

## ***Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde 7 ve 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin protokolünün karşılaştırılması**

Comparison of the 7 and 14 days lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin protocol in the eradication of *Helicobacter pylori*

Ahmet UYGUN<sup>1</sup>, Ahmet TÜZÜN<sup>1</sup>, Zeki YEŞİLOVA<sup>1</sup>, Murat ASLAN<sup>1</sup>, Yüksel ATEŞ<sup>1</sup>, Zülfikar POLAT<sup>1</sup>, Ahmet ERDİL<sup>1</sup>, Sait BAĞCI<sup>1</sup>, Ömer GÜNHAN<sup>2</sup>, Mustafa GÜLŞEN<sup>1</sup>, Kemal DAĞALP<sup>1</sup>

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Patoloji Ana Bilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

**Giriş ve amaç:** Günümüzde birinci basamak *Helicobacter pylori* (*Hp*) eradikasyon tedavisinde protokollerin süresi ve eradikasyon oranları konusunda tartışmalar sürmektedir. Bu çalışmadaki amacımız; nonülser dispepsili *Hp* pozitif hastalarda lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin'den oluşan 7 ve 14 günlük tedavi protokollerinin eradikasyon oranlarını karşılaştırmaktır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya *Hp* pozitif nonülser dispepsili 188 hasta (92 kadın, 96 erkek, ortalama yaş 44.8 yıl) alındı. *Hp* mevcudiyeti histopatolojik inceleme ve üre nefes testi ile tespit edildi. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 96 hastaya lansoprazol 30 mg 2x1, klaritromisin 500 mg 2x1 ve amoksisilin 1 gr 2x1 protokolü 14 gün süre ile ikinci gruptaki 92 hastaya aynı protokol 7 gün süreyle uygulandı. **Bulgular:** Tedavi bitiminden altı hafta sonra tüm hastalar *Hp* eradikasyonu açısından histopatolojik inceleme ve üre nefes testi ile tekrar değerlendirildi. Her iki testinde negatif bulunması, eradikasyon olarak değerlendirildi. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşları ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Birinci grupta 52 hastada (% 54.2), ikinci grupta 37 hastada (% 40.2) *H. pylori* eradikasyonu sağlandı. *Hp* eradikasyon oranı 14 gün tedavi uygulanan grupta daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.059$ ). **Sonuç:** Çalışmamızda *Hp* eradikasyonunda 7 ve 14 günlük lansoprazol, klaritromisin, ve amoksisilin protokollerinin birbirlerine üstünlüğü tespit edilmemiştir. Ayrıca her iki tedavi protokolündeki eradikasyon oranları daha önceki çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç başta antibiyotik direnci olmak üzere tedavinin başarısını azaltabilecek nedenlerin ortaya konması gerektiğini ve *Hp* eradikasyonunda birinci basamakta alternatif tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Dispepsi, *Helicobacter pylori*, eradikasyon

**Background/aim:** There is currently a debate on the duration of treatment protocols for the first-line eradication treatment of *Helicobacter pylori* (*Hp*). The aim of this study was to compare the eradication rates of 7- and 14-day treatment protocols including lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin in patients with nonulcer dyspepsia. **Materials and methods:** 188 patients (92 female, 96 male, mean age 44.8 years) with *Hp*-positive nonulcer dyspepsia were enrolled in the study. The presence of *Hp* was assessed by histological examination and urea breath test (UBT). Patients were divided into two groups randomly. The first group consisted of 96 patients given lansoprazole 30 mg bid, clarithromycin 500 mg bid, and amoxicillin 1 g bid for 14 days. The second group consisted of 92 patients given the same protocol for 7 days. **Results:** Six weeks after the therapy, both histological examination and UBT were repeated. If both tests were negative, it was accepted as eradication success. There were no significant differences between median ages and sex distribution of the groups ( $p>0.05$ ). Eradication was achieved in 52 patients (54.2%) of the first group and in 37 patients (40.2%) of the second group. Although eradication rate was higher in the group treated for 14 days, the difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.059$ ). **Conclusion:** Our study shows that neither 7- nor 14-day lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin protocol is significantly better in the eradication of *H. pylori*. In addition, since the eradication rates in both treatment protocols were lower than in previous studies, new studies are necessary to demonstrate the factors that may cause this low success rate (including antibiotic resistance); alternative therapy options are needed for *H. pylori* eradication.

