

Helikobakter Pylori'nin İkinci Basamak Eradikasyon Tedavisi

Aydın Şeref KÖKSAL, Bahattin ÇİÇEK

Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Helikobakter pylori (*Hp*) çocukluk çağında bulaşan ve midede ömür boyu kronik gastrit, gastrik ve duodenal ülser, seyrek olarak MALTOMA ve mide kanseri gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilen bir bakteridir. Bu bakteri tedavisindeki olumlu bir özellik eradikasyon sağlanan erişkinlerde yeniden infekte olmanın son derece nadir olmasıdır. Böylece *Hp*'yi bir defa eradike etmekle muhtemelen ömür boyu bu bakteriye bağlı hastalıklara karşı kür sağlanmış olunacaktır. Ancak sorun bakterinin gün geçtikçe antibiyotiklere daha dirençli hale gelmesidir.

Günümüzde en etkin tedavi olarak kabul edilen proton pompa inhibitörü (PPI) veya ranitidine bismut sitratın (RBC) iki antibiyotik ile kombine edildiği şemalarla bile *Hp* ile infekte hastaların %10-50'sinde eradikasyon sağlanamamaktadır. Bu hastalar bir yandan peptik ülser rekürens ve komplikasyonları açısından yüksek risk altında iken diğer yandan *Hp* eradikasyonunun faydalı etkilerinden mahrum kalmaktadırlar. *Hp* eradikasyonunun en azından ülser hastalarında faydalı etkilerinin olması ve antibiyotiklerin ihmal edilememesine karşın yan etkilerinin az olması nedeni ile bu hastalardan eradikasyonu olanlarda ikinci eradikasyon (ikinci basamak) tedavisi gerekli görülmektedir. *Hp* eradikasyon tedavilerinin artan sıklıkta reçete edilmesi ve ilk tedavilerle başarı oranlarının gideerek düşmesi nedeni ile ikinci basamak tedavisi daha da güncellik kazanmaktadır.

İkinci basamak tedavisi ilk tedaviden daha zordur. Çünkü antibiyotiğe duyarlı, hızla yok edilebilen bakteriler birinci basamak tedavisi ile eradike olurlar. Geriye genellikle temel antibiyotiklere dirençli, zor öldürülebilen bakteriler kalmıştır. Ayrıca hasta uyumu tedavi süresi uzadıkça azalmaktadır. Bu nedenlerle ilk tedavide en etkili şemayı seçmek en etkin tedavi şeklidir. Esasında *Hp* tedavisi için bir strateji belirlerken birinci ve ikinci tedavileri birlikte düşünmek ve iki tedavi sonrası eradikasyon oranını mümkün olduğu kadar %100'e yakın tutmayı hedeflemek daha akılcı bir yaklaşımdır.

A. İkinci basamak tedavisi öncesinde kültür yapılmalı mıdır? Normalde ilk basamak tedaviye yanıtızlık olması kullanılan antibiyotiklere direnç geliştiğini gösterir ve teorik olarak ideal olanı kültür yapıp antibiyotik direncini saptadıktan sonra tedavi şemasını yeniden belirlemektir. Ancak *Hp* kültürü pahalı, zaman alıcı, özel laboratuvarlarda gerçekleştirilebilen ve sensitivitesi %100 olmayan bir yöntemdir. Antibiyotik duyarlılığı tespit edildiğinde bile tedavi sonuçları beklenen kadar yüz güldürücü olmamaktadır. Örneğin bir çalışmada kültür sonucuna göre üçüncü aşamada verilen 14 günlük dördü tedavi ile hastaların %50'sinde eradikasyon sağlanabilmiştir (1). Diğer bir deyişle *Hp*'nin antibiyotiklere in vivo ve in vitro duyarlılığı beklenildiği kadar örtüşmemektedir. Öte yandan ikinci basamak tedavisi verilirken kültür yapılmadan sadece ilk tedavide verilen şema gözden ge-

