

Helikobakter pilori eradikasyonunda omeprazol+klaritromisin tedavisinin etkinliği

The effectiveness of omeprazole + clarithromycin therapy on Helicobacter pylori eradication

Dr. Ahmet TEZEL, Dr. Yasemin KOŞAR, Dr. M. Emin CANER, Dr. Hülya ÖVER, Dr. Ülkü DAĞLI, Dr. Azmi SERİN, Dr. Mehmet KARAHAN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

ÖZET: Gastrik ve duodenal patolojilerde Helikobakter pilori'nin etyopatogenezdaki rolü tartışmasız kabul edilmektedir. Helikobakter pilori infeksiyonunun tedavisi amacıyla çeşitli tedavi protokolleri oluşturulmasına rağmen nüks önemli ölçüde görülmektedir. Çalışmamızda yeni bir makrolid grubu antibiotiklerden olan Klaritromisin ile proton pompa inhibitörü olan Omeprazol kombinasyonunun Hp infeksiyonunda etkinliği araştırıldı. 15 gün süre ile 1000 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol, daha sonra 15 gün süre ile tek başına 20 mg omeprazol kullanıldı. Hp supresyon oranımızı %69, eradikasyon oranımızı ise %53 olarak saptadık. Sonuç olarak, bu kombinasyonun Hp endikasyonunda kullanılan diğer kombinasyonlara üstünlüğü saptanmamıştır; ek olarak pahalılığı önemli bir dezavantajdır.

Anahtar kelimeler: **H. pilori, klaritromisin, omeprazol**

SUMMARY: The role of Helicobacter pylori (Hp) in the etiopathogenesis for gastric and duodenal pathologies is unquestionably accepted. Although various therapy protocols have been formed to cure Hp infection, relaps is widely seen. In this study, we tried a new regimen consisting of a macrolid group antibiotic, clarithromycin, and the proton pump inhibitor omeprazole. 1000 mg clarithromycin and 40 mg omeprazole for 15 days and then 20 omeprazole alone for another fifteen days were used. The Hp supression rate was 69% and eradication rate was 53%. In conclusion, this combination treatment for the eradication of Hp infection was not associated with enhanced eradication rate when compared to previously reported data on other treatment combinations. In addition, high cost is an important disadvantage of this combination.

Key words: **H. pylori, clarithromycin, omeprazole**

GRAM negatif, sipiral, flagellatlara sahip ve mikroaerofilik bir bakteri olan Helikobakter pilori (Hp) ilk kez 1982 yılında gastrik biyopsi materyelinde saptanmış, günümüze değin Hp üzerine ilgi giderek yoğunlaşmıştır (1). Hp'nin gastrik ve duodenal patolojiler üzerindeki rolü geniş ölçüde kabul edilmektedir. Hp başta B tipi kronik gastritler olmak üzere, peptik ülser hastalığı ve gastrik kanserde etyolojik ajan olarak kabul edilmektedir (2-7). Hp peptik ülsere bağlı tekrar kanamalarda azalma saptanmıştır (11,12).

Bu bulgular Hp eradikasyonuna yönelik değişik tedavi şemalarının denenmesini gündeme getirmiş, ikili ve üçlü tedavi modelleri denenmiştir. Bizde çalışmamızda makrolid grubu bir antibiotik olan klaritromisin ve proton pompa inhibitörü

olan omeprazol kombine tedavisinin Hp eradikasyonunda etkinliğini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

T.Y.İ.H. Gastroenteroloji Kliniği endoskopi laboratuvarına Şubat 1995-Ağustos 1995 tarihleri arasında başvuran, endoskopik biyopside Hp saptanan ve üreaz pozitif olgular randomize olarak çalışmaya alındı. Hastalara işlem, tedavi protokolu ve kontroller hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındı.

Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi Olympus GIF XQ 20 endoskop ile yapıldı. Endoskoplar ve biyopsi forsepsleri her hastadan önce %2'lik gluteraldehit ile dezenfekte edildi. Biyopsiler, standart biyopsi forsepsi kullanılarak pilordan 2 cm uzaklıkta antrumdan 2 adet alındı. Biyopsi parçalarından biri üreaz test ortamına, diğeri PBS (phosphat, buffer, salin) içeren trans-

Tablo 1. Hastalara ait özellikler

Toplam hasta sayısı	78
cins	
kadın	33
erkek	45
ortalama yaş	41.8 (range 16-84)
endoskopik bulgu	
gastritis	51 (%65)
duodenal ülser	18 (%24)
bulbitis	8 (%10)
gastrik ülser	8 (%01)

port tüpüne konarak mikrobiyoloji laboratuvarına iletili. Direkt mikroskopik muayene için gönderilen materyelden smear hazırlanıp, Giemsa ile boyanıp spiral bakteri arandı. Üreaz enzimi ise hızlı üreaz testi (CLO-test) ile araştırıldı. İşlemi, hastaların klinik ve endoskopik bulgularından habersiz bir mikrobiyolog uyguladı. Üreaz pozitifliği ve mikroskopide Hp varlığının birlikteliğinde Hp pozitif olarak kabul edildi. Tek başına üreaz pozitifliği Hp pozitifliği için kabul edilmedi.

Son 15 gün içinde antibiotik, bizmut bileşikler, H₂ reseptör antagonist, proton pompa inhibitörü ya da ülser tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara 15 gün süre ile günlük 1 gr klaritromisin ve 40 mg omeprazol, daha sonra 15 gün 20 mg omeprazol verilerek tedavi 30 güne tamamlandı. Tedavi bitiminde ve tedaviden 4 ay sonra hastalara endoskopi yapıldı, biyopsiler alınarak üreaz ve direkt mikroskopi ile Hp arandı. Tedavi bitiminden 1 ay sonraki Hp negatifliği supresyon, tedaviden dört ay sonraki Hp negatifliği ise eradikasyon olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya 78 hasta alınmıştır. 33'ü kadın, 45'i erkek olup ortalama yaş 41.8'dir (range 16-84). 78 hastanın endoskopisinde; 51'inde (%65) gastritis, 18'inde (%24) duodenal ülser, 8'inde (%10) bulbitis, birinde (%0.1) gastrik ülser saptandı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 78 hastanın 49'u tedavi bitiminde kontrole geldi. Bu hastaların 34'ünde tedavi sonrası direkt mikroskopi ile Hp ve üreaz negatif olarak bulundu. Hp supresyon oranımız %69 olarak bulundu.

Hastalarımızın 39'u 4. aydaki kontrole geldi. Bu

hastaların 21'inde direkt mikroskopi ile Hp ve üreaz testi negatifti. Hp eradikasyon oranımız %53 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Hp eradikasyonu ile gastritislerde ve duodenal ülser tekrarlamasında tam bir kür elde edilebilmektedir. Bu nedenle Hp eradikasyonuna yönelik değişik tedavi rejimleri oluşturulmuştur.

Üçlü tedavi rejimlerinin ana bileşikleri bizmut tuzları, metranidazol, tetrasiklin veya amoksisilindir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yoğun ölçüde başka amaçlarla kullanılan metranidazola karşı oluşmuş direnç, üçlü tedavide kullanılan günlük ilaç sayısının yaklaşık 15 tablet gibi çok fazla ve 12-15 gün süre ile kullanılması, %25-35 arasında ishal şeklinde yan etkilerinin olması nedeniyle hastaların tedaviye uyumları güçleşmektedir (13,14).

Omeprazol, irreversibl güçlü bir asit pompa inhibitörüdür. Bu etkinliği özellikle 40 mg günlük dozda belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Tek başına omeprazol kullanan hastalarda omeprazol'un Hp'yi suprese ettiği gösterilmiştir (14). Hastalarda antral biyopsi örneklerinde Hp kolonizasyonu izlenmemiştir. Ancak bu etki geçicidir ve tedavinin kesilmesi ile antral biyopsi örneklerinde Hp'nin yeniden kolonizasyonu saptanmıştır (14). Ayrıca ortam pH'sının alkalen tarafa dönmesi ile gastrik mukozada fekal mikroorganizmalar kolonize olarak Hp üzerine olumsuz etki yapabilirler, ya da sürekli alkalen ortam, Hp'den aşırı üreaz salgılamasına neden olup, hiperamonyemi oluşturabilir ve bu ortam bakterinin kendisi için toksik olabilir, ya da asidik ortamda denatüre olan immunglobulinler, alkalen ortamda Hp'e yönelik ko-
nağın immun cevabını artırır (14). Omeprazol tarafından intragastrik pH'nın artırılması, bazı antibiotiklerin gastrik mukozaya penetrasyonunu kolaylaştırarak, Hp için MIC değerini düşürerek, antibakteriyel etkinliklerini artırır (15,16).

