



한국인 헬리코박터 파일로리 감염 치료 근거 기반 임상진료지침 개정안 2020

정혜경^{1,*}, 강승주^{2,*}, 이용찬³, 양효준⁴, 박선영⁵, 신철민⁶, 김성은⁷, 임현철⁸, 김지현³, 남수연^{9,10}, 신운건¹¹, 박재명¹², 최일주¹³, 김재규¹⁴, 최미영¹⁵, 대한상부위장관·헬리코박터학회

이화여자대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울대학교병원 강남센터 내과², 연세대학교 의과대학 내과학교실³, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과⁴, 전남대학교병원 소화기내과⁵, 분당서울대학교병원 내과⁶, 고신대학교 의과대학 내과학교실⁷, 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 내과⁸, 경북대학교 의과대학 내과학교실⁹, 칠곡경북대학교병원 소화기내과¹⁰, 한림대학교 의과대학 내과학교실¹¹, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과¹², 국립암센터 위암센터¹³, 중앙대학교 의과대학 내과학교실¹⁴, 한국보건 의료연구원 신의료기술평가사업본부¹⁵

Evidence-based Guidelines for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Korea: 2020 Revised Edition

Hye-Kyung Jung^{1,*}, Seung Joo Kang^{2,*}, Yong Chan Lee³, Hyo-Joon Yang⁴, Seon-Young Park⁵, Cheol Min Shin⁶, Sung Eun Kim⁷, Hyun Chul Lim⁸, Jie-Hyun Kim³, Su Youn Nam^{9,10}, Woon Geon Shin¹¹, Jae Myung Park¹², Il Ju Choi¹³, Jae Gyu Kim¹⁴, Miyoung Choi¹⁵; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University¹, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Gangnam Center², Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine³, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine⁴, Seoul, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital⁵, Gwangju, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital⁶, Seongnam, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine⁷, Busan, Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine⁸, Yongin, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University⁹, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital Chilgok Hospital¹⁰, Daegu, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine¹¹, Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹², Seoul, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center¹³, Goyang, Department of Internal Medicine, Chungang University College of Medicine¹⁴, Division of New Health Technology Assessment, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency¹⁵, Seoul, Korea

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is one of the most common infectious diseases worldwide. Although its incidence is gradually decreasing, about half of the world's population still get infected. *H. pylori* infection is responsible for substantial gastrointestinal morbidity worldwide. It is the most common cause of gastric and duodenal ulcers as well as gastric cancer. Since the revision of the *H. pylori* Clinical Practice Guidelines in 2013, the eradication rate of *H. pylori* has gradually decreased with the use of classical triple therapy, wherein amoxicillin, clarithromycin, and proton pump inhibitors are administered, for 7 days. According to a nationwide randomized controlled study conducted by the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research released in 2018, the intention-to-treat eradication rate was only 63.9%, which was due to increased antimicrobial resistance induced by the use of antibiotics, especially clarithromycin. The update of clinical practice guideline for treatment of *H. pylori* was developed based on evidence-based medicine by conducting a meta-analysis. The draft recommendations were finalized after expert consensus on three recommendations regarding the indication for treatment and eight recommendations on the treatment itself. These guidelines are designed to provide patients, nurses, medical school students, policymakers, and clinicians with clinical evidence to guide primary care and treatment of *H. pylori* infection. These may differ from current medical insurance standards and will be revised further, if necessary, based on research-based evidence. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:261-287)

Key Words: Evidence-based medicine; Guideline; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis; Treatment

Received: August 11, 2020 Revised: August 25, 2020 Accepted: September 8, 2020

Corresponding author: Yong Chan Lee
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-1960, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: leeyc@yuhs.ac
*These authors contributed equally to this work as first authors.

서론

1. 배경

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염

은 전 세계적으로 가장 흔한 감염성 질환의 하나로 지역마다 유병률이 다양하여 북유럽에서는 11%, 캐나다와 미국에서는 각각 23.1%, 30%로 낮으나 남미 72~82%, 나이지리아에서는 91%를 육박하며¹ 국내 유병률도 50% 내외로 높다.² *H. pylori* 는 만성 위염부터 소화성 궤양, 위축성 위염 및 장상피화생, 위 암까지 다양한 위장 질환을 유발한다. 특히 한국, 일본, 중국을 포함한 극동 아시아는 *H. pylori* 감염률이 높으면서 위암 발생률이 높은데, 2017년 국내 암등록 통계 자료에 의하면 위암 표준화 발생률이 인구 100,000명당 32명으로 갑상선암을 제외한 전체 암종 중에 가장 높았다.³ 일본의 경우, *H. pylori* 양성 위염의 제균 치료를 건강보험 급여로 인정하면서 사실상 *H. pylori* 양성인 모든 대상자를 제균 치료하도록 권장하고 있다.⁴ 그러나 전 인구의 절반 정도에서 감염되어 있으나 일부(<5%)에서만 위암이 발생하는 상황에서⁵ *H. pylori*를 치료하기 위하여 여러 종류의 광범위 항생제를 투여하는 것에 대한 임상 근거가 확실치 않고, 높은 비용이 요구되며 항생제 내성 증가 가능성이 있어 위해(harm)에 비하여 확실한 이득(benefit)이 있다는 근거는 없다. 그러므로 국내 실정에 맞는 적절한 *H. pylori* 제균 치료의 적응증을 확립할 필요가 있다.

2013년에 발표된 *H. pylori* 진단 및 치료에 대한 임상진료지침은 국외의 진료지침을 수용·개발하는 방법으로 국내 상황에 맞도록 제정하였으나, 그 개발 방법에 제한점이 있었다. 이번 개정안에서는 *H. pylori* 제균 치료가 필요한 환자 중 논란의 여지가 있던 철결핍성 빈혈, 위선종 제거 후, 위축성 위염 및 장상피화생에서 제균 치료가 필요한가에 대한 체계적 문헌 고찰을 시행하여 그 근거를 생성하고자 하였다.

H. pylori 제균 치료는 적절한 항생제와 산분비억제제의 조합을 이용하며, 제균율이 80% 이상 되어야 한다.⁶ 최근 일차 치료로 사용되어 온 표준3제요법(양성자펌프억제제[proton pump inhibitors, PPIs]+amoxicillin+clarithromycin) 7일 치료는 제균율이 80% 미만으로 감소하였는데, 제균율 저하의 주요 원인은 clarithromycin 항생제 내성 때문이다.⁷ Clarithromycin은 상기도 감염에 흔히 사용되는 광범위 항생제로서, 내성률이 15% 이상으로 높은 지역에서는 clarithromycin을 포함하는 3제요법은 *H. pylori* 제균율이 낮아 권장되지 않는다.⁸ 전 세계적으로 clarithromycin 내성률이 증가하고 있는데 북미 10%, 아시아 태평양 지역 17%, 유럽이 18%이며, 국내에서도 1995년 9%, 2003년 13.8%, 2005년 16.7%로 증가하는 추세이다.⁹⁻¹¹ 2018년 대한상부위장관·헬리코박테리아학회 주도 연구에서도 내성률이 17.8%였으나² 내성 검사를 시행하는 지역과 colony 수에 따라 30% 이상으로 측정되는 지역이 있어 clarithromycin 내성이 제균율 감소의 주 원인으로 뽑힌다.¹² 한편 metronidazole은 2000년대 초반까지 내성률이 60% 내외로 높은 양상을

보였으나,⁹ 2018년 대한상부위장관·헬리코박테리아학회 주도 연구에서는 29%로 낮아져 있었으며 내성이 있는 경우 기간을 늘리거나 높은 용량으로 사용 시 좋은 효과가 있다는 보고들이 있어 clarithromycin 내성률을 극복할 수 있는 대안이 될 수 있다.²

표준3제요법의 제균율이 감소하면서 다양한 약제 조합과 약제 투여 기간이 다른 제균 치료법이 소개되었다. 이번 진료지침에서는 표준3제요법 7일 치료의 대안으로서 다양한 치료법에 대한 임상 근거를 알아보기 위하여 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하여 한국에 적절한 *H. pylori* 대상과 효과적 치료법을 제시하고자 한다.

2. 임상진료지침의 대상, 범위, 목적 및 사용자

본 진료지침은 *H. pylori* 감염이 있는 성인 남녀를 대상으로, *H. pylori* 감염과 연관되어 일상생활에 불편을 겪고 있거나 연관된 질환을 가지고 있는 환자들을 대상으로 한다. 본 지침의 목적은 제균 치료가 필요한 임상 적응증을 정의하고, *H. pylori* 제균 약제 투여로 인한 부작용 및 내성률 발현은 최소화하면서 제균율을 극대화할 수 있는 적절한 일차 치료법 및 구제 치료법을 제시하여, 궁극적으로 *H. pylori*와 연관된 위염, 소화성 궤양 및 악성 위장관 질환 등 상부위장관 질환을 치료하고 예방하는 것이다.

임상진료지침의 범위는 진료지침 개발 그룹에서 명목집단기법으로 Patient Intervention Comparatives Outcomes (PICO) 형식에 맞춘 핵심질문 도출을 통하여 결정하였고 그 구체적인 내용은 표에 정리하였다.

본 진료지침은 *H. pylori* 감염을 진단하고 치료하는 내과 의사, 가정의학과 의사 및 일차 진료의뿐만 아니라 약사, 간호사, 내시경 검사 인력 및 병리 기사 등 보건의료종사자가 임상에서 의사 결정을 수행할 때 사용할 수 있다. 또한 교육 목적으로 의과대학, 약학대학 및 간호대학 학생, 내과 및 가정의학과 수련의, 간호사 및 의료 기사도 사용할 수 있다. 또한 *H. pylori* 연관 질환의 진료 및 치료가 필요한 환자 및 일반인도 이용할 수 있으며, *H. pylori* 치료에 대한 임상 근거를 바탕으로 최적의 지침 개발을 통하여 건강보험 적용 등에 대한 정책 결정의 표준을 제시하고자 한다.

