ANKEM Derg 14 (No. 4): 448-453 (2000)

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTERAPİ

Osman YÜCEL

Helicobacter pylori (HP) midenin mukus tabakasında ya da epitelinde yerleşen spiral şekilli bir bakteri olup duodenal ülserlerin % 90'ından, gastrik ülserlerin ise % 80'inden fazlasında sorumlu etken olarak kabul edilmektedir.

1982 yılında bu bakterinin tanınmasından önce ülser tedavisinde kullanılan asiditeyi azaltmaya yönelik tedaviler kalıcı bir iyileşmeyi sağlamada başarısız kalmışlardır. Bu bakterinin öneminin kavranması ve buna yönelik uygun tedavi rejimlerinin geliştirilmesi ile ülser hastalığının tedavisinde çok önemli gelişmeler elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda HP pozitif hastalarda ülser nüksü % 60-100 oranlarında iken HP eradike edilenlerde bu oran % 0-15 düzeylerine inmektedir.

HP infeksiyonunun tedavisi kolay olmayıp genellikle bir veya iki antibiyotiğin bir veya iki antibiyotik olmayan ajanla kombinasyonunu gerektirir. Tek ilaçla yapılan tedaviler genellikle başarısız kalmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu infeksiyonun tedavisi ile ilgili bazı önemli noktalar dikkati çekmektedir:

1- Seçilecek kombinasyonun ülke farkı olmaksızın çeşitli çalışmalarda belirli bir başarı oranına sahip olması gerekmektedir.
2- Başarılı bir tedavi en az iki ajanın iki haftalık bir süre ile uygulanması ile elde edilmektedir. Eğer bir haftalık bir tedavi gerekiyorsa üç veya dört ajanın kullanılması gerekmektedir.
3- Başarılı rejimlerde klaritromisin ve/veya metronidazolün yer aldığı görülmektedir.
4- Bir zamanlar % 80 iyileşme oranı başarılı olarak kabul edilirken özellikle mikroorganizma kullanılan antibiyotiklere duyarlı ise günümüzde % 90'ın üzerinde başarı sağlanabilmektedir.
5- Metronidazol ve klaritromisine karşı gelişen direnç önemli bir sorun olarak tedavi etkinliğini azaltmaktadır.
6- Etkin bir tedavi ancak yan etkisi az rejimlere hastanın uyum sağlaması ile elde edilebilmektedir.

HP'nin antimikrobiyal tedavinin hemen sonrasında saptanmaması infeksiyonun tedavi olduğu anlamına gelmez. Yapılan çalışmalarda infeksiyonun yalnızca baskılandığı, uzun süreli takip sonucu, tedaviden haftalar sonra bile HP'nin mevcut olduğu gösterilmiştir. Antimikrobiyal tedaviden en az 4 hafta sonra yapılan testlerde organizmanın saptanmaması halinde ancak başarılı bir tedaviden söz edilebilir. Proton-pompa inhibitörleri (PPI) tek başına infeksiyonu baskılayabileceğinden, tedavinin etkinliğinin saptanabilmesi için PPI tedavisinin en az bir hafta kesilmemesi gerekmektedir.

HP eradikasyonunda kullanılan antibiyotikler

Amoksisilin

HP'nin in-vitro olarak bu antibiyotiğe çok duyarlı olmasına karşın, tek başına in-vivo olarak kullanıldığında çok az etkili olabilmektedir. Bunun nedeni antibiyotiğin asidik pH'da rölatif inaktivitesi olabilir. Amoksisilin içeren tedavilerde antisekretuar ajanların bir-

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Taksim, İstanbul.

likte kullanılması ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Amoksisiline direnç nadir olarak görülmektedir. En önemli yan etkileri, deri döküntüleri, kandidiasis ve diyaredir.

Tetrasiklin

Tetrasiklin in-vivo olarak HP'ye etkili olup, düşük pH'da bile bu etkisini sürdürmektedir ve bu ajana direnç henüz bildirilmemiştir. Bizmut ve metronidazol ile birlikte üçlü tedavide kullanılabilir ancak çocuklarda dişlerde boyanmaya neden olduğu için kontrendikedir.

