

Peptik ülserli hastalarda ikinci basamak *Helicobacter pylori* eradikasyonunda bizmut bazlı 4'lü ve levofloksasin bazlı 3'lü tedavilerin karşılaştırılması: Tek merkezli pilot çalışma

Comparison of levofloxacin-based triple therapy with bismuth-based quadruple therapy for the second-line eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease: A single-center pilot study

Ahmet UYANIKOĞLU¹, Umut SERT², Çiğdem CINDOĞLU²

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Giriş ve Amaç: Bu randomize, prospektif çalışmada peptik ülserli *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda, 2. basamak tedavide bizmut bazlı 4'lü tedavi ile levofloksasin bazlı 3'lü tedavilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Mart 2014-Agustos 2015 tarihleri arasında peptik ülserli, 14 günlük klaritromisin bazlı klasik 3'lü eradikasyon sonrası *Helicobacter pylori* pozitif 18 hasta ardışık olarak 2 gruba randomize edilerek çalışmaya alındı. Grup 1'e (n:10) bizmut bazlı 4'lü, grup 2'ye (n:8) levofloksasin bazlı 3'lü tedavi verildi. Her iki grupta lansoprazol (1x1) 12 haftaya tamamlandı. 15 gün ilaçsız dönem sonrası üre- nefes testi ve gaitada *Helicobacter pylori* antijen testi ile eradikasyon kontrolü yapıldı. **Bulgular:** Grup 1, %60 kadın, yaş ortalaması 45.7±8.8 (dağılım 36-66) yaş iken, grup 2, %25 kadın, yaş ortalaması 45.1±7.9 (dağılım 29-54) yaş idi. Tedavi sonrası grup 1'de üre- nefes testi ve gaitada *Helicobacter pylori* antijen testi 9 hastada negatif (eradikasyon oranı %90), grup 2'de 8 hastadan 3'ünde negatif (eradikasyon oranı %38) idi. İki grup arasında eradikasyon oranları açısından bizmut bazlı 4'lü tedavi lehine anlamlı farklılık saptandı (p<0.005). **Sonuç:** Hasta sayıları az olmakla beraber, *Helicobacter pylori* pozitif ülserli hastaların ikinci basamak tedavisinde, yöremizde bizmut bazlı 4'lü tedavinin levofloksasin bazlı 3'lü tedaviye üstün olduğunu, bunun da muhtemelen levofloksasin direnci ile ilişkili olabileceğini saptadık. İkinci basamak tedavi için yöresel farklılıklar olabileceğini ve daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, ikinci basamak eradikasyon

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) enfeksiyonu, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm dünya nüfusunun tahminen %50'den fazlası *H. pylori* ile enfektedir. Ülkeler arasında değişik prevalanslar bildirilmekle birlikte düşük sosyo-ekonomik statüdeki insanlarda ve gelişmekte olan ülkelerde prevalans yüksektir. *H. pylori* peptik ülser hastalığına, gastrik kansere, *gastric mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) lenfomaya ve fonksiyonel dispepsiye neden olur. Tanı klinik bulgulara göre üre nefes testi ve endoskopik biyopsi ile konulur. *H. pylori* eradikasyon endikasyonları kanıta dayalı çalışmalarla net olarak ortaya konulmuştur. Birinci basamakta en sık kullanılan tedavi proton pompa inhibitörü, amoksisilin ve klaritromisinden oluşan 1 haftalık klasik 3'lü tedavidir. Birinci basamak tedavi başarısız olduğunda ikinci basamak tedavi önerilmektedir. Birçok ikinci basamak tedavi

Background and Aims: The aim of this prospective, randomized trial was to compare bismuth-based quadruple therapy with levofloxacin-based triple therapy for the second-line eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. **Materials and Methods:** From March 2014 to August 2015, 18 *Helicobacter pylori*-positive patients with peptic ulcer disease were consecutively randomized into two groups after 14 days of clarithromycin-based classic triple eradication. Group 1 (n=10) was given bismuth-based quadruple therapy and group 2 (n=8) was given levofloxacin-based triple therapy. In both groups, lansoprazole (1x1) was completed in 12 weeks. After a 15-day washout period, a urea breath test and *Helicobacter pylori* stool antigen test were performed to monitor eradication. **Results:** Sixty percent of the patients in group 1 were female, mean age was 45.7±8.8 (range: 36-66) years, and in group 2, the mean age was 45.1±7.9 years (range: 29-54). The urea breath test and *Helicobacter pylori* stool antigen test were negative in 9 patients in group 1 (eradication rate: 90%) and 3 patients in group 2 (eradication rate: 38%). There was a significant difference in the eradication rate between the two groups in favor of bismuth-based quadruple therapy (p < 0.005). **Conclusion:** We conclude that bismuth-based quadruple therapy is superior to levofloxacin-based triple therapy for the second-line eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Although the number of patients was low in our study, this result might have been due to levofloxacin resistance. We propose that regional differences may have a role in second-line therapy, and more comprehensive studies including more patients are needed to address this issue.

