

Helicobacter pylori* eradikasyonunda bir haftalık üçlü tedavide lansoprazole ile omeprazole'ün karşılaştırılması

The comparison of lansoprazole and omeprazole in the one-week triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*

Dr. Selim GÜREL¹, Dr. Macit GÜLTEN¹, Dr. Selim Giray NAK¹, Dr. Enver DOLAR¹, Dr. B. ŞAMLI², Dr. Yusuf KARAASLAN¹, Dr. Faruk MEMİK¹

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹ ve Patoloji Anabilim Dalı², Bursa

ÖZET: Ülkemizde oldukça yüksek prevalansa sahip *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infeksiyonu önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde *H. pylori* eradikasyonunda ençok tercih edilen tedavi rejimi üçlü ve kısa süreli olanlardır. Bu rejimin vazgeçilmez ilaçlarından biri de proton pompa inhibitörleridir. Ülkemizde kullanıma giren proton pompa inhibitörlerinden lansoprazol ile omeprazol'ün *H. pylori* eradikasyonu açısından birbirine üstün olup olmadığını araştırmayı amaçladık. 52 *H. pylori* pozitif peptik ülserli veya gastritli hasta rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Bunlardan 26'sına omeprazol 2x20 mg, klaritromisin 2x500 mg ve metronidazol 3x500 mg bir hafta verildi. Diğer gruba ise omeprazol yerine lansoprazol 2x30 mg verildi. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra yapılan endoskopik kontroller ile hem CLO testin hem de histolojik olarak *H. pylori*nin saptanamaması halinde eradikasyonun sağlanmış olduğu kabul edildi.

Omeprazol içeren grupta eradikasyon %92.3 (24/26), Lansoprazol içeren rejimdeki eradikasyon oranı ise % 88.4 (23/26) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiki olarak anlamsız idi. Sonuç olarak *H. pylori* eradikasyonunda proton pompa inhibitörü ve iki antibiyotikden oluşan bir haftalık üçlü tedavinin oldukça başarılı bulunmasına karşın bunun proton pompa inhibitörünün cinsi ile ilişkisi olmadığı kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: *H. pylori* eradikasyonu, omeprazole, lansoprazole

Ülkemizde yüksek prevalans ile karşımıza çıkan *H. pylori* infeksiyonu oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde *H. pylori* infeksiyonunun tedavisi ile duodenal ve gastrik ülser nüksünün azaldığı kesin olarak gösterilmiştir (1). Duodenal ve gastrik ülserler de *H. pylori* infeksiyonunun tedavisi için halen tüm dünyada antimikrobiyal ajanlarla birlikte antisekretuarlar kullanılmaktadır (2).

Eradikasyon rejimlerinden bugün için en çok ter-

SUMMARY: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection has a very high prevalence in our country and therefore presents an important health problem. Nowadays, the most preferable treatments in the eradication of *H. pylori* are the and short term triple treatments. The indispensable drugs in this treatment regimen are proton pump inhibitors. In this prospective study we investigated the potential benefits of lansoprazole in *H. pylori* eradication as compared to omeprazole. Fiftytwo patients with documented duodenal ulcers gastritis and *H. pylori* positivity were included in the study. Patients of the same age and gender were randomly allocated to two groups. Twenty six of 52 patients received a triple treatment for one week consisting of omeprazole 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid and metronidazole 500 mg tid. The other 26 patients received a triple treatment for one week consisting of lansoprazole 30 mg bid, clarithromycin 500 mg bid and metronidazole 500 mg tid. Four weeks after the completion of treatment, endoscopic examination was performed to detect the presence of *H. pylori* infection. Eradication was accepted as negativity of both the CLO test and histological absence of *H. pylori*. The eradication rate was found to be 92.3% (24/26) and 88.4% (23/26) in the omeprazole and lansoprazole groups respectively. The difference between the two groups was not significant. In conclusion, a high success rate was obtained in the eradication of *H. pylori* with one week-triple treatment including a proton pump inhibitor, clarithromycin and metronidazole. However there was no significant difference in eradication rates between the two proton pump inhibitors.

Key words: *H. pylori* eradication, omeprazole, lansoprazole

cih edilen tedavi şeması, üçlü ve kısa süreli olanlardır. Bu rejimlerde değişmez olan ilaçlardan biri de proton pompa inhibitörleridir (PPI). PPI'nin *H. pylori* eradikasyonunda kullanılmasının iki sebebi vardır; biri direkt anti-*H. pylori* etkileri diğeri de kullanılan antibiyotiklerin etkisini güçlendirmeleridir. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki PPI ve iki antimikrobiyal ajanın bir hafta gibi kısa süre uygulanmasıyla % 90-% 100 gibi yüksek eradikasyon oranları sağlanmıştır (3).