Klaritromisin, eritromisin ile hemen aynı antimikrobiyal spektruma sahip, ancak daha fazla aside dirençli, daha az gastrointestinal yan etkileri olan makrolid grubu yeni bir antibiyotiktir. Bakterilerin RNA sentezini inhibe ederek etki yapmaktadır (14). Yarı ömrü daha uzun olup 8 saattir. Hp'ye karşı in vitro aktivitesi tamdır ve MIC 90 değeri 0.03 µg/ml gibi çok düşük bir değerdir (15).

Peterson ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada; sadece klaritromisini değişik dozlarda kullanmışlar ve Hp eradikasyonundaki etkinliğini araştırmışlardır. 1000 mg/gün (iki kez 500 mg) ile %15, 2000 mg/gün (iki kez 1000 mg) ile %36, 2000 mg/gün (dört kez 500 mg) ile %54 oranında Hp'yi eradike ettiklerini bildirmişlerdir. Ancak tedavi öncesi yapılan incelemelerde %12 oranında, tedavi esnasında ise %21 hastada klaritromisin'e karşı direnç saptanmıştır (17).

Tek antimikrobiyal ajan içeren tedavilerde Peterson ve arkadaşlarının 4x500 mg/gün klaritromisin dozu ile elde ettikleri %54 oranı göreceli olarak günümüze değin elde edilen en yüksek değerdir. Ancak gerek tedavi öncesi, gerekse tedavi süresince klaritromisin'e karşı gelişen direnç nedeniyle tek başına kullanımı önerilmemektedir.

Yukarıdaki bulgulardan yola çıkarak omeprazol+klaritromisin kombinasyonu ilk kez Logan ve arkadaşları; 1500 mg/gün klaritromisin ve 40 mg omeprazol iki hafta süre ile uygulamışlar ve %78 oranında Hp'yi eradike ettiklerini bildirmişlerdir (15). Schaufelberger ise aynı süre ve dozda omeprazol ve klaritromisin ile %55 oranında Hp'yi eradikasyonu bildirmiştir (18). Gürbüz ve arkadaşlarının 1000 mg/gün klaritromisin ve 40 mg omeprazol ile yaptıkları çalışmada %58 oranında Hp eradikasyonu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ilk 15 gün 1000 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol, daha sonra 15 gün süre ile tek başına 20 omeprazol kullanılmış olup tedavi bitiminde H.P supresyonuna bakılmış %69 bulunmuş. 4. ayda yapılan kontrollerde ise %53 oranında Hp negatif bulunmuş bu değer eradikasyon oranı olarak kabul edilmiştir. Eradikasyon oranları Logan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hariçinde, diğerk çalışmalarda elde edilen değerlere uygundur. Tedavi öncesi ve tedavi esnasında antibiyotik direnç testleri yapılamadığı için eradikasyonda başarısız kaldığımız hastalar hakkında yorum yapamıyoruz. Ancak başlangıçta klaritro-

misin'e yönelik direncin eradikasyon oranlarımızdaki düşüklüğe neden olabileceğini düşünüyoruz.

Antibiyotik direnç testi yapamadığımız için, Hp'yi supresyona uğratamadığımız hastalara, klaritromisin'e dirençli olabileceklerini düşünerek ilacın dozunu arttırmadık. Klaritromisin'e yönelik direnç, bu yeni antibiyotikğin daha yaygın kullanımıyla gelecekte korkarız ki artacak, Hp tedavisini olumsuz etkileyecektir.