3. 임상진료지침 위원회 구성

임상진료지침 운영위원회는 대한상부위장관·헬리코박테리아학회 회장 및 임원진을 중심으로 구성하여 진료지침 개발과 관련된 개발전략을 수립하고 실무위원장을 선임하였으며, 사업과 연관된 예산을 검토하고 승인하였다. 본 지침은 대한상부위장관·헬

리코박터학회에서 모든 예산을 지원받았으나 이외 별도의 재정 후원은 없었으며, 학회의 재정 후원이 지침 개발에 영향을 주지 않았다. 지침 개발 실무팀은 *H. pylori* 관련 전문가인 소화기내과 의사를 중심으로 지역적 안배를 고려하여 위원장(정혜경), 간사(강승주) 및 위원(양효준, 박선영, 신철민, 김성은, 임현철, 김지현, 남수연, 신운진, 박재명, 최일주)으로 구성하였고, 근거의 선택, 검색 및 등급화를 시행하고 최종 권고안을 도출하였다. 지침 개발의 방법론 확립을 위하여 방법론 전문가 2명(신인순, 최미영)과 대한의학회 임상진료지침 전문위원인 김수영 교수가 문헌 검색 및 문헌의 질 평가, 메타분석의 실제, 임상진료지침 근거와 권고 등급 설정, 전문가 합의에 관한 4회의 워크숍을 시행하였다. 본 진료지침은 대한소화기학회, 대한병리학회 및 대한임상미생물학회 등 위원을 포함하여 다학제 위원회를 구성하여 지침 개발 과정을 수행하였다.

4. 환자나 일반인의 관점과 선호도

진료지침 적용 대상인 환자 혹은 일반인의 경험과 기대, 선호도를 반영하기 위하여 위장 질환과 연관된 최대 인터넷 커뮤니티를 통하여 구조화된 설문지로 *H. pylori* 치료에 관한 설문 조사를 일반인들에게 실시하였다. 총 233명이 응답하였고, 응답자의 64.4%가 성인 여성이었으며 *H. pylori* 양성인 경우가 57.5%였다. *H. pylori* 양성인 경우 치료 의향이 있는 경우가 86.7%였고, 이 중 제균 치료를 하고 싶은 이유는 위암 예방 목적 44.6%, 위장 증상 호전 28.8%, 타인에게 전염 우려가 9.9%였다. *H. pylori* 제균 치료에 대하여 가장 걱정스러운 점은 약제 부작용이 80.3%였다. 이러한 점에 근거하여 *H. pylori*로 인한 위암 발생의 전구 병변인 위축성 위염과 장상피화생이 제균 치료의 적응이 되는지 및 약물 치료 부작용 부분을 개발 주제에 추가하였다.

5. 임상진료지침 초안에 대한 내외부 검토 및 자문

최종 도출된 권고안을 바탕으로 실무위원회에서 초안을 작성하여 실행위원회 및 운영위원회에서 내부 검토를 수행하였고, 환자의 가치와 선호도, 촉진 요인과 장애 요인에 대하여 비임상 전문가를 포함한 외부 검토를 수행하였다. 검토 과정에서 도출된 의견 및 검토 의견의 반영 결과를 정리하였다.

6. 임상진료지침 보급 및 확산

본 지침은 대한상부위장관·헬리코박터학회(<http://www.hpylori.or.kr>), 대한내과학회(<http://www.kaim.or.kr>)의 웹사이트

에서 지침안을 볼 수 있도록 하였다. 또한 본 임상진료지침은 국내외 *H. pylori* 제균 치료와 연관된 주제에 대한 메타분석을 시행하여 아시아 및 전 세계적 근거를 요약한 것으로 학회지에 게재하여 지침안을 볼 수 있도록 하였고 학회 트위터, 페이스북 등 소셜미디어를 통하여 이용이 가능하도록 하였다.

7. 임상진료지침 갱신 계획

본 임상진료지침은 2013년 발표된 ‘한국인 헬리코박터 파일로리 감염의 진단과 치료 임상진료지침’의 개정안으로 *H. pylori* 진단과 치료에 영향을 줄 정도의 임상 근거가 축적되거나, 새로운 권고안의 추가나 기존 권고안의 수정과 보완이 필요하다고 판단되는 경우, 추후 5년 전후의 기간 간격으로 개정할 예정이고, 개정 작업은 대한상부위장관·헬리코박터학회를 중심으로 진행할 예정이다.

8. 지침 개발자의 이해 상충

지침 개발 실무위원에게 진료지침 개발이나 승인 과정에서 상업적으로 관련이 있는 조직에서 자문 혹은 고용 여부, 상업적 소유 지분이나 연구비, 사례비 등을 수용하여 이해관계에 상충되는 점은 없는지, 지침 개발 내용과 관련된 약제에 대한 지적 재산권(예: 특허, 상표권, 라이선싱, 로열티 등) 소유 여부, 본인의 가족 또는 가족이 소속된 회사에서 위에 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있는지에 대한 내용을 문건으로 서명하여 확인하였고 참여위원 전원이 이해상충이 없음을 확인하였다.

본 론

1. 헬리코박터 파일로리 치료에 대한 임상진료지침 개정 방법

최근 국내 *H. pylori* 감염 및 관련된 위장관 질환의 역학과 항생제 내성률이 급격히 변화하는 추세이기 때문에 최신의 근거가 필요하여 이번 지침의 개정은 신규 직접(*de novo*) 개발을 시행하였다.

1) 핵심질문 도출

핵심질문을 도출하기 위하여 지침 개발 실무팀에서 기존 진료지침을 검색하고 대면회의를 통하여 *H. pylori* 치료의 대상이 되는 적응증과 치료에 대한 주제를 선정하였다. 이후 담당 실무위원을 정한 뒤, 다음 대면회의에서 각 주제에 타당한 PICO를 정한 뒤 토론 과정을 통해 최종 12개를 선정하였다.

주제 선정에 있어 환자선호도를 반영하기 위하여 국내 위장관 질환 관련 인터넷 커뮤니티에서 *H. pylori* 감염 치료와 연관된 일반인의 의견, 지침의 범위 등에 관한 조사를 실시하여, 위암의 전구 병변, 즉, 위선종 및 위축성 위염/장상피화생에서 *H. pylori* 제균 치료의 효과와 *H. pylori* 제균 치료 부작용에 대한 권고안을 선정하였다.

2) 문헌 검색 및 문헌의 질 평가

지침의 근거가 되는 연구 문헌을 검색하기 위하여 각 주제별 체계적 문헌 고찰을 실시하였다. 한국보건 의료원 최미영 박사과 각 주제별 실무위원이 적절한 검색어를 선정하여 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed 및 KMBASE에서 2018년 8월까지 출판된 문헌들을 주제별로 검색을 실시하였고 (Fig. 1) 검색의 공통된 선정기준은 1) 성인을 대상으로 한 연구, 2) 영어 혹은 한국어로 기술된 문헌, 3) 관찰 연구, 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT), 체계적 문헌 고찰 및 메타분석, 4) 2008년부터 2018년까지 발행된 연구, 5) 적절한 결과(제균율, 부작용 빈도, 증상 호전, 위암 발생 등)가 보고된 경우로 하였다. 공통된 제외기준은 1) 소아나 청소년을 대상으로 한 연구, 2) 적절한 결과(제균율, 부작용 빈도, 증상 호전, 위암 발생 등)가 보고되지 않은 연구, 3) 영어나 한국어 이외의 언어로 기술된 문헌, 4) 중복으로 게재된 경우(동일 내용으로 다른 저널에

게재 혹은 출판 형태만 차이가 있는 경우), 5) 원문 확보가 불가능한 경우, 6) 전문가 의견이나 증례보고, 종설, 진료지침 등이었다. 각 주제별로 위원 2인이 한 조가 되어 근거 문헌을 선택하였고, 포함 여부가 불분명할 때에는 지침개발그룹 회의에서 포함 여부를 논의하였다. 각 주제별로 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)에서 제시한 문헌 선택 흐름도를 사용하여 문헌 선택 과정을 정리하였다(Fig. 1).

최종 선택된 문헌의 연구설계에 따라 무작위 배정 임상시험 연구는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)¹³ 도구를 사용하였고, 비무작위 연구는 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomised Study (RoBANS)¹⁴를 사용하여 평가하였다. 짝지어진 두 명의 실행위원이 1차 판정을 수행하여 결과가 일치하지 않는 경우 두 위원과 지침위원장이 논의하여 최종 평가를 시행하였다.

3) 권고안 도출: 근거 수준 및 권고 강도 결정

체계적 문헌 고찰을 통하여 최종 선택된 문헌을 바탕으로 사전에 작성된 근거표에 정리하였고, 이를 바탕으로 메타분석을 시행하였다. 근거 수준과 권고 강도(strength of recommendation)는 The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방법론을 이용하였다 (Table 1).¹⁵ 근거 수준은 4등급으로 세분하였는데, 연구 디자인