Key words: *Helicobacter pylori*, second-line eradication

önerilmekte, ancak birinci basamak tedavisinin tekrarı ve geçici tedaviler önerilmemektedir (1-3).

H. pylori prevalansı yaş, sosyo-ekonomik durum ve ülkelere göre değişmekte olup, prevalansın düşme trendinde olduğu bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere daha yüksek prevalans bildirilmiştir (4). Türkiyede *H. pylori* sıklığı %80 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (5). İstanbul'dan yapılan bir çalışmada obez popülasyonda *H. pylori* sıklığı %50 civarında bulunmuştur (6). Bölgemizde yapılan bir çalışmada, gastrointestinal şikayeti olan hastalarda *H. pylori* sıklığı %65 olarak bildirilmiştir (7). Bizim yaptığımız çalışmada gastroskopi yapılan toplam 5.285 hasta retrospektif olarak taranmış, bu hastalardan antrum biyopsisi alınan ve *H. pylori* araştırılan 2.414 hastada Şanlıurfa yöresinde son beş yılın ortalama *H. pylori* sıklığı %60 saptanmıştır (8).

Peptik ülserde en önemli etiyolojik neden *H. pylori*'dir (9). *H. pylori*'ye bağlı gastrik ve duodenal ülserli hastalarda enfeksiyonun tedavisi iyileşmeyi, komplikasyonların önlenmesini sağlar ve rekürrensi önlemektedir. Bir metaanalizde Fransada 2015 yılında klaritromisin direncinde artış saptanmış, 7 günlük klasik 3'lü tedavi ile %70 eradikasyon oranı bildirilmiş, tedavi süresinin 10 veya 14 güne uzatılması yaklaşık %5-10 ek eradikasyon oranı sağlamıştır (10). Bizim yaptığımız bir çalışmada klaritromisin bazlı klasik 3'lü tedavi ile ancak %50 civarında eradikasyon sağlanabilmiştir (11).

Klaritromisin içeren rejimlerin ikinci basamak tedavilerde kullanılmaması gerekir. Rifabutın ve furazolidon tabanlı rejimlerin daha ileri tedaviler için saklanması gerekir. İkinci basamak için önerilen tedaviler bizmut tabanlı 4'lü rejimler ve levofloksasin bazlı 3'lü tedavilerdir (12).

H. pylori prevalansı genel olarak düşmesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde halen yüksek oranlardadır. Klaritromisin, metronidazol ve kinolon direnç prevalansı birçok ülkede yüksektir ve yükselmeye devam etmektedir. Peptik ülserli hastalarda *H. pylori* yönetimi halen zordur (13).

Bu çalışmada peptik ülser saptanan, 14 günlük klasik 3'lü eradikasyon sonrası *H. pylori* pozitif hastalarda 2. basamak tedavide bizmut bazlı 4'lü tedavi ile levofloksasin bazlı 3'lü tedavilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu randomize, prospektif çalışmada Mart 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında peptik ülserli, histopatoloji, üre- nefes testi veya gaitada *H. pylori* antijeni sonuçlarından en az ikisinde pozitiflik saptanan ve daha önce 14 günlük klasik 3'lü eradikasyon (klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1 g 2x1, lansoprazol 30 mg 2x1 hazır tedavi paketi) devamında 2 ay proton pompa inhibitörü kullanan ve ilaçların tamamı kesildikten en az 15 gün sonra üre nefes testi ile kontrolünde *H. pylori* pozitif saptanan 18 peptik ülserli hasta, ardışık olarak 2 gruba randomize edilerek çalışmaya alındı. Tedavinin %80'inden fazlasını tamamlayan hastalar değerlendirmeye alındı.

Grup 1'e (n:10) klasik 4'lü tedavi (tetrasiklin 300 mg 4x1, metronidazol 500 mg 3x1, koloidal bizmut subsitrat 500 mg 4x1, lansoprazol 30 mg 2x1) 14 gün verildi. Grup 2'ye (n:8) levofloksasin 500 mg 2x1, amoksisilin 1 g 2x1, lansoprazol

30 mg 2x1 14 gün verildi. Her iki grupta lansoprazol (1x1) 12 haftaya tamamlandı. 15 gün ilaçsız dönem sonrası üre- nefes testi ve gaitada *H. pylori* antijen testi ile eradikasyon kontrolü yapıldı. Her iki testi negatif saptanan hastalarda eradikasyon başarılı kabul edildi.