Metronidazol

HP, aktivitesi pH'dan bağımsız olan metronidazole çok duyarlıdır. Tek başına kullanımı organizmanın metronidazole direnç kazanması nedeniyle etkili değildir. Bizmut ve antimikrobiyal ajanlarla birlikte kullanıldığı takdirde direnç gelişme olasılığı azalmaktadır. HP'nin metronidazole primer olarak direnç geliştirmesi genel olarak tedavi oranlarındaki düşüşe neden olmaktadır. Bu konu çok önemlidir zira, tüm dünyada metronidazole karşı primer direnç sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir (13). Örneğin Amerika'da yapılan bir çalışmada bu direnç oranı % 54 olarak saptanmıştır (19). Diğer taraftan, metronidazolün klaritromisin ya da diğer aktif ajanlardan biri ile birlikte kullanımı ile primer direnç oluşumunun azaldığı bildirilmektedir.

Metronidazole bağlı ve genellikle 1 g/gün'den daha yüksek dozlarda kullanıldığında görülen yan etkiler arasında, metalik tat, ishal ve bulantı sayılabilir. Bazı hastalarda alkol alımı sonrası Antabus benzeri etkiler görülebilir.

Klaritromisin

Bu antibiyotik antibakteriyel spektrumu eritromisinle benzerlik gösteren bir makroliddir. Eritromisinden daha stabil, daha iyi emilen ve HP'ye karşı daha etkili bir ajandır. 2 g/gün dozda tek başına verildiğinde % 50 hastada HP infeksiyonunu tedavi eder. Metronidazol gibi tek başına kullanımda direnç gelişme olasılığı artmakla birlikte, klaritromisin kullanımında metronidazolden daha az oranda direnç geliştiği bilinmektedir. Yan etkilerinden en önemlisi tad alma bozukluğudur.

Antibiyotiklerin eradikasyondaki başarısızlığı

Antibiyotikler HP eradikasyonunda yaygın olarak kullanılmakla birlikte başarı oranı her zaman istenilen düzeyde gerçekleşmemektedir. Bunun nedenleri irdelendiğinde:

1- İlaçların mukozada yeterli yoğunlukta toplanmamaları ve sekrete edilmemeleri,
2- Değişik pH'larda özellikle asit ortamda stabilitenin sağlanmaması,
3- Midenin boşalması ile ilaçların midede kalış sürelerinin kısalığı,
4- Mukusun lümen ve epitel tarafındaki pH farklılıkları,
5- Bakterinin mukusun derin tabakalarına yerleşmesi,
6- Bakterinin katalaz aktivitesi,
7- Dirençli suşların varlığı gibi değişik faktörlerin yer aldığı görülmektedir.

Etkin bir eradikasyon için kullanılacak ilaçların in-vitro süpresyon etkinliği olan, üst GİS mukozasından sekrete edilen ve stabilitesini koruyan yapıda olması tercih edilmektedir.

HP infeksiyonunun tedavisinde kullanılan adjuvan ajanlar

Bizmut

Bizmut tuzları topikal antimikrobiyal ajanlar olup, direkt olarak bakteri hücresinin membranını etkilerler. Bu etki periplazmik bölge ve membran boyunca birikerek hücre bütünlüğünün bozulmasını sağlamak şeklinde gerçekleşir. Bizmut subsalisilat (Pepto-Bismol), daha az sıklıkla da bizmut sitrat şeklinde kullanılmaktadır. Bizmut, tedaviden 2 saat

sonra antral mukusta antibakteriyel konsantrasyona ulaşır. İki bizmut tuzunun da yan etkileri minimaldir, ancak dışkı renginin koyulaşması görülebilir.

H,K-ATPase (Proton-pompa) inhibitörleri (PPI)

Omeprazol, ilk bulunan benzimidazol olup, proton pompa inhibitör tedavisinin bir modeli olarak kullanılabilir. İn-vitro olarak HP'nin üremesini inhibe etmekle birlikte, düşük pH'larda diğer bakterilere etkisi daha azdır (12). Omeprazolün aktif sulfenamid formu yalnızca 7 pH'da HP'nin üremesini engellemektedir (12). Omeprazolün inhibitör etkisinin HP'nin üreaz bulunmayan zincirinde ya da üre yokluğunda görülmesi, etkisinin üreaz inhibisyonu yolu ile olmadığını göstermektedir.

