

Helikobakter pilori eradikasyonunda kullanılan proton pompa inhibitörlerinin etkinliklerinin karşılaştırılması

Comparison of the efficacy of proton pump inhibitors used in the eradication of *Helicobacter pylori*

Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA, Mesut SEZİKLİ, Fatih GÜZELBULUT, Atakan YEŞİL, Süleyman COŞGUN, Mustafa Erhan ALTINÖZ, Aytaç ATAMER, Nuriye ULU, Ayşe Oya ÖVÜNÇ KURDAŞ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Helikobakter pilori tedavisinde pek çok tedavi rejimi önerilmekle birlikte halen optimal tedavi rejimi tanımlanamamıştır. Helikobakter pilori tedavisinde iki antibiyotik ile beraber proton pompa inhibitörü veya bizmut içeren ilaçların 7-14 gün kullanılması en fazla önerilen ve en etkili tedavi rejimleridir. Biz bu çalışmada farklı proton pompa inhibitörlerini aynı antibiyotiklerle kombine ederek eradikasyon etkinliklerini kıyaslamayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sonrası biyopsi sonucu ile Helikobakter pilori pozitifliği saptanan 90 adet non-ülser dispepsi hastası çalışmaya alındı. Hastalar 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplara klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1 sabit olmak üzere; 1. gruba omeprazol 20 mg 2x1, 2. gruba pantoprazol 40 mg 2x1, 3. gruba ise rabeprazol 20 mg 2x1 ondört gün süre ile verildi. Ondört günlük tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra C-14 üre nefes testi ile eradikasyon kontrolü yapıldı. **Bulgular:** Omeprazol grubunda %40, pantoprazol grubunda %56.6, rabeprazol grubunda ise %63.3 eradikasyon oranı sağlandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.179$). **Sonuç:** Proton pompa inhibitörlerinin antibakteriyel etkisinin eradikasyonda minimal olduğunu, esas rollerinin antiasid aktivite olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular Helikobakter pilori eradikasyonunda proton pompa inhibitörü seçiminin eradikasyon üzerine bir etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, eradikasyon, proton pompa inhibitörü

GİRİŞ

Helikobakter pilori (*Hp*) enfeksiyonu insanlarda sık görülen kronik bakteriyel bir enfeksiyondur (1,2). Gelişmekte olan ülkelerde enfekte insanların oranı % 90'ları bulmakla birlikte, dünya nüfusunun %60'ının bu bakteri ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nce grade I karsinojen olarak kabul edilen *Hp*'nin eradikasyon kriterleri Maastricht III kılavuzunda belirtilmiştir. Esas sorun; kimi tedaviden ziyade "nasıl tedavi edelim" üzerinde odaklanmış gözükmektedir. *Hp* tedavisinde pek çok tedavi rejimi önerilmekle birlikte halen optimal tedavi rejimi tanımlanamamıştır (3). *Hp* tedavisinde iki antibiyotik ile beraber proton pompa inhibitörü (PPI) veya bizmut içeren ilaçların

Background and Aims: Although different therapy regimens are used for the eradication of *Helicobacter pylori*, an ideal therapy regimen has not yet been determined. The most commonly used and most effective therapy regimens consist of a proton pump inhibitor or bismuth plus 2 antibiotics for 7-14 days. We aimed to compare the efficacies of different PPIs in combination with the same antibiotics on the eradication of *Helicobacter pylori*. **Materials and Methods:** This study included 90 patients with *Helicobacter pylori*-positive non-ulcer dyspepsia. The patients were randomized into 3 groups. Patients in Group A received omeprazole 20 mg BID, those in Group B received pantoprazole 40 mg BID and those in Group C received rabeprazole 20 mg BID. All patients received amoxicillin 1000 mg BID plus clarithromycin 500 mg BID in combination with proton pump inhibitors. The duration of therapies was 14 days in all groups. Patients were tested with ¹⁴C-urea breath test for *Helicobacter pylori* eradication 4-6 weeks after completion of therapy. **Results:** The eradication rates in Groups A, B and C were 40%, 56.6%, and 63.3%, respectively. The difference between groups was not statistically significant ($p=0.179$). **Conclusions:** The antibacterial efficacy of proton pump inhibitors on *Helicobacter pylori* seems to be related to a decrease in the acidity of gastric juice. Our results show that the type of proton pump inhibitor does not affect *Helicobacter pylori* eradication rates.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, proton pump inhibitor

7-14 gün kullanılması en fazla önerilen ve en etkili tedavi rejimleridir (4, 5). Buna rağmen pek çok çalışmada bu tedavi rejimi ile %10-23 arasında tedavi başarısızlıkları bildirilmektedir (4,6). Ülkemizde özellikle son dönemde yapılan bazı çalışmalarda *Hp* eradikasyon oranları oldukça düşük bulunmaktadır (7,8).