Tablo 1. Hasta gruplarındaki peptik ülserli ve gastritli hasta sayıları ile eradikasyon sayısı.

	omeprazol grubu (n=26)		lansoprazol grubu (n=26)	
	H.pylori negatif (n: 24)	H.pylori pozitif (n: 2)	H.pylori negatif (n: 23)	H.pylori pozitif (n: 3)
Peptik ülser	14	1	12	2
Gastrit	10	1	11	1
Eradikasyon	24	-	23	-

Günümüzde halen 4 tane PPI vardır: omeprazol(OMP), lansoprazol (LZP), pantoprazol, pariprazol; bunlardan sadece iki tanesi ülkemizde bulunmaktadır, OMP ve LZP.

Yapılan çalışmalarda PPI'den lansoprazole'ün in vitro olarak *H.pylori*'ye karşı bakteriyostatik etkiye sahip olduğu ve bunun omeprazol'e oranla 4 kat daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (4). Ancak aynı etkinin in vivo olarak da mevcut olup olmadığı bilinmemektedir. LZP'ün gastrik asid süpresyon etkisi ve gastrik kolonizasyonu süprese edici etkisi OMP'den daha fazladır, bu özellik *H.pylori* eradikasyonunda adjuvan olarak rol oynayabilir (5). Ayrıca LPZ monoterapisinin, *H.pylori* eradikasyonu ve klirens başarısı OMP monoterapisinden daha üstün olduğu bildirilmektedir. Tedavinin ilk haftasında LPZ'ün biyoyararlanımı OMP ile karşılaştırıldığında daha iyi olup asit süpresyonu daha hızlı ve fazladır (6).

Ülkemizde yeni kullanıma giren proton pompa inhibitörlerinden lansoprazol'ün *H.pylori* eradikasyonunda omeprazol'e üstün olup olmadığını araştırmak amacıyla bu prospektif çalışmayı başlattık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Gastroenteroloji B.D. a başvuran, p.ülser veya gastritis saptanmış ve *H.pylori* pozitif olan toplam 52 hasta alındı. *H.pylori* infeksiyonu tanısı yapılan endoskopilerde antrum ve korpusdan alınan ikişer adet biopsi materyalinin histolojik incelemesi ve CLO testin pozitif olması ile konuldu. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta ki peptik ülser ve gastrit sayısı arasında anlamlı bir farklılık yok idi (OMP grubunda 15 p.ülserli, LZP grubunda ise 14 ülserli mevcut). Ayrıca hastaların aynı yaş ve cinsiyet gruplarından olmasına da özen gösterildi (26 erkek, yaş ort.: 42 ± 23 ve 26 kadın, yaş ort.: 39 ± 26). Hastalara ait demografik ve diğer özellikler

Tablo 1.'de verilmiştir.

Hastalardan 26'sına omeprazol 2x20 mg, klaritromisin 2x500 mg, metronidazol 3x500 mg'dan oluşan bir haftalık üçlü tedavi, diğer 26'sına ise lansoprazole 2x30 mg, klaritromisin 2x500 mg, metronidazol 3x500 mg'dan oluşan bir haftalık üçlü tedavi uygulandı. Her iki gruba da verilen tedavi rejimlerindeki antimikrobiyal ajanlar aynı idi. P.ülseri bulunanlarda PPI'leri 4 haftaya (OMP 1x20 mg, LZP 1x30 mg olmak üzere) tamamlandı.

Tedavi bitiminden 4-5 hafta sonra yapılan endoskopik kontrollerde hem CLO testin negatif hem de histolojik olarak *H.pylori* (-) olması durumunda eradikasyonun sağlanmış olduğu kabul edildi. Her iki gruptaki peptik ülserli hastalarda 4 haftaya tamamlanan tedaviden 4-5 hafta sonra eradikasyon endoskopik kontrollerle araştırıldı. Histolojik değerlendirmeler aynı patoloğ tarafından ve CLO sonuçları bildirilmeden yapıldı.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar SPSS paket programında Student-t testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Omeprazole içeren rejim ile tedavi edilen grupta eradikasyon oranı: % 92, 3 (24/26), lansoprazole içeren grupta % 88.4 (23/26) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız idi.

