξης και περιορίζουν τη διαπερατότητα του εντέρου.
- **Ανοσορρυθμιστική δράση:** αλληλοεπιδρούν με τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, ενισχύουν την έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία, ενώ προάγουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών και την προσέλκυση μακροφάγων και μονοκυττάρων [34].
- **Συμμετοχή στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου:** ορισμένα στελέχη έχουν τη δυνατότητα να επηρεάζουν την παραγωγή νευροδιαβιβαστών όπως σεροτονίνη, GABA και ντοπαμίνη, επιδρώντας στη διάθεση, στη συμπεριφορά, στην κινητικότητα του εντέρου και στη διαχείριση του στρες [35].

Με τον τρόπο αυτό, τα προβιοτικά δεν περιορίζονται απλώς στη ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας, αλλά αποτελούν πολύπλευρους βιοδραστικούς παράγοντες με δυνητική σημασία στην πρόληψη και αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων.

2.2 Προβιοτικά σε συνδυασμό με τις θεραπείες εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Τα τελευταία χρόνια, πληθώρα ερευνών έχει εξετάσει τον ρόλο των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*. Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η συγχορήγησή τους με αντιβιοτικά ενδέχεται να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αντιβιοτική αγωγή [36]. Άλλες έρευνες υποδηλώνουν ότι τα προβιοτικά, ακόμη και ως μονοθεραπεία, μπορούν να περιορίσουν το βακτηριακό φορτίο, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνουν πλήρη εκρίζωση. Η συμβολή τους φαίνεται πιο ουσιαστική όταν χορηγούνται επικουρικά σε συνδυασμό με αντιβιοτικά [37].

Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι ομοιογενή. Μελέτες όπως εκείνες των Chang και συνεργατών (2020) και Mukai και συνεργατών (2020) κατέδειξαν ότι η χρήση προβιοτικών ή σουλφοραφάνης παράλληλα με την κλασική τριπλή θεραπεία δεν βελτίωσε σημαντικά ούτε τα ποσοστά εκρίζωσης ούτε τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών [38,39]. Παρομοίως, οι περισσότερες έρευνες που αξιολόγησαν τα προβιοτικά ως μοναδικό θεραπευτικό παράγοντα κατέληξαν στο ότι, αν και μπορούν να μειώσουν την πυκνότητα του μικροβίου και τη σχετιζόμενη φλεγμονή, δεν είναι επαρκώς αποτελεσματικά για την πλήρη ίαση [40].

Αντίστοιχες παρατηρήσεις καταγράφονται και σε σχήματα που συνδυάζουν προβιοτικά με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, όπου τα ποσοστά εκρίζωσης παραμένουν χαμηλά [42–47]. Όσον αφορά στον ρόλο των προβιοτικών ως συμπλήρωμα στην κλασική θεραπεία εκρίζωσης, τα αποτελέσματα είναι ποικίλα: ορισμένες μελέτες καταδεικνύουν αύξηση των ποσοστών εκρίζωσης ή/και μείωση των παρενεργειών [45,47–49], ενώ άλλες αναφέρουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα συμβατικά σχήματα, χωρίς ουσιαστικές διαφορές [50–56].

Συνολικά, τα πορίσματα της βιβλιογραφίας παραμένουν αντικρουόμενα. Παρότι αρκετές μελέτες δείχνουν πιθανό όφελος από τη χορήγηση προβιοτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας εκρίζωσης, άλλες δεν καταγράφουν σημαντικές διαφορές. [57–59].

2.3 Μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Τα προβιοτικά, αν και έχουν τεκμηριωθεί ως ιδιαίτερα ωφέλιμα σε διάφορες γαστρεντερικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από H_p, εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο μελέτης όσον αφορά στους ακριβείς μηχανισμούς με τους οποίους δρουν. Παρά το ότι τα προβιοτικά φαίνεται να έχουν ευεργετική δράση, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί αν οι επιδράσεις τους οφείλονται κυρίως σε άμεσες αντιβακτηριακές ιδιότητες ή σε πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με το ανοσοποιητικό σύστημα και τον γαστρικό βλεννογόνο. Πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά παρουσιάζουν αντιβακτηριακή δράση απέναντι στο Ελικοβακτηρίδιο είτε αναστέλλοντας την ανάπτυξή του, είτε εξολοθρεύοντάς το άμεσα μέσω των ίδιων των κυττάρων τους ή μέσω των μεταβολιτών που αυτά παράγουν [60–64].

Η αντίδραση των προβιοτικών απέναντι στο Ελικοβακτηρίδιο φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσα από ανοσολογικούς και μη-ανοσολογικούς μηχανισμούς. Οι σημαντικότεροι περιλαμβάνουν την παραγωγή αντιμικροβιακών παραγόντων (όπως οργανικά οξέα, βακτηριοσίνες και υπεροξείδιο του υδρογόνου), που διαμορφώνουν ένα ιδιαίτερα δυσμενές περιβάλλον για το παθογόνο. Παράλληλα, ενισχύεται η ακεραιότητα του γαστρικού βλεννογόνου, δημιουργώντας ένα πιο ανθεκτικό φραγμό έναντι της προσκόλλησης μικροβιακών κυττάρων. Επιπλέον, μέσω ανταγωνισμού για υποδοχείς και θρεπτικά συστατικά, τα προβιοτικά μειώνουν την πιθανότητα αποικισμού του στομάχου από το μικρόβιο [65,36,66].

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις που προκαλούνται από λοίμωξη με H_p συνδέονται με τη συνεχιζόμενη παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων. Αυτοί οι παράγοντες, αν και δεν συμβάλλουν στην εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου, διατηρούν τη φλεγμονώδη αντίδραση στον γαστρικό βλεννογόνο [2]. Τα προβιοτικά, ως ανοσολογικοί μηχανισμοί, φαίνεται να τροποποιούν την ανοσολογική απόκριση

μέσω της ρύθμισης της παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, γεγονός που βοηθά στη μείωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας [62,67,40,68]. Γενικώς, η χορήγηση βακτηρίων που παράγουν γαλακτικό οξύ έχει καταδειχθεί ερευνητικά ότι μειώνει τα επίπεδα του Ελικοβακτηριδίου στο στομάχι, τους παράγοντες παθογονικότητας του, τα επίπεδα των ειδικών αντισωμάτων του, τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό, καθώς επίσης, ρυθμίζει την ανοσολογική λειτουργία του οργανισμού [69,70]. Εν ολίγοις, τα προβιοτικά μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη και στον περιορισμό της φλεγμονής που προκαλείται από τη λοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο μέσω ρύθμισης της ανοσολογικής απόκρισης.

Η παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους τρόπους δράσης σχετικά με τους μη ανοσολογικούς μηχανισμούς. Ορισμένα στελέχη προβιοτικών ως μη ανοσολογικοί μηχανισμοί, μπορούν να παράγουν διάφορες ουσίες με αντιβακτηριακή δράση, όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, υπεροξειδίο του υδρογόνου, μονοξειδίο του αζώτου και βακτηριοσίνες, που λειτουργούν ανασταλτικά στην ανάπτυξη του Ελικοβακτηριδίου [10]. Κατά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, τα προβιοτικά παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, όπως οξικό, προπιονικό και γαλακτικό οξύ, που μειώνουν το pH του στομάχου και μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη του Ελικοβακτηριδίου, καταστέλλοντας τη δραστηριότητα της ουρεάσης [70,71].

Επιπλέον, τα προβιοτικά με τη κατάλυση τους παράγουν αντιδραστικές μορφές οξυγόνου, οι οποίες διαταράσσουν τη λειτουργία των ενζύμων του Ελικοβακτηριδίου και προκαλούν οξειδωτική βλάβη στα προσβεβλημένα κύτταρα [72,73]. Ιδιαίτερως σημαντική είναι η παραγωγή βακτηριοσινών, οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αναστολή του Ελικοβακτηριδίου, εμποδίζοντας την ανάπτυξη των ευαίσθητων και ανθεκτικών στελεχών του [74]. Ομοίως, η ρεουτερίνη αναστέλλει την ανάπτυξη του Ελικοβακτηριδίου και μειώνει την έκφραση γονιδίων παθογένειας [64].

Εκτός από τη μη ανοσολογική και αντιμικροβιακή δράση, τα προβιοτικά προστατεύουν τον γαστρικό βλεννογόνο από την επίθεση τοξικών ουσιών και παθογόνων, κυρίως μέσω της αυξημένης έκκρισης βλεννινών και άλλων σύνθετων γλυκοπρωτεϊνών. Τα προβιοτικά ενισχύουν τον φραγμό αυτό τροποποιώντας την έκφραση των πρωτεϊνών του επιθηλίου και των συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων, καθώς και μέσω της έκκρισης βιοδραστικών μορίων που σταθεροποιούν τη δομή του [66]. Επιπλέον, η παραγωγή ανοσοσφαιρίνης IgA από προβιοτικά στελέχη βοηθά στην ενίσχυση της άμυνας του βλεννογόνου έναντι της προσβολής από παθογόνα, ενώ αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων που ενισχύουν την έκκριση βλέννας με την οποία διατηρείται η ακεραιότητα του επιθηλίου και αποκαθίσταται η διαπερατότητα του γαστρικού βλεννογόνου [75,36,76].

Μελέτες έχουν δείξει ότι προβιοτικά ως μη ανοσολογικοί μηχανισμοί, μειώνουν την προσκόλλησή του Ελικοβακτηριδίου στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω της παραγωγής αντιμικροβιακών ουσιών, του ανταγωνισμού για θέσεις πρόσφυσης στον βλεννογόνο και για θρεπτικά συστατικά [66,71].

Η μείωση της προσκόλλησης συνδέεται ερευνητικά με την επίδραση των προβιοτικών στη μείωση των επιπέδων τοξινών και την αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέως, καθώς επίσης με την αφαίρεση του σιαλικού οξέως που ενισχύει τις προσκολλητικές ικανότητες του Ελικοβακτηρίδιο [77,78].

Κεφάλαιο 3ο: Μεθοδολογία

3.1 Σκοπός και στόχοι της έρευνας

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθούν τα συμπεράσματα στα οποία καταλήγουν, οι πολύ πρόσφατες μελέτες και η γενικότερη γνώση σχετικά με το πώς επιδρούν τα προβιοτικά στη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Ουσιαστικός στόχος είναι η παραγωγή γνώσης αναφορικά με την αποτελεσματικότητα ή μη της συμπλήρωσης της αγωγής για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου με προβιοτικά και με την ανάδειξη των ευεργετικών στελεχών τους. Επιπροσθέτως, επιδιώκεται να διερευνηθεί κατά πόσον η χρήση προβιοτικών δύναται να επηρεάσει τις γαστρεντερικές παρενέργειες που συνδέονται με τη λήψη των αντιβιοτικών θεραπευτικών σχημάτων εκρίζωσης, η οποία συσχετίζεται με την καλύτερη ανοχή της θεραπείας και την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών σε αυτή. Τέλος, αναμένεται να καταγραφούν δεδομένα όσον αφορά στον ρόλο που διαδραματίζουν τα προβιοτικά στην αποκατάσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας και της μικροβιακής ισορροπίας, συμβάλλοντας ή όχι στη γαστρεντερική υγεία. Επιδίωξη της ανασκόπησης είναι, ο αναγνώστης να έχει κατανοήσει και εκτιμήσει ικανοποιητικά τη μικρή ή μεγάλη αξία των προβιοτικών στην υγεία του γαστρεντερικού συστήματος του ανθρώπου.

