

HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU

PROF. DR. MURAT KIYICI
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

Yüzyılın bakterisi



Helikobakter pilori tarihçesi

YIL	KAYNAK	RAPOR
1892	Bizzozero	Köpek midelerinde spiral organizmalar
1896	Salomon	Köpek ve kedilerde spiral organizma
1906	Balfour	Köpek ve maymunların gastrik ülserinde spiroketler
1906	Krienitz	Gastrik kanserli insandan ilk gözlem
1919	Kassi ve Kobayashi	Memelilerin midesinde spiroketler
1924	Luck ve Seth	Midede ureaz aktivitesi
1938	Doenges	Otopside midede spiroket
1940	Freedburg ve Barron	Ülser ve kanserli midede spiroket
1951	Allende	Gastrik ülserin penisilinle tedavisi
1954	Palmer	Midedeki bütün bakterilerin kontamitant oluşuna inanma
1975	Steer ve Colin Jones	Gastrik ülser hastalarında bakteri
1979	Fung ve arkadaşları	Kronik gastritis biopsilerinde bakteri
1983	**Marshall ve Warren**	**H.Pilorinin ilk kültürü**
1984	**Marshall ve Warren**	**Ülser ile bakteri arasında ilişki**
1987		Avrupa H.Pilori çalışma grubu kurulması
1993	Wotherspoon ve arkadaşları	H.Pilori eradikasyonunda sonra MALT lenfomasının regresyonu
1994	National Institute of Health	N.I.H. Konsensus' u peptik ülserde eradikasyon

H. Piloriyi ilk keşfeden İtalyan Patolog Dr. G. Bizzozero 1892



FIGURE 1 Giulio Bizzozero at age

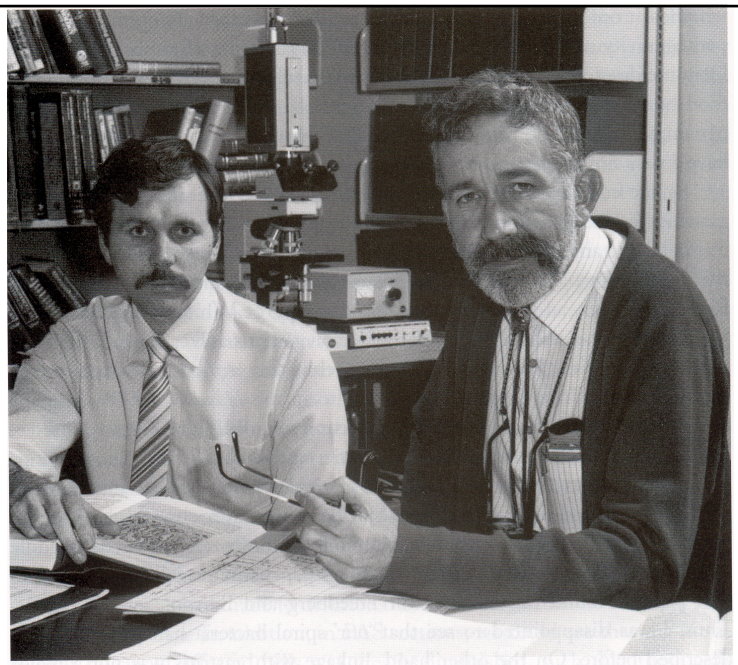


FIGURE 1 Barry Marshall and Robin Warren in July 1984.

Press Release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine

3 October 2005

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award

The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2005

jointly to

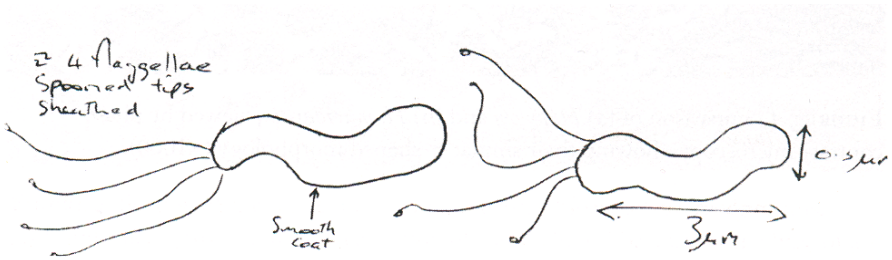
Barry J. Marshall and **J. Robin Warren**

for their discovery of

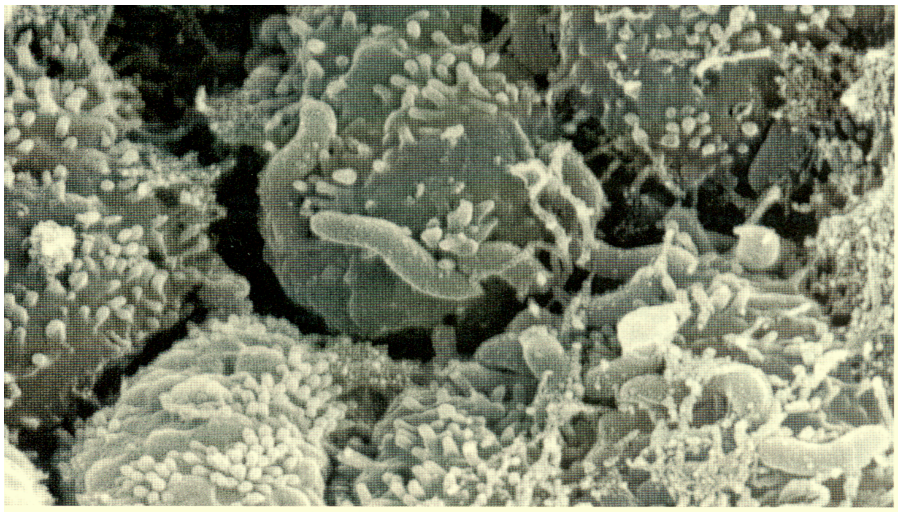
"the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"

1982 de Royal Perth hastanesinde H. Pilori' yi ilk üreten

Dr. Barry Marshall' ın el ile çizdiği ilk resim



Kronik duodenal ülserli hastanın antral biyopsisinde epitel üzerinde H. Pilori yayılımı

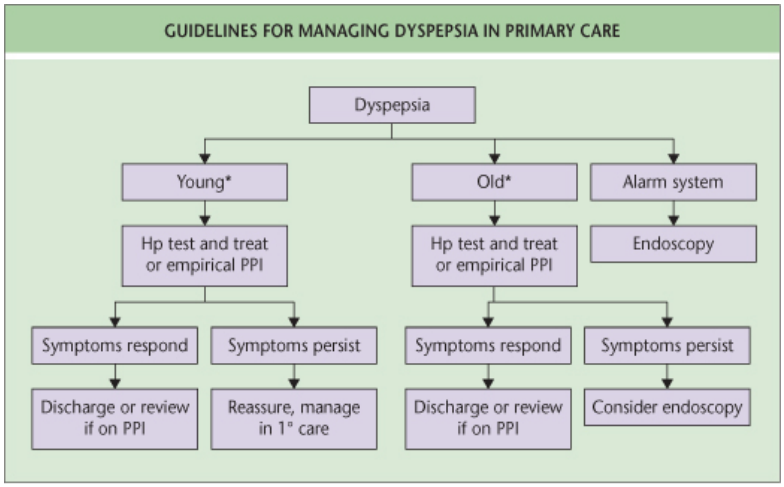


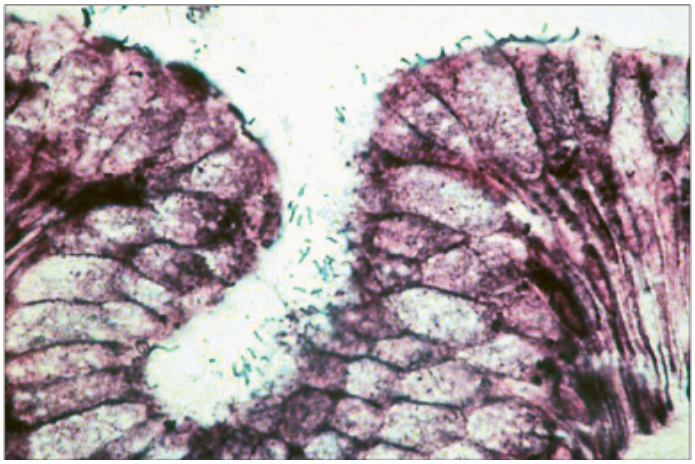
GİRİŞ

- Dünyada HP prevelansı yaklaşık % 50 dir.
- Gelişmiş ülkelerde daha az görülür
- Sadece mide mukozası varsa yerleşebilir
  - Mide – Duodenum – Meckel divertikülü
- HP midede mutlaka kronik gastrit meydana getirir.
- Ancak enfekte kişilerin % 80' i asemptomatiktir ve hastalık gelişmez

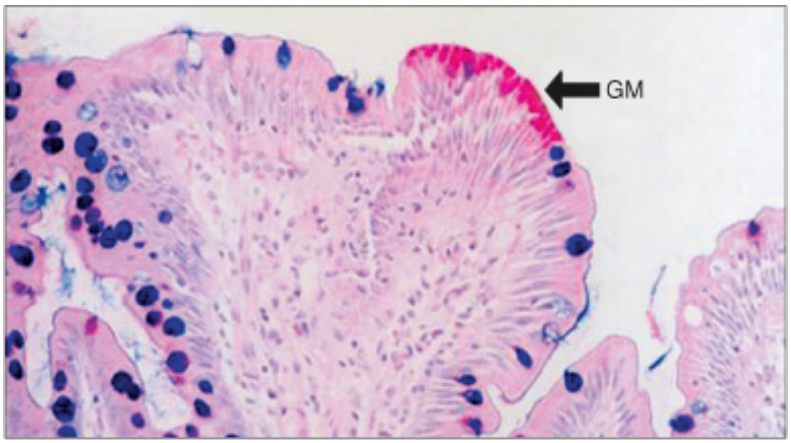
MİKROBİYOLOJİ - PATOGENEZ

- HP flajellalı, Gr (-), mikro-aerofilik basildir
- Üreaz enzimi vardır → Üreden amonyak oluşturabilir.
- Bu enzim aside karşı dayanıklılığını sağlar
- **Nokta Mutasyonları** ile değişik ortamlara uyum sağlayabilir
- **Aktif Tip 4 Sekresyon Sistemi** ile konak immun sistemini etkileyebilir