çirilerek *Hp*'nin antibiyotiklere duyarlılığı konusunda kabaca fikir edinilebilir. Bir çalışmada bu düşüncüyü destekler nitelikte ikinci basamak tedavisinin ampirik olarak verildiği grup ile kültür sonucuna göre verildiği grup arasında tedavi başarısı açısından fark görülmemiştir (2). Bütün bu bilgiler ışığında günümüzde ikinci basamak tedavisi öncesinde *Hp* kültürü yapılması önerilmemektedir. Kültür, ikinci basamak tedavisinin de başarılı olamadığı olgularda, üçüncü basamak tedaviye başlamadan önce önerilmektedir.

B. İkinci basamak şemaları: İlk tedavideki başarısızlığın en önemli nedeni antibiyotik direncidir. Bu nedenle ikinci basamak tedavisinde kullanılan ilaçların seçimi ilk tedavide kullanılan şemaya bağlı olup, aynı ilaçlarla tekrar tedavi önerilmemektedir. İlk tedavide metronidazol verilmiş ise ikinci basamak tedavisinde klaritromisin, ilk tedavide klaritromisin verilmişse ikinci basamak tedavisinde metronidazol verilmesi önerilmektedir. Bunun nedeni metronidazol ve klaritromisin direncinin çoğunlukla başarısız tedavi sonucunda gelişmesidir. Bu açıdan bakıldığında ilk tedavide metronidazol ve klaritromisinin birlikte verilmesinin uygun olmayacağı da anlaşılmaktadır. metronidazol ve klaritromisinin birlikte verildiği şemalar çok etkili olmasına rağmen tedavinin başarısız olduğu olgularda en az birine ve genelde ikisine birlikte direnç gelişir. Bu durum ikinci basamak tedavisi aşamasında ampirik olarak verilecek şemayı mantıksal çerçevede belirleme imkânını ortadan kaldırır. Bazı yayınlarda metronidazol ve klaritromisinin birlikte verildiği şemalarla tedavi edilen hastalarda 2. ve 3. tedavinin sonrasında multi-rezistan suşların gelişimine bağlı olarak toplam eradikasyon oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (3). Aynı zamanda bu hastalarda ikinci basamak tedavisi öncesinde antibiyotik duyarlılığı çalışılması da gerekmektedir.

İkinci basamak tedavisinde PPI içeren üçlü şemalar, bizmut içeren üçlü şemalar, ranitidine bizmut içeren üçlü şemalar ve dördü şemalar kullanılabilir. Genel kabul tedavi süresinin ilk tedaviden uzun tutulması yönündedir. Hastaların aldıkları ilk tedaviler dikkate alınmadan ikinci basamak tedavisinde kullanılan şemalar karşılaştırıldığında RBC içeren üçlü şemalar ve dördü şemaların eradikasyon oranları PPI içeren şemalardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 1) (4).

İkinci basamak tedavisinde verilecek şemalar genel olarak ilk tedavide kullanılan şemaya göre be-

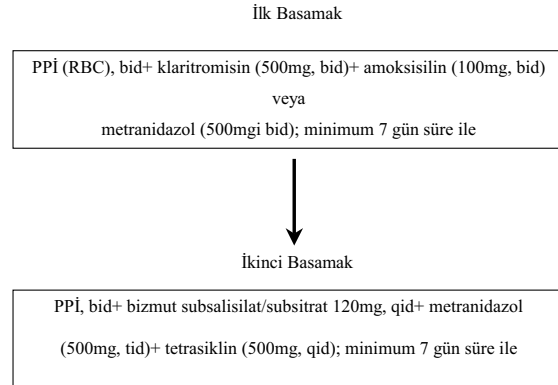
Tablo 1. *Hp*'nin ikinci basamak tedavisinde kullanılan tedavi şemaları ve başarı oranları

