

Helikobakter Piloni Eradikasyonunda Klaritromisin Omeprazol Kombinasyonu

Dr. Ahmet Kemal GÜRBÜZ, Dr. Mustafa GÜLŞEN, Dr. Refik MAS,
Dr. Kemal DAĞALP, Dr. Ahmet ALPER

Özet: Son iki yıl içerisinde gerçekleştirilen kısıtlı sayıda çalışma yeni bir makrolid ajan olan klaritromisin'in *Helikobakter pilori* eradikasyonundaki etkinliğinden söz etmiştir. Bir proton pompası inhibitörü olan Omeprazol ise *Helikobakter pilori*ye karşı kullanılan antibiyoterapinin gücünü artırmaktadır. Bu çalışmada iki hafta süre ile 2x500 mg/gün dozunda uygulanan klaritromisin ve 2x20 mg/gün dozunda uygulanan omeprazol kombinasyonunun *Helikobakter pilori* eradikasyonundaki etkisi incelendi.

Summary: CLARITHROMYCIN-OMEPRAZOLE COMBINATION IN *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION

The limited number of study in last two years presented the efficacy of clarithromycin, a new macrolide agent, on *Helicobacter pylori* eradication. A proton pump inhibitor omeprazole enhances the eradication rate of antibiotics used against *Helicobacter pylori*. In this study the *Helicobacter pylori* eradication rate of a combination therapy with clarithromycin 500 mg b.i.d. orally and omeprazole 20 mg b.i.d. orally for 14 days has been evaluated.

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

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

Helikobakter pilori (HP) enfeksiyonunun duodenal ülser hastalığının etyopatogenezinde dominant bir faktör olduğunun anlaşılmasıyla beraber HP eradikasyonuna yönelik çabalar duodenal ülser tedavisinde önemli bir yer işgal etmeye başlamıştır. Eradikasyon için en sık kullanılan üçlü tedavi (Bizmut+Metranidazol+Tetrasiklin/Amoksisilin) bazı HP suşlarının Metranidazole rezistan olması sonucu başarısız kalabilmekte (1,2), ilaç sayısı ve kullanım sıklığının fazlalığı yahut ilaçlara ait yan etkilerden ötürü zaman zaman hastanın tedaviye uyumunda zorluklar yaratmaktadır (3). Bu nedenle Bizmut ve Metranidazol içermeyen kısa süreli, daha basit ve iyi tolere edilen tedavilere ihtiyaç vardır.

Yeni jenerasyon bir makrolid ajan olan klaritromisin (6-methoxyerythromycin) (Abbott) eritromisine benzer bir antimikrobik spektruma sahiptir. Eritromisine üstün olarak yarılanma ömrü daha uzun olup gastrointestinal yan etkilere daha nadir sebep olmaktadır (4).

HP' nin β -laktam, florokinolon ve yeni jenerasyon makrolid grubu antibiyotikler ile metranidazole karşı in-vitro hassasiyetini kıyaslayan bir çalışmada bu bakteriye karşı en düşük MIC (Minimal İnhibituar Konsantrasyon) değerine (0,03 μ g/ml) klaritromisin'in sahip olduğu belirlenmiştir (5,6,7). Ayrıca bu yıl sıçanlarda yapılan bir çalışmada klaritromisin'in HP'ye etkili diğer antibiyotiklere (Eritromisin, Tetrasiklin, Ampisilin) kıyasla gastrik mukoza konsantrasyonu/serum konsantrasyonu oranı en yüksek antibiyotik olduğu gösterilmiştir (8).

Bir proton pompası inhibitörü olan Omeprazol ise HP'yi direkt olarak süprese etmektedir (9,10). Ayrıca mide pH'ını nötrale doğru çekerek antibiyotiklerin gastrik mukozaya penetrasyonu ve gastrik mukozadaki antibiyotik konsantrasyonunu artırmakta (11); böylece kullanılan antibiyotik HP'ye karşı etkinliğini güçlendirmektedir (12). In-vitro pH yükseldikçe ortamdaki antibiyotik anti-HP MIC değerinde ortaya çıkan azalmada (5) göz önüne alındığında Omeprazol'un HP eradikasyonundaki önemi daha da artmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle Omeprazol HP eradikasyon tedavilerinde seçkin bir alternatif haline gelmektedir.

Biz bu çalışmada, iki hafta süreyle sabah ve akşam uygulanan 500 mg Klaritromisin ve 20 mg Omeprazol kombinasyonunun HP eradikasyonundaki etkisini inceledik.

