

İlk basamak *Helikobakter pylori* eradikasyonunda levofloksasin temelli üçlü tedavinin etkinliği

The efficacy of levofloxacin-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication

Yusuf Aydın¹, Yaşar Nazlıgöl², Abdullah Ö. Yeniova², Ayşe Kefeli²,
Gülçin Şimşek³, Muhammed Saçıkara⁴, Mehmet Polat⁴, İbrahim Halil Akkuş¹

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Birimi, Ankara

²Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

³Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Ankara

⁴Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 07.03.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 25.04.2011

ÖZET

Amaç: İlk basamak *H.pylori* eradikasyonunda Türkiye’de ve Dünya’da en çok tercih edilen tedavi protokolü proton pompa inhibitörü, klaritromisin ve amoksisilin içeren standart tedavi rejimidir. Ancak artan klaritromisin direnci sebe-biyle alternatif tedavi rejimleri araştırılmaktadır. Çalışmamızda standart üçlü tedavi rejimindeki klaritromisin yerine le-vofloksasin getirilmesiyle oluşturulan kombinasyonun etkinliğini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Çalışma, *H.pylori* ile enfekte 52 kadın, 29 erkek, toplam 81 nonülser dispepsi hastasında tamamlandı (yaş ortalaması 46,3 ± 13,9). Tedavide “lansoprazol 30mg 2x1, levofloksasin 500 mg 1x1, amoksisilin 1 gr 2x1” 7 gün verildi. Tedavi bitiminden 6-8 hafta sonra C14 üre-nefes testiyle tedavinin etkinliği kontrol edildi.

Bulgular: Hastaların % 68’inde *H.pylori* negatifliği sağlandı. Eradikasyon sağlanan ve sağlanmayan hasta grupları yaş, sigara ve cinsiyet dağılımı yönünden benzer bulundu ($p > 0,05$).

Sonuç: İlk basamak *H.pylori* eradikasyonunda 7 gün süreyle verilen levofloksasin temelli üçlü tedavi yeterince etkin değildir. Yeni tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, levofloksasin, ilk basamak tedavi.

ABSTRACT

Objectives: Standard triple therapy composed of a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin has been widely preferred for *H. pylori* eradication in Turkey and World. Alternative therapies are currently under investigation because of an increase in clarithromycin resistance. The aim of this study was to evaluate the efficacy of a levofloxacin-containing triple therapy.

Materials and methods: The study was carried out in 81 *H. pylori*-infected patients (52 female, 29 male) with nonulcer dyspepsia. The mean age was found 46.3 ± 13.9. Treatment was indicated with lansoprazol 30 mg b.d., amoxicillin 1 g b.d., and levofloxacin 500 mg daily for 7 days. *H. pylori* status was rechecked by (14)C urea breath test 6-8 weeks after the end of therapy.

Results: Totally 81 patients could complete the treatment and follow-up protocol. Effectiveness was 68%. The distributions of age, gender and smoking were similar between eradicated and non-eradicated groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Seven-day levofloxacin based triple therapy is not very effective in the first-line treatment of *H. pylori* infection. The new treatment modalities should be investigated.

Key words: Levofloxacin, *Helicobacter pylori*, first-line therapy.

Yazışma Adresi /Correspondence: Doç. Dr. Yaşar Nazlıgöl

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye Email: ynazligul49@gmail.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı, *H.pilori* ile enfektidir. Gelişmekte olan ülkelerdeki prevalansı, gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir ve daha erken yaşlarda kazanılmaktadır.¹ Ağız yoluyla alınan bakteri, mide mukozasına yerleşir; antibiyotiklerle eradike edilmez ya da total gastrik atrofi gelişmezse ömür boyu midede kalır. Bakterinin mideye ilk yerleşmesiyle birlikte akut inflamasyon başlar, ilerleyen dönemlerde vakaların çok büyük kısmında kronik gastrit gelişir. *H.pilori* kronik gastritli kişilerin %20-30'unda yaşamı tehdit edebilen duodenal ülser, gastrik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT lenfoma gibi hastalıklar ortaya çıkar.^{1,2} *H.pilori*'nin eradikasyonu ile peptik ülser nüksleri önlenemekte, düşük dereceli MALT lenfoma remisyona sokulabilmekte, mide adenokarsinomasına götüren değişiklikler döndürülemez safhada değilse adenokarsinoma gelişimi engellenebilmektedir.^{3,5}