Hematoksilen-Eozin ile boyama ile saptanan mide mukozası üzerinde yoğun HP



Duodenum mukozasında Gastrik Metaplazi (GM) adacığı

EPİDEMİYOLOJİ

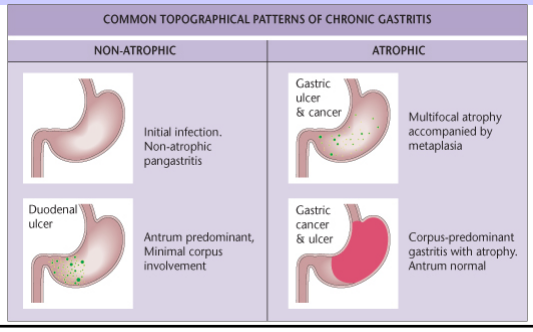
- Gelişmiş ülkelerde 40 yaş sonrasında HP prevalansı % 40, çocuklarda % 10
- Gelişmekte olan ülkelerde > % 70
- Türkiyede % 84
- Geçiş yolu; oral → oral veya fekal → oral
- Aile içi bulaş önemlidir (anneden çocuğa)
- Düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen
- Erişkinler arasında geçiş sık değildir
- Re-enfeksiyon nadir (%1)

KLİNİK

- Hp fonksiyonel dispepsinin muhtemel sebebidir
- Peptik ülserin en sık sebebidir.
  - PÜ riskini 4 kat arttırır
  - DÜ de % 90, GÜ de % 70 pozitiftir
- HP (+) kişilerde hayat boyu PÜ gelişme ihtimali % 10-15

HP ile ilişkili gastritler

- Antrum ağırlıklı (Antral Gastrit) → Asit artışı ve DÜ yapar
- Korpus ağırlıklı → Asit salgısı bozulur, GÜ, Pangastritis, Gastrik kanser yapar



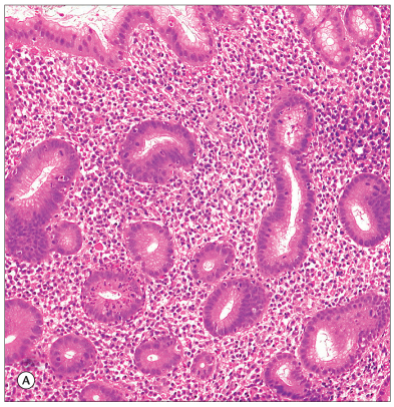
1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, H pylori'yi **grup 1 kanserojen** ve **insanlarda kesin bir mide kanseri nedeni** olarak sınıflandırmıştır.

HP ile ilişkili hastalıklar

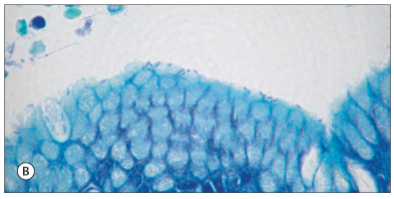
Hastalık	Yorum
Kronik aktif gastritis	Kesinlikle
Atrofic gastritis	Kronik aktif gastritis sonrasında gelişir
Pernisiyöz anemi	Kronik atrofik gastrit sonrasında gelişir
Lenfositik gastritis	Oluşabilir
Ménétrièr sendromu	Oluşabilir
Gastric ülser	Çoğu olguda NSAİİ olmaksızın oluşur
Duodenal ülser	Çoğu olguda NSAİİ olmaksızın oluşur
Gastrik kanser	Kanserlerin çoğunda vardır (1. sınıf karsinojendir)
MALT lenfoma	Çoğu olguda pozitiftir
Fonksiyonel dispepsi	Bir grup hastada söz konusudur

Sonuç	Mekanizma	Pozitif çalışmalar	Meta-analiz	Yorum
Fibrinojen artışı	Akut-faz proteini	3/8	Negatif	
Lökosit sayısı	İnflamasyon	2/5	Negatif	
CRP	Akut-faz proteini	1/1		
TNF-α	Akut-faz proteini	2/2		
Bozulmuş lipid profili	CRP yoluyla	3/14	Cholesterol - HDL +	
Homosistein	Folat eksikliği	0/4		
Isı şoku proteini	Çapraz reaktif proteinler	1/1		HSP65 Ab artar
Koroner arter hastalığı	Akut-faz proteinleri	9/21		Kontrol grupları yetersiz
BDH veya periferik arter H	Akut-faz proteinleri	2/3		Kontrol grupları yetersiz
Hipertansiyon		3/10	Pozitif (Küçük grup)	
Raynaud hastalığı	İmmun aktivasyon	2/2		Kontrolsüz çalışmalar var
Migren		2/2		Kontrolsüz çalışmalar var
DM	İmmun aktivasyon	3/5	AKŞ ile pozitif (küçük gr)	Bazı kontrol gr yetersiz
Tiroidit	İmmun aktivasyon	½		Biyolojik temeli yok
Akromegali		1/3		Rastlantısal bulgu
Akne rozasea		3/5		Kontrollü çalıma yok
Psoriazis	İmmun aktivasyon	0/2		Anektodlar desteksiz
Kr. Ürtiker	Immun kompleksler	3/6		Kör olmayan çalışmalar
RA	İmmun aktivasyon	0/2		
Skleroderma	İmmun aktivasyon	0/2		
Sjögren sendromu	İmmun aktivasyon	2/3		Küçük çalışmalar
Fe eksikliği anemisi	Demir tutucu	½		Olgu sunumları da var
İTP	Otoantikor yapımı	1/1		Kontrolsüz çalışma
Hepatik ensefalopati	Amonyak	5/10		Mümkün olabilir
Ani bebek ölüm send.	IL-1 ilişkili ateş	4/5		Kontrolsüz çalışmalar
Gelişme geriliği	Kronik enfeksiyon	5/7		Mümkün olabilir

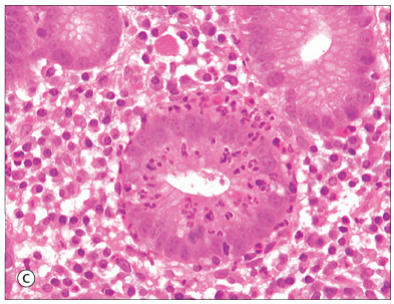
HİSTOPATOLOJİ – Kronik aktif gastrit



Mukozada yoğun inflamasyon



Yüzeyde bol miktarda HP

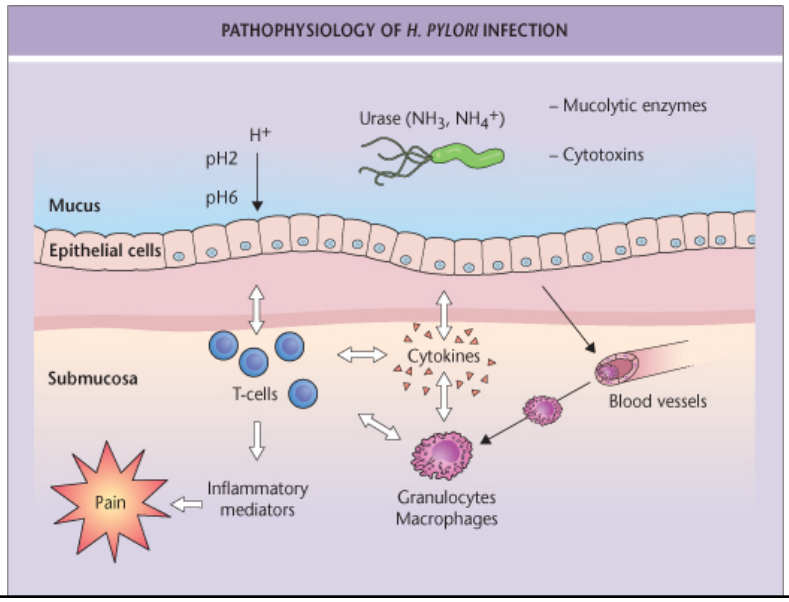


Gastrik glandlarda nötrofil infiltrasyonu

HP mukoza ilişkisi

- HP mukozada lokal inflamatuar cevap yapar
- Epitel kaynaklı sitotoksinlerin salınımını sağlar (özellikle IL-8)
- Nötrofil ve makrofajlar ortama gelirler
- Lizozomal enzimler lökotrienler, serbest O_2 radikalleri salınır
- T ve B lenfositleri aktive olur.
- Pro-inflamatuar sitokinler salınır
- HP ye karşı antikorlar oluşur (IgG ve IgA)

HP ENFEKSİYONU PATOFİZYOLOJİSİ



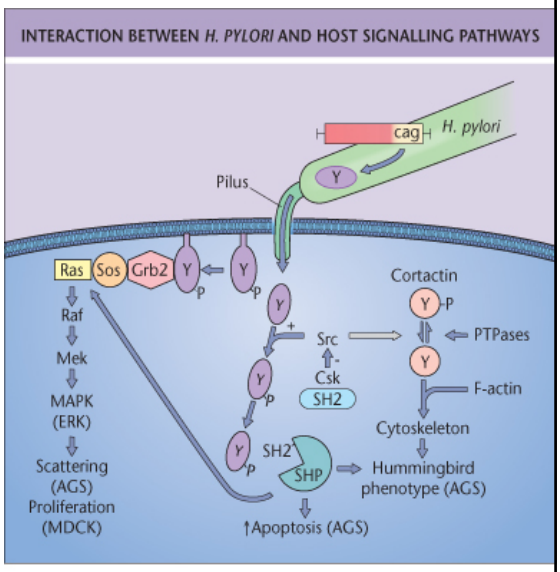
PÜ gelişimi için faktörler

- HP genotipi ve fenotipi
- Konak genotipi ve fenotipi
- Gastrit paterni
- Gastrik hormon ve asit salgısındaki değişiklikler
- HP kolonizasyonu için doudeumda gastrik metaplazi odakları gelişimi