İn-vitro sonuçlara göre, omeprazolün in-vivo olarak HP üzerine etkisinin az olduğu söylenebilir. İlaç, absorbe edildiği alkalen ince barsaklara ulaşana dek erimesini engellemek amacıyla enterik formda hazırlanmaktadır. Böylece, gastrik pH düşük ise midede omeprazol bulunmazken, gastrik pH enterik formun erimesini sağlayacak bir yükseklikte ise, midede bulunan omeprazol ajanın aktif formu (sulfenamid) değildir. Teorik olarak omeprazolün HP'ye intragastrik etki etmesinin tek yolu, gastrik lümene parietal hücrelerden sulfenamid salgılanmasıdır ki,böyle bir etki henüz gösterilememiştir. Ancak omeprazol ya da diğer PPI'ler in-vivo olarak yalnız başına kullanıldığında HP suprese olmaktadır (12). HP infeksiyonunda PPI ajanlar kombine antimikrobiyal tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir.

Aktivitesinde en önemli faktör yüksek intragastrik pH olup, bu durumda lokal immün yanıtın arttırılmasının yanı sıra antibiyotiklerin mukozadan salınımının azalması ve pH duyarlı antibiyotiklerin minimal inhibisyon konsantrasyonlarının sağlanması da mümkün olmaktadır. Antisekretuar özellikteki bu ilaçların gastrik sıvı volümünü azaltması, aynı zamanda antimikrobiyal ajanların intragastrik konsantrasyonunu da arttırmaktadır.

Ranitidin bizmut sitrat (RBC)

Ranitidin (antisekretuar) ve bizmuta ait özelliklere sahip olan bu yeni ajanın in-vitro çalışmalarda HP'ye karşı çok etkili olduğu gösterilmekle birlikte, insan çalışmalarında HP tedavisinde etkili olmadığı saptanmıştır. RBC'nin HP infeksiyonunda klaritromisin gibi antibiyotiklerle beraber kullanılması uygundur. Minimal yan etkileri bulunmaktadır.

HP tedavisi rejimleri

HP tedavisinde uygulanan rejimler, kullanılan antibiyotik ve adjuan ajanların sayısına göre sınıflandırılabilir.

İkili tedavi (bir antibiyotik+bir adjuan ajan)

Bu kombinasyon bir antibiyotik ile birlikte bir PPI veya RBC'den oluşmaktadır. Genel olarak amoksisilin ile omeprazol kombinasyonu tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu kombinasyon ile % 80'den fazla hastanın tedavi edildiği (9), hatta bir çalışmada çok yüksek omeprazol dozu ile bu oranın % 95'den fazla olduğu bildirilmektedir (2). Ancak bu iyi sonuçlar henüz bilimsel olarak onaylanmamış sonuçlar olup, bu tedavi rejimi de artık önerilmemektedir (7,10,15,17). İyi planlanmış karşılaştırmalı çalışmalarda klaritromisin (3x500 mg) ve omeprazol (40 mg/gün) ile 14 günlük tedavi sonucunda % 75 oranında başarı bildirilmiştir (4). Bu kombinasyon HP infeksiyonu tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış iki rejimden biridir. Aynı şekilde doğru planlanmış çalışmalarda, FDA tarafından onaylanmış diğer rejim olan klaritromisin (3x500 mg) ve RBC (2x400 mg) kombinasyonu ile bildirilen tedavi oranı ise % 80'dir (14). Ancak her iki tedavi rejimi de tedavide hedeflenen % 90 oranına ulaşamamaktadır.

Üçlü tedavi (iki antibiyotik+bir adjuvan ajan)

Metronidazol (3x250 mg), tetrasiklin (4x500 mg) ve bizmut (4x2 tablet)'tan oluşan kombinasyon (geleneksel üçlü bizmut tedavisi) özellikle metronidazole duyarlı HP infeksiyonlarının tedavisinde % 85-90 oranında başarı sağlamaktadır (13,16). Çocuklarda dişlerde boyanmaya engel olmak amacıyla tetrasiklin yerine amoksisilin kullanılmalıdır. Metronidazol dozuna bağlı olarak % 30'dan fazla hastada bazı yan etkiler görülebilmektedir (bulantı, ağız kuruluğu, tad alma bozuklukları ve mantar infeksiyonu gibi). Bu yan etkiler yaklaşık % 5 olguda tedavinin kesilmesine neden olmaktadır (13). Gerek bu yan etkiler, gerekse HP'nin metronidazole karşı geliştirdiği direnç sıklığının giderek artış göstermesi, bu mükemmel kombinasyonun daha az kullanılmasına neden olmaktadır. 10 günlük metronidazol, amoksisilin ve ranitidin tedavisi % 89 hastada HP infeksiyonunu tedavi etmektedir (8). Daha iyi sonuç alabilmek için amoksisilin yerine klaritromisin kullanılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ikili antibiyotik tedavisi H_2 reseptör antagonistleri yerine, PPI ile kombine edilerek iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Son çalışmalardan birinde, günde iki defa 250 mg klaritromisin ve 500 mg tinidazol ile birlikte 20 mg/gün omeprazol 1 hafta boyunca uygulanmış ve % 95 hastada HP infeksiyonunun tedavi edildiği bildirilmiştir (3).