3.2 Ερευνητικά ερωτήματα

Τα ερευνητικά ερωτήματα που θα απαντηθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι τα εξής:

1. Πώς επιδρούν τα προβιοτικά στη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου;
2. Ποια στελέχη των προβιοτικών αξιολογούνται θετικότερα ως προς τον ρόλο τους στη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου;
3. Πώς επιδρούν τα προβιοτικά στην αντιμετώπιση των παρενεργειών των αντιβιοτικών θεραπευτικών σχημάτων εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού;
4. Ποιος είναι ο ρόλος των προβιοτικών στην αποκατάσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας και ισορροπίας;

3.3 Ερευνητική μεθοδολογία

Για τη διενέργεια της έρευνας επιλέχθηκε η μέθοδος της συστηματικής ανασκόπησης της υφιστάμενης βιβλιογραφίας, προκειμένου να κατανοηθεί βαθύτερα η γνώση, άρα και η πραγματικότητα γύρω από την επίδραση των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου και τον ρόλο τους στη γενικότερη υγεία του ανθρώπινου γαστρεντερικού συστήματος. Ως προς την πορεία της

διαδικασίας, σε πρώτο επίπεδο έγινε μια σε βάθος βιβλιογραφική ανασκόπηση, προκειμένου να εντοπιστούν, να επιλεγθούν και να αναδειχθούν οι σημαντικότερες πτυχές του ζητήματος για τη δόμηση ενός κατατοπιστικού θεωρητικού υποβάθρου.

Σε δεύτερο επίπεδο και για τη συγκέντρωση των δεδομένων της έρευνας, διεξήχθη μια ολοκληρωμένη ερευνητική στρατηγική με χρήση πολλαπλών βάσεων δεδομένων από το διαδίκτυο. Πραγματοποιήθηκαν τρεις αναζητήσεις τον Ιούνιο του 2025 με γνώμονα τις κατευθυντήριες γραμμές της μεθόδου PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) και του διαγράμματος ροής (PRISMA Flow) που τυποποιούν τα βήματα για την τεκμηριωμένη και ορθή συγγραφή. Η πρώτη αναζήτηση έγινε στη βάση δεδομένων PubMed, τη μεγαλύτερη και πιο πλήρη βάση για ιατρική βιβλιογραφία, η δεύτερη στη MEDLINE και η τρίτη στη Cochrane Library, που περιέχει κυρίως, περιορισμένο αριθμό συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων υψηλότερης ποιότητας.

Για τη διαδικασία της αναζήτησης επιλέχθηκαν οι λέξεις-κλειδιά, ενώ ορίστηκε το χρονικό διάστημα δημοσίευσης των ερευνητικών μελετών. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις με χρήση προκαθορισμένων λέξεων-κλειδιών και ελεύθερους όρους κειμένου, χρησιμοποιώντας (Boolean operators¹): (H.pylori) OR (Helicobacter pylori) OR (Cambylobacter pylori) AND (Eradication treatment)) AND (Probiotics) OR (Prebiotic)AND (randomized controlled trial) AND (meta-analysis). Μετά τη συγκέντρωση των ερευνών, τέθηκαν σε διαδικασία ελέγχου κατόπιν υιοθέτησης, ενός αυστηρού πλαισίου προκαθορισμένων κριτηρίων επιλεξιμότητας..

3.4 Κριτήρια επιλεξιμότητας και αποκλεισμού

Βάσει των κριτηρίων επιλεξιμότητας, εξαιρέθηκαν άρθρα δημοσιευμένα στον τύπο ή το διαδίκτυο καθώς και έρευνες από πρακτικά συνεδρίων. Επιπροσθέτως, αφαιρέθηκαν και αποκλείστηκαν τα διπλότυπα και τα μη έχοντα πλήρες κείμενο, ύστερα από προσεκτική ανάγνωση του περιεχομένου και εκτίμηση του τίτλου με το κεντρικό ζήτημα. Καθ' όλη τη διαδικασία διαλογής των ερευνών τηρήθηκαν κοινά κριτήρια και ελήφθησαν υπόψη οι εξής επτά (7) προϋποθέσεις: Οι μελέτες έπρεπε:

1. να αφορούν στο Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού,
2. να αφορούν σε ανθρώπους,

¹ (H.pylori) OR (Helicobacter pylori) OR (Cambylobacter pylori) AND (Eradication treatment)) AND (Probiotics) OR (Prebiotic)AND (randomized controlled trial) AND (meta-analysis)

3. να μην αφορούν μόνο σε ζώα ή in vitro,
4. να εστιάζουν στη συμπληρωματική χρήση των προβιοτικών για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου,
5. να είναι πρωτογενείς έρευνες ή βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις,
6. να είναι γραμμένες στα ελληνικά ή στα αγγλικά,
7. να έχουν δημοσιευτεί από το 2018 έως την στιγμή συγγραφής (07/ 2025)

Αντιστρόφως, σύμφωνα με τα εννιά (9) κριτήρια αποκλεισμού, δε συμπεριλήφθηκαν έρευνες που:

1. δεν αναφέρονται στο Ελικοβακτηρίδιο,
2. δεν αφορούν σε ανθρώπους,
3. αφορούν σε ζώα ή in vitro,
4. δεν εστιάζουν στη συμπληρωματική χρήση των προβιοτικών για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου,
5. δεν είναι πρωτογενείς έρευνες ή πρωτογενείς βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις,
6. δεν είναι γραμμένες στα ελληνικά ή στα αγγλικά,
7. δεν παρέχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας,
8. δεν έχουν δημοσιευτεί το χρονικό διάστημα 2018 έως την στιγμή συγγραφής (07/ 2025)

3.5 Στρατηγική αναζήτησης άρθρων για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Για τη διεξαγωγή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με την επίδραση των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου, πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σε τέσσερις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: PubMed/MEDLINE και Cochrane Library, καλύπτοντας τη χρονική περίοδο από το 2018 έως και τον Ιούλιο του 2025, με στόχο την ανάκτηση μελετών που αξιολογούν την επίδραση των προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*. Η αναζήτηση απέδωσε συνολικά 570 μελέτες (PubMed: 280, MEDLINE: 150, Cochrane: 140).

Μετά την αφαίρεση 114 διπλότυπων εγγραφών, παρέμειναν 456 μοναδικά άρθρα, τα οποία αξιολογήθηκαν βάσει τίτλου και περίληψης. Από αυτά, 387 μελέτες αποκλείστηκαν λόγω μη σχετικότητας με το αντικείμενο ή επειδή δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης. Έτσι, 69 άρθρα επιλέχθηκαν για ανάγνωση πλήρους κειμένου. Από αυτά, 42 μελέτες αποκλείστηκαν διότι:

- Δεν περιείχαν σαφή δεδομένα για τα θεραπευτικά αποτελέσματα της παρέμβασης με προβιοτικά (n = 19)
- Δε διέθεταν ομάδα σύγκρισης (ομάδα ελέγχου) με συμβατική θεραπεία εκρίζωσης ή μη τυχαιοποιημένες (n = 13)
- Ήταν ανασκοπήσεις χωρίς πρωτογενή δεδομένα (n = 10)

Τελικά, 27 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και αποτέλεσαν το υλικό της ποιοτικής και ποσοτικής σύνθεσης. Η διαδικασία απεικονίζεται στο flowchart (Σχήμα 1)

3.5.1 Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε με συστηματικό και δομημένο τρόπο. Κάθε μελέτη αναγνώστηκε προσεκτικά και καταγράφηκαν τα εξής βασικά χαρακτηριστικά:

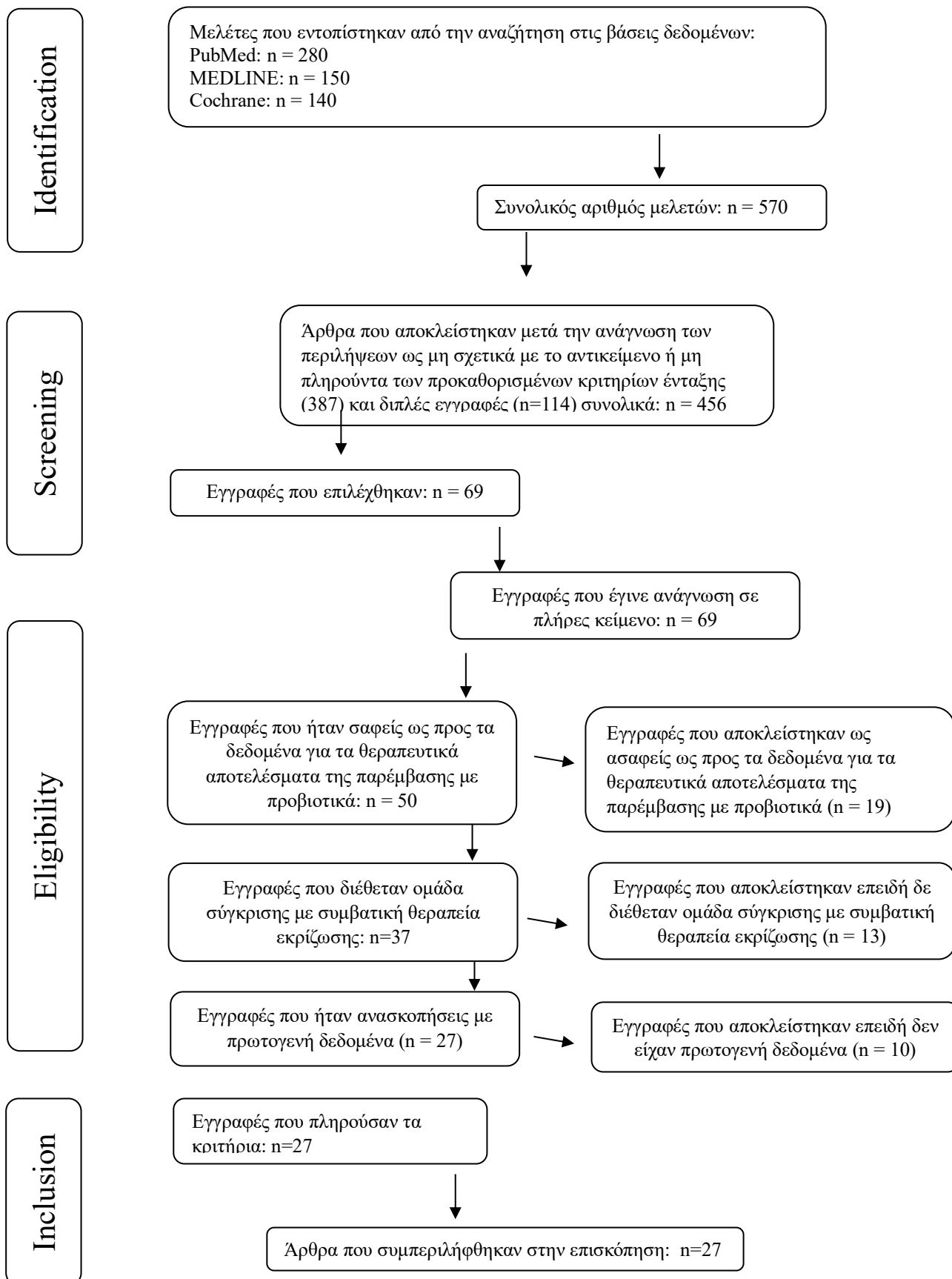
- Στοιχεία μελέτης: συγγραφείς, έτος δημοσίευσης, τίτλος, DOI, είδος μελέτης (τυχαία/μη τυχαία, ελεγχόμενη ή όχι).
- Πληθυσμός: αριθμός συμμετεχόντων (όπου αναφέρονταν).
- Τύπος παρέμβασης: είδος θεραπείας εκρίζωσης και χρήση προβιοτικών (στελέχη, δοσολογία, διάρκεια).
- Ομάδα σύγκρισης: placebo ή άλλο θεραπευτικό σχήμα.
- Αποτελέσματα εκρίζωσης: ποσοστά εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* για κάθε ομάδα.
- Στατιστική σημαντικότητα: τιμές p (όπου αναφέρονταν).
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: είδη και συχνότητα παρενεργειών (διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα)
- Επίδραση στη μικροβιακή χλωρίδα: παρουσία ή απουσία αναφοράς σε δυσβίωση και επαναφορά της εντερικής ισορροπίας.