Şema	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Eradikasyon oranı
PPI içeren şemalar			
O+A+M	8	167	%74,9
O+A+C	6	159	%79,2
O+NT+C	2	34	%58,8
Bizmut içeren şemalar			
B+M+T	2	60	%68,3
B+C+T	1	12	%66,7
RB içeren şemalar			
RB+NT+T	3	84	%83,3
RB+A+C	1	33	%84,8
RB+TN+C	2	74	%75,7
Dörtlü tedavi			
AA+B+M+T	24	444	%74,4
AA+B+A+M	3	201	%78,1
O+B+A+C	1	10	%70

O: omeprazol, A: amoksisilin, M: metronidazol, C: klaritromisin, T: tetrasiklin, PPI: proton pompa inhibitörü, NT: nitroimidazol, B: bizmut, RB: ranitidine bizmut, AA: Antiasit (PPI veya H2RA) TN: tinidazol

lirlenir. İkinci basamak şemaları bu gözle değerlendirildiğinde:

1. Başarısız PPI+klaritromisin + amoksisilin tedavisi sonrasında ikinci basamak tedavisi: Avrupa *Hp* çalışma grubu tarafından 2000 yılında yayınlanan Maastricht-2 konsensus raporunda üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan hastalarda PPI+metronidazol+bizmut+tetrasiklin'den oluşan dördü tedavi önerilmektedir (Şekil 1) (5). Bazı çalışmalarda dördü tedavi ile %95'lere ulaşan başarılar



Şekil 1. *Hp* eradikasyonu için Maastricht 2-2000 panelinde önerilen tedavi stratejisi

bildirilmişse de çalışmalar toplu olarak değerlendirildiğinde ortalama %77'lik eradikasyon oranı elde edildiği görülmektedir (Tablo 2) (6). Yedi, 10 ve 14 günlük tedaviler ile sırasıyla %77, %72 ve %82 oranında eradikasyon sağlanabilmesi nedeni ile en az 7 günlük tedavi önerilmektedir. 2001 yılında yayınlanan bir meta analizde dördü tedavinin ikinci basamak tedavisinde başarı oranı ortalama %78,2 olarak bildirilmiştir (4).

Son dönemdeki çalışmalarda dördü tedavideki PPI ve bizmutun yerine RBC verilmesi ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Bu sayede alınan ilaç sayısı azalırken pozoloji basitleşecek ve hasta uyumu artacaktır. İlk olarak 1999 yılında Perri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 285 hastaya pantoprazol (40mg, bid)+amoksisilin (1g, bid)+klaritromisin (500mg, bid) verilmiş ve tedavi sonrası eradikasyon sağlanamayan hastalar üç gruba randomize edilerek 14 gün süre ile birinci gruba RBC (400mg, bid)+amoksisilin (1g, bid)+tinidazol (500mg, bid), ikinci gruba RBC (400mg, bid)+amoksisilin (1g, bid)+ klaritromisin (500mg, bid), üçüncü gruba RBC (400mg, bid)+ tinidazol (500mg, bid)+ klaritromisin (500mg, bid) verilmiş. Eradikasyon oranı birinci grupta %81, ikinci grupta %43 ve üçüncü grupta %62 olarak bulunmuştur. Yazarlar ikinci basamak tedavisinde RBC+tinidazol ile birlikte amoksisilin veya klaritromisin verililebileceğini fakat RBC+amoksisilin+klaritromisin tedavisinin tercih edilmemesini önermişlerdir (7). Bu çalışmanın aksine Tursi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önceden 59'u hariç hepsi klaritromisinli şemalar alıp eradikasyon sağlanamayan 213 hastaya RBC (400mg, bid)+klaritromisin (500mg, bid)+amoksisilin (1g, bid) verildiğinde eradikas-