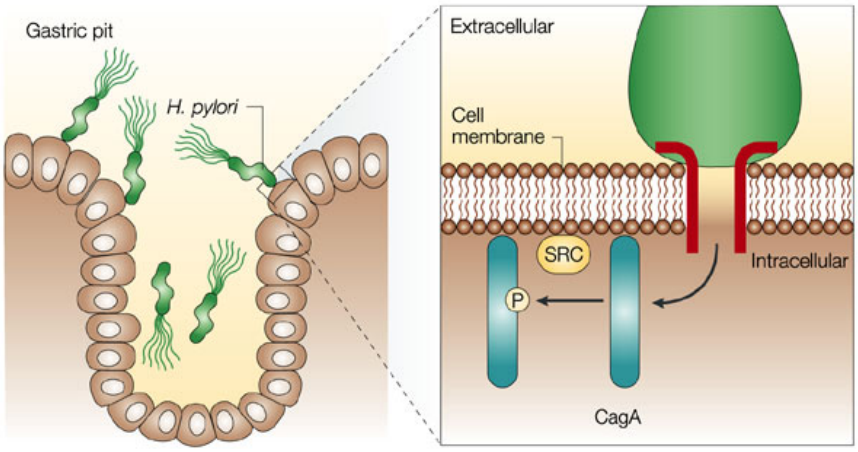
ÜLSEROJENİK HP TÜRLERİ

- Virülans faktörleri önemlidir
- VacA (+) ve CagA (+) olanlar ülserojeniktir
- Vakuolizasyon sitotoksini (VacA) gastrik hücrelerde vakuoler dejenerasyon ve hayvanlarda ülser yapan 87 kDa protein
  - VacA geni sedece % 60 olguda eksprese olur
- Sitotosisite ilişkili gene A (CagA) lokal inflamasyondan sorumlu 120-160 kDa protein
  - PÜ de % 92 pozitif
  - Kronik gastritte % 60 pozitif
- Cag patogenitesi için 31 gen bir arada çalışır ve hep beraber **Tip 4 Sekretuar Sistemi**ni oluştururlar
- Tip 4 Sekretuar Sistemi hücre morfolojisi, çoğalması ve apoptosisi ile ilişkili major sinyal yolaklarını etkiler
- *NAP, oiPA, iceA* gibi diğer genlerde inflamasyon ile ilgilidir.

- HP **Tip 4 Sekresyon Aygıtı**nın ve **CagA (Sitotoksisite A) Proteini**nin konak sinyal yolakları üzerine etkisi

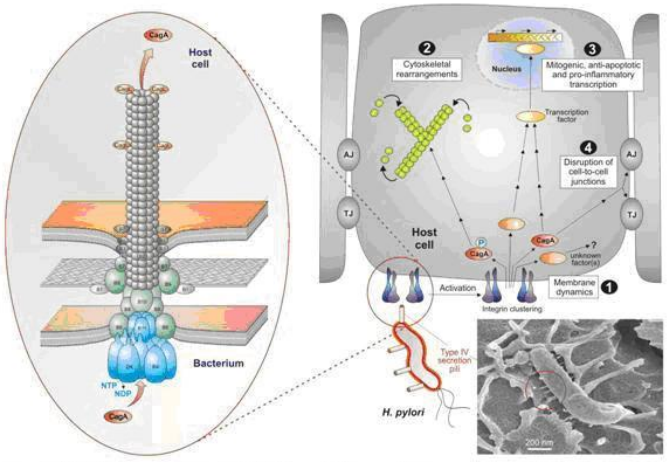


CagA hücre içine Tip-4 sekretuar sistemle alınır ve fosforillenir



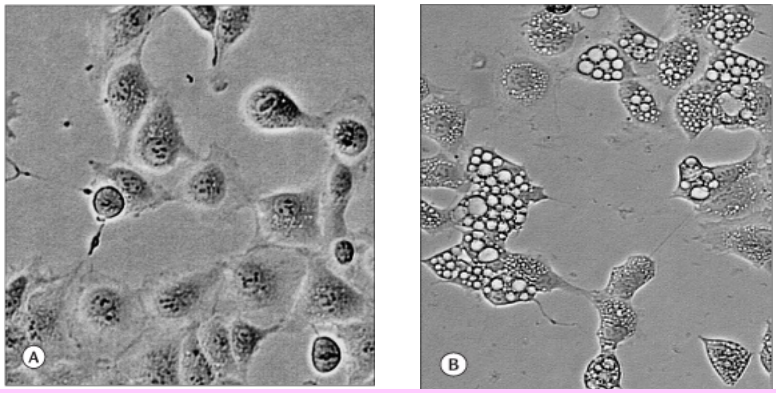
Nature Reviews | Cancer

Tip 4 sekretuar aygıtı



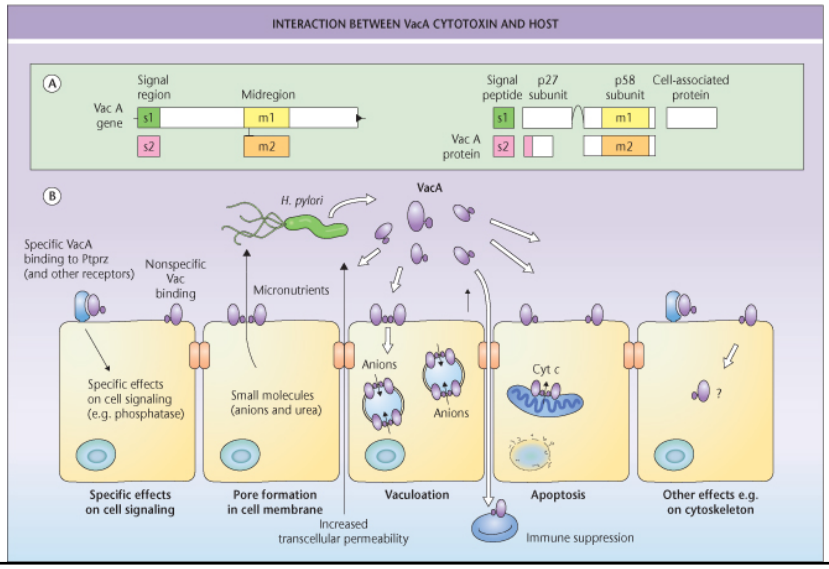
Model for the assembled type IV secretion machinery and its role in Helicbacter pylori-induced cell signalling

(image courtesy of Prof. Steffen Backert, SBBS)

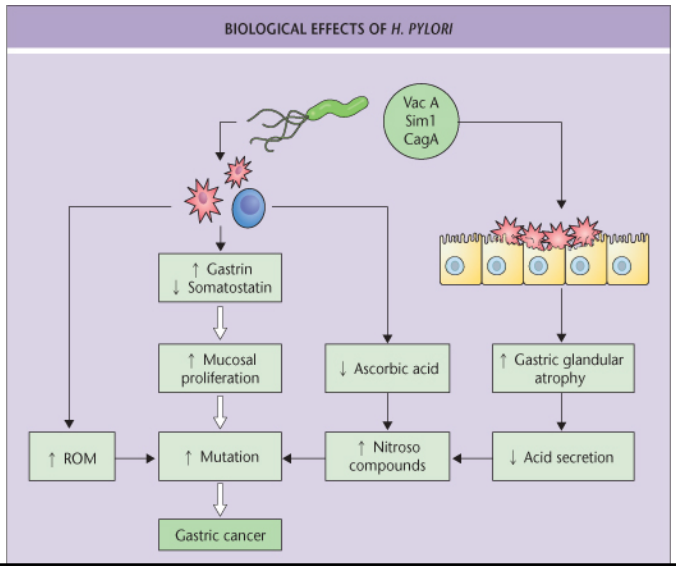


- HP vakuolizasyon toksininin (VacA) gastrik epitel hücrelerinde vakuoller oluşturması
  - A → Toksin verilmemiş
  - B → Toksin verilmiş

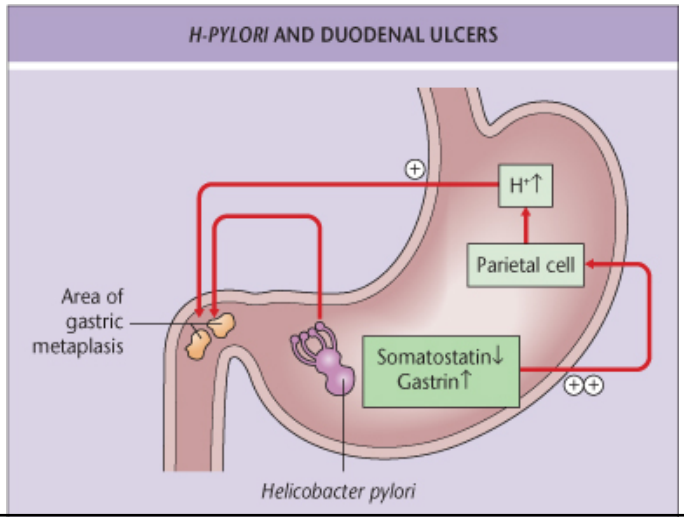
Vakuoliasyon A (VacA) sitotoksini ile konak ilişkisi