**Key words:** Dyspepsia, *Helicobacter pylori*, eradication

### **GİRİŞ VE AMAÇ**

*Helicobacter pylori* (*Hp*) kronik gastritte ve mide-duodenum ülserlerinde başlıca etyolojik faktördür. Ayrıca *Hp*'nin varlığı mide adenokarsinoması ve lenfoması ile yakından ilişkilidir. Peptik ülser hastalarında *Hp* eradikasyonu, ülser yinelemesinde çarpıcı bir azalma, ülser iyileşmesinde hızlan-

ma ve ülserin yeniden kanaması açısından koruyucu bir etki gibi önemli yararları vardır (1). Aynı şekilde, düşük dereceli mide lenfoması olan hastalarda infeksiyonun eradikasyonunu çoğu vaka da tümörün gerilemesi izler (2). Bu yüzden, uygun eradikasyon tedavisinin seçilmesi en önemli

hedeflerden biridir. Hp'ye karşı tedaviler büyük bir hızla gelişme gösterdiğinden ve gelişmeye devam ettiğinden bu seçimi yapmak güçtür. Hp tedavisinde pek çok tedavi rejimi önerilmekle birlikte, halen optimal tedavi rejimi tanımlanmamıştır.

Günümüzde proton pompa inhibitörü ile birlikte iki antibiyotik ile üçlü tedavi uygulamaları Hp infeksiyonu için en yaygın olarak kabul gören tedavidir (3). Bu tedavi rejiminin etkinliği çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen, başarı oranı %70-95 gibi geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır (3-6). Ancak birinci basamak Hp eradikasyon tedavisinde protokollerin süresi konusunda tartışmalar sürmektedir.

Biz bu çalışmada lansoprazol+ klaritromisin+ amoksisilin protokolü uyguladığımız nonülser dispepsili hastalarda 7 ve 14 günlük tedavilerin eradikasyon oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; 18 yaşını geçmiş, üst karın bölgesinde şişkinlik, ağrı, rahatsızlık vb. gibi dispeptik şikayetleri olup, üst batin USG'si, rutin biyokimya tetkikleri normal olan ve üst GİS endoskopisinde fonksiyonel dispepsi düşünülen hastalar kabul edildi.

Son 1 ay içinde antisekretuar tedavi, NSAİİ, 3 ay içerisinde Hp eradikasyon tedavisi ve çeşitli nedenlerle antibiyotik tedavisi alan, reflü özofajiti, gastrik cerrahi geçirenler, hamile olanlar, kronik karaciğer hastalığı ve renal yetmezliği olanlar kabul edilmedi.

Hp tespiti için, hastalarda fundus, korpus ve antrumdan 2'şer adet biyopsi alındı. Biyopsi ve üre nefes testinin her ikisinin pozitif olması durumunda Hp pozitif olarak kabul edildi.

Histopatolojik incelemede ve üre nefes testin (ÜNT)'de Hp pozitif olan 240 hasta çalışmaya kaydedildi. 2 hasta ağızda aşırı tat bozukluğu, 2 hastada vajinal kaşıntı nedeniyle tedaviyi bıraktı. 9 hastada tedaviyi bırakmayacak ölçüde ağızda tat bozukluğu oldu. 48 hasta tedavi sonunda gelmedi. Toplam 52 hasta tedaviden çıkarıldı.

Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı.

Bu hastalardan; 96'sı birinci gruba, 92'si ikinci gruba dahil edildi. Birinci gruptaki hastalara lansoprazol 30 mg 2x1+ klaritromisin 500 mg 2x1+ amoksisilin 1 gr 2x1 protokolü 14 gün süre ile, ikinci gruptaki hastalara ise aynı tedavi protoko-

lü 7 gün süreyle uygulandı. Tedaviyi tamamlayan 188 hastanın (92 kadın, 96 erkek) ortalama yaş 44.8 yıl idi. Tedavi bitiminden altı hafta sonra tüm hastalara Hp eradikasyonu, histolojik inceleme ve ÜNT ile değerlendirildi. Her iki testin de negatif olması durumunda, Hp'nin eradike olduğu kabul edildi. Hastaların demografik bilgileri ve eradikasyonları Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve eradikasyon oranları