Όλες οι πληροφορίες οργανώθηκαν σε συγκεντρωτικό πίνακα ανά μελέτη και κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των κύριων εκβάσεων ενδιαφέροντος: (α) αποτελεσματικότητα εκρίζωσης, (β) παρενέργειες της θεραπείας, (γ) επίδραση στην αποκατάσταση της μικροβιακής χλωρίδας. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε ποιοτικά, καθώς η ετερογένεια μεταξύ των μελετών (διαφορετικά στελέχη προβιοτικών, ποικίλα θεραπευτικά σχήματα, διαφορετικά κριτήρια αξιολόγησης) δεν επέτρεψε τη συγκέντρωση των δεδομένων σε μετα-ανάλυση.

3.5.2 Αξιολόγηση του είδους των μελετών

Αρχικά, από τις 20 (από τις 27) μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Από τις συνολικά 27 μελέτες, οι πέντε ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις ή μετα-ανάλυσεις. Τέλος, οι εναπομείνουσες δύο μελέτες ήταν μη τυχαιοποιημένες παρεμβατικές μελέτες.

Συνολικά, η πλειονότητα των μελετών εμφάνισε αξιοπιστία των ευρημάτων της παρούσας ανασκόπησης. Ωστόσο, η ετερογένεια στον σχεδιασμό, στα προβιοτικά σκευάσματα και στα σχήματα εκρίζωσης αποτελεί έναν περιορισμό που λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.



Σχήμα 1:PRISMA FLOW

Πίνακας 2 : Μελέτες Ανασκόπησης

Συγγραφέας	Χρονολογία	Τίτλος	Είδος μελέτης	Παρέμβαση
Jiang et al. ^[87]	2025	Effect of <i>Saccharomyces boulardii</i> supplementation to bismuth quadruple therapy on <i>Helicobacter pylori</i> eradication	Συστηματική ανασκόπηση (10 RCTs)	<i>Saccharomyces boulardii</i> (500 mg ή 1000 mg/ημέρα) στη θεραπεία βισμούθιο-τετραπλό σχήμα για 10–14 ημέρες
Li & Xie ^[88]	2025	Efficacy and safety of <i>Saccharomyces boulardii</i> as an adjuvant therapy for the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> : a meta-analysis	Μετα-ανάλυση κλινικών μελετών (19 RCTs)	Προσθήκη <i>Saccharomyces boulardii</i> σε τριπλή/τετραπλή θεραπεία εκρίζωσης
Niu et al. ^[89]	2024	Evaluation of efficacy and safety of <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> LRa05 in the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Βισμούθιο-τετραπλή θεραπεία εκρίζωσης με levofloxacin + <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> LRa05 (10 ⁹ CFU/d) για 28 ημέρες
Zhang et al. ^[90]	2024	<i>Saccharomyces boulardii</i> combined with triple therapy alter the microbiota in the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, τριών ομάδων	B: Τριπλή θεραπεία + S. Boulardii

Yang et al. ^[11]	2024	The effects of probiotics supplementation on <i>Helicobacter pylori</i> standard treatment: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses	Umbrella review of systematic reviews με 28 μετα-αναλύσεις	Συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών στην τυπική θεραπεία εκρίζωσης <i>H. pylori</i>
Chen et al. ^[91]	2024	The effect of supplementing with <i>Saccharomyces boulardii</i> on bismuth quadruple therapy for eradicating <i>Helicobacter pylori</i> : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Συστηματική ανασκόπηση & μετα-ανάλυση RCTs	Τετραπλή θεραπεία με βισμούθιο + <i>S. Boulardii</i>
Nelwan et al. ^[92]	2024	Role of probiotic as adjuvant in treating various infections: a systematic review and meta-analysis	Συστηματική ανασκόπηση & μετα-ανάλυση (22 RCTs)	Θεραπεία με προβιοτικά
Hong et al. ^[93]	2023	Study of the effect of <i>Lactobacillus crispatus</i> FSCDJY67L3 on <i>Helicobacter Pylori</i> eradication: a double-blind randomized controlled clinical trial	Διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη RCT	Θεραπεία με <i>L. crispatus</i> FSCDJY67L3
Yao et al. ^[94]	2023	Efficacy and safety of probiotic-supplemented bismuth quadruple therapy	Συστηματική ανασκόπηση &	Bismuth quadruple therapy (BQT) + προβιοτικά

		for the treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection: a systematic review and meta-analysis	μετα-ανάλυση (10) RCTs	
Wang et al. ^[95]	2023	Comparative effectiveness of different probiotics supplements for triple helicobacter pylori eradication: a network meta-analysis	Δικτυακή ανάλυση με 34 RCTs	Τριπλή θεραπεία + προβιοτικά (διάφοροι συνδυασμοί: Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces)
He et al. ^[96]	2022	Probiotics modulate gastrointestinal microbiota after <i>Helicobacter pylori</i> eradication: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial	Δ ιπλά τυφλό RCT,	Bismuth-quadruple θεραπεία (14 ημέρες) + προβιοτικά (Bifidobacterium Tetrigenous) για 28 ημέρες
FitzGerald et al. ^[97]	2022	Improved gut microbiome recovery following drug therapy is linked to abundance and replication of probiotic strains	Διπλά τυφλό RCT	Κατανάλωση fermented milk με πολλά στελέχη: <i>L. paracasei</i> CNCM I-1518, I-3689, <i>L. rhamnosus</i> CNCM I-3690, συν 4 στελέχη γιαουρτιού
Dore et al. ^[82]	2022	Metagenomic Changes of Gut Microbiota following Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection with a Simplified Low-Dose Quadruple	Προοπτική μη- τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης	Τυπική δόση BQT (βισμούθιο)

		Therapy with Bismuth or Lactobacillus reuteri		
Qu et al. ^[83]	2022	Saccharomyces boulardii Allows Partial Patients to Avoid Reusing Bismuth Quadruple for Helicobacter pylori Rescue Therapy: A Single-Center Randomized Controlled Study	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή	14 ημέρες πρώιμη μονοθεραπεία με Saccharomyces boulardii, ακολουθούμενη από BQT (σε θετικούς)
He et al. ^[84]	2022	Effect of Probiotic-Assisted Eradication of <i>cagA</i> +/ <i>vacA</i> <i>s1m1</i> <i>Helicobacter pylori</i> on Intestinal Flora	Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT)	BQT
Viazis et al. ^[81]	2022	A Four-Probiotics Regimen Combined with A Standard Helicobacter pylori-Eradication Treatment Reduces Side Effects and Increases Eradication Rates	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη(RCT)	10ήμερη Τετραπλή θεραπεία + 4 προβιοτικά (L. acidophilus, L. rhamnosus, B. bifidum, S. boulardii)
Penumetcha et al. ^[85]	2021	The Efficacy of Probiotics in the Management of Helicobacter Pylori: A Systematic Review	Συστηματική ανασκόπηση με 11 RCT	Έλαβαν προβιοτικά
Guillemard et al. ^[86]	2021	A Randomised, Controlled Trial: Effect of a Multi-Strain Fermented Milk on the	Διπλά τυφλό RCT	Fermented milk με L. paracasei και L. rhamnosus

		Gut Microbiota Recovery after <i>Helicobacter pylori</i> Therapy		
Moreno Márquez et al. ^[98]	2022	Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic <i>Lactobacillus reuteri</i> in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with <i>Helicobacter pylori</i>	Διπλά-τυφλό, τυχαιοποιημένο, placebo-ελεγχόμενο RCT	BQT (βισμούθιο, μετρονιδαζόλη, τετρακυκλίνη, ομεπραζόλη) 10 ημ. + <i>L. reuteri</i> για 30 ημ.
Chang et al. ^[51]	2020	Efficacy of second-line regimens for <i>Helicobacter pylori</i> eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis	Δικτυακή ανάλυση 54 RCTs	BQT
Chang YW, Park YM et al. ^[38]	2019	Effects of probiotics or broccoli supplementation on <i>Helicobacter pylori</i> eradication with standard clarithromycin-based triple therapy	Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή (RCT)	Τριπλή θεραπεία μόνο (PPI + αμοξυκιλλίνη + κλαριθρομυκίνη)
Yin et al. ^[62]	2019	Efficacy of <i>Lactobacillus</i> -supplemented triple therapy for <i>H. pylori</i> eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials	Μετα-ανάλυση κλινικών μελετών (11 RCTs)	Τριπλή θεραπεία + <i>Lactobacillus</i>

Shi et al. ^[59]	2019	Efficacy and safety of probiotics in eradicating <i>Helicobacter pylori</i>	Δικτυακή ανάλυση RCTs	Τυπικό σχήμα εκρίζωσης <i>H. pylori</i> + προβιοτικά (διάφορα στελέχη)
Zhang Q. et al. ^[80]	2019	Efficacy of compound <i>Lactobacillus acidophilus</i> tablets combined with quadruple therapy for <i>Helicobacter pylori</i> eradication and its correlation with pH value in the stomach: a study protocol of a randomised, assessor-blinded, single-centre study	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη (RCT)	Θεραπεία εκρίζωσης με προσθήκη προβιοτικών (συνδυασμός <i>Lactobacillus</i> και <i>Bifidobacterium</i>)
Zhang M. et al. ^[79]	2018	The impact of <i>Helicobacter pylori</i> infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη (RCT)	BQT+ <i>Lactobacillus reuteri</i>
Xiong Y. et al. ^[99]	2018	Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus	Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (RCTs)	Πρόσθεση προβιοτικών στη συμβατική θεραπεία εκρίζωσης
Feng, X., et al. ^[24]	2018	Probiotic monotherapy and <i>Helicobacter pylori</i> eradication: A systematic review with pooled-data analysis	Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων	Θεραπεία με χρήση προβιοτικών

			μελετών (11 RCTs)	
--	--	--	----------------------	--

Κεφάλαιο 4ο: Ανάλυση Αποτελεσμάτων

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιέλαβε 27 μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της συγχορήγησης προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου. Οι μελέτες παρουσίαζαν ποικιλομορφία ως προς το σχεδιασμό, το σχήμα εκρίζωσης, τη διάρκεια θεραπείας και τα στελέχη των προβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε σε τρεις κύριους άξονες: ποσοστά εκρίζωσης, ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά γαστρεντερικά συμπτώματα και αποκατάσταση μικροβιακής χλωρίδας.

4.1. Επίδραση των προβιοτικών στα ποσοστά εκρίζωσης

Η συγχορήγηση προβιοτικών φάνηκε να αυξάνει τα ποσοστά εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού στο 96,3% των μελετών (26 από τις 27), με στατιστικά σημαντική διαφορά στο 85,2% αυτών (23 από 27 μελέτες). Ειδικότερα, η βελτίωση της εκρίζωσης καταγράφηκε σε μελέτες όπως των: Jiang et al. (2025), Li & Xie (2025), Niu et al. (2024), Zhang et al. (2024), Yang et al. (2024), Chen et al. (2024), Nelwan et al. (2024), Hong et al. (2023), Yao et al. (2023), Wang et al. (2023), He et al. (2022), Qu et al. (2022), Dore et al. (2022), Viazis et al. (2022), Zhang Q. et al. (2019), Zhang M. et al. (2018), Shi et al. (2019), Yin et al. (2019), Chang YW et al. (2019), Chang et al. (2020), Xiong et al. (2020), Feng et al. (2018), Moreno Márquez et al. (2022), Penumetcha et al. (2021).