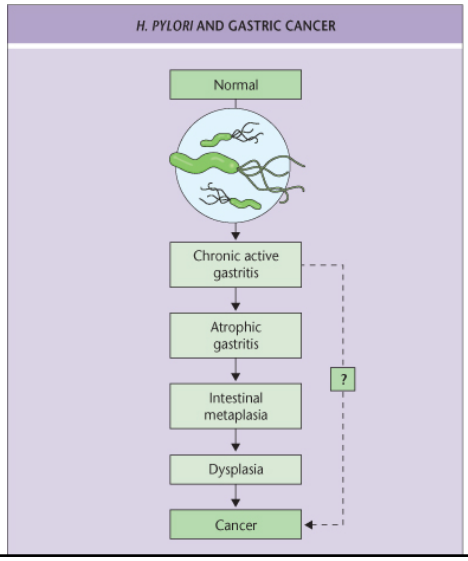
HP' nin biyolojik etkileri



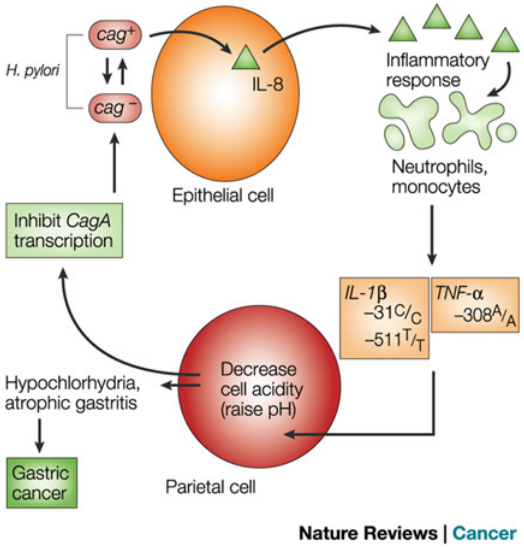
HP nasıl DÜ oluşturur?



HP nasıl Gastrik Kanser oluşturur?

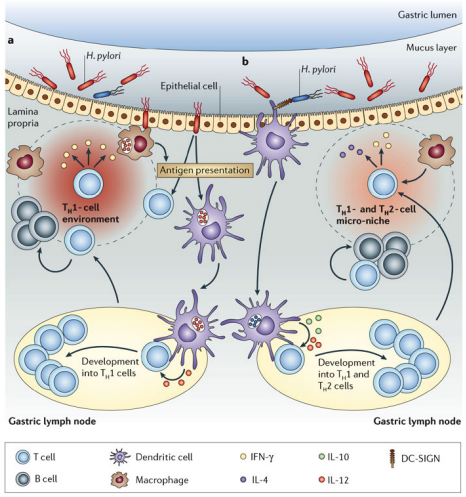


HP ve konak arasındaki denge



•HP ilişkili PU hastalığı mide mukozasında Th1 efektör hücrelerin kronik bir şekilde çoğunluktadır. Bunlar İFN salgılar.

•Asemptomatik kronik gastritte ise Th0 hücreler baskındır. Bu hücreler hem İFN, hem de IL-4 salgılar.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Bergman *et al. Nature Reviews Microbiology* **4**, 151–159 (February 2006) | doi:10.1038/nrmicro1344

nature REVIEWS MICROBIOLOGY

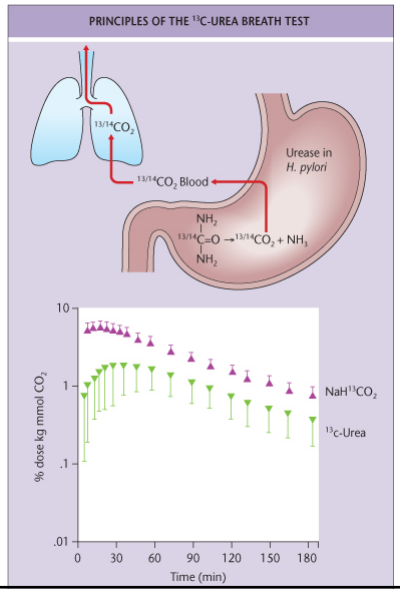
H. Pilori enfeksiyonunun tanısı

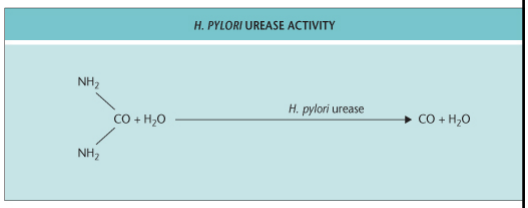
- İnvaziv testler:
  - Histoloji
  - Kültür
  - Üreaz testleri
- Non invaziv testler:
  - ^{13}C ve ^{14}C-üre soluk testleri
  - Gaita antijen testi
  - Serolojik testler

ÜREAZ TESTİ



ÜRE NEFES TESTİ NASIL YAPILIR?





HP TANISAL TESTLERİ

	Sensitivite (%)	Spesivite (%)
İNVAZİV TESTLER		
Histoloji	90-95	95-98
Kültür	80-95	100
Üreaz testi	85-95	95-100
NON-İNVAZİV TESTLER		
Üre nefes testi	85-95	95-97
Gaita antijen testi	85-95	90-95
Serum IgG ELISA	70-90	65-90

Maastricht III Konsensus Raporu

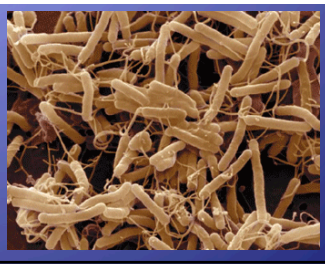
772

HELICOBACTER PYLORI

Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report

P Malfertheiner, F Megraud, C O'Morain, F Bazzoli, E El-Omar, D Graham, R Hunt, T Rokkas, N Vakil, E J Kuipers, The European Helicobacter Study Group (EHSG)

Gut 2007;**56**:772–781. doi: 10.1136/gut.2006.101634



HP ve NÜD

1. H Pilori eradikasyonu araştırılmış NÜD hastalarında uygun bir yaklaşımdır.
2. H Pilori için "test and treat" yöntemi araştırılmamış dispepside uygulanabilir.
3. Eğer toplumda H Pilori prevalansı düşük ise "test and treat" yönteminin etkinliği de düşük olup bunun yerine ampirik asit supresyonu eşdeğer bir tedavi olarak uygulanabilir.

HP ve GÖRH

HP ile GÖRH sıklığı arasında negatif bir ilişki vardır ama bu ilişkinin sebebi bilinmemektedir.

1. H Pilori eradikasyonu GÖRH'da PPI tedavisinin başarısını etkilemez.
2. GÖRH'de rutin HP testi yapılması önerilmez.
3. H Pilori testi uzun süre PPI idamesi alanlarda yapılmalıdır.

Uzun süreli asit baskılanması ile korpus ağırlıklı gastrit ve sonuçta atrofik gastrit sıklığı artar.

H Pilori eradikasyonu atrofik gastritin ilerlemesini durdurabilir ve atrofiyi geriletebilir. Eradikasyonun intestinal metaplazi üzerine etkisi kesin değildir.

HP ve NSAİİ kullanımı

H Pilori eradikasyonu kronik NSAİİ kullananlarda yararlıdır ama NSAİİ ilişkili ülser gelişimini tamamen engelleyemez.

1. Tedaviye yeni başlayan NSAİİ kullanıcılarında HP eradikasyonu PU gelişimi ve kanamayı engelleyebilir.
2. Uzun süreden beri NSAİİ alan hastalarda ise PPİ idame tedavisi HP eradikasyonuna göre ülser rekürrensi ve kanamasını önlemede daha etkilidir.
3. Uzun süredir aspirin alan ve kanayan hastalarda HP testi yapılmalı ve pozitifse eradikasyon yapılmalıdır.

GİS dışı hastalıklar

H Pilori enfeksiyonu aşağıdaki durumlarda araştırılmalı ve pozitifse tedavi edilmelidir:

1. Sebebi bulunamayan demir eksikliği anemisi.
2. İdiopatik trombositopenik purpura.

H Pilori' nin diğer ektraintestinal hastalıklarda kanıtlanmış bir rolü yoktur.

HP tanısı

Seroloji aşağıdaki durumlarda diğer testler yanlış negatif olabileceğinden tercih edilebilir:

1. Kanayan ülserler, gastrik atrofi, MALT lenfoma.
2. Yakın zamanda veya halen PPİ ve antibiyotik kullananlarda.

HP tanısı

1. Seroloji temelli ofis testleri tedavi sonucunu değerlendirmede kullanılamaz.
2. İdrar ve tükrük için H Pilori antikoru testleri tedavi sonucunu değerlendirmede kullanılamaz ancak epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır.

Virulans ve konak faktörleri

- H Pilori patojenisite (virulans) faktörlerinin ve konakçının genetik polimorfizminin araştırılması günümüzde tedavi için önerilmemektedir.

Tedavi kararı

- Hızlı üreaz testinin pozitif olması tedaviye başlamak için yeterlidir.

Tedavi

1. PPİ (standard doz 2x1), klaritromisin (500 mg 2x1), amoksisilin (1000 mg 2x1) veya metronidazol (500 mg 2x1) ile 14 gün tedavi 7 günden daha etkilidir (>%12).
2. PPİ-klaritromisin-amoksisilin veya metronidazol tedavisi toplumda klaritromisin direnci % 15 – 20' den az ise tercih edilmelidir. Toplumda metronidazol direnci % 40' ın altında ise PPİ-klaritromisin-metronidazol tercih edilebilir. Dörtlü tedaviler alternatif ilk seçenek tedavilerdir.
3. Tüm dünyada aynı H Pilori tedavi rejimleri uygulanabilir ancak doz farklılıkları olabilir.

Tedavi

1. Bizmutlu dörtlü tedavi halen en iyi ikinci basamak tedavidir.
2. Eğer bizmut yoksa PPİ-amoksisilin veya tetrasiklin ve metronidazol önerilir.

Tedavi başarısızlığı

- Kurtarma tedavisi antimikrobiyal duyarlılık testine dayanarak yapılmalıdır.

Eradikasyonun değerlendirilmesi

H Pilori eradikasyonunun başarısı tedaviden en az 4 hafta sonra teyit edilmelidir.