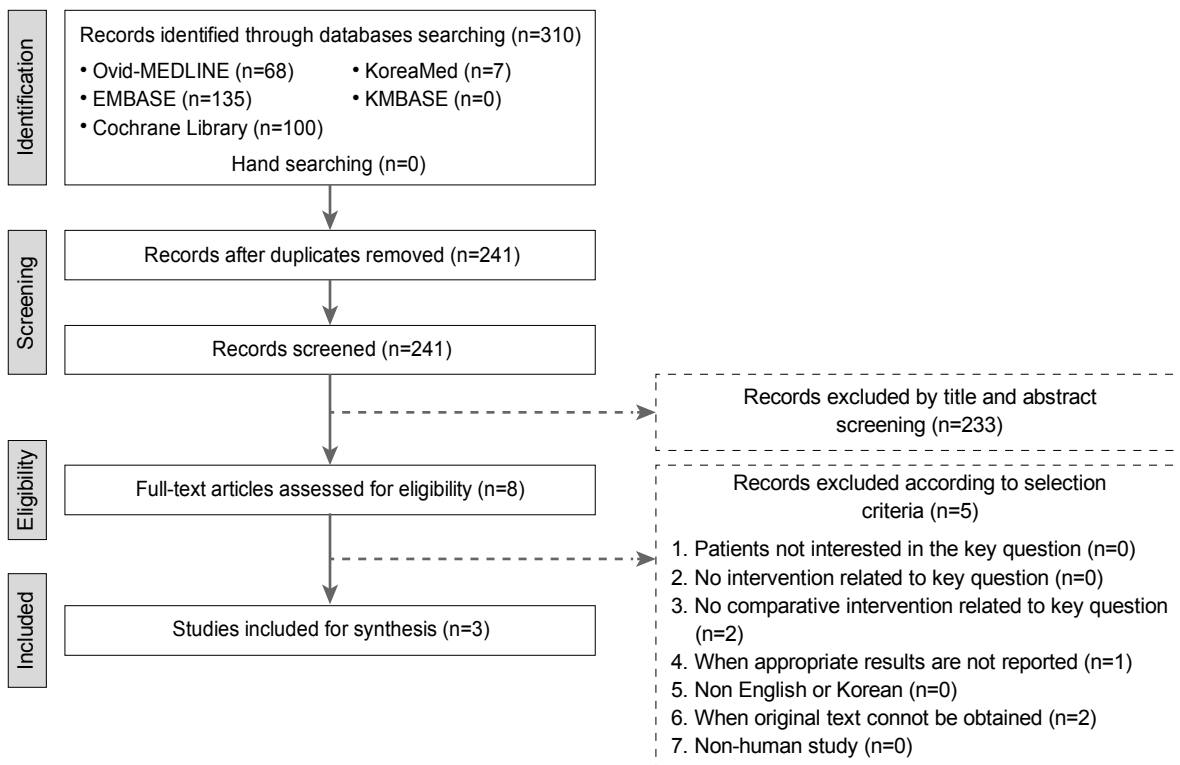


Fig. 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow chart shows the selection process for key question 1.

인과 근거의 질을 주로 평가하였고, 비뿔립 위험, 일관성, 직접성, 정밀성, 출판 비뿔립 등을 고려하였다. 권고 강도는 강한 권고, 약한 권고, 권고하지 않음, 미결정의 4단계로 분류하였다. 권고 강도는 대상자에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해보다 이득이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도를 의미하며, 권고 결정 고려요소로는 근거 수준, 효과 크기(이득과 위해의 정도 비교), 환자의 선호도와 가치, 자원 이용을 종합적으로 판단하였다.¹⁶ 이 지침에서 제시되는 권고문들은 Table 2에 정리되어 있다.

자원 및 경제성 근거를 활용하기 위하여 문헌 검색을 실시하였고, 환자선호도를 반영하기 위하여 비용에 대한 설문을 실시하였다. *H. pylori* 제균 치료는 항생제 및 PPI를 7~14일 단기간 조합으로 사용하는데, 각 치료 방법 간의 비용의 차이는 크지 않다. 설문조사에서 환자에게 *H. pylori* 제균 치료에 드는 약제 비용이 부담되는지에 대하여 질문하였는데, 응답자의 8.2%에서만 비용이 부담이 된다고 응답하였다. *H. pylori* 맞춤형 제균 치료법(tailored therapy based on antibiotics-susceptibility test)은 항생제 내성 여부를 제균 치료 전에 검사하는 방법으로 주로 clarithromycin 내성 검사를 시행하는데, 고비용이 드는 검사 방법이나 제균율이 75.3% 이하로 낮아지면 오히려 맞춤형 치료가 비용-효과면에서 우월하다는 보고가 있다.^{17,18}

4) 전문가 합의

핵심 질문별 권고안의 합의를 위하여 합의 방법에 대한 워크숍을 실시한 후 수정 델파이 방법으로 합의안을 도출하였다. 1차 합의를 위하여 *H. pylori* 질환의 전문가 44명을 초대하였고

30명이 참여에 동의하여 이메일을 통해 조사하였다. 1차 설문은 각 권고안과 그 근거를 제시한 자료에 대하여 동의 정도를 묻는 9-Likert scale의 자가 보고형 설문지를 이용하여 조사하였다. 응답 척도는 1점이 '전혀 동의하지 않는다'에서 9점 '매우 동의한다'까지이며, 7~9점(고합의)의 비율이 2/3 이상이면서 비동의가 없는 경우를 동의로 간주하였다. 1차 합의에서 총 12개의 권고안에 대하여 8개가 합의되었고, 치료 적응증에서 빈혈 및 위축성 위염/장상피화생, 치료 방법에서 표준3제요법, 순차 치료가 동의에 이르지 못하여, 개발위원회에서 권고안을 수정하여 대면 합의로 2차 투표를 실시하였다(2019년 12월 14일). 수정된 2차 권고안의 근거에 대한 발표 후 무기명으로 2차 투표를 실시하였으며, 위축성 위염/장상피화생에 대한 권고안은 23명 중 48%의 찬성으로 기각되었고 나머지 권고안은 통과되어 최종적으로 11개의 권고안이 채택되었다.

5) 내외부 검토

전문가 합의 과정을 위한 2차 대면 투표에서 무기명 투표 후 초안에 대한 다양한 의견이 제시되었고 이를 바탕으로 가능한 범위에서 수정한 후 외부 전문가 검토를 시행하였다.

2. 헬리코박터 파일로리 제균 치료의 적응증

1) 철결핍성 빈혈(iron deficiency anemia)

헬리코박터 파일로리 제균 치료는 원인 미상의 철결핍성 빈혈 환자에서 혈색소를 증가시키는가?

Table 1. Level of Evidence and Strength of Recommendation

	Explanation
Class	
High	At least one RCT or SR/meta-analysis with no concern of study quality
Moderate	At least one RCT or SR/meta-analysis with minor concern of study quality or at least one cohort/case-control/diagnostic test design study with no concern of study quality
Low	At least one cohort/case-control/diagnostic test study with minor concern of study quality or at least one single arm before-after study, cross-sectional study with no concern of study quality
Very low	At least one cohort/case-control/diagnostic test design study with serious concern of study quality or at least one single arm before-after study, cross-sectional study with minor/severe concern of study quality
Grade classification	
Strong for	The benefit of intervention is greater than harm with high or moderate level of evidence, which can be strongly recommended in most clinical practice.
Weak for	The benefit and harm of intervention may vary depending on the clinical situation or patient/social value. It is recommended conditionally according to the clinical situation.
Against	The benefit and harm of intervention may vary depending on the clinical situation or patient/social value. Intervention may not be recommended in clinical practice.
No recommendation	It is not possible to determine the recommendation direction owing to a lack of evidence or discrepancy of result. Thus further evidence is needed.

RCT, randomized controlled trials; SR, systematic review.

Table 2. Recommendations for the Treatment of *Helicobacter pylori*

Category	Statements	Level of evidences	Strength of recommendation
Indications	1. <i>H. pylori</i> eradication can be helpful to improve the anemia in subset of adults with unexplained iron deficiency anemia.	Very low	Weak
	2. <i>H. pylori</i> eradication can be recommended after endoscopic resection for <i>H. pylori</i> -positive gastric adenoma to prevent metachronous recurrence.	Low	Weak
	3. <i>H. pylori</i> eradication can be recommended for long-term improvement of dyspeptic symptoms in patients with functional dyspepsia.	High	Weak
First-line therapy	4. Standard triple therapy (standard dose PPI, amoxicillin 1 g, and clarithromycin 500 mg twice daily) for 14 days is recommended as a first-line regimen.	Moderate	Strong
	5. Sequential therapy (standard dose PPI, amoxicillin 1 g twice daily for 5 days followed by standard dose PPI, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg twice daily for 5 days) can be one of first-line therapies for <i>H. pylori</i> eradication.	High	Strong
	6. Concomitant therapy (standard dose PPI, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g, and metronidazole 500 mg twice daily for 10 days) is recommended as a first-line treatment.	High	Strong
	7. Clarithromycin resistance test by PCR or sequencing is recommended when a 7-day standard triple therapy is considered as a first-line treatment.	Low	Strong
	8. Eradication rates of bismuth quadruple therapy (standard dose PPI twice daily, metronidazole 500 mg three times daily, bismuth 120 mg and tetracycline 500 mg four times daily for 10 to 14 days) are similar to those of 14-day standard triple therapy, 10-day concomitant therapy, and 10-day sequential therapy. However, because of its high adverse effects and potential use as a second-line therapy, it can be recommended to be used as a first-line therapy if other first-line therapy options are not available.	Moderate	Weak
Salvage therapy	9. After failure of standard triple therapy, bismuth quadruple therapy (PPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole) for 14 days is recommended as a second-line therapy.	High	Strong
	10. After failure of non-bismuth quadruple therapy (sequential or concomitant therapy), bismuth quadruple therapy is recommended as a second-line therapy.	Very low	Strong
	11. After failure of bismuth quadruple therapy as a first-line or second-line therapy (after failed standard triple or non-bismuth quadruple therapy), levofloxacin triple therapy is suggested as a salvage therapy.	Very low	Weak

H. pylori, *Helicobacter pylori*; PPI, proton pump inhibitor; PCR, polymerase chain reaction.

지침 1. 헬리코박터 감염 제균 치료는 원인 미상의 철결핍성 빈혈을 가진 성인의 일부에서 도움이 될 수 있다.