MATERYAL ve METOD

Gastrointestinal şikayetlerle kliniğimize müracaat eden ve HP (+) olduğu saptanan 9'u kadın 11'i erkek toplam 20 hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubunda ortalama yaş 41,6 (19-57) yıl idi. Hastalarda HP mevcudiyeti üst gastrointestinal endoskopi sırasında antrumdan alınan biyopsi örneklerinin (n:3) histopatolojik yöntem (Hematoksilen Eozin) ve hızlı üreaz testi (CLO-test) ile değerlendirilmesi ile belirlenmeye çalışıldı. Çalışmaya alınan vakaların tamamında HP ilk endoskopide her iki yöntemle (+) idi. HP eradikasyonu; kontrol endoskopisinde hem histopatolojinin hem de CLO-test'in birlikte (-) bulunması olarak kabul edildi.

Tüm hastalara Klaritromisin 2x500 mg/gün ve Omeprazol 2x20 mg/gün kombinasyonu sabah aç karnına ve gece yatarken oral yoldan olmak üzere iki hafta boyunca kullanıldı. Klaritromisin araştırma amacı ile Almanya Abbott firmasından temin edildi (KLACID 250 mg kapsül). Hastalar tedavi bitiminden bir ay sonra tedavi sonucu değerlendirilmek üzere tekrar üst gastrointestinal sistem endoskopisine tabi tutuldular. Vakalar kontrol endoskopileri öncesinde tedaviyi önerilen şekilde kullanıp kullanmadıkları hususunda sorgulanarak tedaviye uyumları açısından değerlendirildiler.

BULGULAR

İki haftalık Klaritromisin + Omeprazol tedavisi verilen 20 hastadan 1'i (kadın hasta) kontrol endoskopisine gelmedi. Bu nedenle yukarıda bahsedilen süre ve dozdaki kombinasyon tedavisinin HP eradikasyonundaki etkinliği 19 hastada değerlendirilebildi. Bu 19 hastanın tamamında her iki ilacında tam ve düzenli olarak kullandıkları öğrenildi. Omeprazol + Klaritromisin tedavisi esnasında bir hastada müşahade edilen ağızda kötü tat hissi dışında yan etki gözlenmedi.

19 vakanın kontrol endoskopisinde saptanan durum şöyle idi:

CLO- test (+) ;	Histopatoloji (+)	: 4 vaka (%21)
CLO- test (-) ;	Histopatoloji (+)	: 4 vaka (%21)
CLO- test (-) ;	Histopatoloji (-)	: 11 vaka (%58)
		19 vaka

TARTIŞMA

Yeni jenerasyon makrolid ajanlardan biri olan Klaritromisin'in 4x250 mg dozunda 14 gün süre ile kullanıldığında HP'yi % 42 oranında (Abbott deneyimi) eradike ettiği bildirilmiştir. Peterson ve ark. bir doz-cevap çalışmasında 2x 500 mg, 2x1000 mg ve 4x 500 mg dozlarında tek başına kullanılan klaritromisin'in HP'yi sırayla % 15, % 36 ve % 54 oranında eradike ettiğini göstermişlerdir (ACG Ekim 1992). Bu doz ve sürelerde tek başına kullanıldığında HP'yi bu oranlarda eradike eden bir başka antibiyotik henüz mevcut değildir.

Klaritromisin muhtelif kombinasyon tedavileri içerisinde de denenmiş; 10 günlük Omeprazol (40 mg) + Bizmut+Klaritromisin (4x250 mg) protokolü ile % 78 (13), iki haftalık Tetrasklin+Klaritromisin (3x500 mg) + Bizmut kombinasyonu ile %89,5 (14) ve yine iki haftalık Bizmut+Klaritromisin (4x250 mg) uygulamasıyla da % 52 oranında (15) HP eradikasyonu sağlanmıştır. Çalışmamızda uyguladığımız Omeprazol+Klaritromisin kombinasyonunun HP eradikasyonundaki etkinliği şu ana dek üç çalışmada araştırılmıştır. Geçen yıl Logan ve ark.

1x40 mg Omeprazol ve 3x500 mg Klaritromisin kombinasyonunun HP'yi % 80 oranında eradike ettiğini bildirmişler (6), bu yıl ise (1993) AGA' da bu ikili protokolün etkinliğini araştıran iki çalışma sunulmuştur. Bu çalışmalardan ilkinde Omeprazol 40 mg ve Omeprazol 40 mg+ Klaritromisin 2x500 mg tedavileriyle % 0 ve % 56 oranında HP eradikasyonu sağlandığı (16), ikincisinde ise iki haftalık 3x500 mg dozundaki Klaritromisin tedavisine 1x20 mg, 2x20 mg ve 1x40 mg dozlarında Omeprazol ilavesiyle sırayla % 46, % 55 ve % 81 oranında HP eradikasyonu sağlandığı (17) bildirilmiştir.