Özellik	I. Grup	II. Grup
Hasta Sayısı	96	92
Yaş (ortalama)	44.8	-----
Cins (K/E)	40/56	48/44
Eradikasyon Oranı	52 (%54.2)	37 (%40.2)
Yan Etki:		
Vajinal Kaşıntı	2	
Ağızda tat bozukluğu	1	1

Tüm hesaplamalarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 11.0 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Student t testi kullanıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Birinci ve ikinci grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Lansoprazol 30 mg 2x1+ klaritromisin 500 mg 2x1+ amoksisilin 1 gr 2x1 protokolünü 14 gün süre kullanan birinci grupta 96 hastanın 52'sinde (%54.2) Hp eradikasyonu sağlanırken, aynı şemayı 7 gün süre ile kullanan ikinci grupta 92 hastanın 37'sinde (%40.2) eradikasyon sağlandı. Hp eradikasyon oranı, 14 gün tedavi uygulanan grupta, 7 gün tedavi uygulanan gruba göre daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.059).

## TARTIŞMA

Hp infeksiyonunun kronik aktif gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser gibi gastroduodenal hastalıklarla ilişkisi iyi bilindiğinden dolayı, 1994'de *Helicobacter pylori* World Health Organisation tarafından 1. sınıf karsinojen olarak tanımlanmıştır (7).

Dünya nüfusunun yarısından fazlasının, ülkemizin de %85-90'ının infekte olduğu, Hp'nin eradikasyonu bu nedenle önem taşır. Proton pompa inhibitörü ile birlikte iki antibiyotik ile üçlü tedavi uygulamaları birinci basamak Hp infeksiyonu için en yaygın olarak kabul gören tedavidir.

Ancak *Hp* eradikasyonunda üçlü tedavinin süresi ve eradikasyon oranı konusunda tartışmalar sürmektedir. Sürenin 7 veya 10 gün ya da 14 gün olması gerektiğini ileri süren otörler vardır. Avrupa'da *Hp* infeksiyonunda tedavi süresi 7 gün olup, eradikasyon oranlarının %85'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ancak ABD'de yapılan çalışmalar bu sonuçları desteklememiştir. Bu nedenle ABD'de 10-14 günlük tedaviler önerilmektedir (8). Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin'den oluşan tedavi protokolü ABD'de FDA tarafından da onaylanan tedaviler arasında yer almakta olup, 10 günlük tedavide %81-84, 14 günlük tedavide ise %83-92 gibi eradikasyon oranları verilmiştir (8). Aynı şema açısından ülkemizde de 2 haftalık tedavide %80-92 gibi benzer eradikasyon oranları bildirilmiştir (9). Proton pompa inhibitörü+ klaritromisin+ amoksisilin'den oluşan 1 haftalık tedavide eradikasyon oranı %72, omeprazol+ klaritromisin+ amoksisilin'den oluşan 1 haftalık tedavide ise %62.3 olarak bildirilmiştir (9, 10).

Son dönemlerde ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *Hp* tedavi başarısı oldukça düşük oranlarda bulunmuştur. Bir haftalık tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranı bir çalışmada %46, diğer bir çalışmada ise iki hafta uygulanan üçlü tedavi ile %56 bulunmuştur (11, 12).

Bizim çalışmamızda elde edilen düşük eradikasyon oranları da bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda 14 günlük tedavi ile elde edilen %54.2'lik eradikasyon oranı, 7 günlük tedavide elde edilen %40.2'lik eradikasyon oranına göre yüksek ise de, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *Hp* infeksiyonu tedavisindeki başarısızlıkta pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunların nedenleri arasında; bakteriyel defans mekanizmaları, antibiyotik direnci, hasta uyumu, tedavi süresi ve ilaç formülasyonları arasındaki farklılıklar sayılabilir (13-15).

İlaç direnci açısından bakıldığında; Avrupa ve Amerika'da direnç oranları metronidazol, klaritromisin ve tetrasiklinde sırasıyla %30-40, %2-10 ve <%1'dir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda

geçtiğimiz yıllarda direnç oranları metronidazol için %37.9, klaritromisin için %9.5 ve amoksisilin için %0.9 iken, son yıllarda klaritromisin direnci %55-76.2'ye kadar yükselmiştir (16-18).