BULGULAR

Grup 1, 10 hastanın %60'ı kadın, yaş ortalaması 45.7±8.8 (dağılım 36-66) yaş iken, grup 2, 8 hastanın %25'i kadın, yaş ortalaması 45.1±7.9 (dağılım 29-54) yaş idi. Gruplar arasında yaş dağılımı benzer iken 1. grupta kadın sayısı daha fazla idi (p<0.05) (Tablo 1).

Tedavi sonrası Grup 1'de üre- nefes testi ve gaitada *H. pylori* antijen testi 9 hastada negatif (eradikasyon oranı %90), grup 2'de 8 hastadan 3'ünde negatif (eradikasyon oranı %38) idi. İki grup arasında eradikasyon oranları açısından klasik 4'lü tedavi lehine anlamlı farklılık saptandı (p<0.005) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Peptik ülser ve *H. pylori* arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (8, 10). Çalışmaya aldığımız hastaların tamamı duodenal ve/veya gastrik ülser hastası olup, mutlak eradikasyon endikasyonu olan hastalardı. Daha önce yaptığımız çalışmada birinci basamakta klaritromisin bazlı klasik 3'lü tedavi ile ve bizmut eklediğimizde dahi ancak %50-55 oranında eradikasyon saptamıştık (14). 10 günlük ve 14 günlük ardışık tedavileri karşılaştırdığımız başka bir çalışmada ise ancak %70 gibi bir eradikasyon oranı elde etmiştik (15). Şanlıurfa yöresinde klaritromisin direncinin yüksek olduğunu düşünmüştük. Bu nedenlerden dolayı peptik ülserli hastalarımızdaki 2. basamak tedavi seçimi önemliydi.

Bir metaanalizde bizmut bazlı 4'lü tedavinin, 2. basamaktan beşinci basamağa kadar 3'lü rejimlerden üstün olduğu gösterilmiştir (≥% 85PP, ≥%70 ITT) (16). Levofloksasin bazlı tedavilerde, birinci ve ikinci basamak tedavilerde ve hatta üçüncü basamakta ve 14 günlük kurtarma tedavisinin başarılı olduğuna dair yayınlar vardır (17,18). Yeni jenerasyon proton pompa inhibitörleri ve moksifloksasin veya levofloksasin bazlı 3'lü kombinasyonların etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı metaanalizde antibiyotik rezistansında lokal farklılıklar olduğu bildirilmiş, antibiyotik seçiminde bu lokal özelliklerin dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (3). Diğer yandan levofloksasin bazlı 3'lü tedaviler ile birçok ülkede %80'den

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve eradikasyon oranları

	Grup 1 (bizmut bazlı 4'lü tedavi)	Grup 2 (levofloksasin bazlı 3'lü tedavi)	P değeri
Yaş ortalaması	45.7±8.8 (dağılım 36-66)	45.1±7.9 (dağılım 29-54)	P>0.5
Cinsiyet dağılımı	%60'ı kadın	%25'i kadın	p<0.05
Eradikasyon oranı	(9/10) %90	3/8 (%38)	p<0.005

daha az oranda eradikasyon sağlanmaktadır. Levofloksasin direnç oranı %5-10'dan daha yüksek ise bu rejimler önerilmemektedir (19, 20). Bu bilgiler ışığında biz de 2. basamakta bizmut bazlı klasik 4'lü tedavi ile levofloksasin bazlı 3'lü tedaviyi karşılaştırmaya karar verdik ve bir pilot çalışma planladık. Sonuçlarımız literatürdekine benzer bizmut bazlı 4'lü tedavinin, levofloksasin bazlı 3'lü tedaviye bariz üstünlüğünü gösterdi. Hasta sayısının yetersiz olması çalışmanın en kısıtlayıcı özelliği olup, bizmut bazlı klasik 4'lü tedavideki %90 gibi yüksek başarı oranını ihtiyatla karşılamak gerekir.