PPI'ların *Hp* eradikasyonunda antibiyotikler ile beraber kullanılma amaçları, oluşturdukları yüksek mide pH değeri ile antibiyotiklerin etkinliğini potansiyalize etmenin yanında kendilerinin de direkt antibakteriyel etkilerinin olmasıdır.

İletişim: Mesut SEZİKLİ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği Tıbbiye Cak Üsküdar/İstanbul/Türkiye
E-mail: drsezikli@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.02.2011 • **Kabul Tarihi:** 24.03.2011

Biz bu çalışmada farklı proton pompa inhibitörlerini aynı antibiyotiklerle kombine ederek eradikasyon etkinliklerini kıyaslamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Polikliniğimize dispeptik yakınmalarla başvuran ve yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi sonrası biyopsi sonucu ile *Hp* pozitifliği saptanan 90 adet non-ülser dispepsi hastası çalışmaya alındı. Hastalar geliş sırasına göre ardışık olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplara klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1 gr 2x1 sabit olmak üzere; 1. gruba omeprazol 20 mg 2x1 (KAO), 2. gruba pantoprazol 40 mg 2x1 (KAP), 3. gruba ise rabeprazol 20 mg 2x1 (KAR) ondört gün süre ile verildi. Ondört günlük tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra C-14 üre nefes testi ile eradikasyon kontrolü yapıldı. Üre nefes testi sonucu negatif (-) olan hastalar, eradikasyon sağlanmış olarak kabul edildi. Nefes testinde yanlış negatif sonuç alınma ihtimali nedeniyle, hastalar, eradikasyon kontrol testinden önce kesinlikle PPI ve H₂ reseptör blokörü kullanmamaları konusunda uyarıldılar. Hastalar tedavi esnasında gelişen yan etkiler açısından da, tedavi bitiminde sorgulandılar.

Üst gastrointestinal kanalda organik hastalığı olan, gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi girişim öyküsü olan, daha önceden peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı tanısı alıp tedavi görmüş hastalar, gebe ya da emziren, malignite, renal yetmezlik öyküsü olan, planlanan kombinasyon tedavisindeki ilaçlardan bir ya da daha fazla ilaca alerji öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca son 1 hafta içerisinde histamin-2 reseptör antagonisti (H₂RA), prostoglandin veya prokinetik ajan kullanan ve son 1 ay içerisinde PPI, antibiyotik, bizmut tuzu içeren ajan kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma protokolü 2004 Helsinki deklarasyonuna uygun yürütüldü. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda kruskal wallis analizi, grupların kendi aralarında farklılık için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Tüm gruplar arasında yaş (p= 0.757) ve cinsiyet (p=0.838) açısından farklılık saptanmadı (Tablo 1). Teda-

vi bitiminde tüm hastalar kontrole geldi. Yan etki vb nedenlerle ilacı kullanmayı bırakan olmadı.

KAO grubunda %40, KAP grubunda %56.6, KAR grubunda ise %63.3 eradikasyon oranı sağlandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.179) (Tablo 2).

Grupları kendi arasında karşılaştırdığımızda KAR ile KAP arasında fark saptanmadı (p=0,601). KAR ile KAO arasında fark yoktu (p=0,073). KAP ile KAO arasında fark yoktu (p=0,200).

TARTIŞMA

PPI'leri günümüzde tüm dünyada sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Bu ilaçlar midenin apikal yüzeyindeki asit sekrete eden pariyetal hücrelerdeki H⁺-K⁺-ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar (9).