Bu çalışmalardan ikisinde 1,5 gr/gün dozundaki Klaritromisin ve 40 mg/ gün dozundaki Omeprazol kombinasyonu aynı oranda HP eradikasyonunun (% 80, % 81) sağlandığı görülmektedir. Literatürde 2 gr/gün dozundaki Amoksisilin ve 80 mg/gün dozundaki Omeprazol kombinasyonu ile sağlanan HP eradikasyonu en yüksek % 60-70 oranında tesbit edilmiştir (18). Yani daha yüksek dozlardaki Amoksisilin+Omeprazol kombinasyonu dahi daha düşük dozlarda kullanılan Klaritromisin+Omeprazol protokolü kadar etkin olmamaktadır. Dolayısı ile Klaritromisin haki katen HP eradikasyon gücü en yüksek antibiyotik gibi görünmektedir.

Biz çalışmamızda iki hafta süre ile 1gr/gün dozunda Klaritromisin ve 2x20 mg/gün dozunda Omeprazol kombinasyonu ile % 58 (11/19) oranında HP eradikasyonu sağlandığını saptadık. % 21 (4/19) vakada ise CLO-test negatifleşmekle beraber histopatoloji halen (+) idi. Yani vakaların 1/5'inde HP eradikasyonu sağlanamamakla beraber bakteri konsantrasyonunda önemli ölçüde supresyon elde edilmiştir. Eriştığımız eradikasyon oranı Burette ve ark.'ın aynı doz ve süreli Klaritromisin+Omeprazol kombinasyonu ile sağladıkları eradikasyon oranına (%56) benzerdir (16). Schaufelberger'in iki haftalık 3x500 mg Klaritromisin +2x20 mg Omeprazol kombinasyonu ile sağladığı eradikasyon oranı ise %55 olup (17) uygulanan Klaritromisin dozuna göre beklenenin biraz altında gözükmektedir. Ancak enteresan olarak aynı araştırmacı toplam dozlar aynı kalmak şartı ile Omeprazol' ün tek seferde 40 mg dozunda kullanılması halinde eradikasyon oranının % 81'e çıktığını belirtmiştir. O

halde bu eradikasyon oranının (% 81) çalışmamızda saptadığımız orandan (%58) yüksek oluşu daha yüksek dozda Klaritromisin (0,5 gr/gün daha fazla) kullanmış olmalarına ve muhtemelen aynı Omeprazol dozunu tek seferde uygulamış olmalarına bağlanabilir.

Bu çalışmalar ve eriştiğimiz netice bir arada değerlendirildiğinde; Klaritromisin'in HP eradikasyon gücünün diğer antibiyotiklerden daha fazla olduğu, Klaritromisin'in yükselen dozlarının HP eradikasyon oranını artırdığı, toplam doz aynı kalmak kaydıyla daha sık ancak daha düşük dozlarda Klaritromisin kullanımının daha yüksek oranlarda HP eradikasyonu sağladığı kanaatlerine varılmaktadır. Diğer taraftan, kombine edilen Omeprazol dozu arttıkça kullanılan antibiyotik (Klaritromisin, Amoksisilin) eradikasyon gücünün arttığı (17, 19) ve belkide toplam Omeprazol dozunu tek seferde uygulamanın yine daha yüksek oranda eradikasyon sağlayacağı (17) fikirleri kuvvet kazanmaktadır.

Klaritromisin Amoksisilin'in tersine penisiline allerjik hastalarda da kullanılabilir. Amoksisilin ile % 5 vakada C.difficile toksinine bağlı kolitis oluşmasına rağmen Klaritromisin'in tek majör yan etkisi ağızda kötü tat hissidir. Ancak iki haftalık 4x250 mg/gün dozundaki Klaritromisin tedavisi yine iki haftalık 4x500 mg/gün dozundaki Amoksisilin tedavisinden üç kat daha pahalıdır. Klaritromisin HP eradikasyonu açısından Amoksisilinden daha üstün görünmektedir. Fakat ilk tedavi başarısızlıkla sonuçlanırsa bu durum büyük oranda Klaritromisine karşı rezistans gelişimi ile ilgili olduğundan in-vitro hassasiyet testi yapılmadıkça ikinci bir Klaritromisin tedavisi denenmemelidir. Oysa Amoksisilin'de antibiyotiğe karşı rezistans gelişimi söz konusu olmadığından müteaddit defalar kullanılabilir.