Η προσθήκη προβιοτικών οδήγησε σε βελτίωση των ποσοστών εκρίζωσης κατά 5% έως 15% σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, χωρίς ωστόσο σε όλες τις περιπτώσεις η διαφορά να φτάνει στατιστική σημαντικότητα. Σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανалύσεις καταγράφηκε συνολικό όφελος 11–14% υπέρ των προβιοτικών στην επιτυχία εκρίζωσης [59,24]. Παρ' όλα αυτά, η συνεπής τάση βελτίωσης υποδηλώνει ισχυρή συσχέτιση της προβιοτικής υποστήριξης με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης [82,83]. Οι όποιες, παρατηρούμενες διαφορές ενδέχεται να αποδίδονται σε διαφοροποιήσεις στο θεραπευτικό πρωτόκολλο, στη διάρκεια χορήγησης των προβιοτικών ή στη σύνθεση των στελεχών. Παρά τις αποκλίσεις, η πλειονότητα των δεδομένων καταδεικνύει ενίσχυση της εκριζωτικής δράσης μέσω της χρήσης προβιοτικών.

4.2. Επίδραση στη συχνότητα και βαρύτητα των παρενεργειών

Η προσθήκη προβιοτικών στη θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο 95,5% των μελετών (21/22), με στατιστικά σημαντική διαφορά στο 77,3% αυτών (17/22). Το αποτέλεσμα αυτό καταγράφηκε σε μελέτες όπως των: Jiang et al. (2025), Li

& Xie (2025), Niu et al. (2024), Zhang et al. (2024), Yang et al. (2024), Chen et al. (2024), Nelwan et al. (2024), Yao et al. (2023), Wang et al. (2023), He et al. (2022), Viazis et al. (2022), Zhang M. et al. (2018), Shi et al. (2019), Yin et al. (2019), Chang et al. (2020), Xiong et al. (2020), Feng et al. (2018), Penumetcha et al. (2021), Dore et al. (2022), Qu et al. (2022), Guillemard et al. (2021). Η μείωση των παρενεργειών αφορά κυρίως συμπτώματα του γαστρεντερικού, όπως διάρροια, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συγχορήγηση προβιοτικών μπορεί να ενισχύσει την ανοχή των ασθενών στο αντιβιοτικό σχήμα και έμμεσα να συμβάλλει και στην αύξηση της συμμόρφωσης και κατ' επέκταση της επιτυχίας της εκρίζωσης.

4.3. Συγκεκριμένα γαστρεντερικά συμπτώματα

Η επίδραση των προβιοτικών σε επιμέρους γαστρεντερικά συμπτώματα αποτυπώθηκε ως εξής:

- Διάρροια: 18/18 μελέτες (100%) κατέγραψαν θετική επίδραση, με στατιστικά σημαντική διαφορά στο 83,3%. Χαρακτηριστικές είναι οι μελέτες των Jiang et al. (2025), Niu et al. (2024), Zhang M. et al. (2018), Chang et al. (2020), Shi et al. (2019), Penumetcha et al. (2021).
- Ναυτία: Εξετάστηκε σε 14 μελέτες, εκ των οποίων 13 (92,9%) κατέγραψαν βελτίωση, με στατιστική σημαντικότητα στο 71,4%. Μελέτες ενδεικτικές είναι των Yang et al. (2024), Yao et al. (2023), Wang et al. (2023), He et al. (2022), Viazis et al. (2022), Yin et al. (2019).
- Κοιλιακό άλγος: 15 από τις 16 μελέτες (93,8%) ανέφεραν βελτίωση, με 13 να καταγράφουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (81,3%). Ενδεικτικά: Zhang et al. (2024), Moreno Márquez et al. (2022), Zhang M. et al. (2018), Feng et al. (2018).
- Δυσκοιλιότητα: Παρότι εξετάστηκε σε μόλις 5 μελέτες, όλες κατέγραψαν θετική επίδραση, με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στο 60%. Οι μελέτες: Jiang et al. (2025), Li & Xie (2025), Chen et al. (2024), Shi et al. (2019), Yao et al. (2023).

4.4 Αποκατάσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας

Η θετική επίδραση των προβιοτικών στην αποκατάσταση της μικροχλωρίδας μετά από θεραπεία εκρίζωσης τεκμηριώθηκε σε 12 από τις 13 μελέτες (92,3%), με στατιστική σημαντικότητα σε 7 εξ αυτών (53,8%). Η αποκατάσταση αναφέρθηκε είτε μέσω κλινικής βελτίωσης είτε μέσω μεθόδων μεταγονιδιωματικής ανάλυσης. Μελέτες όπως των Zhang M. et al. (2018), Guillemard et al. (2021), He et al. (2022), Dore et al. (2022), Feng et al. (2018), Fitzgerald et al. (2022) ανέδειξαν αύξηση των ευεργετικών βακτηριακών πληθυσμών και μείωση δυνητικά παθογόνων ειδών. Αν και η

μικροχλωρίδα δεν αποτελούσε πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η συνέπεια των ευρημάτων αποδεικνύονται ενθαρρυντικά.

4.5 Στελέχη προβιοτικών

Στις 27 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν και αναλύθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα προβιοτικά ήταν τα *Lactobacillus* spp. (*acidophilus*, *rhamnosus*, *reuteri*), *Bifidobacterium* spp και *Saccharomyces boulardii*. Ανεξαρτήτως του τύπου των προβιοτικών, ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός προβιοτικών στελεχών είχε καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία [81,59]. Επίσης, η διάρκεια χορήγησης ≥ 2 εβδομάδες σχετιζόταν με καλύτερα αποτελέσματα σε αποτελεσματικότητα και ανοχή.

Συνοψίζοντας, η ανάλυση των δεδομένων από τις 27 μελέτες καταδεικνύει με συνέπεια τη θετική συμβολή της συγχορήγησης προβιοτικών στη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού. Η εκτίμηση βασίστηκε σε τρία κύρια θεραπευτικά και παρενεργειακά αποτελέσματα (outcomes), που σχετίζονται τόσο με την αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης, όσο και με την ασφάλεια και ανοχή της θεραπείας. Οι 27 μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση των προβιοτικών στα ποσοστά εκρίζωσης και στις 26 από αυτές τεκμηριώθηκε θετική επίδραση: η συγχορήγηση προβιοτικών συνοδεύτηκε από αύξηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών σχημάτων. Από αυτές, οι 23 μελέτες κατέγραψαν στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας με προβιοτικά, υποδεικνύοντας ότι το αποτέλεσμα δεν ήταν τυχαίο. Οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, ενισχύουν τη θέση ότι τα προβιοτικά, ιδιαιτέρως όταν χορηγούνται σε συνδυασμό και για επαρκή χρονική διάρκεια, συνεισφέρουν ουσιαδώς στην επιτυχία της εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού.

Σύμφωνα με τα δεδομένα 22 από τις 27 μελέτες, η συγχορήγηση προβιοτικών συσχετίστηκε με μείωση των συνολικών παρενεργειών σε 21 περιπτώσεις, με την πλειοψηφία τους να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική βελτίωση. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν στο γαστρεντερικό σύστημα (διάρροια, ναυτία, φούσκωμα), ενώ η χρήση προβιοτικών φαίνεται να βελτιώνει τη συνολική ανοχή των ασθενών στη θεραπεία, κάτι που ενδέχεται να συμβάλλει και στη βελτιωμένη συμμόρφωση, άρα και στην επιτυχία της εκρίζωσης. Το εύρημα αυτό επαναλαμβάνεται με συνέπεια τόσο σε πρόσφατες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, όσο και σε αναλύσεις πραγματικού πληθυσμού.

Συγκεκριμένα, από τις 18 μελέτες που αξιολόγησαν τη διάρροια, όλες κατέγραψαν θετική επίδραση της συγχορήγησης προβιοτικών, ενώ 15 από αυτές παρουσίασαν στατιστικά

σημαντική μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας του συμπτώματος. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα κρίσιμο, καθώς η διάρροια αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες πρόωρης διακοπής της θεραπείας. Η ικανότητα των προβιοτικών να ελαττώνουν τη διαταραχή της εντερικής ομοιόστασης και να αποκαθιστούν τη φυσιολογική κινητικότητα, εξηγεί εν μέρει τον προστατευτικό τους ρόλο. Η ναυτία αξιολογήθηκε σε 14 μελέτες, με τις 13 από αυτές να αναφέρουν θετική επίδραση και τις 10 να τεκμηριώνουν στατιστικά σημαντική βελτίωση. Η μείωση της ναυτίας συμβάλλει στην καλύτερη ανοχή της θεραπείας, ιδίως στις περιπτώσεις που χορηγούνται θεραπευτικά σχήματα τετραπλού συνδυασμού ή με βισμούθιο, τα οποία είναι πιο επιβαρυντικά.

Η δυσκοιλιότητα δεν αξιολογήθηκε συστηματικά, καθώς μόνο 5 μελέτες την περιέλαβαν ως outcome. Ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις, η συγχορήγηση προβιοτικών συνδέθηκε με βελτίωση του συμπτώματος, και σε 3 από αυτές (η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Αν και περιορισμένο το δείγμα, τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ρυθμιστικής δράσης των προβιοτικών και σε αυτή την κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών. Το κοιλιακό άλγος αξιολογήθηκε σε 16 μελέτες. Στις 15 από αυτές, παρατηρήθηκε μείωση της έντασης ή συχνότητας του συμπτώματος, ενώ οι 13 μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της παρέμβασης με προβιοτικά. Η ανακούφιση του άλγους πιθανώς συσχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη και ρυθμιστική επίδραση των προβιοτικών στην εντερική κινητικότητα και τη βακτηριακή ισορροπία. Η αποκατάσταση της μικροβιακής μικροχλωρίδας αξιολογήθηκε σε 13 μελέτες. Οι 12 από αυτές να καταγράφουν θετική επίδραση των προβιοτικών στην αποκατάσταση της μικροχλωρίδας μετά από την αντιβιοτική θεραπεία, ωστόσο, μόνο σε 7 μελέτες η βελτίωση ήταν στατιστικά τεκμηριωμένη. Ορισμένες από τις μελέτες περιλάμβαναν μεταγονιδιωματικές αναλύσεις, που κατέδειξαν αύξηση ωφέλιμων βακτηρίων (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*) και μείωση των παθογόνων. Παρότι το συγκεκριμένο outcome δεν ήταν πρωτεύον καταληκτικό σημείο, τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τον ρόλο των προβιοτικών στην πρόληψη της δυσβίωσης.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα αποδίδονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 3)

Πίνακας 3 : Αποτελέσματα μελετών ανασκόπησης ανά outcome

Outcome	Αριθμός Μελετών	Θετική Επίδραση	Στατιστική Σημαντικότητα	Μελέτες που το αξιολόγησαν
Εκρίζωση Ηρ	27	26/27 = 96.3%	23/27 = 85.2%	Jiang et al. 2025, Li & Xie 2025, Niu et al. 2024, Zhang et al. 2024, Yang et al. 2024, Chen et al. 2024, Nelwan et al. 2024, Hong et al. 2023, Yao et al. 2023, Wang et al. 2023, He et al. 2022, Qu et al. 2022, Dore et al. 2022, Viazis et al. 2022, Zhang Q. et al. 2019, Zhang M. et al. 2018, Shi et al. 2019, Yin et al. 2019, Chang YW et al. 2019, Chang et al. 2020, Xiong et al. 2020, Feng et al. 2018, Moreno Márquez et al. 2022, Penumetcha et al. 2021, Guillemard et al. 2021, FitzGerald et al. 2022, He et al. 2022
Συνολικές Παρενέργειες	22	21/22 = 95.5%	17/22 = 77.3%	Jiang et al. 2025, Li & Xie 2025, Niu et al. 2024, Zhang et al. 2024, Yang et al. 2024, Chen et al. 2024, Nelwan et al. 2024, Yao et al. 2023, Wang et al. 2023, He et al. 2022, He et al. 2022 (2), Viazis et al. 2022, Zhang M. et al. 2018, Shi et al. 2019, Yin et al. 2019, Chang et al. 2020, Xiong et al. 2020, Feng et al. 2018, Penumetcha et al. 2021, Dore et al. 2022, Qu et al. 2022, Guillemard et al. 2021
Διάρροια	18	18/18 = 100%	15/18 = 83.3%	Jiang et al. 2025, Li & Xie 2025, Niu et al. 2024, Zhang et al. 2024, Yang et al. 2024, Chen et al. 2024, Nelwan et al. 2024, Yao et al. 2023, Wang et al. 2023, He et al. 2022, Viazis et al. 2022, Zhang Q. et al. 2019, Zhang M. et al. 2018, Chang et al. 2020, Shi et al. 2019, Yin et al. 2019, Xiong et al. 2020, Penumetcha et al. 2021