- 권고 강도: 약함
- 근거 수준: 매우 낮음
- 전문가 합의: 76.0% (2차), 56.7% (1차)

빈혈은 유병률이 높고 다양한 전신 증상을 유발할 수 있는 질환으로 대부분이 철결핍성 빈혈이다.^{19,20} 전 세계적으로 빈혈의 유병률은 24.8% (95% CI, 22.9~26.7%)로 약 16억 2천만 명(95% CI, 15억 명~17억 4천만 명)에 해당하며,¹⁹ 미취학 어린이와 여성에서 호발한다. *H. pylori*는 만성 위염, 소화성 궤양 및 악성 질환 등 다양한 위장 질환을 유발하고, 특히 *H. pylori* 감염으로 인한 만성 위염은 철분 흡수에 반드시 필요한 위산 분비와 위 내 아스코르브산을 감소시킨다.^{6,21}

*H. pylori*와 철결핍성 빈혈과의 관련성에 대한 근거는 아래의 연구 결과에 토대를 두고있다. 최근 발표된 메타분석에서 *H.*

pylori 감염이 있는 군은 없는 군에 비하여 철결핍성 빈혈이 동 반될 교차비(OR)가 1.72 (95% CI, 1.23~2.42)로 높았다.²² 그러나 메타분석에 포함된 대부분의 연구가 소아와 청소년을 대상으로 한 연구였으며, 성인만을 대상으로 한 하위 분석에서는 OR 1.70 (95% CI, 1.01~2.85)으로 통계적인 유의성은 관찰되었으나 심한 이질성(heterogeneity)을 보였다.¹⁹ 철결핍성 빈혈에서 *H. pylori* 제균 치료 후 빈혈이 교정되는가에 대한 연구는 많지 않고 이질성이 높으며, 연구 대상자가 소아이거나 청소년, 여성(임신 vs. 비임신)과 같은 특정군을 대상으로 한 연구여서 전체 성인에게 일반화하기 어려운 점이 있다. 또한, 제균 치료 후 빈혈의 호전 정도를 보는 연구 종료점이 ferritin이나 혈액색소의 정량적 측정, 빈혈의 회복과 같은 정성적 측정 등 연구마다 다양하였다. 소아, 청소년 및 성인이 모두 포함되고 연구 종료점을 ferritin 상승으로 설정한 7개의 무작위 전향적 환자-대조군 연구를 바탕으로 한 메타분석에서 ferritin 상승의 표준화 평균 차이(standardized mean difference, SMD)는 0.53 (95%

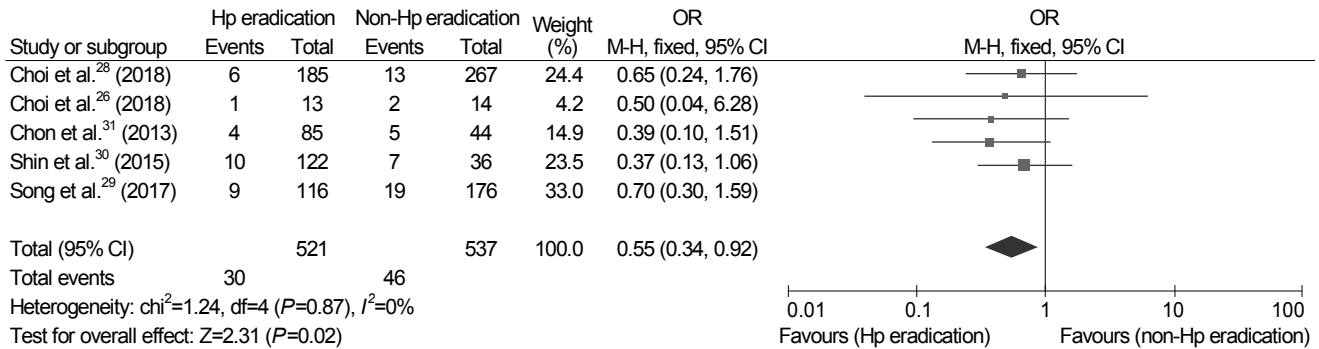


Fig. 2. Comparison of occurrence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma between *Helicobacter pylori* eradication and placebo. Hp, *Helicobacter pylori*; M-H, Mantel-Haenszel test.

CI, 0.21~0.85)으로 의미 있는 상승을 보였으나 혈액소 상승의 SMD는 0.36 (95% CI, -0.07~0.78)으로 유의한 차이가 없었다.²²

본 지침에서 선정한 핵심 질문에 해당하는 성인 철결핍성 빈혈 환자에서 *H. pylori* 제균 치료 효과에 대한 연구는 매우 제한적이다. *H. pylori* 양성 만성 위염이 있으면서 철결핍성 빈혈이 있는 성인에서 제균 치료가 일반적인 빈혈 치료에 추가적인 빈혈 개선 효과가 있는지를 본 비무작위 대조군 연구가 있고,²³ *H. pylori* 감염이 있으면서 ferritin이 낮은 성인을 대상으로 제균 후 혈청 ferritin 상승을 본 전향적 관찰 연구가 있으나 연구 대상자수가 적었다는 제한점이 있다.²⁴ 하지만 이 연구에서 *H. pylori* 감염군에서 유의하게 철결핍성 빈혈이 호발하였고, 제균 치료 후 ferritin이 상승하거나 빈혈이 소실되었다.²⁴ *H. pylori* 감염이 있는 88명의 환자에서 제균 치료 후 철결핍성 빈혈이 38.1%에서 소실되었고, 특히 남성과 폐경 후 여성에서 폐경 전 여성에 비하여 유의하게 빈혈 소실률이 높았다(75% vs. 23%, $P<0.01$).²⁵ 근거 수준이 매우 낮음에도 불구하고, 단기간 *H. pylori* 제균 치료로 장기적으로 빈혈이 교정되는 이득의 가능성이 있고 위해가 크지 않아 '약한 권고'로 결정하였다.

2) 위선종 내시경 절제 후 상태

위선종의 내시경 절제 후 헬리코박터 제균 치료는 이시성 위암의 발생 예방에 도움이 되는가?

지침 2. 헬리코박터 양성 위선종 환자에서 내시경 절제 후 이시성 위암의 발생 예방을 위해 헬리코박터 제균 치료를 권고할 수 있다.

- 권고 강도: 약함
- 근거 수준: 낮음
- 전문가 합의: 80.0% (1차)

많은 연구들에 따르면 조기 위암의 내시경 절제술을 받은 환

자에서 *H. pylori* 제균 치료 후 이시성 위암의 발생률이 감소하였다.²⁶⁻²⁸ 따라서 조기 위암의 내시경 절제술 후 이시성 위암의 발생 감소를 위해 제균 치료는 시행되어야 한다. 그러나 위선종의 내시경 절제 후의 *H. pylori* 제균 치료에 대해서는 명확한 지침이 없다. 지금까지 조기 위암 및 선종을 포함한 위종양의 내시경 절제술 후 이시성 위암의 발생을 예방하기 위한 제균 치료에 관한 두 개의 RCT가 있었다.^{26,28} 위선종의 내시경 절제 후 이시성 병변의 예방을 위한 *H. pylori* 제균 치료에 관한 후향적 연구는 3개가 있었는데, 이들 모두 국내에서 수행된 연구들이다(Supplementary Table 1).²⁹⁻³¹ 이들 연구들에 따르면 *H. pylori* 제균 치료 후 이시성 위암의 발생률은 제균되지 않은 군보다 낮았다(3.2% vs. 4.9%; 7.7% vs. 14.3%; 7.8% vs. 10.8%; 8.2% vs. 19.4%; 4.7% vs. 11.4%). 위의 5건의 연구를 포함한 메타분석에서 위선종의 내시경 절제 후 이시성 위암의 발생 예방에 대한 제균 치료의 효과는 통계적으로 유의하였다(OR, 0.55; 95% CI, 0.34~0.92) (Fig. 2). 이는 *H. pylori* 제균 치료는 위선종의 내시경 절제 후 이시성 위암의 발생을 예방하는데 도움이 됨을 시사한다. 따라서 *H. pylori* 양성 위선종 환자에서 내시경 절제 후 *H. pylori* 제균 치료가 권고된다. 하지만, 위선종 환자만을 대상으로 한 RCT가 아직 없어 이에 대한 연구가 필요하다.

3) 기능성 소화불량증

헬리코박터 파일로리 양성인 기능성 소화불량증 환자에서 제균 치료는 장기적인 증상 개선에 도움이 되는가?

지침 3. 헬리코박터 제균 치료는 기능성 소화불량증의 장기적인 증상 완화에 도움이 되기 때문에 권고할 수 있다.

- 권고 강도: 약함
- 근거 수준: 높음
- 전문가 합의: 70.0% (1차)

RCT들의 메타분석에서 기능성 소화불량증 환자에서 *H. pylori*를 제균하였을 때, 단기간(3개월) 추적 관찰 시 증상 개선 효과는 유의하지 않았지만, 장기간(6~12개월) 추적 관찰에서 유의하게 증상이 개선되었다.^{32,33} 이 결과를 바탕으로 유럽의 Maastricht V 가이드라인과 미국과 캐나다 가이드라인에서는 소화불량증의 일차적인 치료로 *H. pylori* 제균 치료를 강력히 권고하고 있다.^{34,35}

본 지침에서는 소화불량증 환자에서 *H. pylori* 제균 치료의 장기 효과를 평가하기 위하여 1997년 1월부터 2017년 12월까지 18개의 RCT를 선택하여 메타분석을 시행하였다.³⁶⁻⁵³ 총 18개 연구, 4,672명을 대상으로 시행한 메타분석에서 대조군이 제균 치료군에 비해 소화불량 증상이 지속될 위험도비(risk ratio, RR)가 1.18 (95% CI, 1.07~1.31)로 통계적으로 유의하였으나, 치료에 필요한 환자수(number needed to treat, NNT)가 14로 그 효과가 월등하지 않았고 연구 간의 이질성은 중등도였다 ($I^2=34%$) (Supplementary Table 2, Supplementary Fig. 1).⁵⁴

연구 간에 이질성이 있기 때문에 지역에 따라 하위 집단 분석을 시행하여 5개의 아시아 지역에서 나온 논문들과 13개의 아시아 외의 지역에서 나온 논문들을 분석하였다. 아시아 외 지역에서 나온 논문들을 분석하면 제균 치료는 유의한 이질성 없이 소화불량 증상의 개선 가능성을 유의하게 높였다(RR, 1.22; 95% CI, 1.08~1.38; $I^2=33%$). 하지만 아시아에서 나온 연구들을 분석한 결과 제균 요법이 소화불량 증상 개선에 미치는 영향은 유의하게 높지 않았다(RR, 1.10; 95% CI, 0.92~1.31; $I^2=32%$).