Hp eradikasyonunda antibiyotiklerin etkinliğini artırıcı asit süprese ortam yaratmanın yanı sıra bakterisidal özellikleri de vardır. H₂RA'leri de *Hp* eradikasyonunda antibiyotiklerle kombine kullanılmıştır. Benzer eradikasyon oranları gösteren çalışmalar mevcutsa da, PPI'ların gerek uzun süreli etkileri, gerekse de daha potent olmaları onları tercih edilen ilaç grubuna sokmuştur (10). Brezilya'dan bildirilen bir çalışmada mide pH'ını 4'ün altına düşürmede pantoprazolün ranitidine üstün olduğu gösterilmiştir. Bu da pH düşüklüğü gerektiren antibiyotik kullanımında PPI kullanmanın daha akılcı olduğunu gösterir (11).

PPI metabolizmasında önemli görev alan P450 enzim sistemi ilaç etkileşimlerinden sorumludur. Omeprazol ve

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	KAO	KAP	KAR
Toplam (n)	30	30	30
Erkek	13	15	13
Kadın	17	15	17
Yaş	37,9+9,02	39,23+8,11	40,6+9,09
<i>Erkek</i>	39,15	38,6	39,84
<i>Kadın</i>	36,83	39,86	41,17

KAO: Klaritromisin+amoksisilin+omeprazol

KAP: Klaritromisin+amoksisilin+pantoprazol

KAR: Klaritromisin+amoksisilin+rabeprazol

Tablo 2. Grupların eradikasyon oranları

	KAO (n=30)	KAP (n=30)	KAR (n=30)
Eradike oldu	12 (%40)	17 (%56.6)	19 (%63,3)
Eradike olmadı	18 (%60)	13 (%43,4)	11 (%36,7)

KAO: Klaritromisin+amoksisilin+omeprazol

KAP: Klaritromisin+amoksisilin+pantoprazol

KAR: Klaritromisin+amoksisilin+rabeprazol

esomeprazol, önemli oranda CYP2C19 yolu ile metabolize olduğu için en fazla etkileşime neden olan PPI grubu ilaçlardır. Rabeprazol'un CYP3A4 affinitesi mevcuttur. Lansoprazol temel olarak CYP3A4 ile metabolize olur. Pantoprazol primer olarak CYP2C19 O-demethylation ile metabolize olur; bu nedendir ki ilaç etkileşimi en düşük oranda olan PPI pantoprazoldür (12).

Tedaviye yanıtı belirlemede hastaya ait özellikler de çok önemlidir. Sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) PPI'ları metabolize eden enzimdir. Bu gendeki polimorfizm, PPI metabolizmasını değiştirerek tedaviye yanıtı değiştirebilir (13). Hızlı, orta ve yavaş metabolize eden olmak üzere üç farklı CYP2C19 genotipi tanımlanmıştır. PPI'ları hızlı metabolize eden grupta standart üçlü tedavi ile eradikasyon oranları düşüktür. Batı toplumlarında hızlı metabolize eden genotip daha sık görülürken, Asya'da yavaş metabolize eden genotip daha yaygındır (14). Horn J. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada ise PPI'ların farmakokinetiği ve farmakodinamisinde; sitokrom P450 - CYP2C19'ün genetik polimorfizminin etkisi araştırılmış, rabeprazolün metabolizma ve farmakokinetiğinin diğer PPI'lardan çok daha farklı olduğu gösterilmiştir. Bunun en önemli nedeni rabeprazolün klirensinin daha yüksek oranda non-enzimatik, ve daha az oranda sitokrom CYP2C19 enzimiyle olmasıdır. Daha çok non-enzimatik olarak yıkıldığı için genetik olarak sitokrom CYP2C19 farklılığı olan hastalarda aynı etkinliği göstermiştir. Farmakodinamik olarak rabeprazolün, gastrik asit salınımını süprese etmede daha hızlı etkili olduğu bulunmuş, genetik polimorfizm gösteren hastalarda sonuç değişmemiştir. Rabeprazolün bu olumlu farmakodinami ve farmakokinetik etkileri, Hp eradikasyon etkinliğinin omeprazolden daha yüksek olduğu sonucu doğurmuştur. Ayrıca omeprazolde rapor edildiği gibi ilaç-ilaç etkileşimine bağlı komplikasyonların rabeprazolle olmadığı gözlemlenmiştir (15). Bu çalışmalar sonucunda rabeprazol ile, diğer moleküllere göre hasta genetik polimorfizminden etki-

lenmediği için, Hp eradikasyon tedavisinde daha yüksek oranlar elde edilmesi beklenir. Fakat belirgin farklılık görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da her ne kadar rabeprazol alan grup en yüksek eradikasyon oranına sahip olsa da istatistiksel olarak bu anlamlı değildi. Hasta sayısı daha yüksek olan bir çalışma dizayn edilirse belki bu husus daha net ortaya konulabilir.