1. Üre nefes testi varsa önerilir.
2. Yoksa, gaita antijen testi (tercihen monoklonal antikorla) kullanılabilir.

TEDAVİ İÇİN HANGİ AJANLARI KULLANALIM?

İDEAL HP TEDAVİSİ

- ***Bakteriyi yüksek oranda eradike etmeli***
- ***İyi tolere edilmeli***
- ***Güvenli olmalı***
- ***Tedavi maliyeti düşük olmalı***

HP'NİN TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İDEAL AJANLARDA İSTENEN ÖZELLİKLER

- ***Hem lokal hem de sistemik olarak bu organizmaya karşı aktif olmalıdır.***
- ***Asid stabil olmalıdır.***
- ***Gastrik mukus ve kriptlerde bulunan HP' lere de yeterli penetrasyon gösterebilmelidir.***

HP'NİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

- ***ANTİ-SEKRETUAR AJANLAR***
  - ***PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ (PPI)***
  - ***H_2 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (H_2RA)***
  - ***H_2RA+BİZMUT BİLEŞİKLERİ (RBC)***
- ***BİZMUT TÜREVLERİ***
- ***ANTİMİKROBİYAL AJANLAR***

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

- *OMEPRAZOL (OMP)*
- *ESOMEPRAZOL (ESOMP)*
- *LANSOPRAZOL (LPZ)*
- *PANTOPRAZOL (PPZ)*
- *RABEPRAZOL (RPZ)*

ANTİMİKROBİYAL AJANLAR

- *MAKROLİD GRUBU*
  - *KLARİTROMİSİN, Eritromisin, Roksitromisin, Azitromisin*
- *AMOKSİSİLİN-Ampisilin*
- *NİTROİMİDAZOL TÜREVLERİ*
  - *METRONİDAZOL, Ornidazol, Tinidazol*
- *TETRASİKLİN*
- *KİNOLON TÜREVLERİ*
  - *Siproflosasin, Ofloksasin*
- *NİTROFURAN TÜREVLERİ*
  - *Furazolidin, Nitrofurantoin*
- *DİĞER*
  - *Rifabutin, Minosiklin, Nitazoxanide, Ketolidler*

HELİKOBAKTER PİLORİ TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

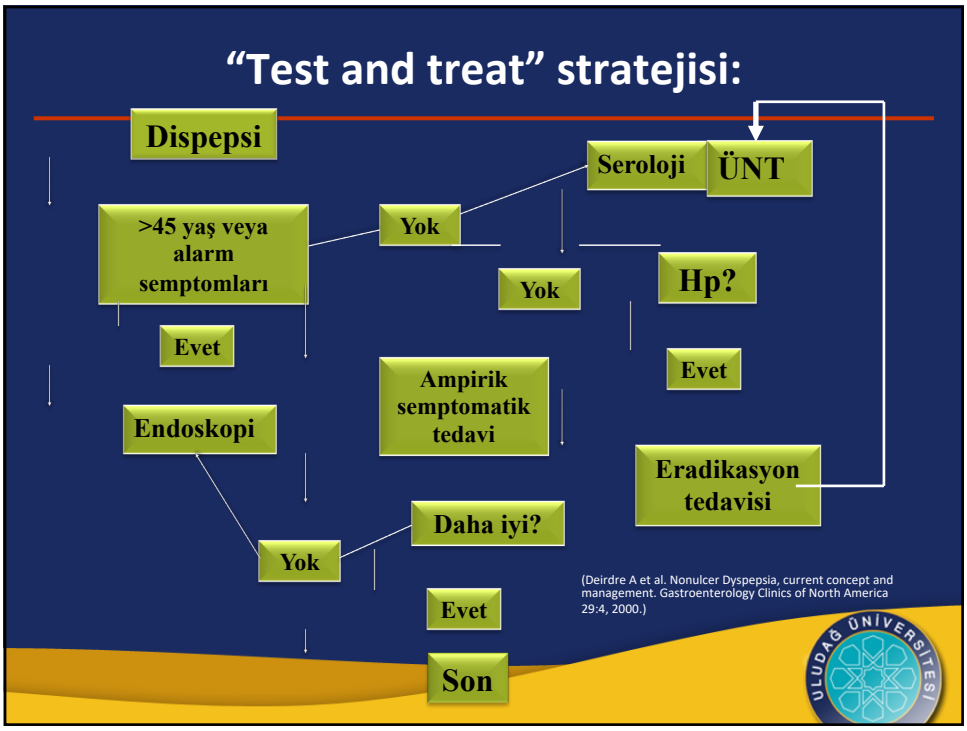
DOÇ. DR. MURAT KIYICI
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

Tedavi endikasyonları

1. Nonülser dispepsi
2. Duodenal ve gastrik ülser
3. Atrofik gastrit
4. Gastrik MALT lenfoma
5. Araştırılmamış dispepsi (Toplumda HP sıklığı > % 20 ise)
6. Gastrik kanser rezeksiyonu sonrası
7. Gastrik kanser hastasının birinci derecede yakınları
8. Açıklanamamış Fe eksikliği anemisi ve İTP
9. Uzun süreli NSAİİ kullanan ve GİS kanama – PU gelişen hastalar
10. Hastanın isteği

Maastricht III 2007

"Test and treat" stratejisi:

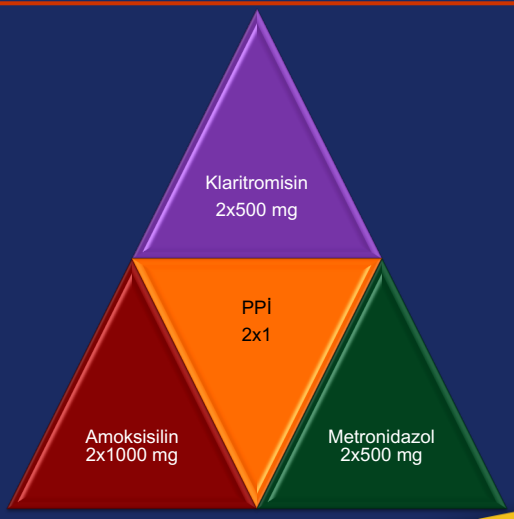


(Deirdre A et al. Nonulcer Dyspepsia, current concept and management. Gastroenterology Clinics of North America 29:4, 2000.)

Olgu

- 58 y erkek hasta
- Dispeptik yakınmalar
- Gastroskopi → Atrofik gastrit. HP üreaz testi (+)
- LAK 14 gün → Kontrol ÜNT (+)
- LBMT 14 gün → Kontrol ÜNT şüpheli (+) → (+)
- LAL 10 gün → Kontrol ÜNT şüpheli (+)
- Bx: HP görülmedi, Kültür: Bakteri üremedi

İlk basamak tedavi



7 gün – 14 gün

- Klaritromisin direnci < % 15 – 20
- Metronidazol direnci < % 40 ise

  7 gün tedavi yeterli…
- Avrupa Maastricht konsensusu → 7 gün
- Asya Pasifik konsensusu → 7 gün
- Amerika Gastroenteroloji Koleji → 14 gün

- 7 gün tedavi yetersiz olan ülkelerde 14 gün kullanılmalıdır

H. Pilori 'ye karşı PPİ'lerin bakteriyostatik etkisi

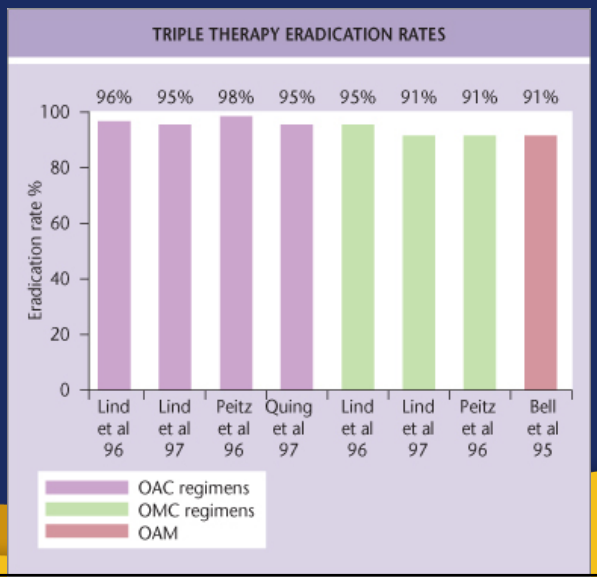
Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC)

	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Lansoprazol	1.56	6.25
Omeprazol	12.50	25.00
Pantoprazol	50.00	100.00

Lansoprazol omeprazolden 4 kat ve pantoprazolden 16 kat daha güçlüdür ($p<0.01$).

Nakao M*et al*., *Helicobacter* 1998; **3**: 21–7.