Günümüzde Klaritromisin HP eradikasyonu amacıyla 7-14 gün boyunca 1-1.5 gr/gün dozlarında kullanılmakta olup bu eradikasyon için doz aralığı henüz belirlenmemiş durumdadır. Muhtelif avantaj ve dezavantajlarını vurguladığımız bu yeni makrolid ajanın HP eradikasyonunda ne ölçüde rol oynayacağı bundan sonra yapılacak çalışmalarda kesinlik kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. LOGAN RPH., GUMMETT PA., MISIEWICZ JJ., KARIM QA., et al.: One week Eradication Regimen for Helicobacter Pylori. *Lancet* 1991; 338: 1249-52.
2. GLUPCZYNSKI Y., BURETTE A., DE KOSTER E., et al.: Metranidazole Resistance in Helicobacter Pylori. *Lancet* 1990; 335-976-977.
3. GRAHAM DY., LEW GM., MALATHY HM., et al.: Factors Influencing the Eradication of Helicobacter Pylori with Triple Therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-496.
4. Clarithromycin and Azithromycin-Better Erythromycins? *Drug Ther. Bull.* 1991; 29: 26.
5. HARDY DJ., HANSON CW., HENSEY DM., BEYER JM., et al.: Susceptibility of Campylobacter Pylori to Macrolides and Fluoroquinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1988;22:631-36.
6. LOGAN RPH., GUMMETT PA., HEGARTY BT., WALKER MM., et al.: Clarithromycin and Omeprazole for Helicobacter Pylori. *Lancet* 1992;340:239.
7. NAGATE T., NUMATA K., HANADA K., KANDO I.: The Susceptibility of Campylobacter Pylori to Anti Ulcer Agents and Antibiotics. *J.Clin. Gastroenterol.* 1990;12 (suppl. 1) :S 135-S 138.
8. CHANG K., WYLE F., SKANKEY G., KIDAO J., et al.: Clarithromycin Achieves Highest Gastric Mucosa Tissue Level Among Anti-Helicobacter Pylori Antibiotics. *Supplement to Gastroenterology*, 1993; 104(4) :680 (abstr.)
9. WEIL J., BELL DG., POWELL K., et al.: Omeprazole and Helicobacter Pylori:Temporary Suppression Rather Than True Eradication. *Ailment Pharmacol. Ther.* 1991; 5: 309-13.
10. SHARP J., LOGAN RPH., WALKER MM., GUMMETT PA., et al.: Effect of Omeprazole on Helicobacter Pylori. *Gut* 1991; 32: 565 (abstr.)
11. WESTBLOM TU., DURIEX DE.: Enhancement of Antibiotic Concentrations in Gastric Mucosa by H2-Receptor Antagonist. Implications for Treatment of Helicobacter Pylori Infections. *Digestive Diseases and Sciences* 1991; 36(1) : 25-28.
12. UNGE P., ERIKSSON K., MERGMAN B., et al.: Omeprazole and Amoxycillin in Patients with Duodenal Ulcer : Helicobacter Pylori. Eradication and remission of Ulcers and Symptoms During an 6 Month follow - up. *Gastroenterology* 1992; 102: 183 (abstr.)
13. JONAS C., DE KOSTER E., NYST JF., DEPIERREUX M., et al. Helicobacter Pylori Treatment: An Evaluation of Ten Days Omeprazole+Bismuth+Clarithromycin. *Supplement to Gastroenterology* 1993; 104(4): 112 (abstr.)
14. GRAHAM DY., RAMIREZ FC., LEW GM., KLEIN PD., GENTA RM., al-Assi MT, Malaty HM: Tetracycline, Clarithromycin, Bismuth : A New Effective Triple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication. *Supplement to Gastroenterology* 1993; 104 (4) : 90 (abstr.)
15. NERI M, SUSI D, BOVANI I, et al : Omeprazole, Bismuth and Clarithromycin: A new Approach to the Treatment of Helicobacter Pylori Related Gastritis. *Gastroenterology* 1992; 102: 134 (abstr.)
16. BURETTE A., GLUPCZYNSKI Y., DE PEREZ C., DE KOSTER E., URBAIN D., et al.: One alone or in Combination with Clarithromycin for eradication of Helicobacter Pylori: Result of a Randomized Double-Blind Controlled Study. *Supplement to Gastroenterology* 1993;104 (4) : 49 (Abstr.)
17. SCHAUFELBERGER H., LOGAN RPH., MISIEWICZ JJ., GUMMETT P., et al.: The Dose and Frequency of Omeprazole are Important in Treating Helicobacter Pylori with Dual Therapy. *Supplement to Gastroenterology* 1993; 104(4) :186 (abstr.)
18. UNGE P., GAD A., GNARPE H., et al.: Does Omeprazole Improve Antimicrobial Therapy Directed Towards Gastric Campylobacter Pylori in Patients with Antral Gastritis? A Pilot Study. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1989; 167: 49-54.
19. BAYERDORFFER E., MANNES GA., SOMMER A., et al.: High Dose Omeprazole Treatment Combined with Amoxicillin Eradicates H. Pylori. *Gastroenterology* 1992;4102:38 (abstr.)