Literatürde PPI'ları kendi içinde karşılaştıran başka çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; lansoprazol ve pantoprazolün asit supresyon etkisi, omeprazole benzerken, rabeprazolün asit supresyon etkisinin omeprazolden çok daha potent olduğu gösterilmiştir. Rabeprazol ve lansoprazol, maksimal asit supresyon etkisini en hızlı gösteren PPI'lardır. Bu nedenle lansoprazol ve rabeprazol, peptik ülser semptomlarının tedavisinde daha erken iyileşme sağlamıştır (14). Bununla birlikte Hp eradikasyonunda, reflü özofajit ve duodenal ülserlerin tedavisinde standard dozlarda kullanıldıklarında aralarında çok az farklılıklar ortaya çıkmıştır.

Yine 4 farklı PPI'nın değerlendirildiği 14 çalışmanın meta analizinde (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol) standart üçlü tedavide kullanıldıklarında Hp eradikasyonunda benzer etkinlikte oldukları saptanmıştır (16). Ülkemizde Altıntaş ve arkadaşlarının yaptığı omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün karşılaştırıldığı çalışmada gruplar arasında eradikasyon oranlarında farklılık gözlemlenmiştir (17).

Sonuç olarak, birçok çalışmada PPI'lerinin invitro antibakteriyel aktivitesi gösterilmiştir. Ayrıca rabeprazol genetik polimorfizmi farklı hastalarda da aynı derecede asit supresyonu yapmasına rağmen bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere bu farklılık eradikasyon oranlarına yansımaktadır. Bu da PPI'ların antibakteriyel etkisinin eradikasyonda minimal olduğunu, esas rollerinin antiasid aktivite olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular Hp eradikasyonunda PPI seçiminin eradikasyon üzerine bir etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. Am J Med 1996; 100: 12S-7S.
2. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 (Suppl 2): 33-9.
3. Bazzoli F, Bianchi-Porro G, Bianchi MG, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Indications and regimens: an update. Dig Liver Dis 2002; 34: 70-83.
4. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 569-75.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
6. Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Low rate of emergence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* with amoxicillin co-therapy. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 887-92.
7. Kadayıfçı A. Büyükhatipoğlu H, Koruk M, et al. Türkiye'de *H. pylori* eradikasyonunda PPI, amoksisilin ve klaritromisin tedavisinin etkinliği: meta-analiz. Turk J Gastroenterol 2004; 15 (Suppl 1): 5.

8. Önder GF, Aydın A, Doğanavşargil B, et al. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda pantoprazol, amoksisilin, klaritromisin (PAK) kombinasyonu ile 1 ve 2 haftalık tedavilerin etkinliği. Turk J Gastroenterol 2003; 14 (Suppl 1): 157.
9. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. N Engl J Med 1988; 319: 1707-15.
10. Hsu CC, Chen JJ, Hu TH, et al. Famotidine versus omeprazole, in combination with amoxicillin and tinidazole, for eradication of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 921-6.
11. Terzi Coelho CB, Dragosavac D, Coelho Neto JS, et al. Ranitidine is unable to maintain gastric pH levels above 4 in septic patients. J Crit Care 2009; 24: 627.e7-13.
12. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8 (Suppl 1): S21-5.
13. Padol S, Yuan Y, Thabane M, et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first line PPI therapies: a meta analysis. Am J Gastroenterol 2007; 101: 1467-75.
14. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 963-78. Comment in: Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 561-2.
15. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors—focus on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl 6): 11-9.
16. Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 647-54.
17. Altıntaş E, Sezgin O, Ulu O, et al. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2004; 10: 1656-8.