Üçlü tedavi eradikasyon oranları



Maastricht III uzlaşısı

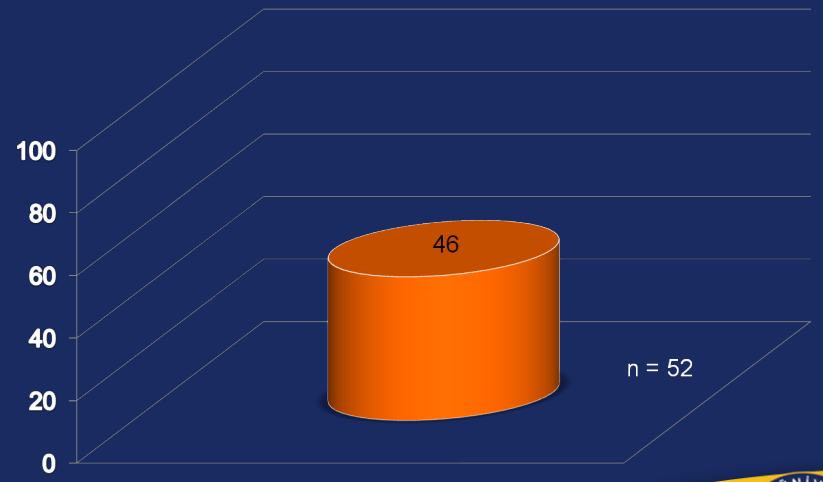
- *"Bir Helikobakter Pilori tedavisinin etkin olarak değerlendirilebilmesi için ITT analizinde eradikasyon oranının % 80' i geçmesi gereklidir"*

Malfertheiner P. 2007

Türkiye'de klasik 3'lü tedavide eradikasyon oranları (2004)

Merkez	Tedavi Protokolü		
	7 günlük	10 günlük	14 günlük
Ankara-YİH 107 hasta		PP: %71,4 ITT: %66,1	PP: %75 ITT: %68
Çok merkezli 279 hasta			PP: %63,6 ITT: %62,3
GATA 92 hasta	%40,2		%54,2
AÜTF 45 hasta	PP: %55,8 ITT: %53,3		PP: %75,6 ITT: %70,8
Başkent-Adana 53/59 hasta	%24,5		%40,7

UÜTF deneyimi
Birinci basamak LAK eradikasyon oranı



Eradikasyon başarısızlığının sebepleri

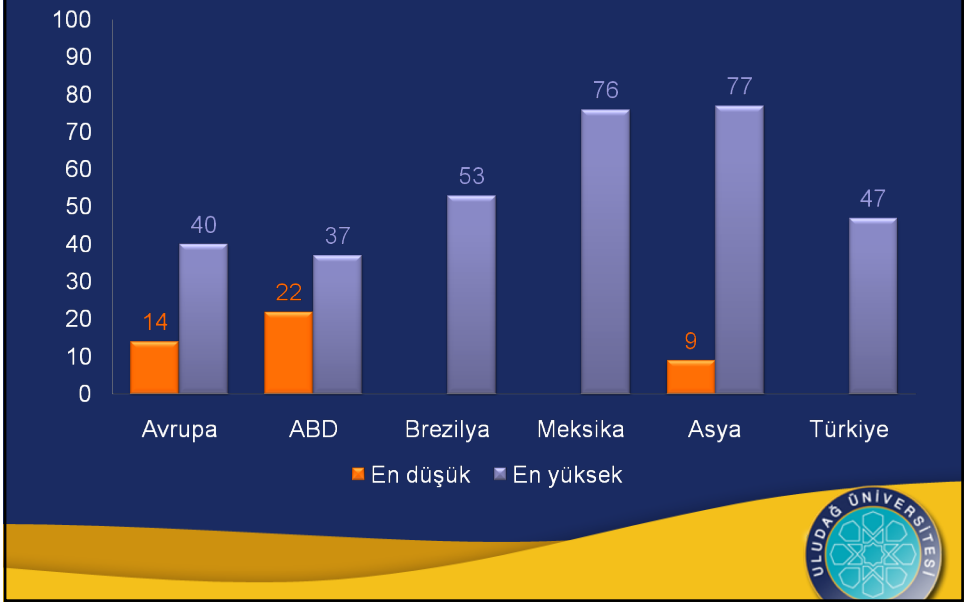
- Antibiyotik direnci (özellikle klaritromisin)
- PPİ metabolizmasının değişimi (sitokrom p450)
- İlaca uyum
  - İlaçların % 60' ından azını alanlarda başarı % 69
  - İlaçların % 60' ından fazlasını alanlarda başarı % 96

Graham *et al.* 1992

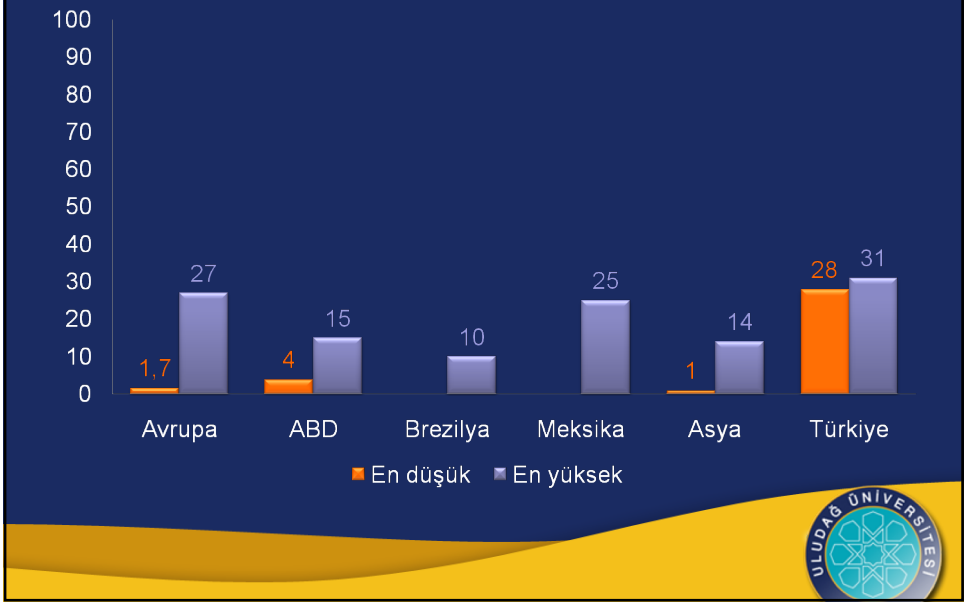
- Tedavi süresi
- Sigara içimi

Suzuki T. 2006

Toplumda metronidazol direnci oranı



Toplumda klaritromisin direnci oranı



AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ, 2005; 4 (2): 83-87

Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması

Comparision of the E-Test and the Agar Dilution Method to detect clarithromycin resistant *Helicobacter pylori*

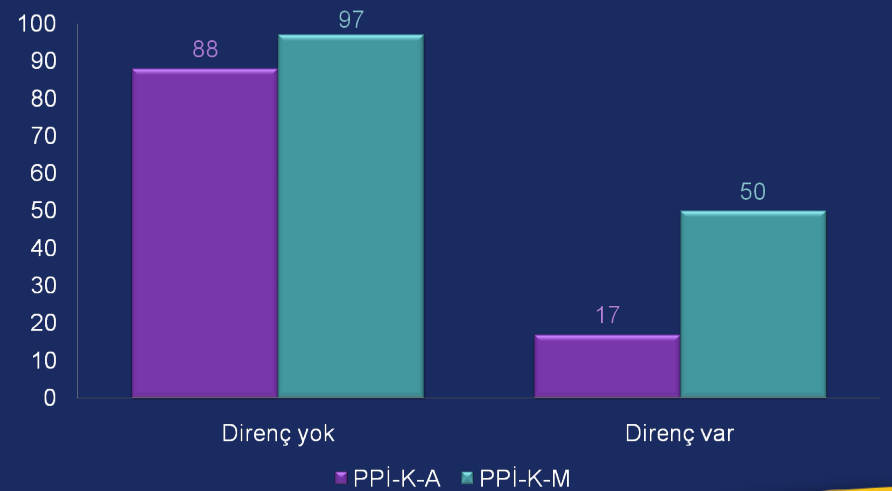
Peren H. BAĞLAN[1], Gülendam BOZDAYI[2], Muhip ÖZKAN[3], Ali ÖZDEN[4]

Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü[1], Ziraat Fakültesi Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı[3], Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı[4], Ankara

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı[2], Ankara

test yöntemleri yapılmıştır. MIC değeri ≥1 µg/ml olan suşlar klaritromisine dirençli kabul edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 77 hastanın, agar dilüsyon yöntemi ile 43'ünde (%55.8), E-Test yöntemi ile de 42'sinde (%54.5) klaritromisine direnç saptanmıştır. E-Test yöntemi ile yapılan MIC değerleri ile agar dilüsyon yöntemi ile yapılan MIC değer-

Klaritromisin direncinin tedaviye etkisi



H.Pilori enfeksiyonu tedavisinde güncel yaklaşımlar
Maastricht 2-2000 Konsensus Raporu

Birinci basamak tedavisi

PPİ (RBS) standart doz BID + Klaritromisin 500 mg BID (K)
+ Amoksisilin 1000 mg BID (A) veya Metronidazol 500 mg BID (M)
minimum 7 gün

*İkinci basamak 4 lü PPİ tedavisinde en iyi sonucu vereceğinden, KA tedavisi KM tedavisine tercih edilmelidir

Tedavinin başarısız olduğu durumlarda

İkinci basamak tedavisi

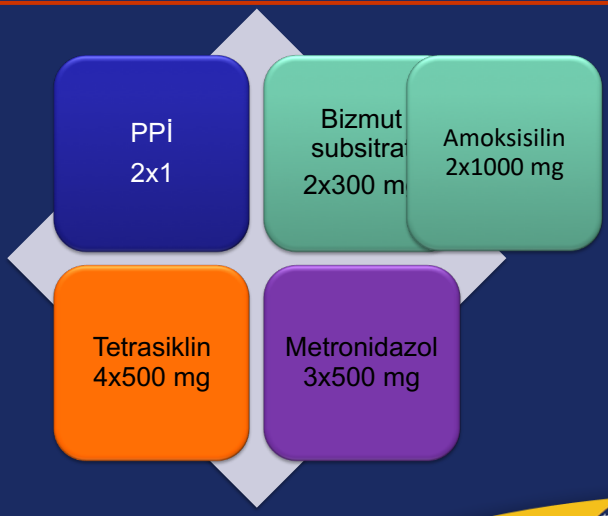
PPİ standart doz BID + Bizmut subsalisilat/subsitrat 120 mg qid
+ Metronidazol 500 mg tid + Tetrasiklin 500 mg qid
minimum 7 gün