정리하면, 기능성 소화불량증에서 *H. pylori* 제균 치료는 통계적으로 유의하게 증상을 개선시켰으나 14명의 소화불량증 환자들 중 1명에서 제균 치료로 증상이 호전되는 정도여서 (NNT=14) 임상 효과가 크다고 보기 힘들고, 아시아 지역에서 수행된 연구들의 하위 분석 결과는 통계적으로 유의하지 않았다. *H. pylori* 유병률을 전 세계적으로 추정된 논문에 따르면 국내 *H. pylori*의 유병률은 54% (95% CI, 50.1~57.8%)로 추정된다.⁵⁵ *H. pylori* 유병률이 높은 지역에서는 제균 요법과 관련된 비용과 부작용, 내성 균주의 출현 위험 및 재감염 위험이 유병률이 낮은 지역보다는 높을 것으로 생각되어 이번 지침에서는 소화불량증에서 *H. pylori* 제균 치료는 근거가 높음에도 불구하고 약한 권고를 하기로 결정하였다. 국내를 포함하여 *H. pylori* 유병률이 높은 지역에서 기능성 소화불량증 환자에서 제균 치료의 비용 효과 분석을 포함하는 RCT가 필요하다.

4) 만성 위축성 위염 및 장상피화생

헬리코박터 파일로리 양성이면서 위축성 위염, 장상피화생이 있는 경우 제균 치료를 하는 것이 위암 예방에 효과가 있는가?

H. pylori 제균 치료는 위암의 발생 위험을 줄인다고 알려져

있다. 하지만, 위축성 위염이나 장상피화생과 같이 전암성 병변을 가진 환자에서 제균 치료가 위암의 예방에 효과가 있는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.

최근에 발표된 두 개의 메타분석 결과에 따르면 전암성 병변이 전혀 없는 경우나 위축성 위염이 있는 경우에 *H. pylori* 제균 치료가 향후 위암의 발생 위험을 줄이지만 장상피화생이나 위선종이 있는 경우에는 위암의 발생 위험을 줄이지 못하였다.^{56,57} 또한 제균 치료의 효과는 위축성 위염의 정도에 의해 영향을 받아 광범위한 위축성 위염을 가진 환자보다 경증의 위축을 가지고 있는 환자에서 *H. pylori* 제균 치료가 위암을 예방하는 데 더 효과적이었다.⁵⁸ 이 연구를 기반으로 Maastricht V 지침에서는 위축성 위염이나 장상피화생의 발생 전에 제균 치료를 함으로써 위암을 효과적으로 줄일 수 있다고 권고하고 있다.³⁴

하지만, 위에서 언급된 두 개의 메타분석은 일반인에 대한 연구뿐만 아니라, 조기 위암으로 내시경 절제술을 받은 환자에서 제균 치료 후 이시성 위암이 발생하였는지를 본 연구도 포함하고 있다. 제균 치료의 효과는 일반인군과 조기 위암으로 내시경 치료를 받은 고위험군에서 다를 수 있다. 또한 두 메타분석에 포함되지 않은 일반인을 대상으로 한 중국의 대규모 코호트 연구에 따르면 *H. pylori* 제균 치료는 장상피화생이 있거나 위선종이 있던 환자에서도 위암의 위험도를 줄였다.⁵⁹ 이 연구는 일반인을 대상으로 하였을 때는 장상피화생이 있어도 제균 치료가 위암 예방 가능성이 있음을 시사한다.

본 지침에서 일반 인구 집단을 대상으로 한 무작위 대조 연구만을 선택하여 메타분석을 시행한 결과, 기존 연구와 같이 *H. pylori* 제균 치료는 유의하게 위암의 발생을 감소시켰지만 (Fig. 3), 위축성 위염이나 장상피화생을 가진 대상자만을 포함한 하위 분석에서는 제균 치료가 위암의 예방에 효과가 없었으며, 위축성 위염이나 장상피화생이 없는 대상자를 포함한 2개의 연구에서도 유의한 위암 예방 효과를 입증하지 못하였다 (Supplementary Fig. 2). 그러나 후자의 경우, 위암의 발생건수가 작아 정확한 결론을 도출하는 데 제한점이 있다. 이 결과를 근거로 전문가 합의도출을 실시한 결과, 1차 이메일 설문에서 48.0%가 동의하였고, 2차 대면 합의에서는 63.3%만이 동의하였다. 즉, 위축성 위염이나 장상피화생에서 *H. pylori* 제균 치료를 권고하기에는 확실한 근거나 전문가 합의가 없어 추후 위축성 위염이나 장상피화생이 있는 일반 인구 집단에서 위암 예방에 *H. pylori* 제균 치료가 도움을 주는지에 대한 연구 결과가 축적된 후 재논의가 필요하다. 이상에서 제시된 *H. pylori* 제균 치료의 적응증들은 Table 3에 정리되어 있다.

3. 헬리코박터 파일로리 제균 치료 방법

1) 1차 치료

H. pylori 제균 치료를 처음 시행하는 환자에서 1) 표준3제 요법, 2) bismuth를 포함하지 않는 4제요법(순차 치료, 동시 치료 등), 3) clarithromycin 내성 검사 후 표준3제요법 선택, 4) 일부 환자에서 bismuth 포함 4제요법을 사용할 수 있다.

(1) 표준3제요법

표준3제요법은 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 제균 치료로 사용될 수 있는가?

지침 4. 1차 제균 치료로 표준3제요법(양성자펌프억제제 표준 용량, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg 하루 2회) 14일 치료를 권고한다.

- 권고 강도: 강함
- 근거 수준: 중간
- 전문가 합의: 77.0% (2차), 63.3% (1차)

1차 제균 요법의 적절한 선택을 위해서는 지역의 항생제 내성률과 약물 치료에 따른 제균율을 고려해야 한다. 제균 치료의 성공 여부에는 환자의 순응도, 항생제의 항균력에 영향을 줄 수 있는 PPI의 산분비 억제능 등 다양한 인자들이 관련되나, 가장 중요한 요인은 항생제 내성, 특히 clarithromycin 내성 유무이다. 한국에서 clarithromycin 내성률은 지난 10년 동안 점차 증가해왔으며, 최근의 연구에서는 17.8~31.0%로 높다.^{2,11} 한국 내에서도 지역에 따라 clarithromycin 내성률은 차이를 보이고 있는데, 전국 항생제 내성률 조사에서 서울과 충청도 지역은 15% 미만이었으나 이 두 지역을 제외한 지역에서는 15% 이상의 내성률을 보였다.² 제균율을 기준으로 할 때, *H. pylori* 제균 치료에서 intention-to-treat (ITT) 제균율이 적어도 80% 이상이 되어야 초치료 요법으로서 추천할 수 있다.⁶⁰

본 지침에서는 한국에서 최근 10년간의 표준3제요법의 제균율을 구하기 위해 2007년 이후 표준3제요법을 이용한 RCT들을 대상으로 체계적 문헌 검색을 실시하였다. 사전에 정해진 선택기준과 제외기준에 따라 총 26개의 연구들이 선택되었다 (Supplementary Table 3).⁶¹⁻⁸⁶ 이 연구들로부터 도출된 표준3제요법의 ITT 제균율은 71.6% (95% CI, 69.9~73.3%)였고, per

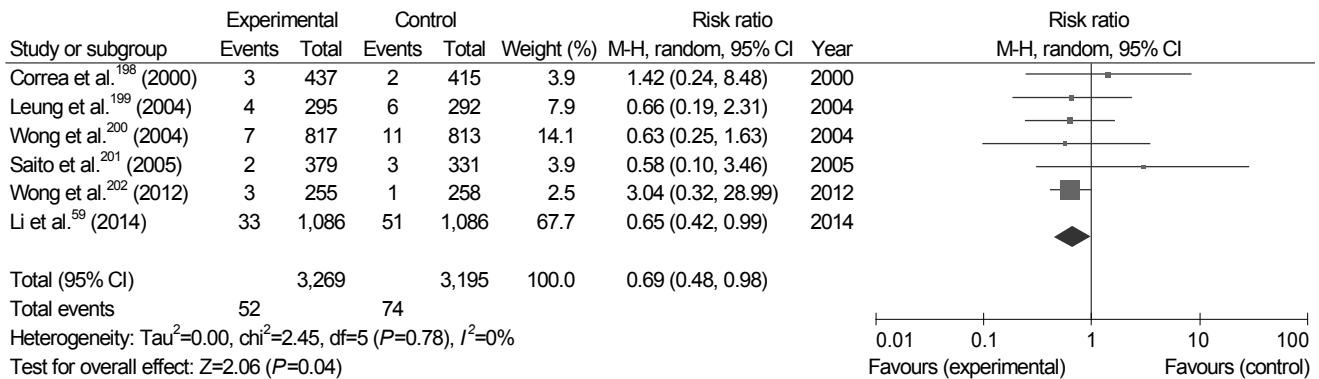


Fig. 3. Forest plot of studies reporting gastric cancer in the eradication group and control group from studies assessing the general population. M-H, Mantel-Haenszel test.

Table 3. Indication of the Treatment of *Helicobacter pylori*

Existing indication	Added indication	Admissive indication
Peptic ulcer disease	After endoscopic resection of gastric adenoma	Atrophic gastritis/Intestinal metaplasia
Marginal zone B-cell lymphoma	Iron deficiency anemia	
After endoscopic resection of early gastric cancer		
Family history of gastric cancer		
Functional dyspepsia		
Long-term low-dose aspirin user with a history of peptic ulcer		
Idiopathic thrombocytopenic purpura		

protocol (PP) 제균율은 79.6% (95% CI, 76.6~82.2%)였다 (Fig. 4). 위의 연구들을 기간별로 나누면 2007년부터 2011년까지 ITT 제균율은 72.3% (95% CI, 71.2~74.4%), 2012년부터 2016년까지는 70.3% (95% CI, 68.4~72.1%)로 제균율이 감소하였다. 결과를 종합해 보면 표준3제요법의 제균율은 유의하게 감소하여 ITT 제균율은 71.6%로 초치료로 사용하기에 부적절하였다. 이는 2018년 대한상부위장관·헬리코박테리아학회에서 시행한 전향적 무작위 연구와 유사한 결과였다.⁸⁷ 따라서 7일 표준3제요법의 ITT 제균율이 80%보다 낮아 초치료로 사용하기 위해서는 clarithromycin 감수성 검사를 도입하거나 다른 제균 치료를 선택할 것을 고려해야 한다.