Hp eradikasyonunda ikili tedavi rejimlerinden en popüler olan omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunun kullanımı sonucu %52 ile 80 arasında eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (13,19,20). Bu iki tedavi şemasını tedavinin günlük maliyeti açısından incelediğimizde; omeprazol, klaritromisin kombinasyonu yaklaşık olarak 422.500 TL, omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunda ise yaklaşık 54000 TL (Mart 1996 tarihinde geçerli olmak üzere) tutmaktadır. Bu her iki kombinasyon arasında neredeyse yaklaşık dokuz katlık bir gider yükü oluşturmaktadır.

Klaritromisin tedavisi esnasında hastalarda görülen major yan etki ağızda metalik tat hissidir. Hastalarımızdan 6'sı (%7) ağızda hoş olmayan bir tat hissinden yakındılar. 2 hastamız (%2.5) deri döküntüleri ile tedaviyi yarıda kestiler ve ilaç bırakılınca döküntüler kendiliğinden düzeldi. Sonuç olarak; omeprazol, klaritromisin kombinasyon tedavisi Hp tedavisinde %69 supresyon ve %53'lük bir eradikasyon başarısı getirmiştir. Literatürden elde ettiğimiz bilgiler ışığında omeprazol-amoksisilin kombine tedavisi ile hastalara uyguladığımız omeprazol-klaritromisin kombinasyonun eradikasyon oranları birbirine yakın olarak bulunmuştur. Ancak tedavi giderleri açısından bakıldığında omeprazol, klaritromisin ikili kombinasyonunun hasta ve ülke ekonomisine yük getireceği ortadadır. Bu nedenle bu tedavi şemasının, konvansiyonel kombinasyon tedavisine dirençli olgularda, tercihen de antibiogramı sonucu ile etkinliği görüldükten sonra, uygulanmasında yarar var.

KAYNAKLAR

1. Lee A. The microbiology and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Scan J Gastroenterol 1994; 29(suppl) 201:2-6.
2. Solcia E, Villiani E, Fiocca R et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori on gastritis in duodenal ulcer patients. Scan J Gastroenterol 1994; 29(suppl) 201:28-34.
3. O'Connor HJ. The role of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (suppl) 201:11-15.
4. Sipponen P. Gastric cancer-A long term consequence of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1994; 21 suppl: 210:24-27.
5. Craanes ME, Blok P, Dekker W, et al. Helicobacter pylori and early gastric cancer. Gut 1994; 35: 1372-74.
6. Peterson WC. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. New Eng J Med 1991; 324: 15:1043-48.
7. Graham DY, Go MF. Helicobacter pylori. Current status. Gastroenterology 1993; 105:279-282.

8. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 11:1437-41.
9. Raws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-35.
10. Hentschel E, Brandstatter G, Drogosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the recurrences of duodenal ulcer. *N Eng J Med* 1993; 328:308-312.
11. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of bleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointes Endosc* 1995; 41:5-7.
12. Rokkas T, Karameris A, Maurogeorgis A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointes Endosc* 1995; 41:1-5.
13. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:116-128.
14. Axon ATR. The role of acid inhibition in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (suppl) 201:16-23.
15. Logan RPH, Gummet PA, Schaufelberger HD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with claritromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35:323-326.
16. Gürbüz AK, Gülşen M, Mas R ve ark. *Helikobakter pilori* eradikasyonunda klaritromisin omeprazol kombinasyonu. *Gastroenteroloji* 1994; 5:60-63.
17. Peterson W, Graham DY, Marshall B. et al. Claritromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*; A randomized, double blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1860-64.
18. Schaufelberger H, Logan RPH, Misiewicz JJ. et al. The Dose and frequency of omeprazole are important in treating *Helicobacter pylori* with dual therapy (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104(4):186.
19. Borady TJ. Possibilities for *Helicobacter pylori* suppression, eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4(suppl 2):37-40.
20. Sarıtaş Ü, Tezel A, Karahan M. ve ark. *Helikobakter pilori* eradikasyonunda omeprazol amoksisilin tedavisinin etkinliği. *Gastroenteroloji* 1993; 4:637-639.