Outcome	Αριθμός Μελετών	Θετική Επίδραση	Στατιστική Σημαντικότητα	Μελέτες που το αξιολόγησαν
Ναυτία	14	13/14 = 92.9%	10/14 = 71.4%	Jiang et al. 2025, Li & Xie 2025, Zhang et al. 2024, Yang et al. 2024, Nelwan et al. 2024, Yao et al. 2023, Wang et al. 2023, He et al. 2022, Viazis et al. 2022, Shi et al. 2019, Yin et al. 2019, Chang et al. 2020, Xiong et al. 2020, Penumetcha et al. 2021
Δυσκοιλιότητα	5	5/5 = 100%	3/5 = 60%	Jiang et al. 2025, Li & Xie 2025, Chen et al. 2024, Yao et al. 2023, Shi et al. 2019
Κοιλιακό άλγος	16	15/16 = 93.8%	13/16 = 81.3%	Jiang et al. 2025, Niu et al. 2024, Zhang et al. 2024, Yang et al. 2024, Nelwan et al. 2024, Wang et al. 2023, He et al. 2022, Viazis et al. 2022, Moreno Márquez et al. 2022, Zhang M. et al. 2018, Shi et al. 2019, Yin et al. 2019, Xiong et al. 2020, Feng et al. 2018, Dore et al. 2022, Penumetcha et al. 2021
Αποκατάσταση Μικροχλωρίδας	13	12/13 = 92.3%	7/13 = 53.8%	Niu et al. 2024, Zhang et al. 2024, Yang et al. 2024, He et al. 2022, Zhang M. et al. 2018, Guillemard et al. 2021, Dore et al. 2022, Feng et al. 2018, Shi et al. 2019, He et al. 2022, FitzGerald et al. 2022, Penumetcha et al. 2021, Hong et al. 2023

Κεφάλαιο 5ο: Συμπεράσματα-Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλάμβανε 27 μελέτες, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση της συγχορήγησης προβιοτικών σε διάφορα σχήματα εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου, τόσο σε πρωτογενή όσο και σε δευτερογενή θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η λοίμωξη αυτή αποτελεί μία από τις συχνότερες παγκοσμίως, με γνωστή σύνδεση με πεπτικά έλκη, γαστρίτιδα, καθώς και με κακοήθειες του ανώτερου πεπτικού, όπως το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα. Η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών σχημάτων εκρίζωσης επηρεάζεται από την ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, την ανοχή των ασθενών, καθώς και από τη συμμόρφωσή τους στο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Σε αυτό το πλαίσιο, τα προβιοτικά έχουν προταθεί ως μία πιθανή υποστηρικτική παρέμβαση, είτε για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας, είτε για τη μείωση των παρενεργειών των φαρμάκων.

Τα ευρήματα καταδεικνύουν με συνέπεια ότι η προσθήκη προβιοτικών μπορεί να συμβάλλει τόσο στη βελτίωση των ποσοστών εκρίζωσης όσο και στη μείωση της επίπτωσης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα αντιβιοτικά σχήματα. Η ανάλυση των επιλεγμένων μελετών κατέδειξε ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων, η συγχορήγηση προβιοτικών συνέβαλε σε υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης. Ειδικότερα, σε 23 από τις 27 μελέτες αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιτυχίας της θεραπείας που έλαβαν προβιοτικά. Ενδεικτικά, σε μελέτες όπως εκείνες των Zhang και συνεργατών (2018), Chang και συνεργατών (2020) και Shi και συνεργατών (2019), καταγράφηκε αισθητή βελτίωση της έκβασης όταν προστέθηκαν στελέχη όπως *Lactobacillus reuteri*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* και *Saccharomyces boulardii*. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, ακόμα και όταν η διαφορά στα ποσοστά εκρίζωσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε τάση υπέρ της ομάδας των προβιοτικών.

Παράλληλα, σχεδόν όλες οι μελέτες συμφωνούν στην ωφέλιμη επίδραση των προβιοτικών όσον αφορά στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών σχημάτων. Αξιοσημείωτη είναι η συστηματική καταγραφή μείωσης των ανεπιθύμητων παρενεργειών κυρίως της διάρροιας, της ναυτίας και του κοιλιακού άλγους, σε ποσοστό άνω του 80% των μελετών[100,55,45,37,48,47]. Η επίπτωση της διάρροιας, της ναυτίας, του κοιλιακού άλγους και της γενικής γαστρεντερικής δυσφορίας μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που έλαβαν προβιοτικά. Αυτό το εύρημα έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς οι παρενέργειες αποτελούν έναν από τους κυριότερους λόγους για την πρόωρη διακοπή της θεραπείας ή τη μη συμμόρφωση, κάτι που τελικά επηρεάζει δυσμενώς τα ποσοστά εκρίζωσης. Η παρενέργεια που επηρεάστηκε περισσότερο από τα προβιοτικά ήταν η διάρροια, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις βελτιώθηκε και η συνολική ανοχή των θεραπευτικών σχημάτων, ενισχύοντας τη συμμόρφωση των ασθενών[58,59,39].

Αξιολογώντας το ζήτημα της μικροβιακής χλωρίδας, παρόλο που οι περισσότερες μελέτες δεν προχώρησαν σε ανάλυση της εντερικής μικροβιακής ισορροπίας, όσες το έπραξαν, προχωρώντας σε μεταγονιδιωματική ή καλλιέργεια-βασισμένη αξιολόγηση της εντερικής χλωρίδας, κατέδειξαν ότι τα προβιοτικά συμβάλλουν ουσιαστικά στην ταχύτερη αποκατάσταση της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας μετά τη θεραπεία, περιορίζοντας τη δυσβίωση που προκαλείται από τα αντιβιοτικά[79,86]. Αυτό ενισχύει τη θεωρία ότι τα προβιοτικά μπορεί να λειτουργούν όχι μόνο συμπτωματικά, αλλά και προληπτικά έναντι των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της αντιβιοτικής διαταραχής του εντερικού μικροβιώματος [10,36,9,71,62]

5.1 Σύγκριση με προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις

Τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης συνάδουν σε μεγάλο βαθμό με εκείνα προηγούμενων μετα-ανάλυσεων και συστηματικών μελετών, ενισχύοντας την επιστημονική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Χαρακτηριστικά, η μετα-ανάλυση των Shi και συνεργατών (2019) είχε ήδη καταδείξει σημαντική αύξηση των ποσοστών εκρίζωσης με τη χρήση προβιοτικών σε συνδυασμό με τα κλασικά θεραπευτικά σχήματα[59]. Επίσης, είχε αναδειχθεί μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά όταν χρησιμοποιούνταν πολυστέλεχα σκευάσματα ή *Lactobacillus* spp. Αντίστοιχα, η μελέτη των Yin και συνεργατών (2019) είχε υπογραμμίσει τη θετική επίδραση των *Lactobacillus*-ενισχυμένων σχημάτων στην επιτυχία της εκρίζωσης, ιδίως σε συνδυασμό με τριπλή θεραπεία, κάτι που επιβεβαιώθηκε και στα δεδομένα της παρούσας ανασκόπησης[62].

Ωστόσο, η παρούσα εργασία ξεχωρίζει από προηγούμενες ανασκοπήσεις διότι συμπεριλαμβάνει μεταγενέστερες μελέτες έως και το 2025, αποτυπώνοντας έτσι την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, καλύπτει ευρύτερο φάσμα τύπων προβιοτικών (π.χ. *S. boulardii*, *L. reuteri*, *B. longum*, πολυστέλεχα προϊόντα) και τις συγκρίνει σε διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα, αναδεικνύει τη βιολογική σημασία της αποκατάστασης της μικροχλωρίδας, κάτι που σπάνια τεκμηριώνεται ποιοτικά σε προηγούμενες μελέτες, ενώ αναλύει με λεπτομέρεια την επίδραση ανά συμπτωματικό outcome (π.χ. διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία.), επιτρέποντας σαφέστερες κλινικές επισημάνσεις. Επομένως, αν και επιβεβαιώνει τα κύρια πορίσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, η παρούσα ανασκόπηση επεκτείνει τις γνώσεις με τη συστηματική ταξινόμηση των δεδομένων και την αναλυτική περιγραφή των αποτελεσμάτων ανά outcome, συμβάλλοντας στη διαμόρφωση πιο στοχευμένων κατευθυντήριων οδηγιών.

5.2 Περιορισμοί της συστηματικής ανασκόπησης

Παρά τα ιδιαίτερα θετικά και ενθαρρυντικά ευρήματα που έχουν προκύψει από μεγάλο αριθμό ερευνών, καθώς και τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί, η τελική και αδιαμφισβήτητη απόδειξη της αποτελεσματικότητας των προβιοτικών εξακολουθεί να βρίσκεται υπό αξιολόγηση. Αυτό συμβαίνει κυρίως εξαιτίας της σημαντικής μεθοδολογικής ετερογένειας που χαρακτηρίζει τις δημοσιευμένες μελέτες, αλλά και λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας των πληθυσμών που συμπεριλήφθηκαν, της απουσίας ομοιογενούς τυποποίησης στα σκευάσματα, καθώς και των διαφορών που εντοπίζονται τόσο στον χρόνο όσο και στον τρόπο χορήγησής τους. Η εν λόγω ετερογένεια περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής απολύτως γενικεύσιμων συμπερασμάτων. Επιπρόσθετα, ορισμένες μελέτες ανέφεραν αρνητικά αποτελέσματα ή κατέγραψαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, γεγονός που πιθανόν συνδέεται με παράγοντες όπως η ανεπαρκής διάρκεια χορήγησης των προβιοτικών, η χρήση στελεχών που δεν ήταν επαρκώς δραστικά, ή ακόμα και ο συνδυασμός διαφορετικών σκευασμάτων τα οποία δεν είχαν μελετηθεί επαρκώς. Συνεπώς, η αξιοπιστία των ευρημάτων επηρεάζεται όχι μόνο από την ποιότητα της κάθε μελέτης, αλλά και από τις διαφοροποιήσεις στον σχεδιασμό και στις θεραπευτικές επιλογές.