본 지침에서 치료 기간에 따른 표준3제요법의 제균율을 보기 위하여 7일, 10일, 14일 치료의 제균율에 대한 하위 분석을 시행하였다. 7일 표준3제요법의 ITT 제균율은 70.0% (95% CI, 68.5~71.4%), 10일 치료 73.7% (95% CI, 69.8~77.2%), 14일 치료 78.1% (95% CI, 75.2~80.7%)로, 14일 치료의 제균율이 7일이나 10일 치료에 비해 유의하게 높았으나(각각 $P < 0.01$), 7일과 10일 치료의 제균율 간에는 유의한 차이가 없었다 (Supplementary Fig. 3).

같은 주제를 다룬 2017년 네트워크 메타분석에서도 유사한 결과를 보였으며, 7일, 10일, 14일 치료의 ITT 제균율은 각각 71.1% (95% CI, 68.3~73.7%), 67.0% (95% CI, 60.0~73.4%), 76.4% (95% CI, 73.3~79.2%)였다.⁸⁸ 또한 2019년에 발표된 전국 다기관 연구 결과, 7일 표준3제요법의 ITT 제균율은 63.9%, PP 제균율은 71.4%였다.⁸⁷

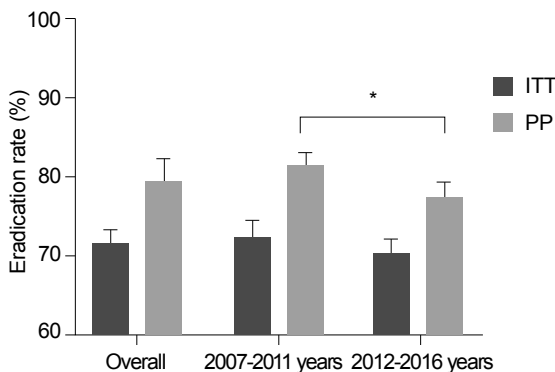


Fig. 4. Time trends of pooled *Helicobacter pylori* eradication rates with standard triple therapy based on data from randomized controlled trials performed in Korea. Overall eradication rates of standard triple therapy were 71.6% (95% CI, 69.9~73.3%) in intention-to-treat (ITT) analysis and 79.6% (95% CI, 76.6~82.2%) in per protocol (PP) analysis. Eradication rates from 2007 to 2011 were 72.3% (95% CI, 71.2~74.4%) in ITT analysis and 81.5% (95% CI, 79.9~82.9%) in PP analysis. Eradication rates from 2012 to 2016 were 70.3% (95% CI, 68.4~72.1%) in ITT analysis and 77.4% (95% CI, 75.6~79.2%) in PP analysis. * $P < 0.01$.

상기의 분석과 근거에 의하면 clarithromycin 내성 검사가 없 이 표준3제요법을 1차 제균 치료로 사용할 때는 14일 요법이 권장된다.

(2) Bismuth 비포함 4제요법

① 순차 치료(sequential therapy)

순차 치료는 헬리코박테리아 파일로리 감염의 1차 제균 치료로 사용될 수 있는가?

지침 5. 1차 제균 치료로 10일 순차 치료(양성자핍억제제 표준 용량과 amoxicillin 1 g 하루 2회 5일간 사용 후 양성자핍억제제 표준 용량, clarithromycin 500 mg, metronidazole 500 mg 하루 2회 5일간)를 권고한다.

- 권고 강도: 강함
- 근거 수준: 높음
- 전문가 합의: 70.0% (2차), 63.3% (1차)

최근 여러 외국 가이드라인에서 clarithromycin 내성률이 15% 이상인 지역에서는 bismuth를 포함하지 않는 4제요법 (non-bismuth quadruple therapy)인 순차 치료나 동시 치료 또는 bismuth 4제요법을 1차 치료로 권장한다.^{34,89} Bismuth를 포함하지 않는 4제요법은 PPI와 함께 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole의 4가지 약제를 동시에 사용되며 그 방법마다 개별 항생제의 사용 기간이 다르다. 순차 치료는 PPI와 amoxicillin을 초기 5일간 사용한 후, 6일부터 10일까지 5일간 PPI, clarithromycin과 metronidazole을 투여하는 방법이다.

1차 제균 치료로서 순차 치료에 대한 효과를 확인하기 위하여 24개의 RCT를 대상으로 메타분석을 시행하였다(n=5,070) (Supplementary Table 4).^{71,73-76,86,90-107} 표준3제요법과 비교한 RCT 20개, bismuth 포함 4제요법과 비교한 연구 2개, 병합 치료(hybrid therapy)와 비교한 연구 2개가 포함되었으며, 동시 치료와의 비교 연구는 동시 치료 부분에서 기술하였다.

ㄱ. 표준3제요법과 10일 순차 치료의 비교

표준3제요법과 10일 순차 치료의 치료 성적을 비교한 메타 분석에서 10일 순차 치료가 표준3제 치료에 비해 ITT 분석에서는 37% (95% CI, 1.21~1.52), PP 분석에서는 60% (95% CI, 1.40~1.93) 제균율이 높았다. 이를 표준3제요법의 치료 기간으로 나누어 분석해 보면 10일 순차 치료는 7일과 10일 표준3제 요법에 비하여 유의하게 제균율이 높았으나, 14일 표준3제요 법과는 유사한 제균율을 보였다(Fig. 5).

20개 연구의 10일 순차 치료의 제균율(pooled eradication rates)을 종합해보면 ITT 분석 80.3%, PP 분석 86.6%였으며, 이 중 7개의 국내 연구만을 분석하였을 때는 ITT 분석 78.6%, PP 분석 87.5%였다.

ㄴ. 10일 순차 치료와 bismuth 4제요법의 비교

10일 순차 치료와 bismuth 4제요법을 비교한 2개의 RCT 연구의 메타분석에서 두 치료법의 재균율은 차이가 없었으나 (RR, 0.79; 95% CI, 0.47~1.32 in ITT analysis; RR, 0.63; 95% CI, 0.27~1.49 in PP analysis), 포함된 환자수가 적고 국내 연구가 포함되지 않았다는 제한점이 있다(Supplementary

Fig. 4).

ㄷ. 10일 순차 치료와 병합 요법(hybrid therapy)과의 비교
10일 순차 치료와 병합 요법을 비교한 2개의 RCT 연구의 메타분석에서 10일 순차 치료가 병합 요법에 비해 재균율이 낮았으나(RR, 0.36; 95% CI, 0.23~0.58 in ITT analysis; RR, 0.18; 95% CI, 0.10~0.35 in PP analysis), 포함된 환자

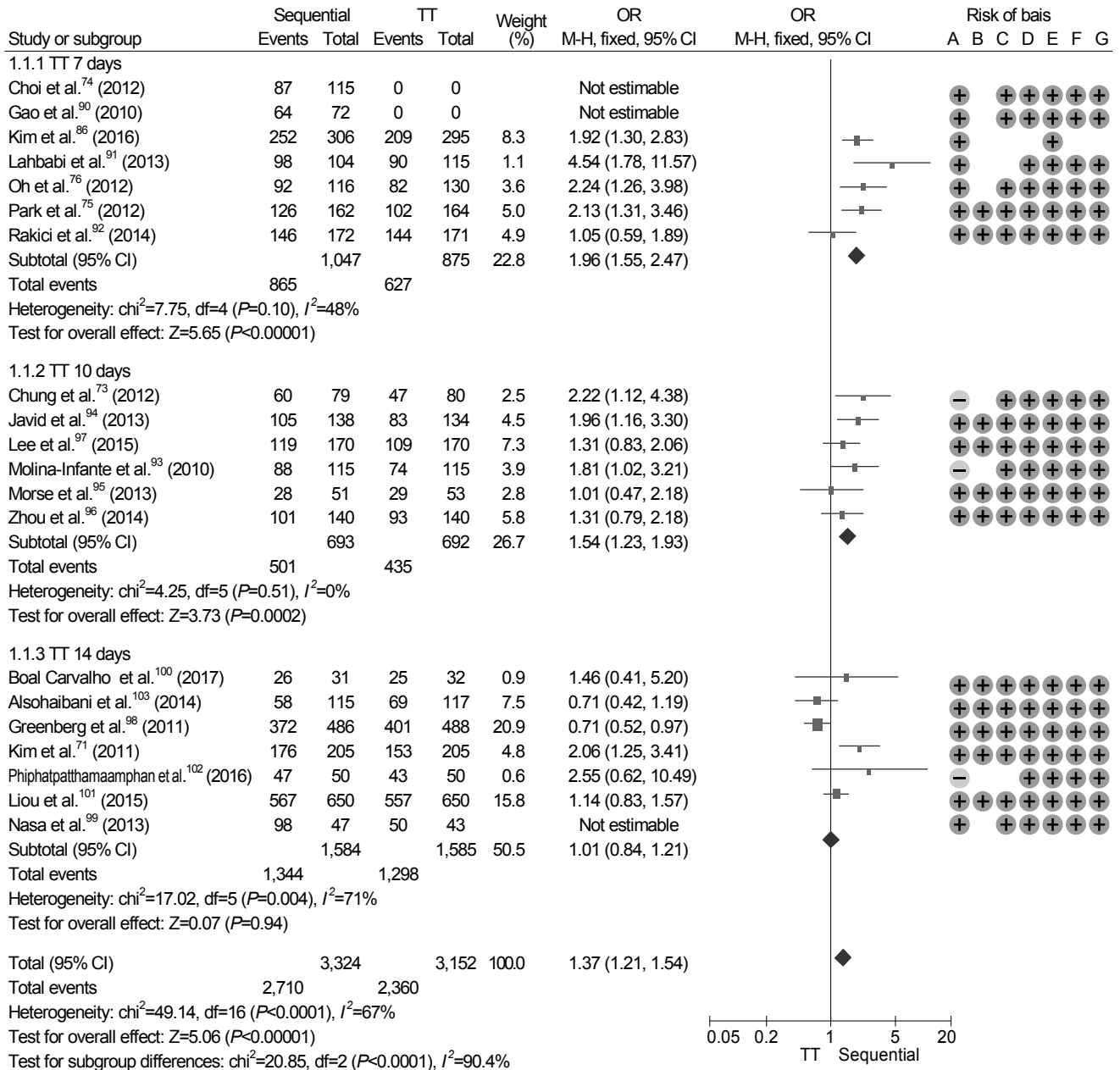


Fig. 5. Comparison of 10-day sequential therapy and standard triple therapy (TT) according to treatment duration of TT in intention-to-treat analysis. Risk of bias: A, random sequence generation (selection bias); B, allocation concealment (selection bias); C, blinding of participants and personnel (performance bias); D, Blinding of outcome assessment (detection bias); E, incomplete outcome data (attrition bias); F, selective reporting (reporting bias); G, other bias. M-H, Mantel-Haenszel test.