Avrupa çapında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada iki antibiyotik ve omeprazol içeren 5 farklı rejim karşılaştırılmış ve 7 günlük tedavi sonrasında yapılan değerlendirme, klaritromisin ile birlikte amoksisilin veya metronidazol kullanımı ile en iyi sonuçlar elde edilmiştir (11).

Dörtlü tedavi (2 antibiyotik+2 adjuvan ajan)

Birçok çalışmada geleneksel üçlü bizmut terapisine antisekretuar bir ajan eklenmiştir. Örneğin Amerika'da yapılan bir çalışmada uygulanmış olan bu rejimle 14 günlük tedavi sonucunda hastaların % 84'ünde HP infeksiyonu tedavi edilmiştir (6). 3x500 mg klaritromisin yerine metronidazol kullanımı ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (1). Geleneksel bizmut tedavisini omeprazol ile birlikte (dörtlü PPI tedavisi) uygulayan önceki çalışmalarda yalnızca 1 haftalık tedaviden sonra bildirilen tedavi oranı % 95'in üzerindedir (5).

Tedavi stratejisi

HP tedavisinde en etkili rejim, iki antibiyotiğin bir ya da iki adjuvan ile kombinasyonunun 7 ila 14 gün süre ile kullanılmasıdır.

İki antibiyotiğin PPI ile birlikte kullanılması pahalı bir tedavi olmakla birlikte, kullanım kolaylığının yanısıra major yan etkilerinin az olması gibi avantajlara sahiptir. Daha önce klaritromisin kullanmamış olan hastalarda bu antibiyotiği içeren iki rejimden biri (OAK/omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin veya OMK/omeprazol, metronidazol ve klaritromisin) ya da geleneksel üçlü terapi ile birlikte PPI önerilmektedir. Bu tedavi kombinasyonları HP'nin metronidazole dirençli olduğu durumlarda bile etkili görünmektedir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda üçlü tedavi için 7 günlük tedavi süresinin yeterli olduğu bildirilmekle birlikte Amerika'da yapılan çalışmalarda kesin bir süre henüz belirtilmemiştir. Bu nedenle Amerika'da 14 günlük tedavi önerilmektedir. OAK rejiminin tedavi oranı, 14 günden az kullanılması halinde OMK rejiminden daha düşüktür.

Antimikrobiyal tedaviden sonra hasta takibi

Tedaviden sonra düşünülmesi gereken en önemli nokta hastanın takibinde herhangi bir tetkikin gerekli olup olmadığının saptanmasıdır. Komplike olmayan ülser hastalarının bir çoğunda yalnızca semptomların takibi önerilmektedir. Bu hastalarda tedavinin başarısız olması durumunda ülserin yeniden ortaya çıkması ile ülser semptomları görülecektir. Eğer hasta asemptomatik ise tedavinin başarılı olduğu sanılabilir. Bu nedenle infeksiyonun de-

vam ettiği ya da tekrar oluştuğunun gösterilebilmesi amacıyla basit bir tetkik yapılabilir. Tekrarlayan ülserin doktor tarafından ayrıca değerlendirilmesi, ek testler ve tedavi gerektirmesi ve olası bir ülser komplikasyonu oluşu nedeniyle de bu tetkik önemlidir. Basit bir test olan üre nefes testi birçok hastada tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Kanama ya da perfore ülser anamnezi olan hastalarda, H_2 reseptör antagonistlerinin kullanımı kesilecekse öncelikle infeksiyonun eradike edildiğinin dökümante edilmesi gerekmektedir. Eğer endoskopi yapılır ise mukoza biyopsisi alınmalı, aksi takdirde üre nefes testi uygulanmalıdır.