yon oranı %93,8 olarak bulunmuştur (8). Yazarlar RBC+klaritromisin+amoksisilin kombinasyonunun ikinci tedavi olarak daha etkili olduğu ve bu başarının RBC'nin klaritromisin direncini yenmesine bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır. Rinaldi ve arkadaşları bir haftalık PPI+klaritromisin+amoksisilin tedavisi ile başarı sağlanamayan hastalara 14 gün süre ile RBC+tinidazol+tetrasiklin verdiklerinde eradikasyon oranını %82 olarak bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada 14 günlük RBC+tetrasiklin+tinidazol kombinasyonu ile %96'lık eradikasyon bildirilmiştir (9). Diğer bir randomize çalışmada PPI+klaritromisin+amoksisilin tedavisi ile eradikasyon sağlanamayan 60 hasta yedi günlük dördü tedavi ve RBC (400mg, bid)+tetrasiklin (500mg, tid)+metronidazol (250mg, tid) üçlü tedavi gruplarına randomize edildiklerinde, üçlü tedavi verilen gruptaki eradikasyon oranının (%86) dördü tedavi verilen gruba göre (%59) daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Diğer bir çalışmada 7 günlük PPI+amoksisilin+klaritromisin tedavisi sonrasında verilen RBC+nitroimidazol+tetrasiklin veya klaritromisin tedavisi ile %80'lik eradikasyon oranı bildirilmiştir (11). Bir meta-analizde RBC+tetrasiklin+nitroimidazol kombinasyonunun ortalama eradikasyon oranı %83,3 olarak bildirilmiştir (4). RBC ile yapılan çalışmalarda alınan iyi yanıt RBC'nin metronidazol ve klaritromisin direncini yenbilmesine bağlanmaktadır. Sonuç olarak RBC'li şemalarla daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte bugünkü bilgiler ışığında PPI+klaritromisin+amoksisilin tedavisinin başansız olduğu hastalarda tercih edilebilecek şemalardır.

Son yıllarda standart üçlü tedavi ile eradike edilemeyen hastaların levofloxacin içeren üçlü şemalarla tedavi edilebileceklerini bildiren yayınlar mevcuttur. Çalışmalarda eradikasyon oranları arasında büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Bir çalışmada PPI, amoksisilin, klaritromisin tedavis ile eradikasyon sağlanamayan hastalara 7 günlük levofloxacin, pantoprazol, amoksisilin kombinasyonu verildiğinde %63'lük eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (12). Diğer bir çalışmada aynı hastalarda 10 günlük rabeprazol, amoksisilin, levofloxacin kombinasyonu ile %94'lük, rabeprazol, levofloxacin, tinidazol kombinasyonu ile %90'lık eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (13).

PPI+klaritromisin+amoksisilin üçlü tedavisi almış hastalarda ikinci basamak tedavisi olarak PPI ve amoksisilin ile birlikte ilk tedavide verilmeyen metronidazol vermek teorik olarak doğru bir yaklaşımdır. Fakat bu tedavi ilk defa verildiğinde gün-

Tablo 2. Başansız PPI+amoksisilin+klaritromisin tedavisinden sonra verilen dördü tedavinin başarı oranları

Referans	Hasta Sayısı	Tedavi Süresi	Tedavi	Eradikasyon oranı
Gisbert	30	PPI+B+M+T	7	57
Perri	45	PPI+B+M+T	10	67
Lee	20	PPI+B+M+T	7	68
Michopoulos	38	PPI+B+M+T	14	76
Gisbert	9	PPI+B+M+T	7	78
Sicilia	21	PPI+B+M+T	10	83
Elizalde	31	PPI+B+M+T	7	87
Gasbarini	9	PPI+B+M+T	7	88
Baena Diez	31	PPI+B+M+T	14	90
Gomollon	21	PPI+B+M+T	7	95

de iki defa, 1 hafta süreli uygulama ile %50'den az başan sağlayabildiği görülmüştür (14). Nagara ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise PPI+klaritromisin+amoksisilin tedavisi ile başansız olunan olgularda aynı tedavi 14 gün süre ile tekrar verildiğinde %53, 10 günlük PPI+metronidazol+amoksisiline değiştirildiğinde %81'lik eradikasyon sağlanmıştı (15).