Klaritromisin direnci dünyanın değişik bölgelerinde %20'nin üzerine çıkmıştır. Türkiye'de yapılan metaanalizde klaritromisin ve metronidazol direnci ile farklı bölgelerde, farklı zamanlarda farklı sonuçlar olduğu bildirilmiştir. Ankara, İ-

stanbul, İzmir, Bursa gibi batı bölgesi şehirlerde yüksek klaritromisin direnci bildirilmiştir. Tetrasiklin, amoksisilin ve levofloksasin direnci ile ilgili yeterli veri saptanmamıştır (21). Bizim de önceki çalışmalarımız yüksek klaritromisin direncini teyit etmiştir (14,15). Levofloksasin bazlı 3'lü tedavide elde ettiğimiz %30 gibi çok düşük eradikasyon oranı ise, her ne kadar hasta sayımız az olsa da levofloksasin direncinin yüksek olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak hasta sayıları az olmakla beraber, ikinci basamak tedavide yoremizde bizmut bazlı 4'lü tedavinin, levofloksasin bazlı 3'lü tedaviye üstün olduğunu, bunun da muhtemelen levofloksasin direnci ile ilişkili olabileceğini saptadık. 2. basamak tedavi için, yöresel farklılıklar olabileceği, daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündük.

KAYNAKLAR

- Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. Med J Aust 2016;204:376-80.
- Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. J Gastroenterol 2016;51:177-94.
- Xin Y, Manson J, Govan L, et al. Pharmacological regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: an overview of systematic reviews and network meta-analysis. BMC Gastroenterol 2016;16:80.
- Pellicano R, Ribaldone DG, Fagoonee S, et al. 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians. Panminerva Med 2016;58:304-17.
- Serin A, Tankurt E, Şarkış C, Simsek I. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric and duodenal ulcers - a 10-year, single-centre experience. Prz Gastroenterol 2015;10:160-3.
- Baysal B, Kayar Y, Danalıoğlu A, et al. The importance of upper gastrointestinal endoscopy in morbidly obese patients. Turk J Gastroenterol 2015;26:228-31.
- Bayındır Bilman F, Özdemir M, Baysal B, Güzel Kurtoğlu M. Prevalence of *H. pylori* in gastric biopsy specimen in the southeastern region of Turkey. J Infect Dev Ctries 2016 Nov 24;10:1177-82.
- Uyanıkoğlu A, Ağan CA, Yenice N. 5 yıllık Şanlıurfa yöresi özofagogastroroduodenoskopi sonuçlarının değerlendirilmesi. 33. Ulusal Gastroenteroloji Haftası Kongre Kitabı. 22-27 Kasım 2016, Antalya, P-61;167.
- Uyanıkoğlu A, Danalıoğlu A, Akyuz F, et al. The etiological factors of duodenal and gastric ulcers. Turk J Gastroenterol 2012;23: 99-103.
- No authors listed. *Helicobacter pylori* and gastric or duodenal ulcer. Prescrire Int 2016;25:18-23.
- Uyanıkoğlu A, Cindoğlu Ç, Sert U. *Helikobakter pilori* eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi mi? Ardışık tedavi mi? Turk J Gastroenterol 2015;26(Suppl 1): PS-241;275.
- Pellicano R, Ribaldone DG, Fagoonee S, et al. A 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians. Panminerva Med 2016;58:304-17.
- Gisbert JP. *Helicobacter pylori*-related diseases. Gastroenterol Hepatol 2016;39(Suppl 1):36-46.
- Sert U, Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, et al. Peptik ülserli hastalarda klasik 3'lü tedavi ile klasik üçlü+Bizmut subsitrat tedavisinin karşılaştırılması. 31. Ulusal Gastroenteroloji Haftası Kongre Kitabı. 25-30 Kasım 2014, Antalya, P-284;265.
- Cindoğlu Ç, Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, et al. Peptik ülserli hastalarda *Helikobakter pilori* eradikasyonunda ardışık 5+5 (10) günlük ve 7+7 (14) günlük ardışık tedavilerin karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 2015;26(Suppl.1):P-240;275.
- Shaikh T, Fallone CA. Effectiveness of second through sixth line salvage *Helicobacter pylori* treatment: bismuth quadruple therapy is almost always a reasonable choice. Can J Gastroenterol Hepatol 2016;2016:7321574.
- Noh HM, Hong SJ, Han JP, et al. Eradication rate by duration of third-line rescue therapy with levofloxacin after *Helicobacter pylori* treatment failure in clinical practice. Korean J Gastroenterol 2016;68:260-4.
- Lim JH, Kim SG, Song JH, et al. Efficacy of levofloxacin-based third-line therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Gut Liver. 2016 Sep 9.
- Chen PY, Wu MS, Chen CY, et al; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:427-37.
- Ermis F, Akyuz F, Arici S, et al. Effect of proton pump inhibitor (PPI) treatment in obstructive sleep apnea syndrome: An esophageal impedance-pHmetry study. Hepato-gastroenterology 2011;58:1566-73.
- Kocazeybek B, Tokman HB. Prevalence of primary antimicrobial resistance of *H. pylori* in Turkey: A systematic review. Helicobacter 2016;21:251-60.