H.pilori'nin keşfi ve ilişkili olduğu hastalıklar belirlendikten sonra eradike edilmesine yönelik çalışmalar başlamış. *H.pilori* bir bakteri olduğundan tedavisi, antibiyotikli ilaç kombinasyonlarıyla yapılmaktadır. Artan antibiyotik direnci nedeniyle, son yıllarda eradikasyon oranları düşmüş ve yeni tedavi rejimleri araştırılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda levofloksasin temelli üçlü tedavinin ilk basamak *H.pilori* eradikasyonunda etkinliği ve güvenilirliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı. Hastalar, ayrıntılı ve yazılı bilgilendirildi. Dispepsi semptomları sebebiyle üst gastrointestinal endoskopisi yapılan, endoskopik incelemede organik patoloji bulunmayan ve histolojik yöntemle *H.pilori* enfeksiyonu teşhis edilen hastalara *H.pilori* eradikasyon tedavisi verildi. Tedavide, 1 hafta süreyle levofloksasin 500 mg 1x1, amoksisilin 1gr 2x1, lansoprazol 30mg 2x1 kullanıldı. Çalışmaya alınma kriterleri: karnın üst-orta kısmında sürekli veya rekürren tarzda, en az 12 haftadır dispepsi semptomlarının olması; üst gastrointestinal endoskopi esnasında alınan mide mukozası biyopsilerinde histoloji yöntemiyle *H.pilori* görülmesi. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Retrosternal yanmanın dominant semptom olması,

- İrritabl barsak sendromu tanısını düşündürecek şekilde dispeptik şikâyetlerin defekasyonla rahatlama,

- Endoskopide peptik ülser veya malign lezyon görülmesi,

- Üst gastrointestinal sistem cerrahisi geçirilmiş olması,

- Son iki hafta içinde proton pompa inhibitörü (PPI), antibiyotik veya bizmut bileşiği kullanılmış olması,

- Eradikasyon protokolündeki ilaçların kullanımına engel herhangi bir hastalığın olması,

- Gebelik ve laktasyon.

Yöntem

Üst gastrointestinal endoskopi esnasında her hastadan mide antrum ve korpustan birer olmak üzere toplam 2 adet mukoza biyopsisi alındı. Biyopsi örneklerinden elde edilen kesitler, doku teşhisi için hematoksilin-eozin, *H.pilori* için Giemsa ile boyandı. Işık mikroskopunda spiral, yay şeklindeki bakterilerin görülmesiyle *H.pilori* enfeksiyonu teşhis edildi. Sonuçlar 0, +, ++, +++ olarak raporlandı. Ancak patoloji laboratuvarından gelen bu sonuçlar istatistikî değerlendirmelerde *H.pilori* enfeksiyonu var-yok şeklinde kullanıldı.

Eradikasyon tedavisinin bitiminden 6-8 hafta sonra C14 üre-nefes testi (Heliprobe, Kibion AB Uppsala, İsveç) uygulandı. Sonuçlar 0, 1 ve 2 şeklinde derecelendirilmiş olarak alındı. 0 dışındaki değerler enfeksiyonun devam ettiği anlamında idi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik yapılırken sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma, oransal veriler sayı ve yüzde oranları olarak verildi. Sayısal veriler Student t, oransal veriler ki kare testleriyle karşılaştırıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma, eradikasyon tedavisini alan ve tedavi sonrası *H.pilori* kontrol testini yaptıran 52 kadın (%64), 29 erkek (%36) toplam 81 fonksiyonel dispepsi (FD) hastasında gerçekleştirildi. Hastaların yaşları 21 ile 78 arasında değişiyordu, yaş ortalaması 46.3 ± 13.9 idi. Hastalardan tedaviye ilişkin ciddi, tedaviyi

yarım bıraktıracak bir yan etki geri bildirimi olmadı.

C14 üre-nefes testi, 81 hastanın 55'inde (%68) negatif bulundu.

Eradikasyon tedavisine cinsiyetin etkisi araştırıldı. 29 erkek hastanın 19'unda (%65.5) eradikasyon sağlanırken 52 kadın hastanın 36'sında (%69) *H.pilori* negatifliği gerçekleşti ($p>0.05$).

Eradikasyon tedavisi başarılı olan grupta sigara içme oranı %12.7 başarısız olan grupta ise %15.3 olarak bulundu ($p>0.05$).

Eradikasyon tedavisinin başarılı ve başarısız olduğu hastaların yaş dağılımı da farksız bulundu ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Yakın geçmişe kadar FD hastalarında *H.pilori* eradikasyonuna olumsuz bakılıyordu. Ancak *H.pilori* eradikasyonu sağlanan FD hastalarının kısa dönemde çoğunluğunda, uzun dönemde 12-15 hastadan birinde semptomların kür olduğu ortaya çıktı.^{6,7} FD hastalarında bakterinin eradikasyonu gelecekte gelişmesi muhtemel peptik ülser, gastrik kanser gibi ciddi rahatsızlıkların önlenebileceği de görüldü. Son kılavuzlar, *H.pilori* pozitif FD hastalarına da eradikasyon tedavisi önermektedir.^{8,9}

