

Helikobakter pilori'nin klaritromisine karşı kazandığı dirençteki artış stabilitemi kazanmakta?

Increased resistance of *Helicobacter pylori* against clarithromycin - Does it gain stability?

Gülseren SEVEN, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: 2004-2008 yılları arasında *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitörü içeren standart üçlü tedavi rejiminin etkinliğini değerlendirmektedir.

Gereç ve Yöntem: 1999 ile 2009 yılları arasında *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi alan ve kontrol değerlendirmesi yapılan 390 hasta retrospektif olarak incelendi. Klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitörü içeren standart üçlü ile 2004 ve 2008 yılları arasında tedavi edilen 169 hasta analiz edildi. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 45.9 ± 15.0 , 78'i kadın, 91'i erkekti. Eradikasyon oranları 2004 yılından 2008 yılına sırayla %66.2, %75.4, %71.5, %72.0 ve %73.4 bulundu. Yıllara göre eradikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.615$). Cinsiyete göre eradikasyon oranları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.242$). Güncel bulgular, Kliniğimizde 2000 yılından önce standart üçlü tedavi ile yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında, eradikasyon başarısının 2000 yılından sonra belirgin olarak düştüğü ancak 2000 yılından sonraki yıllarda değişmeden devam ettiği görüldü. **Sonuç:** Standart üçlü tedavi rejimi ile eradikasyon oranları 2000'li yıllardan sonra belirgin olarak azalmıştır. Klaritromisin direnci başlıca sorumlu faktör görünmektedir. Klaritromisin içeren rejimlere alternatif yeni tedavi seçenekleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, standart üçlü tedavi, düşük eradikasyon oranı

GİRİŞ

Çeşitli ilaç rejimleri *Helicobacter pylori* (*Hp*) enfeksiyonunu eradike etmekte kullanılmaktadır. Birinci basamak tedavide en yaygın olarak kullanılan rejim 7-14 gün süreyle verilen proton pompa inhibitörü (PPI), klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonunu içeren standart üçlü tedavidir. Penisilin alerjisi olan hastalarda amoksisilin yerine metronidazol önerilmektedir.

Standart üçlü tedavide tavsiye edilen süre A.B.D'nde 10-14 gün iken Avrupa'da 7 gündür (1-2). 21 randomize çalışmayı içeren bir metaanaliz tedavi süresinin 7 günden 10 güne uzatılmasıyla eradikasyon başarısının %4, 7 günden 14 güne çıkartılmasıyla da sadece %5 arttığını ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermiştir (3). Fakat Özden ve ark. yaptığı çalışmada 1 haf-

Background and Aims: We aimed to evaluate the efficiency of the standard triple therapy (clarithromycin, amoxicillin, proton pump inhibitors) in *Helicobacter pylori* eradication over the period 2004 - 2008.

Materials and Methods: 390 patients who were treated for *Helicobacter pylori* between 1999 and 2009 and assessed after treatment were examined retrospectively. 169 patients who were treated with standard triple therapy between 2004 and 2008 were also analyzed.

Results: The mean age was 45.9 ± 15 years, and 46.1% of patients were female. Eradication rates were 66.2%, 75.4%, 71.5%, 72%, and 73.4%, respectively, from 2004 to 2008. Eradication rates were not statistically different over time. The recent data were compared with the clinical studies made with triple therapy in our clinic before 2000, and it was determined that after 2000, eradication rates declined significantly and remained stable thereafter. **Conclusions:** Eradication rates significantly declined with the standard triple therapy after 2000. Clarithromycin resistance appears to be the main factor. Alternative therapy regimens are needed.

Key Words: *Helicobacter pylori*, standard triple therapy, declined eradication rates

talık standart üçlü tedavi ile %72 olguda, 2 haftalık tedavi ile %90 hastada eradikasyon sağlanmıştır (4).

Standart üçlü tedavi başarısının özellikle artan klaritromisin direnci nedeniyle son yıllarda azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle gerek birinci basamak gerekse ikinci basamak tedavide pek çok alternatif tedavi denenmektedir.

Bu retrospektif çalışmada, 2004-2008 yılları arasında, PPI, klaritromisin ve amoksisilin içeren standart üçlü kombinasyonla tedavi edilen 169 naif hastanın demografik özelliklerini ve yıllara göre eradikasyon oranlarını araştırdık. Elde ettiğimiz eradikasyon oranlarını 2000 yılından önce yaptığımız çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırdık.

İletişim: Gülseren SEVEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye • Tel/Faks: + 90 312 595 61 10
E-mail: gulserenseven@yahoo.com

Geliş Tarihi: 24.09.2010 • **Kabul Tarihi:** 15.10.2010

GEREÇ VE YÖNTEM

1999 ve 2009 yılları arasında dispeptik yakınmaları nedeniyle Gastroenteroloji ünitesine başvuran, gastroskopide *Hp* pozitifliği saptanıp eradikasyon tedavisi alan ve tedavi sonrası kontrolü olan 390 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Klaritromisin (500 mg günde iki kez), amoksisilin (1000 mg günde iki kez) ve PPI (günde iki kez) ile 14 gün süreyle tedavi edilen 169 hastanın verileri analiz edildi.

