

Birinci tercih *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavileri alarm mı veriyor?

Are first-line *Helicobacter pylori* eradication therapies alarming?

A. Ferit ERDOĞAN¹, Kutlu ABACI¹, Ender SERİN², Birol ÖZER², M. Okan İÇER¹

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı², Ankara

Amaç: *Helikobakter pilori* pozitif nonülser dispepsili hastalarda birinci tercih dört farklı eradikasyon tedavi protokolünün etkinliğinin değerlendirilmesi **Gereç ve Yöntem :** Gastroenteroloji polikliniğinde endoskopi ile *Helikobakter pilori* (+) nonülser dispepsi tanısı konan, daha önce eradikasyon tedavisi almamış hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. 14 günlük eradikasyon tedavisi verilen ve tedavinin bitiminden 4-6 hafta sonra ¹⁴C üre nefes testi kontrolü yapılan 248 hastanın dosya bilgisi kaydedildi. Birinci tercih eradikasyon tedavi protokolleri dört gruba ayrıldı. Bunlar; Grup LAK: Lansoprazol 2x30 mg, amoksisilin 2x1000 mg, klaritromisin 2x500 mg Grup LAKB: Lansoprazol 2x30 mg, amoksisilin 2x1000 mg, klaritromisin 2x500 mg, bizmuth subsitrat 4x300 mg Grup PLA: Proton pompa inhibitörü (standart doz) 2x1, levofloksasin 1x500 mg, amoksisilin 2x1000 mg Grup PBTM: Proton pompa inhibitörü (standart doz) 2x1, bizmuth subsitrat 4x300 mg, tetrasiklin 4x500 mg, metronidazol 3x500 mg **Bulgular:** Grup LAK'da hasta sayısı: 114 ve eradikasyon oranı: %52.6, Grup LAKB'de hasta sayısı: 62 ve eradikasyon oranı: %59.7, Grup PLA'da hasta sayısı: 43 ve eradikasyon oranı: %60.5, Grup PBTM'de hasta sayısı: 29 ve eradikasyon oranı: %72.4 bulundu. Gruplar arasında eradikasyon başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,261). **Sonuç:** Antibiyotiklere karşı *Helikobakter pilori* direnci ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. *Helikobakter pilori* tedavilerinin tekrar gözden geçirilmesi ve bu alanda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Helikobakter pilori*, eradikasyon tedavisi, klaritromisin, amoksisilin, levofloksasin, metronidazol, tetrasiklin, bizmuth subsitrat

Background and Aims: We aimed to assess the efficacy of four different eradication therapies (first-line) in non-ulcer dyspeptic patients in a gastroenterology polyclinic. **Materials and Methods:** The file information of 248 patients was examined retrospectively. These patients had been diagnosed as non-ulcer dyspepsia via endoscopy. They tested positive for *Helicobacter pylori* and received eradication therapy for two weeks. Subsequently, they were monitored using the C14 urea breath test after 4-6 weeks. Four first-line eradication therapy regimens were used as follows: Group LAC (n: 114): Lansoprazole 2x30 mg, amoxicillin 2x1000 mg, clarithromycin 2x500 mg; Group LACB (n: 62): Lansoprazole 2x30 mg, amoxicillin 2x1000 mg, clarithromycin 2x500 mg, bismuth subcitrate 4x300 mg; Group PLA (n: 43): proton pump inhibitor (PPI) (standard dose) 2x1, levofloxacin 1x500 mg, amoxicillin 2x1000 mg; Group PBTM (n: 29): PPI (standard dose) 2x1, bismuth subcitrate 4x300 mg, tetracycline 4x500 mg, metronidazole 3x500 mg. **Results:** The eradication rates were as follows: Group LAC 52.6%, Group LACB 59.7%, Group PLA 60.5%, and Group PBTM 72.4%. The difference in eradication rates between groups was not statistically significant (p=0.261). **Conclusions:** The resistance of *H. pylori* to antibiotics is a significant problem. Current *H. pylori* therapies should be revised and new studies should be conducted.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin, metronidazole, tetracycline, bismuth subcitrate

GİRİŞ

Helikobakter pilori (*Hp*) enfeksiyonunun, kronik aktif gastrit, peptik ülser hastalığı ve gastrik kanserler gibi gastroduodenal hastalıklar ile ilişkisi belirgindir. *Hp* eradikasyonu için farklı tedavi rejimleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bunlardan hiçbiri optimal eradikasyon oranlarına sahip değildir (1). 1990'lı yıllarda tercih edilen tedavi rejimleri tekli tedavilerdi, daha sonra üçlü ve dördümlü tedaviler kullanılmaya başlanmıştır (2). Maastricht III Konsensus Raporunda *Hp* için etki-

li tedavinin %80'nin üzerinde eradikasyon oranına sahip olması gerektiği kabul edilmektedir (3). Bununla birlikte, klinik uygulamada eradikasyon oranı çoğu standart tedavi rejiminde %80'den azdır (4). Son yıllarda, standart rejimlerin başarı oranlarının azaldığı bildirilmektedir (4). Tedavi başarısızlığının en önemli nedeni ilaçlara uyumsuzluk ve organizmanın antibiyotiklere direnci geliştirmesidir (5).