a. Başansız PPI+amoksisilin+metronidazol tedavisi sonrasında ikinci basamak tedavisi: PPI+amoksisilin+metronidazol tedavisi ile eradikasyon sağlanamayan olgularda ikinci basamak tedavisinde ilk şemadaki metronidazolün yerine klaritromisin verilerek oluşturulan PPI+klaritromisin+amoksisilin tedavisi oldukça etkili bir tedavidir. Bu tedavi ile %85'lerden %100'lere ulaşan başan oranları bildirilmektedir (14,16). Tedavideki PPI'nin yerine RBC verilmesi ile aynı ve hatta daha iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmektedir (3).

b. Başansız PPI+klaritromisin+metronidazol tedavisi sonrasında ikinci basamak tedavisi:

Daha önce de belirtildiği üzere ilk tedavide bu iki antibiyotiği birlikte vermekten kaçınmak lazımdır. Bu kombinasyonun kullanıldığı ve başansız olduğu durumlarda antibiyotik duyarlılığı çalışmak gereklidir. Kültür imkanı yoksa ampirik olarak bazı tedavi yaklaşımları denenebilir:

1. metronidazolün tekrar verilmesi: metronidazol direnci sık olduğu için tekrar verildiğinde bizmut içeren dördü şemalar içinde veya RBC'li şemalarda verilmesi etkinliğini arttırmaktadır. Bir meta-analizde PPI+Bizmut+nitroimidazol+tetrasiklin şeklinde verilen dördü şemaların ortalama başan oranı %69,6 olarak bildirilmiştir (4). RBC+amoksisilin+metronidazol kombinasyonu ile %89,5'lik başan sağlanmıştır.

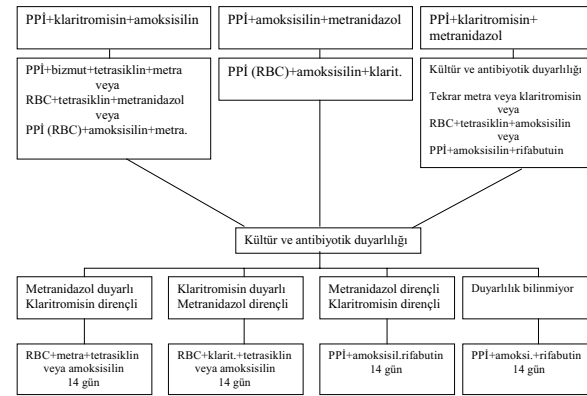
2. Klaritromisin'in tekrar verilmesi: Bazı çalışmalarda klaritromisin'in tekrar verilmesi önerilirken bazıları PPI+amoksisilin+klaritromisin şemasına bizmut eklenmesi önerilmektedir (14).

3. Klaritromisin veya metronidazolden hiçbirinin verilmemesi: Bir çalışmada RBC+amoksisilin+tetrasiklin tedavisi ile %90'a yaklaşan tedavi başansı bildirilmiştir (17).

4. Rifabutini şemaların verilmesi: Rifabutini bir tüberküloz ilacı olan rifampisin'in türevi olup *Hp*'ye karşı çok etkilidir. Daha da önemlisi bugüne kadar tedavi almış veya almamış hastalarda dirençli suş gösterilmemiş olmasıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda daha önceden multiple tedavi alan

veya metronidazol ve klaritromisine dirençli olgulara rifabutini verildiğinde %60-70 başan bildirilmiştir (3,18). Perri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PPI+amoksisilin+rifabutini (300mg) verilen hastalardaki başan oranı (%87) dördü şemaya göre (%67) daha yüksek bulunmuştur (19). Rifabutini'nin önemli dezavantajları arasında ilacın pahalı olması ve daha da önemlisi anti-tüberküloz ilacı olan rifampisine karşı dirençli suşların gelişmesine neden olabilmesidir. Tüberkülozun önemli sorun olduğu ülkemizde bu ilacı kullanmaya karar vermeden önce endikasyonu çok iyi gözden geçirmek gereklidir.