Endoskopik muayene esnasında prepiloric antrumdan ve korpustan ikişer adet biyopsi örneği alındı. İnvaziv testlerden histoloji, hızlı üreaz testi ve kültür testlerinden en az ikisinin pozitif olması durumunda *Hp* pozitif kabul edildi.

Hastalar klaritromisin 500 mg günde iki kez, amoksisilin 1000 mg günde iki kez ve PPI ile 14 gün süreyle tedavi edildi.

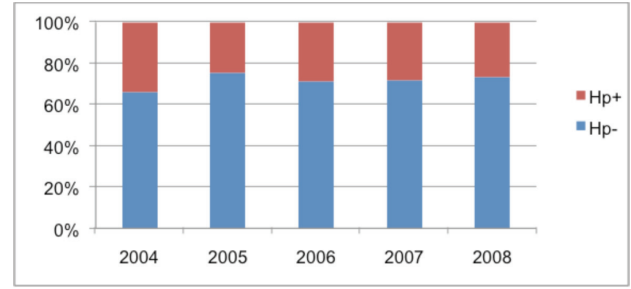
Hp eradikasyonunu değerlendirmek için hastalara tedavi bitiminden en erken 6 hafta sonra kontrol endoskopi yapıldı. Histoloji, hızlı üreaz testi ve kültür sonuçlarının tümünün negatif olduğu hastalarda eradikasyon sağlandığı kabul edildi.

BULGULAR

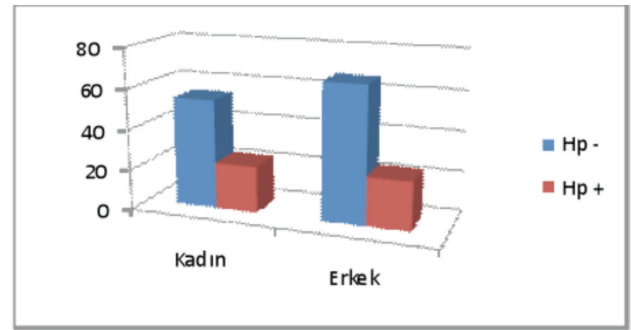
Retrospektif olarak verilerini incelediğimiz 390 hastanın 169'u standart üçlü kombinasyonu ile tedavi edilmişti. Bu hastaların 78'i kadın ve 91'i erkekti. Yaş ortalamaları 45.9 ± 15.0 idi. Tedavi edilen hastaların 40'ı 2004 yılında, 39'u 2005 yılında, 33'ü 2006 yılında, 29'u 2007 yılında ve 28'i 2008 yılında tedavi edilmişti. Hastaların tümü dikkate alındığında eradikasyon %71.5'inde sağlanmıştı. Yıllara göre eradikasyon oranlarına bakıldığında, 2004 yılında %66.2, 2005 yılında %75.4, 2006 yılında %71.5, 2007 yılında %72, 2008 yılında %73.4 idi. Yıllara göre eradikasyon oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.615$) (Şekil 1). Ayrıca cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, eradikasyon başarısı kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.242$) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Hp enfeksiyonunun antibiyotik tedavisi kompleksdir ve yüksek kür oranlarını elde etmek için asit suprese edici ajanlarla birlikte multipl antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Tedavi yetersizliğine katkıda bulunan en önemli faktörler tedavi rejimlerine uyum yetersizliği ve organizmaya karşı gelişen antibiyotik direncidir (5-6). *Hp* antibiyotik direncinde demografik özellikler ve coğrafi faktörler major rol oynamaktadır. Pek çok ülkede *Hp* için antimikrobiyal testler yaygın olarak bulunmadığından, ampirik tedavi kuraldır.



Şekil 1. Standart üçlü tedavi rejiminde yıllara göre *Helikobakter pilori* eradikasyon oranları



Şekil 2. Standart üçlü tedavi rejiminde cinsiyete göre *Helikobakter pilori* eradikasyon oranları

Ülkemiz *Hp* enfeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu bir ülkedir. Bu oranın gastrointestinal yakınması olan hastalarda %68'lerde olduğu bilinmektedir (7).

Klaritromisin, amoksisilin ve PPI içeren standart üçlü tedavi kombinasyonu klinik pratikte en yaygın olarak kullanılan tedavidir. Klaritromisin direnci, bu rejimlerle yetersiz yanıtta en önemli faktördür. Önder ve ark. yaptığı çalışmada ülkemizde klaritromisin direnci %48.2 (8), Tüzün ve ark. yaptığı çalışmada primer klaritromisin direnci %16.4, sekonder klaritromisin direnci ise %27.2 bulunmuştur (9).

Kadayıfçı ve ark.'nın 1996 ile 2005 yılları arasında standart üçlü tedavi ile yapılmış 94 çalışmayı içeren bir meta-analizinde (10), 1996 yılından 2005 yılına kadar eradikasyon oranları sırayla %79.4, %83.7, %81.8, %81.8, %75.1, %61.3, %65.6, %65.1, %55.3 ve %61.1 bulunmuş ve 2000'den sonra eradikasyon oranlarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eradikasyon oranlarında tedavi süresi, PPI tipi ve tedavi endikasyonları arasında fark olmadığı öne sürülmüştür.