Η ετερογένεια των μελετών είναι μεθοδολογικής φύσεως και αφορά πολλές παραμέτρους, όπως τον τύπο και τον σχεδιασμό των ερευνητικών πρωτοκόλλων, τη διάρκεια παρακολούθησης, τον αριθμό και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε, καθώς επίσης τη δοσολογία και το συγκεκριμένο είδος των προβιοτικών στελεχών που χρησιμοποιήθηκαν. Ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν μονοστέλεχα σκευάσματα, ενώ άλλες χρησιμοποίησαν πολυστέλεχα, με διαφορετικές συγκεντρώσεις και οδούς χορήγησης (π.χ. κάψουλες, ροφήματα, συμπληρώματα). Αυτή η ποικιλία εμποδίζει την άμεση και αντικειμενική σύγκριση των αποτελεσμάτων, ενώ δυσχεραίνει την εξαγωγή συμπερασμάτων που θα μπορούσαν να θεωρηθούν καθολικά αποδεκτά. Η ετερογένειά τους έγκειται επίσης, στην απουσία τυποποίησης των θεραπευτικών σχημάτων εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου. Σε πολλές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά σχήματα (τριπλά, τετραπλά, σχήματα με βισμούθιο, σχήματα δεύτερης γραμμής), γεγονός που ενδέχεται να επηρεάσει ανεξάρτητα τόσο τα ποσοστά επιτυχίας της εκρίζωσης όσο και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας δύσκολη την απομόνωση και ακριβή αποτίμηση της πραγματικής συμβολής των προβιοτικών.

Επιπλέον, μόνο περιορισμένος αριθμός μελετών χρησιμοποίησε πλήρεις αναλύσεις της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, κάτι που περιορίζει την τεκμηρίωση του υποκείμενου βιολογικού μηχανισμού δράσης των προβιοτικών. Παρ' ότι τα κλινικά οφέλη ήταν εμφανή, η σύνδεση με την αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας τεκμηριώνεται σε μικρό μόνο

αριθμό περιπτώσεων με τη χρήση μεταγονιδιωματικών εργαλείων ή δεικτών δυσβίωσης. Τέλος, ένας ακόμη μεθοδολογικός περιορισμός της παρούσας ανασκόπησης είναι η απουσία ποσοτικής μετα-ανάλυσης, η οποία θα παρείχε ισχυρότερα και περισσότερο στατιστικώς τεκμηριωμένα αποτελέσματα. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων βασίστηκε κυρίως σε περιγραφική συγκριτική προσέγγιση, γεγονός που καθιστά τα συμπεράσματα ισχυρά αλλά όχι απολύτως ποσοτικά καθορισμένα.

Παρά τις αδυναμίες αυτές, τα ευρήματα που προκύπτουν είναι σε μεγάλο βαθμό συνεπή, εναρμονίζονται με την ήδη υπάρχουσα γνώση και επιβεβαιώνουν την κλινική αξία της προβιοτικής ενίσχυσης ως συμπληρωματικής στρατηγικής στην εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

5.3 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα και κλινική εφαρμογή

Παρότι η χρήση προβιοτικών ως συμπληρωματικής αγωγής στη θεραπεία εκρίζωσης του *Ηρ* έχει αναδείξει ενθαρρυντικά θεραπευτικά οφέλη, η συνολική επιστημονική τεκμηρίωση παραμένει ελλιπής σε αρκετά επίπεδα. Η ετερογένεια των υπάρχουσών μελετών, οι μεθοδολογικοί περιορισμοί, καθώς και η απουσία μακροχρόνιων και καλά ελεγχόμενων δεδομένων, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της ασφαλούς και τεκμηριωμένης ενσωμάτωσής τους στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή του *Ηρ* στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά και η συχνά περιορισμένη συμμόρφωση των ασθενών με τα θεραπευτικά σχήματα, ενισχύουν τη σημασία εύρεσης επικουρικών στρατηγικών, όπως τα προβιοτικά. Ωστόσο, για την ουσιαστική αξιολόγηση της συμβολής τους, απαιτείται σε βάθος κατανόηση του ακριβούς μηχανισμού δράσης τους κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία εκρίζωσης. Οι μελλοντικές μελέτες οφείλουν να χαρακτηρίζονται από υψηλή μεθοδολογική ποιότητα, να είναι πολυκεντρικές, και να περιλαμβάνουν μεγάλους, ετερογενείς πληθυσμούς. Μόνο έτσι θα μπορούν να προκύψουν αξιόπιστα και γενικεύσιμα αποτελέσματα.

Ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα που εντοπίζονται στη βιβλιογραφία είναι η έλλειψη τυποποίησης των στελεχών προβιοτικών που χρησιμοποιούνται. Οι περισσότερες μελέτες κάνουν χρήση διαφορετικών ειδών και στελεχών, όπως *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii* και *Bifidobacterium spp.*, τα οποία διαφέρουν σημαντικά τόσο ως προς τις δόσεις όσο και ως προς τη μορφή και την οδό χορήγησης. Η απουσία αυτής της τυποποίησης καθιστά αδύνατη τη σύγκριση μεταξύ των μελετών και δυσχεραίνει τη διατύπωση συγκεκριμένων κλινικών οδηγιών. Επομένως, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή μεγάλων, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που θα συγκρίνουν άμεσα συγκεκριμένα στελέχη υπό αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες, ενώ ταυτόχρονα θα μελετούν τη βέλτιστη διάρκεια και δοσολογία χορήγησης. Επιπλέον, ιδιαίτερη σημασία έχει η διερεύνηση

του τρόπου αλληλεπίδρασης των προβιοτικών με την υπάρχουσα μικροβιακή χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος του ξενιστή. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών βάσει της αρχικής σύστασης του μικροβιώματός τους ή της συνύπαρξης άλλων παθήσεων μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση του, σε ποιες υποομάδες ο ασθενής θα ωφεληθεί περισσότερο από τη συγχορήγηση προβιοτικών. Ένα δεύτερο σημαντικό πεδίο προβληματισμού είναι η περιορισμένη γνώση σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιωσιμότητα των προβιοτικών κατά τη διέλευσή τους από το όξινο γαστρικό περιβάλλον. Η ταυτόχρονη χορήγησή τους με αντιβιοτικά ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να επηρεάζει την επιβίωση των στελεχών ή να μεταβάλλει τη δράση τους, κάτι που απαιτεί περαιτέρω πειραματική και κλινική διερεύνηση.

Αναφορικά με τον μηχανισμό δράσης των προβιοτικών έναντι του H_p, έχουν διατυπωθεί υποθέσεις όπως η αναστολή της προσκόλλησης του παθογόνου στον γαστρικό βλεννογόνο, η παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών και η ανοσορρυθμιστική επίδραση, οι οποίες όμως στηρίζονται κυρίως σε *in vitro* πειράματα ή σε μελέτες σε ζωικά μοντέλα. Η μεταφορά αυτών των ευρημάτων σε ανθρώπινες μελέτες αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για τη διατύπωση σαφών συμπερασμάτων.

Παράλληλα, η μακροχρόνια ασφάλεια των προβιοτικών παραμένει ασαφής, ιδιαίτερα σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, οι ηλικιωμένοι, καθώς και όσοι νοσηλεύονται για σοβαρές ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις. Ζητήματα όπως η πιθανότητα μικροβιαμίας, η διασπορά ανθεκτικών στελεχών ή η μεταφορά γονιδίων αντοχής σε άλλα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας πρέπει να εξεταστούν με συστηματικό τρόπο. Ένα ακόμη σημείο που χρήζει προσοχής είναι η έλλειψη επαρκών δεδομένων για την επίδραση των προβιοτικών στην υποτροπή της λοίμωξης, αλλά και στα συμπτώματα που τυχόν επανεμφανίζονται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης είναι σπάνιες και τα στοιχεία για την πιθανότητα επαναποικιοποίησης του γαστρικού βλεννογόνου είναι μέχρι στιγμής ανεπαρκή.

Τέλος, η σχέση κόστους-οφέλους από τη χρήση των προβιοτικών σε συνδυασμό με την τυπική θεραπεία δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Μελέτες που εστιάζουν στην οικονομική αποτίμηση της προσθήκης τους στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, σε συνδυασμό με την ανάλυση της ποιότητας ζωής των ασθενών, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πιο ορθολογική και τεκμηριωμένη ένταξή τους στα υγειονομικά συστήματα διαφορετικών χωρών.

Συνοψίζοντας, παρόλο που η τρέχουσα βιβλιογραφία αναδεικνύει τον πιθανό θεραπευτικό ρόλο των προβιοτικών στην εκρίζωση του H_p, οι υπάρχουσες ενδείξεις χαρακτηρίζονται από ερευνητική ασυμμετρία και μεθοδολογικές αδυναμίες. Καθίσταται, επομένως, σαφές ότι απαιτείται περαιτέρω ποιοτική και κλινικά εστιασμένη έρευνα, ώστε να

διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική εφαρμογή των προβιοτικών στην καθημερινή κλινική πράξη. Η εδραίωσή τους στα καθιερωμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα προϋποθέτει σαφείς απαντήσεις σε κρίσιμα ερωτήματα που παραμένουν ακόμη ανοιχτά.

Βιβλιογραφία

- 1) Hooi, J.K.Y., Lai, W.Y., Ng, W.K., Suen, M.M.Y., Underwood, F.E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D.Y., Wong, V.W.S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G., & Ng, S.C. (2017). Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420-429. 10.1053/j.gastro.2017.04.022
- 2) Brito, B.B., da Silva, F.A.F., Soares, A.S., Pereira, V.A., Santos, M.L.C., Sampaio, M.M., Neves, P.H.M., de Melo, F.F. (2019). Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World Journal of Gastroenterology*, 25(37), 5578-5589. 10.3748/wjg.v25.i37.5578
- 3) Ford, A.C., Yuan, Y., Forman, D., Hunt, R., Moayyedi, P. (2020). *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 7(7), CD005583. 10.1002/14651858.CD005583
- 4) Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E.J., Graham, D.Y., El-Omar, E.M., Miura, S., Haruma, K., Asaka, M., Uemura, N., Malfertheiner, P., Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9), 1353-1367. 10.1136/gutjnl-2015-309252
- 5) Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C.A., Gisbert, J.P., Kuipers, E.J., Axon, A.T., Bazzoli, F., Gasbarrini, A., Atherton, J., Graham, D.Y., Hunt, R., Moayyedi, P., Rokkas, T., Rugge, M., Selgrad, M., Suerbaum, S., Sugano, K., El-Omar, E.M. (2017). European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1), 6-30. 10.1136/gutjnl-2016-312288
- 6) Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G.R., Merenstein, D.J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R.B., Flint, H.J., Salminen, S., Calder, P.C., & Sanders, M.E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506-514. 10.1038/nrgastro.2014.66
- 7) Quigley, E.M.M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 333-344. 10.1016/j.cgh.2018.09.028
- 8) Yan, F., & Polk, D.B. (2020). Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors-Mechanistic Insights into Applications for Intestinal Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 11, 1428. 10.3389/fimmu.2020.01428

- 9) Kunishima, H., Ishibashi, N., Wada, K., Oka, K., Takahashi, M., Yamasaki, Y., Aoyagi, T., Takemura, H., Kitagawa, M., & Kaku, M. (2019). The effect of gut microbiota and probiotic organisms on the properties of extended spectrum beta-lactamase producing and carbapenem resistant Enterobacteriaceae including growth, beta-lactamase activity and gene transmissibility. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25(11), 894-900. 10.1016/j.jiac.2019.04.021
- 10) Homan, M., & Orel, R. (2015). Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World Journal of Gastroenterology*, 21(37), 10644-10653. 10.3748/wjg.v21.i37.10644
- 11) Yang, Z., Zhou, Y., Han, Z., He, K., Zhang, Y., Wu, D., & Chen, H. (2024). The effects of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* standard treatment: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Science Reports*, 14(1), 10069. 10.1038/s41598-024-59399-4.
- 12) Roberts, S.E., Morrison-Rees, S., Samuel, D.G., Thorne, K., Akbari, A., Williams, J.G. (2016). Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(3), 334-45. 10.1111/apt.13474
- 13) Sjomina, O., Pavlova, J., Niv, Y., & Leja, M. (2018). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 23, e12514. 10.1111/hel.12514
- 14) Chen, Y.C., Malfertheiner, P., Yu, H.T., Kuo, C.L., Chang, Y.Y., Meng, F.T., Wu, Y.X., Hsiao, J.L., Chen, M.J., Lin, K.P., Wu, C.Y., Lin, J.T., O' Morain, C., Megraud, F., Lee, W.C., El-Omar, E.M., Wu, M.S. & Liou, J.M. (2024). Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*, 166(4), 605-619. 10.1053/j.gastro.2023.12.022
- 15) Leja, M., Grinberga-Derica, I., Bilgilier, C., & Steininger, C. (2019). Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 1, e12635. 10.1111/hel.12635
- 16) Bai, X., Zhu, M., He, Y., Wang, T., Tian, D., & Shu, J. (2022). The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Archives of Microbiology*, 204, 692. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03314-w>
- 17) Beznim-Abadi, A.T. (2018). Diagnosis of *Helicobacter pylori* Using Invasive and Noninvasive Approaches. *Journal of Pathogens*, 2018, 9064952. 10.1155/2018/9064952
- 18) Talebi Beznim Abadi, A. (2017). *Helicobacter pylori* treatment: New perspectives using current experience. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 8, 123-130. 10.1016/j.jgar.2016.11.008