İlk eradikasyon tedavisine göre ikinci basamak tedavisi olarak verilecek şema belirlenirken şu algoritma izlenebilir (Şekil 2) (6).



Şekil 2. PPI içeren şemalardan sonra verilebilecek ikinci ve üçüncü tedaviler

c. Başansız RBC içeren tedaviler sonrasında ikinci basamak tedavisi: Bu hastalardaki en uygun tedavi tercihi konusunda sınırlı veri mevcuttur. Bir çalışmada bu hastalar PPI+amoksisilin+klaritromisin ile tedavi edildiklerinde %68 eradikasyon oranı bildirilmiştir (20). Dördü şemalarının RBC+amoksisilin+klaritromisine yanıtız hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir (3).

Sonuç olarak ilaç direncini arttırdığı ve ikinci basamak tedavi planlamasını zorlaştırdığı için ilk basamakta klaritromisin ve metronidazol birlikte verilmemelidir. İlk basamakta bu ilaçlardan hangisi seçilmişse ikinci basamakta diğeri ile değiştirilmelidir. İkinci basamakta dördü şemaları kombinasyonları daha etkili görünmektedir ve ikinci basamak tedavisi 14 gün olarak verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gomollon F, Sicilia B, Ducons JA. et al. Third line treatment for *helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1335-8.
2. Avidan B, Melzer E, Keller N. et al. The effect of culture results for *Helicobacter pylori* on the choice of treatment following failure of initial eradication. *Isr Med Assoc* 2001; 3: 163-5.
3. Beales IL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a single centre observational study. *BMC Gastroenterol* 2001; 1: 7.
4. Hojo M, Miwa H, Nagahara A. et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 7: 690-9.
5. Malfertheiner P, Me Graud F, O'Morain C. et al. and The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
6. Gisbert JP, Palares JM. Review article: *Helicobacter pylori* 'rescue' regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1047-57.
7. Perri P, Villani MR, Quitadamo M. et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies after failure of the standart 'Maastricht triple therapy': a promising alternative to the quadruple therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1017-22.
8. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. et al. Efficacy and tolerability of ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and clarithromycin as first- or second-line therapy to cure *Helicobacter pylori* infection. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1006-9.
9. Zullo A, Hassan C, Campo SMA. et al. A triple therapy regimen after failed *Helicobacter pylori* treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1193-7.
10. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S. et al. Seven-day rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1311-6.
11. Di Mario F, Salandin S, Dal Bo N. et al. Retreatment after failure of H.pylori eradication: quadruple vs. ranitidine bismuth citrate two-week therapy. *Gut* 1999; 45 (Suppl.3): A115.
12. Perri F, Festa V, Merla A. et al. Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standart 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15: 815-20.
13. Nista EC, Candelli M, Cremonini F. et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15: 627-33.
14. Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F. et al. Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1049-54.
15. Nagahara A, Miwa H, Ohkura R. et al. Strategy for retreatment of therapeutic failure of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 613-8.
16. Lerang F, Moum B, Haug JB. et al. Highly effective second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with previously failed metronidazole-based therapy. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1209-14.
17. Cudia B, Romano M, Gioe FP. et al. Rescue therapy including ranitidine bismuth citrate+minocycline+amoxicillin for eradication of H.P. treatment failure. *Gut* 1997; 41 (Suppl 1): A103.
18. Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 143.
19. Perri F, Festa V, Clemente R. et al. Randomized study of two 'rescue' therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standart triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 58-62.
20. Chan FK, Sung J, Suen R. et al. Salvage therapies after failure of *Helicobacter pylori* eradication with ranitidine bismuth citrate-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 91-5.