Biz çalışmamızda 2004 ve 2008 yılları arasında standart üçlü kombinasyon tedavisi ile eradikasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Eradikasyon oranlarını sırayla %66.2, %75.4, %71.5, %72 ve

%73.4 bulduk. Ancak kliniğimizde 2000 yılından önce standart üçlü kombinasyon ile yapılmış iki çalışma ile karşılaştırıldığında, eradikasyon oranının 2000 yılından sonra anlamlı derecede azaldığını gördük. Bu çalışmalardan biri Özden ve ark.nın 1995-1997 yılları arasında yaptığı, 1 hafta ve 2 hafta süreli standart üçlü tedavinin (klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1000 mg ve lansoprazol 2x30 mg) ranitidine bizmut subsitrat, klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonu (2 hafta) ile karşılaştırıldığı çalışmaydı (4). Bu çalışmada eradikasyon oranları sırayla %72, %90 ve %91 bulundu. 2 hafta süreyle verilen standart üçlü tedavi ile bizmut içeren üçlü kombinasyon arasında fark bulunmazken her iki tedavi rejimi 1 haftalık standart üçlü kombinasyon tedavisine üstün bulundu.

Diğer çalışma ise Soykan ve ark.nın yaptığı, uzun ve kısa süreli lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin kombinasyonunun ve klaritromisinin 750 mg ve 1000 mg dozunun karşılaştırıldığı çalışmaydı (11). Lansoprazol (30 mg/gün 4 hafta), klaritromisin (750 mg/gün 2 hafta) ve amoksisilin (2 gr/gün 2 hafta) kombinasyonunu alan grupta eradikasyon oranı %100, lansoprazol (30 mg/gün 2 hafta), klaritromisin (1000 mg/gün 2 hafta) ve amoksisilin (2 gr/gün 2 haf-

ta) ile tedavi edilen grupta %95 oranında eradikasyon sağlandı ancak gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı.

Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, güncel çalışma eradikasyon oranlarının 2000 yılından önceki %95'li oranlardan, 2000 yılından sonra %80'lerin altına düştüğünü ancak bu azalmanın 2000 yılından sonra değişmeden kaldığını göstermiştir ki bulgular Kadayıfçı ve ark. nın çalışmasından çıkan sonuçları destekler niteliktedir.

Ayrıca eradikasyon oranlarını cinsiyete göre değerlendirdiğimizde kadın ve erkek cinsiyet bakımından eradikasyon başarısı arasında farklılık bulamadık.

Sonuç olarak klaritromisin içeren üçlü tedavi seçenekleri ile eradikasyon başarısı son yılda başlıca artan antibiyotik direnci nedeniyle önemli oranda azalmıştır. Ancak bu azalma 2000'li yıllardan sonra değişmeden kalmıştır. *Hp* prevalansının yaygın olduğu ve klaritromisin direncinin yüksek olduğu ülkemizde klaritromisin içeren tedavi seçenekleri uygun görünmemektedir. *Hp*'nin direnç kazanmasında ve son yıllarda sabit bir seyir göstermesinde miks enfeksiyonun yani farklı suşlarda enfekte olmanın da rolü olasılık dahilindedir.

KAYNAKLAR

1. Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1808-25.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772-81.
3. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. Ann Intern Med 2007; 147: 553-62.
4. Özden A, Soykan I, Çetinkaya H, et al. Kısa süreli üçlü tedavi kombinasyonlarının Helicobacter pylori eradikasyonundaki etkisi (Abstract). Turk J Gastroenterol 1998; 9 (Supp.1):A161.
5. Megraud F. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori infection. Br Med Bull 1998; 54: 207-16.
6. Graham DY. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori; implications for therapy. Gastroenterology 1998; 115: 1272-7.
7. Seyda T, Derya C, Füsün A, Meliha K. The relationship of Helicobacter pylori positivity with age, sex, and ABO/Rhesus blood groups in patients with gastrointestinal complaints in Turkey. Helicobacter 2007; 12: 244-50.
8. Onder G, Aydın A, Akarca U, et al. High Helicobacter pylori resistance rate to clarithromycin in Turkey. J Clin Gastroenterol 2007; 41: 747-50.
9. Tüzün Y, Bayan K, Yılmaz S, et al. The prevalence of primary and secondary Helicobacter pylori resistance to clarithromycin and probable contributing cofactors: data from southeastern Anatolia. Hepatogastroenterology 2008; 55: 289-93.
10. Kadayıfçı A, Buyukhatipoglu H, Savaş MC, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. Clin Ther 2006; 28:1960-6.
11. Soykan I, Çetinkaya H, Özden A. Uzun ve kısa süreli lansoprazol-klaritromisin-amoksisilin kombinasyonunun Helicobacter pylori eradikasyonuna etkisi (Abstract). Turk J Gastroenterol 1997; 8 (Supp. 1):A208.