- 19) Siddique, O., Ovalle, A., Siddique, A.S., & Moss, S.F. (2018). *Helicobacter pylori* Infection: An Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance. *The American Journal of Medicine*, 131(5), 473-479. 10.1016/j.amjmed.2017.12.024
- 20) Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D.Y., Conti, M., & Tacconelli, E. (2018). Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 155(5), 1372-1382.e17. 10.1053/j.gastro.2018.07.007
- 21) Li, B.Z., Threapleton, D.E., Wang, J.Y., Xu, J.M., Yuan, J.Q., Zhang, C., Li, P., Ye, Q.L., Guo, B., Mao, C., & Ye, D.Q. (2015). Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 351, h4052. 10.1136/bmj.h4052
- 22) Chey, W.D., Leontiadis, G.I., Howden, C.W., & Moss, S.F. (2017). ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(2), 212-239. 10.1038/ajg.2016.563.
- 23) Fallone, C.A., Chiba, N., van Zanten, S.V., Fischbach, L., Gisbert, J.P., Hunt, R.H., Jones, N.L., Render, C., Leontiadis, G.I., Moayyedi, P., & Marshall, J.K. (2016). The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*, 151(1), 51-69.e14. 10.1053/j.gastro.2016.04.006
- 24) Losurdo, G., Cubisino, R., Barone, M., Principi, M., Leandro, G., Ierardi, E., & Di Leo, A. (2018). Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 24(1), 139-149. 10.3748/wjg.v24.i1.139.
- 25) Hu, Y., Zhu, Y., & Lu, N.H. (2017a). Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in China. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(5), 1146-1154. 10.1007/s10620-017-4536-8
- 26) Hu, Y., Zhu, Y., & Lu, N.H. (2017b). Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 168. 10.3389/fcimb.2017.00168
- 27) Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*, 66(5), 365–378.
- 28) Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. London: G.P. Putnam's Sons; 1907.
- 29) Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965;147(3659):747-8.
- 30) FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2002.

- 31) Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
- 32) Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 10(suppl_1), S49–S66.
- 33) Ahire, J. J., Jakkamsetty, C., Kashikar, M. S., Lakshmi, S. G., & Madempudi, R. S. (2021). In Vitro Evaluation of Probiotic Properties of *Lactobacillus plantarum* UBLP40 Isolated from Traditional Indigenous Fermented Food. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 13(5), 1413–1424.
- 34) Petruzzello, C., Saviano, A., & Ojetto, V. (2023). Probiotics, the Immune Response and Acute Appendicitis: A Review. *Vaccines*, 11(7), 1170.
- 35) Srivastav, S., Neupane, S., Bhurtel, S., Katila, N., Maharjan, S., Choi, H., Hong, J. T., & Choi, D. Y. (2019). Probiotics mixture increases butyrate, and subsequently rescues the nigral dopaminergic neurons from MPTP and rotenone-induced neurotoxicity. *The Journal of nutritional biochemistry*, 69, 73–86.
- 36) Goderska, K., Agudo Pena, S., & Alarcon, T. (2018). *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(1), 1-7. 10.1007/s00253-017-8535-7
- 37) Song, H., Zhou, L., Liu, D., Ge, L., & Li, Y. (2019). Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(3), 1551-1562. 10.3892/etm.2019.7742
- 38) Chang, Y.W., Park, Y.M., Oh, C.H., Oh, S.J., Cho, J.-H., Kim, J.-W., & Jang, J.-Y. (2020). Effects of probiotics or broccoli supplementation on *Helicobacter pylori* eradication with standard clarithromycin-based triple therapy. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 35(3), 574–581. 10.3904/kjim.2019.139
- 39) Mukai, R., Handa, O., Suyama, Y., Majima, A., & Naito, Y. (2020). Effectiveness of including probiotics to *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 67(1), 102-104. 10.3164/jcbrn.20-37.
- 40) Lee, C.Y., Shih, H.C., Yu, M.C., Lee, M.Y., Chang, Y.L., Lai, Y.Y., Lee, Y.C., Kuan, Y.H., & Lin, C.C. (2017). Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* and *L. sporogenes* on *Helicobacter pylori*: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 23(3), 176-182. 10.1007/s11655-016-2531-0.
- 41) Yoon, J.Y., Cha, J.M., Hong, S.S., Kim, H.K., Kwak, M.S., Jeon, J.W., & Shin, H.P. (2019). Fermented milk containing *Lactobacillus paracasei* and *Glycyrrhiza glabra* has a beneficial effect in patients with *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-

- blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)*, 98(35), e16601. 10.1097/MD.00000000000016601
- 42) Dore, M.P., Cuccu, M., Pes, G.M., Manca, A., & Graham, D.Y. (2014). *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Internal and Emergency Medicine*, 9(6), 649-654. 10.1007/s11739-013-1013-z
- 43) Muresan, I.A.P., Pop, L.L., & Dumitrascu, D.L. (2019). *Lactobacillus reuteri* versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *Medicine and Pharmacy Reports*, 92(4):352-355. 10.15386/mpr-1375.
- 44) Dore, M.P., Bibbo, S., Pes, G.M., & Graham, D.Y. (2019a). Role of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication: lessons from a Study of *Lactobacillus reuteri* Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus(R)) and a Proton-Pump Inhibitor. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, 3409820. 10.1155/2019/3409820
- 45) Dore, M.P., Bibbo, S., Pes, G.M., & Graham, D.Y. (2019b). Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera(R) or *Lactobacillus reuteri* for treatment naïve or for retreatment of *Helicobacter pylori*. Two randomized pilot studies. *Helicobacter*, 24(6), e12659. 10.1111/hel.12659
- 46) Opekun, A.R., Gonzales, S.A., Al-Saadi, M.A., & Graham, D.Y. (2018). Brief report: *Lactobacillus bulgaricus* GLB44 (Proviotic™) plus esomeprazole for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *Helicobacter*. 23(2), e12476. 10.1111/hel.12476
- 47) Seddik, H., Boutallaka, H., Elkoti, I., Nejjari, F., Berraida, R., Berrag, S., Loubaris, K., Sentissi, S., Benkirane, A. (2019). *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(5), 639-645. 10.1007/s00228-019-02625-0.
- 48) Liu, A., Wang, Y., Song, Y., & Du, Y. (2020). Treatment with compound *Lactobacillus acidophilus* followed by a tetracycline- and furazolidone-containing quadruple regimen as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 26(2), 78-83. 10.4103/sjg.SJG_589_19
- 49) Zhu, X.Y., & Liu, F. (2017). Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of Digestive Diseases*, 18(4), 195-202. 10.1111/1751-2980.12466
- 50) McNicholl, A.G., Molina-Infante, J., Lucendo, A.J., Calleja, J.L., Pérez-Aisa, Á., Modolell, I., Aldegue, X., Calafat, M., Comino, L., Ramas, M., Callejo, Á., Badiola, C., Serra, J., & Gisbert, J.P. (2018). Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 23(5), e12529. 10.1111/hel.12529

- 51) Chang, Y.L., Tung, Y.C., Tu, Y.K., Yeh, H.Z., Yang, J.C., Hsu, P.I., Kim, S.E., Wu, M.F., Liou, W.S., & Shiu, S.I. (2020). Efficacy of second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systemic review and network meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(1), e000472. 10.1136/bmjgast-2020-000472
- 52) Efrati, C., Nicolini, G., Cannaviello C., O' Sed, N.P., & Valabrega, S. (2012). *Helicobacter pylori* eradication: sequential therapy and *Lactobacillus reuteri* supplementation. *World Journal of Gastroenterology*, 18(43), 6250–6254. 10.3748/wjg.v18.i43.6250
- 53) Francavilla, R., Polimeno, L., Demichina, A., Maurogiovanni, G., Principi, B., Scaccianoce, G., Ierardi, E., Russo, F., Riezzo, G., Di Leo, A., Cavallo, L., Francavilla, A., & Versalovic, J. (2014). *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48(5), 407–413. 10.1097/MCG.0000000000000007.
- 54) Grgov, S., Tasić, T., Radovanović-Dinić, B., & Benedeto-Stojanov, D. (2016). Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy? A prospective randomized study. *Vojnosaniteski Pregled*, 73(11), 1044–1049. 10.2298/VSP150415127G
- 55) Chotivitayatarakorn, P., Mahachai, V., & Vilaichone, R.K (2017). Effectiveness of 7-Day and 14-Day Moxifloxacin-Dexlansoprazole Based Triple Therapy and Probiotic Supplement for *Helicobacter Pylori* Eradication in Thai Patients with Non-Ulcer Dyspepsia: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(10), 2839–2843. 10.22034/APJCP.2017.18.10.2839
- 56) Zhang, M.M., Qian, W., Qin, Y.Y., He, J., & Zhou, Y.H. (2015). Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(14), 4345–4357. 10.3748/wjg.v21.i14.4345
- 57) Lü, M., Yu, S., Deng, J., Yan, Q., Yang, C., Xia, G., & Zhou, X. (2016). Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 11(10), e0163743. 10.1371/journal.pone.0163743
- 58) McFarland, L.V., Huang, Y., Wang, L., & Malfertheiner, P. (2016). Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterology Journal*, 4(4), 546–561. 10.1177/2050640615617358
- 59) Shi, X., Zhang, J., Mo, L., Shi, J., Qin, M., (2019). Huang, X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98(15), e15180. 10.1097/MD.00000000000015180