Metronidazol direnci ülkemiz dahil gelişmekte olan ülkelerde %50'nin üstündedir^{10,11}, bu yüzden *H.pilori* enfeksiyonunda çok seyrek reçete edilmektedir. Klaritromisin direnci, özellikle gelişmiş ülkelerde daha fazla olmak üzere *H.pilori* enfeksiyonu tedavisinde önemli bir problemdir.^{12,13} Standart *H.pilori* eradikasyon rejimi (PPI, klaritromisin ve amoksisilin) ile sağlanan eradikasyon oranları, artan klaritromisin direnci sebebiyle yıllar içinde düşmüştür.^{14,15} Yurdumuzda, standart tedavi rejimiyle eradikasyon oranları %50'nin altına inmiştir.^{16,18}

Daha önceleri ikinci, üçüncü basamak tedaviler olarak önerilen bizmut ya da levofloksasin temel rejimler ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1994-2008 yıllarını içine alan bir metaanalizde, levofloksasinli üçlü kombinasyonun standart klaritromisinli üçlü tedaviye göre daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir.¹⁹ Pekin'de iki gruba lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin ($n = 150$) ile lansoprazol, amoksisilin ve levofloksasin, ($n=150$) 7 gün süreyle verilmiş; her

iki grupta kontrole gelen hastalarda (per protocol - PP) elde edilen eradikasyon oranları sırasıyla %78,2 ve %83 olmuştur.²⁰ Benzer bir çalışma İspanya'dan, ancak süre 10 gün, PP eradikasyon oranları klaritromisin ve levofloksasin gruplarında sırasıyla %75.5, %74.6 bulunmuştur.²¹ Schrauwen ve ark. esomeprazol, amoksisilin ve levofloksasin kombinasyonu ile esomeprazol, klaritromisin ve levofloksasin kombinasyonunu 7 gün süreyle verdikleri karşılaştırma çalışmalarında, levofloksasinin yanında amoksisilin verdikleri grupta PP %97, klaritromisin verdikleri grupta PP %95 eradikasyon sağlanmıştır.²² Amoksisilin alan grupta yan etki daha az ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda lansoprazol, levofloksasin ve amoksisilini 7 gün verdik ve PP %68 eradikasyon sağladık.

Eradikasyon başarımız, yurt dışı literatür verilerinden düşüktür. Bu önemli farkın birden çok sebebi olabilir. Nonülser dispepsi hastalarında peptik ülser hastalarına göre, CagA negatif suşlarda CagA pozitif suşlara göre eradikasyon oranları daha düşük olmaktadır.^{17,23,24} Hastalarımızın tamamı nonülser dispepsi hastası idi. Ayrıca tedavi bitimiyle *H.pilori* kontrol testi arasındaki süre kısa tutulursa eradikasyon oranı, olduğundan yüksek çıkabilir. Tedavinin etkisiyle gastrik mukozadaki bakteri tamamen yok olmasa da sayıca çok azalmıştır, testi pozitifleştiremeyebilir. Kontrol testinde biyopsi kullanan yöntemler tercih edilmiş ve biyopsi birden fazla alınmamışsa yalancı negatiflik olabilir. Bizim çalışmamızda eradikasyon kontrolü tedavi bitiminden 6-8 hafta sonra üre-nefes testiyle yapılmıştır. Süre mevcut bilgilere göre en uygun süredir. Kullanılan test, eradikasyon kontrolü için en ideal testtir.⁸

Artan yaş, sigara içimi, gastrik mukozadaki bakteri yoğunluğunun fazla olması eradikasyon başarısını düşürdüğü bildirilmiştir.^{25,26} Çalışmamızda yaşın ve sigara içiminin eradikasyona etkisini gösteremedik. Ancak, eradikasyonun sağlanamadığı grupta sigara içicilerin oranında, istatistikî anlamı olmayan fazlalık vardı.

PPI, karaciğerde CYP2C19 tarafından metabolize edilir. Bu enzimin hızlı, orta, yavaş metabolize eden üç genotipi vardır. Hızlı metabolize eden genotipe sahip kimselerin serum PPI seviyeleri, mide pH'ları, *H.pilori* eradikasyon oranları diğer genotiplilerinkinden daha düşük olmaktadır. Hızlı metabolize edicilerde, PPI ve antibiyotik dozlarının