Bu çalışmada, gastroenteroloji polikliniğinde en-

doskopi ile *Hp* (+) nonülser dispepsi tanısı konan hastalarda ilk tercih olarak verilen 14 günlük dört farklı eradikasyon tedavi rejiminin etkinliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğinde endoskopi ile *Hp* (+) nonülser dispepsi tanısı konan, daha önce eradikasyon tedavisi almamış hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak gözden geçirildi. 14 günlük eradikasyon tedavisi verilen ve 4-6 hafta sonra ¹⁴C üre nefes testi ile kontrolü yapılmış olan 248 hastanın bilgisi kaydedildi.

Endoskopi yapılmış hastalarda *Hp* pozitifliği, hızlı üreaz testi (Pronto Dry, Medical Instr, Solothurn, Switzerland) veya histopatoloji (antrum ve corpustan iki adet biyopsiyle) ile gösterilmiştir.

Eradikasyon tedavileri dört gruba ayrıldı. Bunlar;

Grup LAK: Lansoprazol 2x30 mg, amoksisilin 2x1000 mg, klaritromisin 2x500 mg

Grup LAKB: Lansoprazol 2x30 mg, amoksisilin 2x1000 mg, klaritromisin 2x500 mg bizmuth sub-sitrat 4x300 mg

Grup PLA: PPI (standart doz) 2x1, levofloksasin 1x500 mg, amoksisilin 2x1000 mg

Grup PBTM: PPI (standart doz) 2x1, bizmuth sub-sitrat 4x300 mg, tetrasiklin 4x500 mg, metronidazol 3x500 mg

Tedavi sonrası kontrol ¹⁴C üre nefes testi Nükleer Tıp bölümünde altı saatlik açlığı takiben 37 kBq (1µ Ci) ¹⁴C-üre (HeliCap TM) kapsül 50 ml su ile birlikte verildikten 10 dakika sonra hasta heliprobe üfletilerek yapılmış ve şüpheli test sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır.

Veriler SPSS 11.5 programı ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde pearson's ki-kare ve ANOVA testleri kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılanların %64.5 (160)'ini kadınlar ve %35.5 (88)'ini erkekler oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 45.4±12.6 (17-77) yıl idi. Grup LAK:114, Grup LAKB: 62, Grup PLA: 43, Grup PBTM: 29 hastadan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özelliklerinin tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi grupları arasında cinsiyete ve yaş ortalamasına göre anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Eradikasyon tedavi sonrası kontrol ¹⁴C üre nefes test sonuçları Tablo 1 gösterilmiştir. En yüksek eradikasyon oranı Grup PBTM saptanırken (%72.4), en düşük eradikasyon oranı Grup LAK'ta saptandı (%52.6). Ancak gruplar arasında eradikasyon başarısı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.261).

TARTIŞMA

Çalışmamızda birinci tercih eradikasyon tedavileri değerlendirilmiştir.

Grup LAK'ta eradikasyon oranı %52.6 bulundu. Birçok klinik araştırma ve çok merkezli çalışmada proton pompa inhibitörü (PPI) ile kombine edilen amoksisilin (A) ve klaritromisin (K) tedavisinde kür oranı %80 ile %95 arasında bildirilmektedir (6-9). 112 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde eradikasyon oranlarının %71.9 ile %83.3 arasında değiştiği saptanmıştır (6). İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise eradikasyon oranı %64 gibi düşük bir değerdedir (10). Kadıncı ve ark.'nın ülkemizde yaptığı bir meta analizde 1997 yılında lansoprazol + amoksisilin + klaritromisin (LAK) ile başarı oranı %84 bildirilmiştir. Bu çalışmada, yıllar içerisinde eradikasyon oranlarında düşüş eğilimi görülmekte, 2004 yılına gelindiğinde oran %55,3 idi (11). LAK ile ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise eradikasyon oranı %56 saptanmıştır (12). Çalışmamızda, Grup LAK'ın eradikasyon başarısı düşük görül-

Tablo 1. Tedavi gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup LAK (n=114)	Grup LAKB (n=62)	Grup PLA (n=43)	Grup PBTM (n=29)	Toplam (n=248)	P
Kadın / Erkek	76/38	45/17	23/20	16/13	160/88	0.140
Yaş + SS*	44.5±12.8	44.2±12.1	47.7±13.5	47.8±11.8	45.4±12.6	0.299
¹⁴ C ÜNT						
Pozitif, n (%)	54 (47.4)	25 (40.3)	17 (39.5)	8 (27.6)		0.261
Negatif, n (%)	60 (52.6)	37 (59.7)	26 (60.5)	21 (72.4)		

SS: standart sapma, ÜNT: üre nefes testi

mektedir. Sonuçlarımız, ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermekte ve eradikasyon oranlarındaki düşme eğilimini doğrulamaktadır.