Görüldüğü gibi *Hp* tedavisinde antibiyotiklere rezistans giderek artan bir problemdir ve toplumda antibiyotik kullanım sıklığı ile yakından ilişkilidir. Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı gibi amoksisilin rezistansı çok düşük veya yoktur. Bu yüzden proton pompa inhibitörü, amoksisilin ve klaritromisin'den oluşan üçlü tedavide, düşük eradikasyon oranlarının ana sebebi klaritromisin gibi görünmektedir.

Son 10 yılda klaritromisin gerek *Hp* eradikasyonu amacıyla, gerekse solunum sistemi infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın bir zamanda direnç oranlarının daha da çok artması ile tedaviden önce direnç testlerinin yapılmasını gerektirebilir. Böylece ilacın yan etkileri gibi olumsuz etkilerden hasta korunmuş olacak, dirençli suş artışı azalacaktır.

Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde metronidazol ve klaritromisin başta olmak üzere antibiyotiklere karşı artan bir rezistans söz konusu olması nedeniyle, bu ilaçları içeren tedavi protokollerinin kullanılması uygun değildir. *H. pylori*'nin direnç kazanmasını önlediği bilinen Bizmut tuzlarının da içinde bulunduğu yeni tedavi seçeneklerinin kullanılması faydalı olacaktır.

Sonuç olarak; çalışmamızda *Hp* pozitif dispeptik hastalarda birinci basamakta yaygın olarak kullanılan lansoprazol+ klaritromisin+ amoksisilin protokolünün 7 gün ve 14 gün kullanılmasının *Hp* eradikasyonu açısından birbirlerine üstünlüğü tespit edilmemiştir.

Aynı şekilde her iki tedavi süresinde elde edilen eradikasyon oranları genel literatüre göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç başta antibiyotik direnci olmak üzere tedavinin başarısını azaltabilecek nedenlerin ortaya konması gerektiğini ve *Hp* birinci basamak eradikasyonunda alternatif tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gisbert JP, Boixeda D, Martin de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer: a causal relation or mere association? *Rev Clin Esp* 1997; 197: 693-702.
2. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *MALT lymphoma Study Group. Lancet* 1995; 345: 1591-4.
3. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
4. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-44.

## Hp tedavisi

5. Zanten SJ, Bradette M, Farley A, et al. The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 289-95.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
7. Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 19-26.
8. Chey WD, Scheiman JM. Peptic ulcer disease. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds): *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, 2<sup>nd</sup> Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2003.
9. Özden A. Mide ve Mide Hastalıkları. *Türk Gastroenteroloji Vakfı, 1. basım, Fersa Matbaacılık, Ankara, Mayıs 2004.*
10. Çolakoğlu S, Özdemir F, Işıksal F, ve ark. Tetracycline, Amoxicillin ve Omeprazole içeren üçlü kombinasyonun *Helicobacter Pylori* tedavisindeki etkisi. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (suppl 1): 150.
11. Önder GF, Aydın A, Doğanavşargil B, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda pantoprazol, amoksisilin, klaritromisin (PAK) kombinasyonu ile 1 ve 2 haftalık tedavilerin etkinliği. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (suppl 1): 157.
12. Güliter S, Keleş H, Koluksa E, ve ark. Lansoprazol+ klaritromisin+ amoksisilin tedavi rejiminin ilk basamak *Helicobacter pylori* eradikasyonundaki yeri. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (suppl 1): 149.
13. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standart triple therapy. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 711-5.
14. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factor influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-6.
15. Labenz J, Leverkus F, Borsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factor influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1070-5.
16. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 388-96.
17. Özden A, Bozdayı G, Bağlan P, ve ark. *Helicobacter pylori*'nin klaritromisine karşı direncinin sıklığı. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (suppl 1): 40.
18. Aydın A, Önder GF, Çolak Y, ve ark. Proton pompa inhibitörlü üçlü tedavinin başarısız olduğu olgularda ranitidin bizmut sitrat klaritromisin-metronidazol kombinasyonunun *Helicobacter pylori* eradikasyonundaki etkinliği. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (suppl 1): 57.