Eğer Bizmut kullanılmaz ise PPİ bazlı 3 lü tedavi uygulanmalıdır

Tedavinin başarısız olması durumunda her olgu kendi içinde değerlendirilmelidir

Malfertheiner et al., 2000

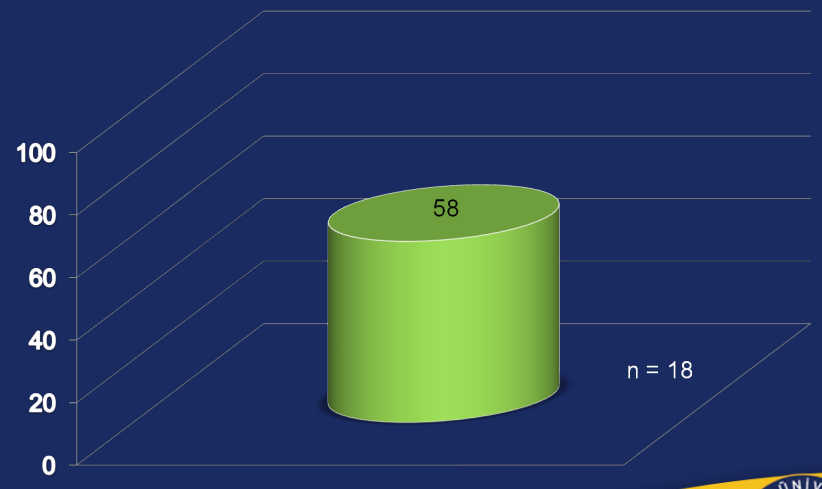
İkinci basamak tedavi



İkinci basamakta dörtlü tedavi

- LBMT ikinci basamakta etkinliği % 76
  Hojo M. 2001
- 10 yada 14 gün uygulanabilir
- 4793 hastada ciddi yan etki görülmemiştir
  Ford AC. 2008
- Uygulama şeması karışıktır
- Hasta toleransı düşüktür
- Dörtlü tedavi halen en iyi ikinci basamak tedavidir
  Maastricht III 2007

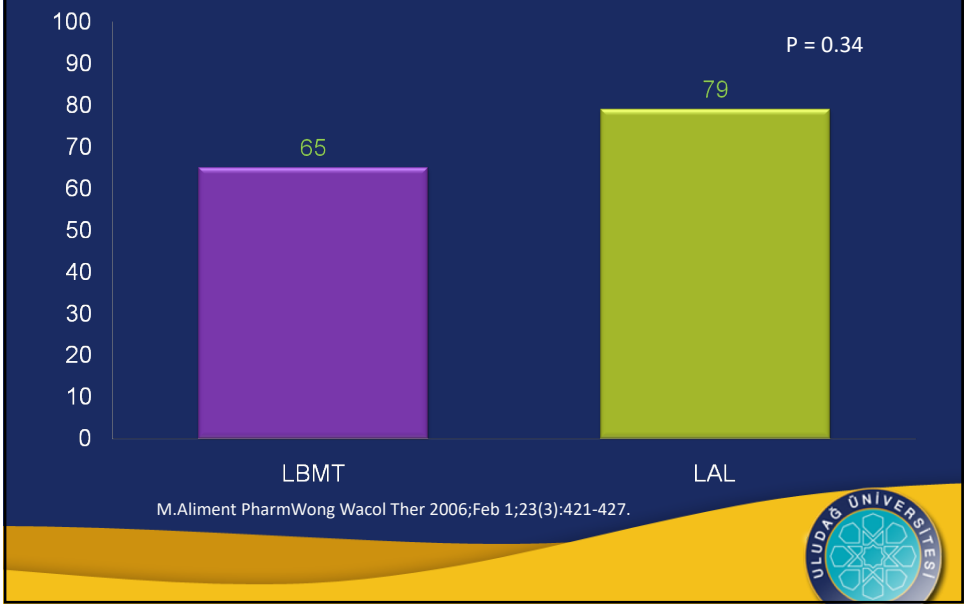
UÜTF deneyimi
İkinci basamakta LBMT eradikasyon oranı



İkinci basamakta levofloksasin' li tedavi

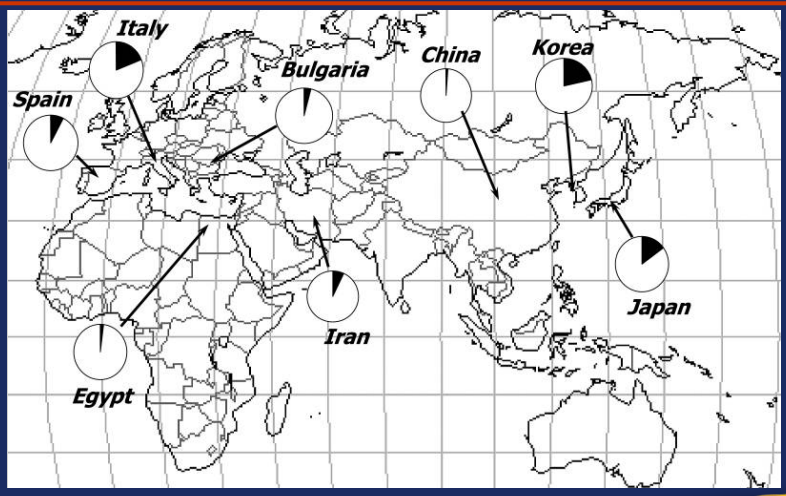


İkinci basamakta levofloksasin' li tedavi



M.Aliment PharmWong Wacol Ther 2006;Feb 1;23(3):421-427.

HP primer kinolon direnci



J Clin Biochem Nutr. 2009 March; 44(2): 119–124.

3. basamakta kinolon bazlı tedaviler

Quinolone-based regimens for third-line therapy

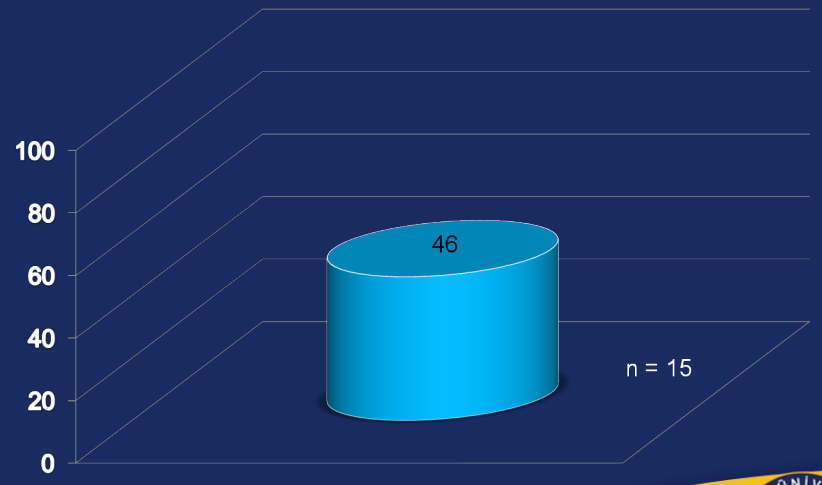
Author, year	No. of patients	Third-line therapy	Duration of therapy days	Adverse effect (%)	Eradication rate (%)	
					ITT	PP
Zullo *et al.*, 2003	36	Rabeprazole 20 mg b.i.d. Levofloxacin 250 mg b.i.d. Amoxicillin 1 g b.i.d.	10	20.1	83.3 (30/36)	88.2 (30/34)
Gisbert *et al.*, 2006	100	Omeprazole 20 mg b.i.d. Levofloxacin 500 mg b.i.d. Amoxicillin 1 g b.i.d.	10	25	60 (60/100)	66 (60/91)
Hsu *et al.*, 2008	37	Rabeprazole 20 mg b.i.d. Levofloxacin 500 mg o.d. Bismuth subcitrate 300 mg q.d.s. Amoxicillin 500 mg q.d.s.	10	19	84 (31/37)	84 (31/37)
Nishizawa *et al.*, 2008	11	Rabeprazole 10 mg q.d.s. Gatifloxacin 400 mg o.d. Amoxicillin 500 mg q.d.s.	7	27.2	63.6 (7/11)	63.6 (7/11)

J Clin Biochem Nutr. 2009 March; 44(2): 119–124.
Published online 2009 February 28. doi: 10.3164/jcbn.08-220R.

Copyright © 2009 JCBN

J Clin Biochem Nutr. 2009 March; 44(2): 119–124.

UÜTF deneyimi
İkinci basamakta LAL eradikasyon oranı



Üçüncü basamakta rifabutin' li tedavi

- Anti-tüberküloz ilaçtır
- PPİ + Rifabutin + Amoksisilin şeklinde uygulanır
- 2. basamakta → % 95
- 3. basamakta → % 68 eradikasyon sağlar

Van der Poorten. 2007

- Stoklar sınırlıdır
- Çoklu ilaç rezistansı olan tüberküloz basili?
- Miyelotoksisite, oküler toksisite

Üçüncü basamakta furazolidon' lu tedavi

- PPİ + Furazolidon + Amoksisilin
- 10 gün
- Eradikasyon oranı % 60

  Qasim A. 2005
- Eradikasyon oranı % 65

  Buzas GM. 2007

Üçüncü basamakta kültür - antibiyogram

- Tüberküloz ve sifilis gibi diğer latent enfeksiyonlarda kültür – antibiyogram rutin olarak yapılmaktadır
- *İn vitro* rezistans *in vivo* rezistansı yansıtmayabilir
- Ancak ileri merkezlerde yapılabilmektedir

Kültür - Antibiyogram

ÖRNEK GRUBU: YARA-PÜ-DOKU
ÖRNEK: GASTRIK BIYOPSI

İŞLEM : DİREK,BOYALI,MİKROSKOPİK İNCELEME — İşlem Tarihi : 07/03/2013

SONUÇ : DIREKT PREPERATTA Helicobacter pylori GORULDU

Uludağ Üniversitesi
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Yrd.Doç.Dr. HARUN AĞCA
Dip. Tescil No:104701

İŞLEM : HELİCOBAKTER PYLORİ KÜLTÜRÜ — İşlem Tarihi : 07/03/2013

SONUÇ : E TEST İLE MIK
KLARITROMISIN.....16.....R
METRANIDAZOL.....256.....R
AMOKSISILIN.....0.064..S
TETRASIKLIN .....0.0125...S