수가 적고 국내 연구가 포함되지 않았다는 제한점이 있다.

요약하면, 1차 제균 치료로서 10일 순차 치료의 제균율은 표준3제요법의 제균율에 비해 높았으며, 하위 분석에서 7일과 10일 표준3제요법에 비하여 순차 치료가 높은 제균율을 보였으나 14일 표준3제요법과는 유사하였다. Bismuth 4제요법과 병합 요법과의 비교 분석은 RCT 수가 적어 결론을 내리기 어렵다. 그러므로 국내에서 clarithromycin 내성이 증가함에 따라 내성 검사 없이 1차 제균 치료를 하는 경우 10일 순차 치료를 권고한다.

② 동시 치료

동시 치료는 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 제균 치료로 사용될 수 있는가?

지침 6. 1차 제균 치료로 10일 동시 치료(양성자핍억제제 표준 용량, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 g, metronidazole 500 mg 하루 2회)를 권고한다.

- 권고 강도: 강함
- 근거 수준: 높음
- 전문가 합의: 80.0% (1차)

동시 치료는 표준3제요법의 제균율 감소를 극복하기 위하여 사용되는 bismuth 미포함 4제요법의 하나로 PPI와 함께 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 10일간 동시에 투여하는 방법이다.

1차 제균 치료로 동시 치료의 효과를 보기 위하여 동시 치료를 포함한 RCT를 추출하였고, 5일, 7일 동시 치료 단기 요법은 제외하였다. 총 26개의 RCT들이 최종적으로 분석에 포함되었다(Supplementary Table 5).^{80,85,105,108-127} 21개의 10일 동시 치료, 6개의 14일 동시 치료가 포함되었고, 1개의 RCT는 10일 동시

치료와 14일 동시 치료를 모두 포함하고 있었다. 10일 동시 치료의 제균율은 ITT 분석 85%, PP 분석 91%였고, 14일 동시 치료의 제균율은 ITT 분석 86%, PP 분석 94%로 표준3제요법보다 높았고, 10일 동시 치료와 14일 동시 치료의 제균율은 차이를 보이지 않았다. 국내 연구에 대한 하위 분석에서 10일 동시 치료 제균율은 ITT 분석 84%, PP 분석 92%, 14일 동시 치료 제균율은 ITT 분석 79%, PP 분석 94%였으며, 투여 기간에 따른 제균율의 차이는 없었다(Supplementary Table 6).

동시 치료와 다른 치료법의 제균율을 표준화된 기준으로 근거의 질을 평가하기 위하여 GradePro (www.gradepro.org; McMaster University and Evidence Prime Inc., Hamilton, Ontario, Canada)를 이용하였다. 10일 동시 치료는 순차 치료에 비해서 근소하게 제균율이 높았고 10일/14일 표준3제요법에 비해서는 17% 높은 제균율을 보였으며, 이에 대한 근거 수준은 높았다. Bismuth 4제요법, 병합 요법과는 제균율의 차이를 보이지 않았으며, 근거 수준은 각각 중등도, 높음으로 평가하였다.

검색 과정을 통해 10일 동시 치료와 다른 치료법을 비교한 21개의 RCT들이 선정되었다. 8개의 RCT에서 10일 동시 치료와 10일/14일 표준3제요법의 제균율을 비교하였다. 10일 동시 치료 제균율은 10일/14일 표준3제요법의 제균율보다 유의하게 높았다(RR, 1.17; 95% CI, 1.05~1.30 in ITT analysis; RR, 1.15; 95% CI, 1.06~1.25 in PP analysis; Fig. 6).

13개의 RCT에서 10일 동시 치료와 10일 순차 치료를 비교하였다. 10일 동시 치료 제균율이 10일 순차 치료에 비해서 유의하게 높았으나, 그 차이는 크지 않았다(RR, 1.04; 95% CI, 1.00~1.08 in ITT analysis; RR, 1.04; 95% CI, 1.01~1.07 in PP analysis; Supplementary Fig. 5). 동시 치료의 제균율이 순차 치료에 비해서 근소하게 높았는데, 이는 clarithromycin이나 metronidazole 중 하나에만 내성이 있을 경우 동시 치료가

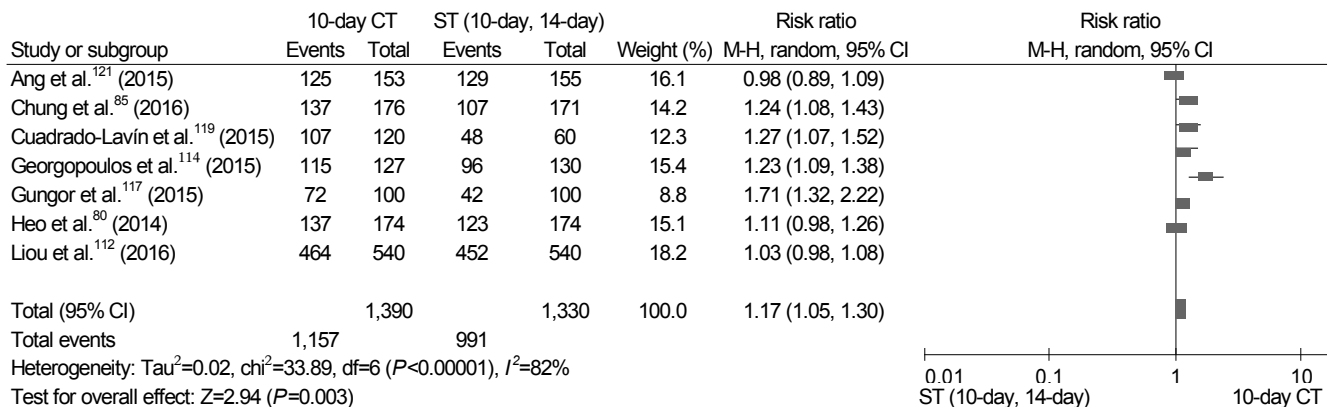


Fig. 6. Comparison of 10-day concomitant therapy (CT) and 10-/14-day standard triple (ST) therapy in intention-to-treat analysis. M-H, Mantel-Haenszel test.

순차 치료에 비해 효과적이기 때문에 생각된다. 실제로 clarithromycin에 내성이 있는 경우 동시 치료가 순차 치료에 비해 제균율이 높았으며,^{128,129} metronidazole에 내성이 있지만 clarithromycin에 내성이 없는 경우에서도 동시 치료가 순차 치료에 비해 제균율이 높았다.^{128,130}

6개 RCT에서 10일 동시 치료와 10일/14일 bismuth 4제요법의 제균율을 비교하였다(Supplementary Fig. 6). 10일 동시 치료의 제균율은 bismuth 4제요법의 제균율과 유의한 차이가 없었다(RR, 1.05; 95% CI, 0.96~1.15 in ITT analysis; RR, 1.01; 95% CI, 0.97~1.06 in PP analysis). 2개 RCT에서 10일 동시 치료와 병합 요법의 제균율을 비교하였는데, 양 군의 제균율은 차이가 없었다(RR, 0.99; 95% CI, 0.93~1.05 in ITT analysis). 3개의 RCT에서 14일 동시 치료와 10일/14일 순차 치료의 제균율을 비교하였다. 14일 동시 치료의 제균율은 ITT 분석에서는 순차 치료와 차이가 없었으나(76% vs. 79%), PP 분석에서는 14일 동시 치료가 순차 치료에 비해서 제균율이 약간 높았다(89% vs. 82%). 2개의 RCT에서 14일 동시 치료와 14일 표준3제요법의 제균율을 비교하였으며, 14일 동시 치료의 제균율이 14일 표준3제요법의 제균율에 비해 유의하게 높았다(88% vs. 79% in ITT analysis; 94% vs. 82% PP analysis). 2개의 RCT에서는 14일 동시 치료와 병합 요법의 제균율을 비교하였는데, 14일 동시 치료의 제균율이 병합 요법의 제균율에 비해 약간 높았다(91% vs. 85%, $P=0.05$ in ITT analysis; 96% vs. 92%, $P=0.07$ in PP analysis).

요약하면, 1차 제균 치료로서 10일 동시 치료의 제균율이 10일/14일 표준3제요법에 비해서는 유의하게 높았으나, 순차 치료에 비해서는 근소하게 높고, 병합 요법 및 bismuth 4제요법과는 유사하였다. 14일 동시 치료는 14일 표준3제요법과 비교 시 PP 및 ITT 분석 모두에서 유의하게 제균율이 높았으며, 10일/14일 순차 치료에 비해서는 PP 분석에서 제균율이 높았다. 10일 동시 요법과 14일 동시 요법의 제균율은 비슷하였다. 따라서 내성 검사 없이 1차 치료를 고려하는 경우, 10일 동시 치료가 권장된다.

(3) Clarithromycin 내성 검사에 기반한 표준3제요법

Clarithromycin 내성 검사는 표준3제요법의 제균율을 향상 시키는가?