Sonuç olarak, proton pompa inhibitörü (PPI) + klaritromisin + metronidazol'den oluşan üçlü tedavinin bir hafta uygulanması ile *H.pylori* eradikasyonunda başarı oranı oldukça yüksek olmasına karşın (% 90'lar dolayında) bu oran proton pompa inhibitörü'nün farklı olması ile değişmemektedir. Ayrıca her iki grupta tedavi boyunca tedaviyi kesmeyi gerektirecek bir yan

etki gözlemlenmemiştir. Sadece birkaç hastada ağızda metalik bir tad ve dilde tüylenme gibi ifade edilen ve tedavinin kesilmesi ile kaybolan nadir yan etkiler görülmüştür.

TARTIŞMA

Proton pompa inhibitörleri, *H.pylori* eradikasyonunda uygulanan tedavi rejimlerinin başlıca vazgeçilmez ajanlarından biridirler. Tercih edilmelerinin sebepleri; anti-*H.pylori* etkilerinin olması ve antimikrobiyallerin etkilerini daha güçlü hale getirmeleridir. Antimikrobiyal etkileri direkt ve indirekt olarak iki grupta incelenir. Direkt etkileri: in vitro nötral pH'da bakterinin çoğalmasını inhibe etmelerine (bakterisidal) ve in vivo olarak da bakterinin çoğalmasını süprese etmelerine bağlıdır (bakteriyostatik) (7-9). İndirekt etkileri ise *H.pylori*'nin motilite, adezyon ve üreaz özelliklerini inhibe ederek gastrik kolonizasyonuna engel olması ve nötrofillerin kemotaksisini, degranülasyonunu ve süperoksit oluşumunu etkileyerek gastrik mukozal inflamasyonu önlemesi ile oluşmaktadır. Antimikrobiyallerin etkilerini güçlendirmeleri ise asit süpresyonu yaparak antibiyotiklerin MIC değerlerini azaltırlar, gastrik sekresyonu azaltarak antibiyotik konsantrasyonunu artırırılar böylece ilacın daha stabil kalmasını sağlarlar. Ayrıca asiditenin azalması ile vizkoziteyi azaltarak antibiyotiklerin gastrik mukozaya daha derin penetre olmalarını sağlarlar (10).

PPI'leri ve anti-mikrobiyaller arasındaki ilişkilere daha yakından bakacak olursak; OMP ile metronidazolün birlikte verilmesi artan intragastrik pH'da metronidazolün iyonize ve non-iyonize form oranında değişmeye neden olarak etkisini potansiyalize eder (10). Ancak ülkemizde metronidazole karşı yüksek oranlarda direnç olduğu bildirilmektedir (11). Bu yüzden çalışmamızda PPI'leriyle birlikte tek başına kullanılması özellikle ülkemiz için yetersiz olabileceği düşünülerek metronidazole birlikte bir makrolid olan klaritromisin tercih edilmiştir. Klaritromisin, pH 5.5 den 7.2'e çıkarsa anti-*H.pylori* aktivitesi 16 kez daha artar.

Klaritromisin in vitro olarak asidik pH'da MIC 90 değeri 0.03 mg/L iken bazik pH (7.3)'da MIC 90 < 0.015 mg/L dir (12). Yani bazik pH'de anti-*H.pylori* aktivitesi daha fazladır. Yine pH'nın hafifçe artması ile tetrasiklinlerinde MIC değeri düşmekte ve etkisi güçlenmektedir. pH 5.5 den 7.5'e yükselirse MIC değeri 4 kez azalır. Proton pompa inhibitörlerinin prototipi olan OMP uzun zamandan beri *H.pylori* eradikasyonunda kullanılmakta olup hakkında LZP'e göre daha fazla bilgi birikimi vardır. LZP'ün in vitro MIC değeri, OMP'den 4 kez daha düşüktür. MIC değeri LZP için 0.78-6.25 (g/mL, OMP için 25-50 (g/mL olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda eradikasyon başarıları, OMP + nitroimidazol + makrolid ile % 90, LZP ile % 72; OMP+amoksisilin+makrolid ile % 86, LZP ile % 89; OMP+nitroimidazol+amoksisilin ile % 84, LZP ile % 70 olarak rapor edilmektedir. Genel olarak OMP bazlı triple tedavi rejimlerinde *H.pylori* eradikasyonu oranı % 80-85'dir. LZP bazlı triple tedavi rejimlerinde *H.pylori* eradikasyonu oranı ise % 78-88 arasındadır (13, 14). Ayrıca eradikasyonun etkili olup olmadığını göstermek için tedavi bitiminden 4 hafta sonra değil de daha uzun süre geçtikten (6 ay gibi) sonra kontrol edilmesinin daha doğru olacağını ileri süren görüşler vardır.

Bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlar literatürdeki bilgilere uygun olup ülkemizde LZP ile OMP bazlı rejimler arasında *H.pylori* eradikasyonu açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir (15-17). Ülkemizde yapılmış olan *H.pylori* eradikasyonuna yönelik çalışmalarda da omeprazol+ klaritromisin + metronidazol'den oluşan bir haftalık üçlü tedavilerde de eradikasyon oranları % 92 olarak bulunmuştur (18). Dolayısı ile *H.pylori* eradikasyonunda etkinlik açısından her iki proton pompa inhibitörü arasında anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yurtdışında diğer PPI'leri ile yapılan çalışmalarda da; omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol ile yapılan tedavilerde eradikasyon başarısının birbirine yakın olduğu doğrultusundadır (19, 20).

KAYNAKLAR

1. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *H.pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. Ann Intern Med 1992; 116: 705-8.
2. *H.pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Statement Lancet 1994; 12: 1-23.
3. Unge P. Review of *H. pylori* eradication regimens. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 74-81.
4. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *H. pylori*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 490-6.
5. Yamamoto I, Fukuda Y, Okui M, et al. Proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori* eradication in patients

- with peptic ulcer. J Clin Gastroenterol, 1995; 20 (suppl 1): 38-42.
6. Nakao M. Antibacterial properties of lansoprazole alone and in combination with antimicrobial agents against *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol, 1995; 20 (suppl 1): 32-7.
 7. Iwaki T, Satoh H, Nakao M, et al. Lasoprazole a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *H.pylori*. Antimicrob Agents Chemother, 1991; 35: 490-6.
 - 8- Sjöström JE, Fryklund J, Rühler T, et al. In vitro antibacterial activity of omeprazole and its selectivity for *Helicobacter* spp. Are dependent on incubation condition. Antimicrob Agents Chemother, 1996; 40: 621-3.
 9. Ogoshi K, Kato T, Sakagawa T. Peptic ulcer therapy with lasoprazole and *Helicobacter pylori* eradication. J Clin Gastroenterol, 1995, 20 (suppl 1): 97-9.
 10. Mc Laren, McColm AA, Bagshawt J, et al. Eradication of *H. Pylori* without antibiotics. (Abstract) Gut, 1995; 37 (suppl 1): A63.
 11. Şahin F, Özden A, Ünver E, et al. Agar dillüsyon yöntemi ile *Helicobacter pylori* için Metronidazol dirençlilik testi ve disk diffüzyon yöntemi ile amoxicilline ve claritromicin'in *H.pylori*ye etkisi. Turk J Gastroenterol 1994; 5: 203-6.
 12. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferrano Mj, et al. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.1989; 8: 888-9.
 13. Unge P, Berstad A. Pooled analysis of anti-*H. pylori* treatment regimens. Scand J Gastroenterol, 1996; 31 (suppl 220): 27-40.
 14. Van der Hulst RWM, Keller IJ, Rauws EAJ, et al. Treatment of *H. pylori* infection: A review of the world literature. *Helicobacter*, 1996; 1: 6-9.
 15. Erdem L, Durakoğlu Z, Başak T, et al. *H. Pylori* (+) duodenum ülserinde klaritromisin+Amoksisilin+Lansoprazol veya omeprazolüçlü tedavilerinin değeri ve 6 aylık reinfeksiyon sonuçları. Turk J Gastroenterol 1997; 8 (suppl)1: 57.
 16. Aydın A, Özütemiz Ö, Ersöz G, et al. *H.pylori* eradikasyonunda omeprazole Lansoprazol ile yapılan bir haftalık üçlü tedavilerin karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 1997; 8 (suppl)1: 62.
 17. Özgür B, Saruç M, Göksel G, et al. *H. pylori* eradikasyonunda lansoprazol veya omeprazoliçeren üçlü tedavi protokollerinin karşılaştırılması. Turk J Gastroenterol 1997; 8 (suppl)1: 64.
 18. Beşışık F, Gürel S, Mungan Z, et al. *H.pylori* eradikasyonunda bir haftalık üçlü tedavi: omeprazol, klaritromisin,metronidazol. T Klin Gastroenterohepatoloji 1996; 7: 13-7.
 19. Bardhan KD. Triple therapy as a cure for *H.pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996; 8 (suppl 1): 27-30.
 20. Pounder RE, Williams MP. The treatment of *H.pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther, 1997; 11 (suppl 1): 35-41.