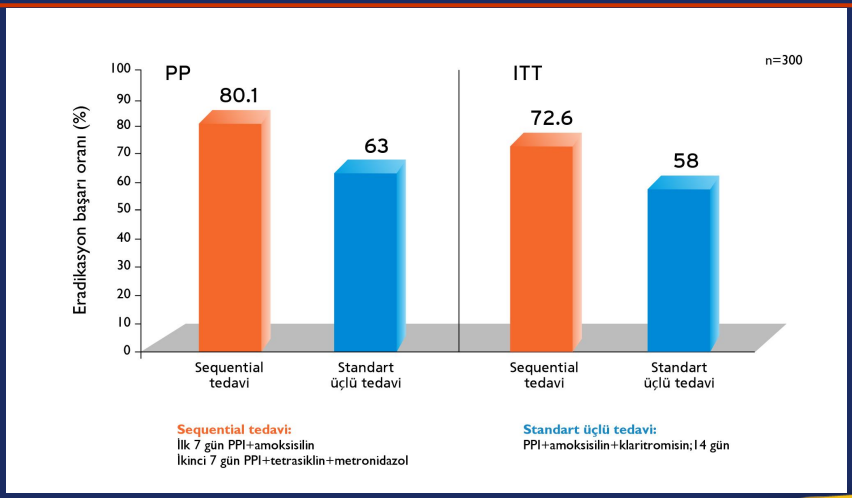
Üreyen Organizma : 1) HELICOBACTER PYLORI

Ardışık tedavi

İlk 5 gün	
PPİ 2x1	Amoksisilin 2x1000 mg

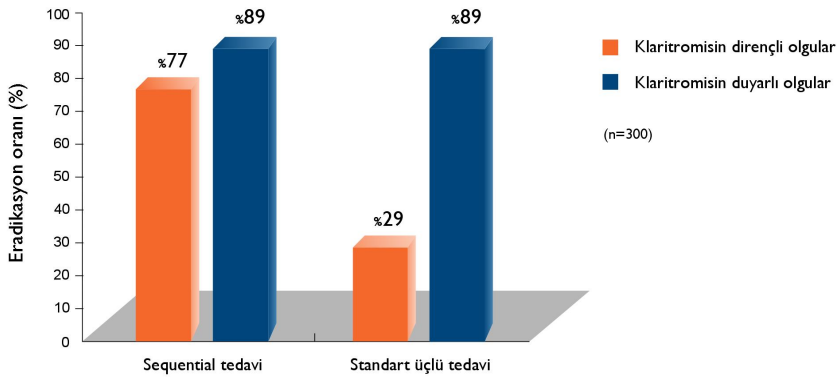
İkinci 5 gün		
PPİ 2x1	Klaritromisin 2x500 mg	Metronidazol 2x500 mg

Ardışık tedavi birinci basamakta klasik üçlü tedaviden üstündür



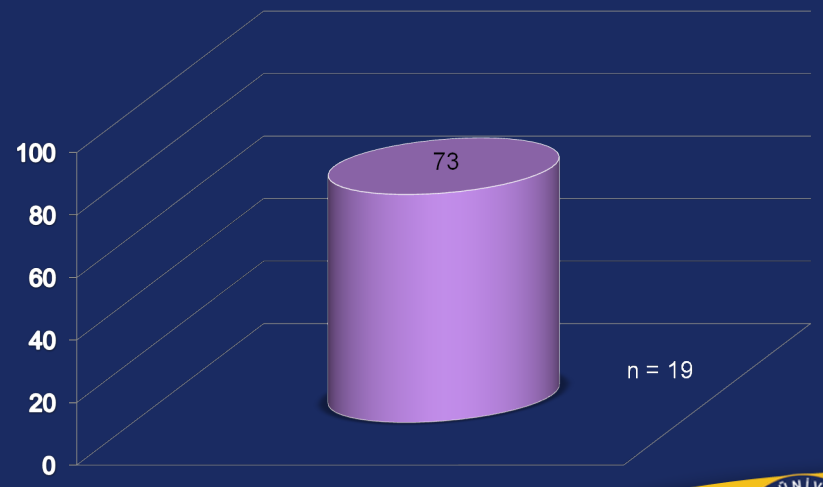
Uygun A.Clin Ther 2008;30(3):528-534.

Ardışık tedavi klaritromisine dirençli olgularda üçlü tedaviden üstündür



Zullo A. Gut 2007;56:1353-1357.
Vaira D. EBM 2007; Oct(12):146.

UÜTF deneyimi
İkinci basamakta ardışık tedavi eradikasyon oranı



Ardışık tedavi
Kılavuzların görüşü

- İtalyan çalışma grubu → *"ilk basamakta 7 – 14 gün üçlü tedavi veya ardışık tedavi önerilir"*

  Caselli M. 2007
- Amerikan Gastroenteroloji Koleji → *"ardışık tedavi klaritromisin temelli üçlü tedaviye bir alternatif olabilir, ancak ABD de ilk basamakta kullanımının önerilebilmesi için onaylanması gereklidir"*

  Chey WD. 2007
- Avrupa Maastricht III uzlaşısı → *"ardışık tedavi değişik bölgelerde de değerlendirilmeyi hak etmektedir"*

  Malfertheiner P. 2007

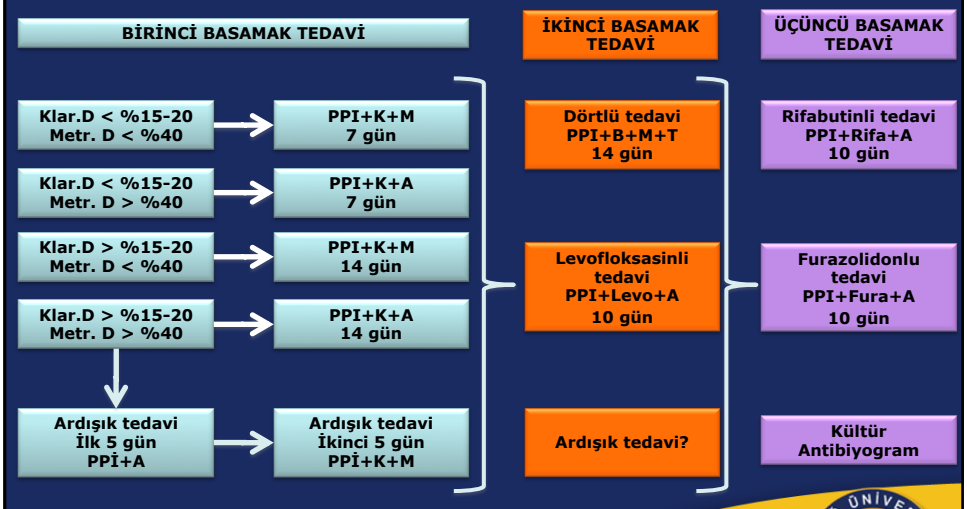
Yardımcı tedaviler

- Probiyotikler →
  - Yan etkisi yoktur ama eradikasyon oranlarını arttırmaktadır

    Kim MN. 2008
  - Ne eradikasyon ne de ilaca uyum oranlarını arttırmamaktadır

    Cremonini F. 2002
- Aşı →
  - İlk kez 2004 de gönüllü kişilerde denendi
  - Halen faz I çalışmaları yürümektedir
  - Üretici firma güvenli ve immunojenik olduğunu ileri sürmektedir

HP tedavi algoritması



HP Tedavisinde Sık Yapılan Hatalar

Mistakes in...

ueg education

Mistakes in the management of *Helicobacter pylori* infection and how to avoid them

Anthony O'Connor and Colm O'Morâin



© Can Stock Photo/ILexx.

The sequelae of *Helicobacter pylori* infection, a known Group 1 carcinogen, can lead to significant morbidity and mortality worldwide. Billions of people are infected with *H. pylori*, but the incidence of *H. pylori* infection is declining in many parts of Europe, with a study from the Netherlands showing a decline in seroprevalence from 48% in subjects born between 1935 and 1946 to 16% in those born between 1977 and 1987.[1] In recent years, however, eradication rates for *H. pylori* treatment have been falling, which has led to a large number of patients in the community having inadequately managed infections. Most of the problems that have led to the decline in the success of eradication treatment can be easily overcome through careful practice, supported by the robust framework provided by international guidelines. Careful practice includes the correct management of dyspepsia, the appropriate use of diagnostic tests for *H. pylori*, acceptable, efficacious treatments that enable good patient compliance and adequate follow up to insure eradication has been achieved in all cases. Here, we discuss the mistakes that are made when managing patients infected with *H. pylori*. Most of the discussion is evidence based, but where evidence is lacking the discussion is based on the authors' clinical experience of more than 30 years in the field.

Mistake 1 | Failing to investigate dyspepsia appropriately using 'test and treat' or 'endoscope and treat' pathways

and treat' approach is recommended for patients who are older than 45 years of age because of the higher risk of malignancy or

evaluated the washout period necessary after long-term PPI treatment, consensus guidelines suggest discontinuing PPI for 2 weeks prior to testing.[3]

Mistake 3 | Prescribing eradication treatments of inadequate duration

A key factor in the declining rates of success for *H. pylori* eradication therapies is the use of 7-day triple regimens or 10-day quadruple regimens. For all treatment regimens, 14-day courses are proven to have superior efficacy and their use has been adopted by all relevant recent consensus guidelines on the topic, including the Maastricht V guidelines, which recommend 14-day courses for all treatment regimens except when 10-day courses have been proven of equal efficacy.[2] In spite of this, 7-day treatment regimes are still used in many local protocols, which is most likely a legacy issue. For standard triple therapy, meta-analyses have consistently shown that 14-day courses increase cure rates when compared with 7-day or 10-day courses and the side-effect rates did not differ.[4] The OPTRICON trial of non-bismuth quadruple therapies showed 14 days of treatment achieved significantly higher eradication rates than either 7 or 10

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

www.muratkivici.com