- 60) Asgari, B., Kermanian, F., Derakhshan, N., Asna-Asha, M., Sadat, Z.R.N., & Yaslianifard, S. (2018). Honey-derived lactobacillus rhamnosus alleviates helicobacter pylori-induced gastro-intestinal infection and gastric inflammation in c57bl/6 mice: an immuno-histologic study. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(3), 279–282. 10.1590/S0004-2803.201800000-70
- 61) Asgari, B., Kermanian, F., Hedayat, Y.M. et al (2020) The Anti-Helicobacter pylori Effects of Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, and L. rhamnosus in Stomach Tissue of C57BL/6 Mice *Visceral Medicine*, 36(2), 137–143. 10.1159/000500616
- 62) Yu, M., Zhang, R., Ni, P., Chen, S., & Duan, G. (2019). Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 14(10), e0223309. 10.1371/journal.pone.0223309
- 63) Saracino, I.M., Pavoni, M., Saccomanno, L., Fiorini, G., Pesci, V., Foschi, C., Piccirilli, G., Bernardini, G., Holton, J., Figura, N., Lazzarotto, T., Borghi, C., & Vaira, B. (2020). Antimicrobial Efficacy of Five Probiotic Strains Against Helicobacter pylori. *Antibiotics (Basel)*, 9(5), 244. 10.3390/antibiotics9050244
- 64) Urrutia-Baca, V.H., Escamilla-García, E., de la Garza-Ramos, M.A., Tamez-Guerra, P., Gomez-Flores, R., & Urbina-Ríos, C.S. (2018). In Vitro Antimicrobial Activity and Downregulation of Virulence Gene Expression on Helicobacter pylori by Reuterin. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(2), 168-175. 10.1007/s12602-017-9342-2
- 65) Eslami, M., Yousefi, B., Kokhaei, P., Jazayeri Moghadas, A., Sadighi Moghadam, B., Arabkari, V., Niazi, Z. (2019). Are probiotics useful for therapy of Helicobacter pylori diseases? *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 64, 99-108. 10.1016/j.cimid.2019.02.010
- 66) Qureshi, N., Li, P., & Gu, Q. (2019). Probiotic therapy in Helicobacter pylori infection: a potential strategy against a serious pathogen? *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(4), 1573-1588. 10.1007/s00253-018-09580-3
- 67) Garcia-Castillo, V., Zelaya, H., Ilabaca, A., Espinoza-Monje, M., Komatsu, R., Albarracín, L., Kitazawa, H., Garcia-Cancino, A., & Villena, J. (2018). Lactobacillus fermentum UCO-979C beneficially modulates the innate immune response triggered by Helicobacter pylori infection in vitro. *Beneficial Microbes*, 9(5), 829-841. 10.3920/BM2018.0019
- 68) Yarmohammadi, M., Yadegar, A., Ebrahimi, M.T., & Zali, M.R. (2021). Effects of a Potential Probiotic Strain Lactobacillus gasseri ATCC 33323 on Helicobacter pylori-Induced Inflammatory Response and Gene Expression in Coinfected Gastric Epithelial Cells. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 13(3), 751-764. 10.1007/s12602-020-09721-z

- 69) Lin, C.C., Huang, W.C., Su, C.H., Lin, W.D., Wu, W.T., Yu, B., & Hsu, Y.M. (2020). Effects of Multi-Strain Probiotics on Immune Responses and Metabolic Balance in *Helicobacter pylori*-Infected Mice. *Nutrients*, 12(8), 2476. 10.3390/nu12082476
- 70) Zhou, Q., Xue, B., Gu, R., Li, P., & Gu, Q. (2021). *Lactobacillus plantarum* ZJ316 Attenuates *Helicobacter pylori*-Induced Gastritis in C57BL/6 Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(23), 6510-6523. 10.1021/acs.jafc.1c01070
- 71) Rezaee, P., Kermanshahi, R.K., & Falsafi, T. (2019). Antibacterial activity of lactobacilli probiotics on clinical strains of *Helicobacter pylori*. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(10), 1118-1124. 10.22038/ijbms.2019.33321.7953
- 72) Ji, J. & Yang, H. (2020). Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy. *International journal of molecular sciences*, 8(21), 1136. 10.3390/ijms21031136
- 73) Song, H.Y., Zhou, L., Liu, D.Y., Yao, X.J., (2018). Li, Y. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of *Helicobacter pylori*? Current Knowledge and Ongoing Research. *Gastroenterology Research and Practice*, 9379480. 10.1155/2018/9379480
- 74) Boyanova, L., Gergova, G., Markovska, R., Yordanov, D., & Mitov, I. (2017). Bacteriocin-like inhibitory activities of seven *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains against antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* strains. *Letters in Applied Microbiology*, 65(6), 469-474. 10.1111/lam.12807.
- 75) Dhar, P., & McAuley, J. (2019). The Role of the Cell Surface Mucin MUC1 as a Barrier to Infection and Regulator of Inflammation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 117. 10.3389/fcimb.2019.00117
- 76) Suez, J., Zmora, N., Segal, E., & Elinav, E. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, 25(5), 716-729. 10.1038/s41591-019-0439-x.
- 77) Takeda, S., Igoshi, K., Tsend-Ayush, C., Oyunsuren, T., Sakata, R., Koga, Y., Arima, Y., & Takeshita, M. (2017). *Lactobacillus paracasei* strain 06TCa19 suppresses inflammatory chemokine induced by *Helicobacter pylori* in human gastric epithelial cells. *Human Cell*, 30(4):258-266. 10.1007/s13577-017-0172-z
- 78) Sakarya, S., & Gunay, N. (2014). *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for α 2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. *APMIS*, 122(10), 941-950. 10.1111/apm.12237
- 79) Chen, L., Xu, W., Lee, A., He, J., Huang, B., Zheng, W., Su, T., Lai, S., Long, Y., Chu, H., Chen, Y., Wang, L., Wang, K., Si, J., & Chen, S. (2018). The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine*, 87-96. 10.1016/j.ebiom.2018.08.028.

- 80) Ji, W., Chen, W.Q., & Tian, X. (2018). Efficacy of compound *Lactobacillus acidophilus* tablets combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and its correlation with pH value in the stomach: a study protocol of a randomised, assessor-blinded, single-centre study. *BMJ Open*, 8(10), e023131. 10.1136/bmjopen-2018-023131
- 81) Viazis, N., Argyriou, K., Kotzampassi, K., Christodoulou, D.K., Apostolopoulos, P., Georgopoulos, S.D., Liatsos, C., Giouleme, O., Koustenis, K., Veretanos, C., Stogiannou, D., Moutzoukis, M., Poutakidis, C., Mylonas, I.I., Tseti, I., & Mantzaris, G.J. (2022). A Four-Probiotics Regimen Combined with A Standard *Helicobacter pylori*-Eradication Treatment Reduces Side Effects and Increases Eradication Rates. *Nutrients*, 14(3), 632. 10.3390/nu14030632
- 82) Dore, M.P., Sau, R., Niolu, C., Abbondio, M., Tanca, A., Bibbò, S., Loria, M., Pes, G.M., & Uzzau, S. (2022). Metagenomic Changes of Gut Microbiota following Treatment of *Helicobacter pylori* Infection with a Simplified Low-Dose Quadruple Therapy with Bismuth or *Lactobacillus reuteri*. *Nutrients*, 14(14), 2789. 10.3390/nu14142789
- 83) Qu, P., Liu, X., Xia, X., Xie, X., Luo, J., Cheng, S., Chi, J., Liu, P., Li, H., Zhao, W., Yang, H., & Xu, C. (2022). *Saccharomyces boulardii* Allows Partial Patients to Avoid Reusing Bismuth Quadruple for *Helicobacter pylori* Rescue Therapy: A Single-Center Randomized Controlled Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 903002. 10.3389/fcimb.2022.903002.
- 84) He, C., Kong, F., Chai, X., Zou, C., Zhu, X., & Zhao, D. (2022). Effect of Probiotic-Assisted Eradication of *cagA*+/*vacA* s1m1 *Helicobacter pylori* on Intestinal Flora. *Biomed Research International*, 8607671. 10.1155/2022/8607671
- 85) Penumetcha, S.S., Ahluwalia, S., Irfan, R., Khan, S.A., Rohit Reddy, S., Vasquez Lopez, M.E., Zahid, M., Busmail, A., & Mohammed, L. (2021). The Efficacy of Probiotics in the Management of *Helicobacter Pylori*: A Systematic Review. *Cureus*, 13(12), e20483. 10.7759/cureus.20483
- 86) Guillemard, E., Poirel, M., Schäfer, F., Quinquis, L., Rossoni, C., Keicher, C., Wagner, F., Szajewska, H., Barbut, F., Derrien, M., & Malfertheiner, P. (2021). A Randomised, Controlled Trial: Effect of a Multi-Strain Fermented Milk on the Gut Microbiota Recovery after *Helicobacter pylori* Therapy. *Nutrients*, 13(9), 3171. 10.3390/nu13093171
- 87) Jiang, Y.Z., Ma, K., Cui, C., Li, Z.Y., & Wang, X.Y. (2025). Effect of *Saccharomyces boulardii* supplementation to bismuth quadruple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterology*, 25(1), 273. 10.1186/s12876-025-03879-y.i

- 88) Li, M., & Xie, Y. (2025). Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1441185. 10.3389/fcimb.2025.1441185
- 89) Niu, Y., Li, J., Qian, H., Liang, C., Shi, X., & Bu, S. (2024). Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* LRA05 in the eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Frontiers in Immunology*, 15, 1450414. 10.3389/fimmu.2024.1450414.
- 90) Zhang, Y., Lu, B., Dong, Y., Zhang, Y., Du, Q., Chen, Y., (2024). *Saccharomyces boulardii* combined with triple therapy alter the microbiota in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Science Reports*, 14(1), 13152. 10.1038/s41598-024-63894-z.
- 91) Chen, Y., Teng, T., Su, Y., & Chen, W.Z. (2024). The effect of supplementing with *Saccharomyces boulardii* on bismuth quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 11, 1344702. 10.3389/fmed.2024.1344702
- 92) Nelwan, E.J., Herdman, A., Kalaij, A.G.I., Lauditta, R.K., Yusuf, S.M., & Suarhana, E. (2024). Role of probiotic as adjuvant in treating various infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Disease*, 24(1), 505. 10.1186/s12879-024-09259-3.
- 93) Hong, Q., Wang, J., Zhang, H., Liu, X., & Liu, Z. (2023). Study of the effect of *Lactobacillus crispatus* FSCDJY67L3 on *Helicobacter Pylori* eradication: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Frontiers in Immunology*, 14, 1265995. 10.3389/fimmu.2023.1265995
- 94) Yao, G., Fan, X., & Lu, D. (2023). Efficacy and safety of probiotic-supplemented bismuth quadruple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of International Medical Research*, 51(10), 3000605231203841. 10.1177/03000605231203841
- 95) Wang, Y., Wang, X., Cao, X.Y., Zhu, H.L., & Miao, L. (2023). Comparative effectiveness of different probiotics supplements for triple *helicobacter pylori* eradication: a network meta-analysis. *Frontiers in Cellular and Infectious Microbiology*, 13, 1120789. 10.3389/fcimb.2023.1120789
- 96) He, C., Xie, Y., Zhu, Y., Zhuang, K., Huo, L., Yu, Y., Guo, Q., Shu, X., Xiong, Z., Zhang, Z., Lyu, B., & Lu, N. (2022). Probiotics modulate gastrointestinal microbiota after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Frontiers in Immunology*, 13, 1033063. 10.3389/fimmu.2022.1033063
- 97) FitzGerald, J., Patel, S., Eckenberger, J., Guillemard, E., Veiga, P., Schäfer, F., Walter, J., Claesson, M.J., & Derrien, M. (2022). Improved gut microbiome recovery following

- drug therapy is linked to abundance and replication of probiotic strains. *Gut Microbes*, 14(1), 2094664. 10.1080/19490976.2022.2094664
- 98) Moreno Márquez, C., Fernández Álvarez, P., Valdés Delgado, T., Castro Laria, L., Argüelles Arias, F., Caunedo Álvarez, Á., & Gómez Rodríguez, B.J. (2022). Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic *Lactobacillus reuteri* in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with *Helicobacter pylori*. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 114(2), 89-95. 10.17235/reed.2021.7931/2021
- 99) Hungin, A.P.S., Mitchell, C.R., Whorwell, P., Mulligan, C., Cole, O., Agréus, L., Fracasso, P., Lionis, C., Mendive, J., Philippart de Foy, J.M., Seifert, B., Wensaas, K.A., Winchester, C., de Wit, N., & European Society for Primary Care Gastroenterology (2018). Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms-an updated evidence-based international consensus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(8):1054-1070. 10.1111/apt.14539
- 100) Çekin, A.H., Şahintürk, Y., Akbay Harmandar, F., Uyar, S., Yolcular, B.O., & Çekin, Y. (2017). Use of probiotics as an adjuvant to sequential *H. pylori* eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. *The Turkish journal of Gastroenterology*, 28(1), 3-11.