Grup LAKB'nin başarı oranı %59,7 idi. Tedaviye bizmuth subsitrat (B) eklemek LAK rejimine göre eradikasyon oranında yaklaşık %7'lik bir artış sağlamış ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada LAKB 14 günlük tedavide eradikasyon oranı %55 bulunmuştur (13). Bu sonuç çalışmamızda bulunan oranla benzerlik göstermektedir.

Grup PLA'da başarı oranı %60.5 bulundu. İtalya'da yapılan çalışmada levofloksasin (L), A ve PPI ile 7 günlük tedavide eradikasyon oranı %92 saptanırken (14), aynı tedavi ile ilgili yapılan bir meta analizde 10 günlük tedavi için bulunan eradikasyon oranı %87 idi (15). Karahan ve ark'nın yaptıkları çalışmada 14 günlük LLA tedavisinde eradikasyon oranı %68 idi (16). Eradikasyon oranımız benzer çalışmalardan düşük görünmektedir.

Grup PBTM'de eradikasyon oranı %72.4 idi. PPI, metronidazol (M), tetrasiklin (T), B yapılan değişik çalışmalarda eradikasyon oranları %77 ile %97 arasında bildirilmektedir (17-20). Ülkemizde

yapılan bir çalışmada 14 günlük L, M, T ve B ile eradikasyon oranı %82.3 saptanmıştır (21). Grup LMTB'nin başarı oranı benzer çalışmalardan düşüktür.

Hp'de antibiyotiklere karşı primer (doğal) direnç ve/veya sekonder (kazanılmış) direnç bulunabilir. Bu durum eradikasyon tedavilerinde başarısızlığa neden olur (22). K ve A gibi antibiyotikler solunum yolu enfeksiyonlarında sık kullanılmaktadır. Kinolon türevi antibiyotikler ise üriner sistem enfeksiyonlarında sık tercih edilmektedir. Bölge-mizde M'nin paraziter enfeksiyonlarda kullanımı yaygındır. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, *Hp*'ye karşı direnç gelişimine ve birinci tercih eradikasyon tedavilerinin başarısının azalmasına neden olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda ilk tercih olarak verilen eradikasyon tedavilerinin başarı oranı düşük bulundu. Son yıllarda ülkemizde eradikasyon tedavilerinin başarısı azalma eğilimindedir. Bu durum antibiyotiklere karşı *Hp* direncinin arttığını düşündürmektedir. *Hp* tedavisinin tekrar gözden geçirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

- Gülter S, Keleş H, Özkurt ZN, Cengiz DU, Kolukısa E. Can lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2005;16:29-33.
- Sezgin O, Altuntaş E, Üçbilek E, Tataroğlu C. Bismuth-based therapies for the first step eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:90-3.
- Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of the *Helicobacter pylori* infection. Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
- Egan BJ, Katicic M, O'Connor HJ, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 1):31-7.
- Osato MS, Reddy R, Reddy SG, et al. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med* 2001;161:1217-20.
- Ulmer HJ, Berkerling A, Gatz G. Recent use of proton pump inhibitor-based triple therapies for eradication of *H. pylori* a broad data review. *Helicobacter* 2003;8:95-104.
- Megraud F, Lehn N, Lind T et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2447-52.
- Malfetheriner P, Bayerdorffer E, Dietsch U et al. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:703-12.
- 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.
- Neri M, Milano A, Laterza F, et al. Role of antibiotic sensitivity testing before first line *Helicobacter* eradication treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:821-7.
- Kadayıfçı A, Büyükhatoğlu, Savaş C, Şimşek İ. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clinical Therapeutics* 2006;28:1960-6.
- Özer B, Serin E, Coşar A, et al. The comparison of lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin with ranitidine bismuth citrate, lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004;3:125-8.
- Sezgin O, Altuntaş E, Üçbilek E, Tataroğlu C. Bismuth-based therapies for the first step eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:90-3.
- Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1339-43.
- Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-96.

16. Karahan T, Dumlu Ş, Değertekin B, Doğan İ, Görgül A, Ünal S. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, levofloksasin ile lansoprazol, amoksisilin, klaitromisin tedavilerinin kıyaslanması: *Turk J Gastroenterol.* 2003;14(Suppl 1):PB 08/32.
17. Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A. Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly. *Helicobacter* 2006;11:52-5.
18. Wu DC, Hsu PI, Chen A, et al. Randomized comparison of two rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Invest* 2006;36:803-9.
19. Ching SS, Sabanathan S, Jenkinson LR. Treatment of *Helicobacter pylori* in surgical practice: a randomised trial of triple versus quadruple therapy in a rural district general hospital. *World J Gastroenterol* 2008;14:3855-60.
20. Khatibian M, Ajvadi Y, Nasser-Modhaddam S, et al. Furazolidoni-based, metronidazole-based, or a combination regimen for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Arch Iranian Med* 2007;10:161-7.
21. Uygun A, Kadayıfçı A, Safalı M, et al. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis* 2007;8:211-5.
22. Bağlan HP, Özden A. *Helicobacter pylori*'nin antibiyotiklere direnci. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:220-5.