Reinfeksiyon

Reinfeksiyon oranı gelişmiş ülkelerde düşük, gelişmekte olan ülkelerde ise yüksektir (% 20-30) (13). 173 hasta, yapılan bir çalışmada tedavi sonrası ortalama 5.1 yıl olarak gözlenmiş (18), 9 hastada (% 5.2) ortalama 8.7 ay sonra tekrarlayan infeksiyon saptanmıştır. 8 hastada başlangıçta saptanan organizma ile tekrarlayan infeksiyonda saptanan karşılaştırıldığında aynı olduğu görülmüştür. Endoskopik yolla kontaminasyonun rolü tam olarak bilinmemektedir.

İlk tedaviye yanıt vermeyen hastaların tedavisi

İkincil tedavide iki seçenek bulunmaktadır. Eğer antibiyotik duyarlılığı biliniyorsa tedavi duyarlı antibiyotiğe göre düzenlenmelidir. Böyle bir bilgi mevcut değil ise daha önce kullanılmamış olan metronidazol ya da klaritromisin içeren bir kombinasyon seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1- Al-Assi MT, Ramirez FC, Lew GM, et al: Clarithromycin, tetracycline, and bismuth: A new non-metronidazole therapy for Helicobacter pylori infection, *Am J Gastroenterol 89:*1203 (1994).

2- Bayerdorffer E, Miehlke S, Mannes GA, et al: Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcers, *Gastroenterology 108:*1412 (1995).

3- Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, et al: Short term low-dose triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori, *Eur J Gastroenterol Hepatol 6:*773 (1994).

4- Chiba N, Wilkinson J, Hunt RH: Omeprazole and clarithromycin in Helicobacter pylori eradication: A meta-analysis [Abstract], *Gastroenterology 110:*A80 (1996).

5- deBoer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G: Effect of acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter pylori infection, *Lancet 345:*817 (1995).

6- Graham DY, Lew GM, Evans DG, et al: Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing, *Ann Intern Med 115:*266 (1991).

7- Graham KS, Malaty HM El-Zimaity HMT, et al: Variability with omeprazole-amoxicillin combinations for treatment of Helicobacter pylori infection, *Am J Gastroenterol 90:*1415 (1995).

8- Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer, *N Engl J Med 328:*308 (1993).

9- Labenz J, Gyenes E, Ruhl GH, Borsch G: Omeprazole plus amoxicillin: Efficacy of various treatment regiments to eradicate Helicobacter pylori, *Am J Gastroenterol 88:*491 (1993).

10- Laine L, Stein C, Neil G: Limited efficacy of omeprazole-based dual and triple therapy for Helicobacter pylori: A randomized trial employing "optimal" dosing, *Am J Gastroenterol 90:*1407 (1995).

11- Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, et al: Eradication of Helicobacter pylori using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials-The MACH 1 study, *Helicobacter 1:*138 (1996).

12- McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ: The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of Helicobacter pylori by a urease-independent mechanism, *Gastroenterology 107:*1573 (1994).

13- Pentson JG: Review article: Helicobacter pylori eradication-Understandable caution but no excuse for inertia, *Aliment Pharmacol Ther 8:*369 (1994).

14- Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL, et al., and the RBC H.pylori Study Group: Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating H.pylori, and reducing ulcer recurrence, *Aliment Pharmacol Ther 10:*251 (1996).

15- Pommerien W, Schultze V, Braden B, et al: Dose response of omeprazole combined with amoxicillin in duodenal ulcer healing and eradication of Helicobacter pylori, *Aliment Pharmacol Ther 10:*303 (1996).

16- Tytgat GNJ: Review article: Treatments that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence, *Aliment Pharmacol Ther 8:*359 (1994).

17- van der Hulst RWM, Weel JFL, Verheul SB, et al: Treatment of Helicobacter pylori infection with low or high dose omeprazole combined with amoxicillin and the effect of retreatment: A prospective, randomized, double-blind study, *Aliment Pharmacol Ther 10:*165 (1996).

18- van der Hulst RWM, Koycu B, Keller JJ, et al: H.pylori reinfection after successful eradication analyzed by RAPD or RFLP [Abstract], *Gastroenterology 110:*A284 (1996).

19- Weissfeld AS, Simmon DE, Vance PH, et al: In vitro susceptibility of pre-treatment isolates of Helicobacter pylori from two multicenter United States trials [Abstract], *Gastroenterology 110:*A295 (1996).