yüksek tutulmasının tedavi sonucunu olumlu etkilediği görülmüştür.²⁷

Hasta uyumu ve antibiyotik direnci, sonucu belki de en fazla etkileyen faktörlerdir. Tayvan'da 2004-2007 yıllarında elde edilen *H.pilori* izolatlarının %11.8'inde primer levofloksasin direnci tespit edilmiştir.²⁸ Belçika'da 2005 yılında levofloksasin dirençli suşların oranı %16.8 bulunmuştur.²⁹ Türkiye'den henüz *H.pilori*-levofloksasin direncini konu alan bir çalışma yoktur. Solunum yolları enfeksiyonları, diyare ve üriner enfeksiyon tedavilerinde yaygın olarak kullanıldığından Türkiye'de levofloksasin dirençli suş prevalansının Belçika'dan daha az olması beklenemez. Tedavi süresi, 14 güne uzatılsa da eradikasyon başarısının arzu edilen düzeylere (PP > %90) çıkması beklenemez. Yurdumuzda 2007-2008 yıllarında levofloksasinli üçlü tedavi 14 gün verilerek ve tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra üre-nefes testi yapılarak gerçekleştirilen bir çalışmada eradikasyon oranı %60,5 bulunmuştur.³⁰

Klaritromisinli standart tedavi rejimiyle %50'nin altında eradikasyon sağlanabildiği düşünüldüğünde, daha iyi tolere edilen levofloksasin kombinasyonu ile %60-70 eradikasyon oranları yurdumuz için kötünün iyisidir. İlk basamak *H.pilori* eradikasyonu için yeni tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22(3):283-97.
- Makola Di Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(4):548-58.
- Tomita T, Fukuda Y, Tamura K, et al. Successful eradication of *Helicobacter pylori* prevents relapse of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 (Suppl 2):204-9.
- Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007;42 (Suppl 17):21-7.
- Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Perri F, Morini S. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: *Helicobacter pylori* and beyond. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2(2):181-6.
- Ağbaba E, Nazlıgül Y, Yeniova AÖ, ve ark. *Helikobakter pilori* eradikasyonunun fonksiyonel dispepsi semptomları üzerine kısa dönem etkileri. *Dicle Tıp Derg* 2010;37(2):211-6.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group BMJ* 2000;16;321(5):659-64.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81.
- Fock KM. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(11):1587-600.
- Göral V, Zeyrek FY, Gül K. *Helikobakter pilori* enfeksiyonunda antibiyotik direnci. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol Derg* 2000;11(1):87-92.
- Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholeslami A. Increase in resistance rates of *H. pylori* isolates to metronidazole and tetracycline--comparison of three 3-year studies. *Arch Iran Med* 2010;13(2):177-87.
- Agudo S, Alarcón T, Cibrelus L, Urruzuno P, Martínez MJ, López-Brea M. [High percentage of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates obtained from Spanish children]. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(1):88-92.
- Masuda H, Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Characteristics and trends of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates in Japan over a decade. *Pathobiology* 2004;71(2):159-63.
- Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, et al. Changes in 12-year first-line eradication rate of *Helicobacter pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *J Clin Biochem Nutr* 2010;47(1):53-8.
- Kadayıfci A, Buyukhatipoglu H, Savas MC, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006;28(12):1960-6.
- Altıntaş E, Sezgin O, Ulu O, Aydın O, Camdeviren H. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2004;10(12):1656-65.
- Gülter S, Keleş H, Özkurt ZN, Cengiz DU, Kolukisa 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(1):29-33.
- Göral V, Dönmez M, Temiz H, Şit D. Nonülser dispepside *Helikobakter pilori* sıklığı ve eradikasyon tedavisine yanıt. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5(2):173-178.
- Zhang ZF, Zhao G, Liu LN. [Effectiveness and safety of proton pump inhibitor and levofloxacin based first-line triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(12):2722-5.
- Cheng H, Hu FL, Zhang GX, et al. [Levofloxacin-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication treatment: a multi-central, randomized, controlled clinical study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90(1):79-82.
- Castro-Fernández M, Lamas E, Pérez-Pastor A, et al. Efficacy of triple therapy with a proton pump inhibitor, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(3):395-8.
- Schrauwen RW, Janssen MJ, de Boer WA. Seven-day PPI-triple therapy with levofloxacin is very effective for *Helicobacter pylori* eradication. *Neth J Med* 2009;67(1):96-101.

23. Doğan E, Kefeli A, Nazlıgül Y, ve ark. *Helicobakter pilori* ile enfekte duodenal ülser ve fonksiyonel dispepsi hastalarında anti-CagA pozitifliği ve eradikasyon tedavisi başarısına etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2011;38(1):7-11.
24. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(11):1303-7.
25. Perri F, Villani MR, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(12):1023-9.
26. Labenz J, Leverkus F, Börsch G. Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(12):1070-5.
27. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007;8(11):1199-210.
28. Hung KH, Sheu BS, Chang WL, Wu HM, Liu CC, Wu JJ. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan. *Helicobacter* 2009;14(1):61-5.
29. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006;11(4):441-5.
30. Erdoğan AF, Abacı K, Serin E, Özer B, İçer MO. Birinci tercih *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavileri alarm mı veriyor? *Akademik Gastroenterol Derg* 2009;8(1):59-62.