지침 7. 7일 동안의 표준3제요법을 1차 제균 요법으로 사용하고자 할 때에는 중합효소연쇄반응 또는 염기서열법을 이용한 clarithromycin 내성 검사를 권고한다.

- 권고 강도: 강함
- 근거 수준: 낮음
- 전문가 합의: 83.3% (1차)

우리나라의 경험적 *H. pylori* 감염 표준3제요법의 제균율은 점차 감소하여 약 70% 정도이다.¹³¹⁻¹³³ Maastricht V 가이드라인에서는 clarithromycin의 내성이 15%를 초과하는 지역에서는 경험적 표준3제요법을 1차 치료로 사용하지 않을 것을 강력히 권고하고 있다.³⁴ 우리나라에서 표준3제요법의 낮은 제균율과 clarithromycin에 대한 높은 내성률을 고려하면, *H. pylori* 감염의 치료에 대한 새로운 전략이 필요한 시점이다.

*H. pylori*를 배양하고 항생제 감수성 검사 결과를 토대로 항생제를 선택하는 것이 가장 이상적인 방법이지만,^{134,135} *H. pylori*는 배양 기간이 오래 걸리고, 배양 환경이 까다롭기 때문에 배양이 쉽지 않아 임상에 적용하기가 어렵다. 그러나 clarithromycin의 내성과 관련이 있다고 알려진 23S 리보솜 RNA의 점돌연변이를 찾아내는 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 염기서열법을 이용하여 약제를 선택하는 방법은 임상에서 비교적 쉽게 사용할 수 있다.

국내 1,232명을 대상으로 시행된 환자-대조군 연구에서 dual priming oligonucleotide-based multiplex PCR법을 이용하여 A2142G, A2143G 부위에 점돌연변이를 가지고 있는 환자군은 PPI+amoxicillin+metronidazole (PAM)로 7일 동안 치료하고, 점돌연변이가 없는 환자군은 표준3제요법 7일 동안 치료하는 맞춤 치료를 시행하였고, 대조군은 7일 동안의 경험적 표준3제요법을 시행하여 *H. pylori* 제균율을 비교하였다. 맞춤 치료 환자군의 제균율은 ITT 분석에서 80.7% (176/218)로 경험적 치료를 시행한 대조군의 표준3제요법(69.5% [214/308]; $P=0.004$) 또는 PAM (71.1% [219/308]; $P=0.012$)의 제균율보다 높았다.⁷⁸ 최근에 발표된 두 개의 환자-대조군 연구 결과를 살펴보면, bismuth 4제요법, PAM, 또는 표준3제요법을 이용한 7일 동안의 맞춤형 치료의 PP 분석 제균율이 각각 91.8%와 94.3%로, 7일 동안의 경험적 표준3제요법 대조군의 72.1%와 76.5%보다 높았다.^{17,18} 특히, 맞춤 치료의 비용은 14일 동안의 경험적 표준3제요법의 비용과 거의 동등하여 비용-효과 측면에서도 열등하지 않았다.¹⁸

Clarithromycin 내성이 있는 환자의 제균 요법은 현재까지 발표된 연구를 근거로 7일 동안의 PAM 또는 bismuth 4제요법을 고려할 수 있다.^{16,17,77} 그러나 최근 국내 연구에서는 clarithromycin 내성이 있는 환자에서 7일 동안의 PAM 치료의 제균율이 만족스럽지 않아(55.4% [51/92] in ITT analysis, 66.2% [51/77] in PP analysis) metronidazole의 용량을 높이고 치료 기간을 늘려야 할 필요성을 제시하였다.¹³⁶ 따라서 clarithromycin 내성이 있는 경우에서의 제균 요법에 대한 권고안은 현재 우리나라에서 진행 중인 RCT 결과에 근거하여 추가해야 할 것이다. 요약하면, 7일 동안의 제균 요법을 고려할 때는 임상에 적용 가능한 검사법을 이용하여 clarithromycin

내성 검사를 시행하고, 내성이 없는 환자에게 표준3제요법을 권고한다.

(4) Bismuth 4제요법

Bismuth 4제요법은 헬리코박터 파일로리 감염의 1차 제균 치료로 사용될 수 있는가?

지침 8. Bismuth 4제요법(양성자핍프억제제 표준 용량 하루 2회, metronidazole 500 mg 하루 3회, bismuth 120 mg과 tetracycline 500 mg 하루 4회 10일에서 14일간)은 14일 표준3제요법, 10일 동시 치료 및 순차 치료와 유사한 1차 치료 제균율을 보이나 약물 부작용이 높고 구제 요법으로 사용할 가능성이 있어 다른 제균 치료를 사용할 수 없는 경우에 1차 치료로 사용할 것을 권고한다.

- 권고 강도: 약함
- 근거 수준: 중간
- 전문가 합의: 83.3% (1차)

*H. pylori*의 항생제 내성은 제균율에 직접적인 영향을 주는 데, 그중에서도 clarithromycin 내성이 *H. pylori* 제균 성공 여부에 가장 중요한 요인으로 알려져 있다. 여러 가이드라인들에 따르면, clarithromycin 내성률이 높은 지역에서는 1차 치료로 bismuth를 기본으로 한 4제요법 또는 bismuth를 포함하지 않은 4제요법을 사용할 것을 권고하고 있다.^{34,137} 일반적으로 clarithromycin 내성이 높은 지역의 정의는 일정 지역에서 clarithromycin 내성이 있는 *H. pylori*가 15% 이상일 때를 뜻한다.³⁴ 우리나라의 경우, 지난 10년 동안 *H. pylori*의 clarithromycin 내성률은 점차적으로 증가해왔으며,¹¹ 최근 논문들에서도 국내의 clarithromycin 내성률은 17.8~31.0%로 보고하였다.^{2,138}

Bismuth를 포함한 4제요법과 관련된 RCT들을 이용한 두 개의 네트워크 메타분석 연구 결과, bismuth를 기본으로 한 4제요법의 효과는 항생제의 조합과 치료 기간에 따라 상당한 차이가 있는 것으로 나타났다.^{139,140} 이에 본 지침에서는 2008년 1월부터 2018년 7월까지 1차 치료로 bismuth를 기본으로 한 4제요법을 사용한 9개의 RCT들을 대상으로 bismuth를 기본으로 한 4제요법의 효과와 안전성을 확인하기 위한 메타분석을 시행하였다(Supplementary Table 7).^{105,112,117,141-146} Bismuth를 기본으로 한 4제요법의 제균율은 ITT 분석에서는 84.5% (95% CI, 74.9~90.9%), PP 분석에서는 90.6% (95% CI, 82.8~95.1%)로 확인되었다. 그러나 다른 제균 치료법들의 제균율과 비교한 ITT 분석 결과에서는 bismuth를 기본으로 한 4제요법 10~14일의 제균율이 14일 표준3제요법(RR, 1.28; 95% CI, 0.97~1.70) (Fig. 7A), 10일 순차 치료(RR, 0.96; 95% CI,

0.83~1.12) (Fig. 7B), 10일 동시 치료(RR, 1.01; 95% CI, 0.93~1.10) (Fig. 7C)의 제균율에 비해 통계적으로 우월함을 보여주지 못하였다.

또한, PP 분석에서도 bismuth를 기본으로 한 4제요법 10~14일의 제균율은 14일 표준3제요법(RR, 1.37; 95% CI, 0.95~1.99), 10일 순차 치료(RR, 0.99; 95% CI, 0.93~1.05), 10일 동시 치료(RR, 1.01; 95% CI, 0.95~1.07)에 비해 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이번 메타분석에 포함된 논문들의 이질성은 전반적으로 중간 정도였으나, 결과 해석에 있어 분석에 이용된 연구의 수가 적다는 제한점은 감안해야 할 것이다.

부작용 측면에서는 연구들 사이에 상당한 이질성이 있는 것으로 확인되었으나($I^2=92%$), bismuth를 기본으로 한 4제요법의 부작용이 다른 제균 치료들에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR, 1.72; 95% CI, 1.23~2.40; Supplementary Fig. 7).

Bismuth를 기본으로 한 4제요법은 페니실린 알레르기가 있는 환자들이나 중복 내성이 있는 *H. pylori*에 감염된 환자들에서도 효과적으로 사용할 수 있는 제균 치료법이기 때문에,¹³⁷ 임상외들에게 유용한 치료 방법 중 하나일 수 있다. 하지만, 실제 임상에서 bismuth를 기본으로 한 4제요법을 1차 치료법으로 사용하기에는 bismuth를 기본으로 한 4제요법의 높은 부작용과 1차 치료에 실패하였을 때 사용할 수 있는 구제 요법이 적다는 현실에 직면하게 된다. 따라서, bismuth를 기본으로 한 4제요법은 다른 1차 치료법들을 사용할 수 없는 경우에 일차 치료로 사용할 것을 권고하며, 향후 1차 bismuth를 기본으로 한 4제요법의 효과를 확인하기 위한 잘 디자인된 국내 연구가 필요하겠다.

추가적으로, bismuth의 용량과 관련하여 국내에서 사용하는 bismuth subcitrate인 DeNol[®] 300 mg에는 elemental bismuth 120 mg이 들어있다. 따라서, 임상에서 bismuth를 사용할 때에는 bismuth subcitrate를 기준으로 하여 300 mg을 하루 네 번 사용하는 것이 권고된다.

2) 구제 요법

헬리코박터 파일로리 제균 치료가 실패한 이후 추천되는 구제 요법은 무엇인가?

체계적 문헌 검색에서 하나 이상의 구제 요법을 비교한 RCT들은 총 36개 검색되었다.¹⁴⁷⁻¹⁸² 이들을 이전에 실패한 요법에 따라 분류한 결과는 Supplementary Table 8에 정리되어 있으며, 이들 연구들은 비교한 구제 요법 혹은 이전에 실패한 요법이 서로 매우 달라서 메타분석이 가능한 경우가 많지 않았다. 메타분석은 3개 이상의 RCT가 있는 경우에 시행하였다. 아래 언급되는 모든 제균율은 ITT 제균율이며 근거들은 Supplementary Table 9에 요약되어 있다.

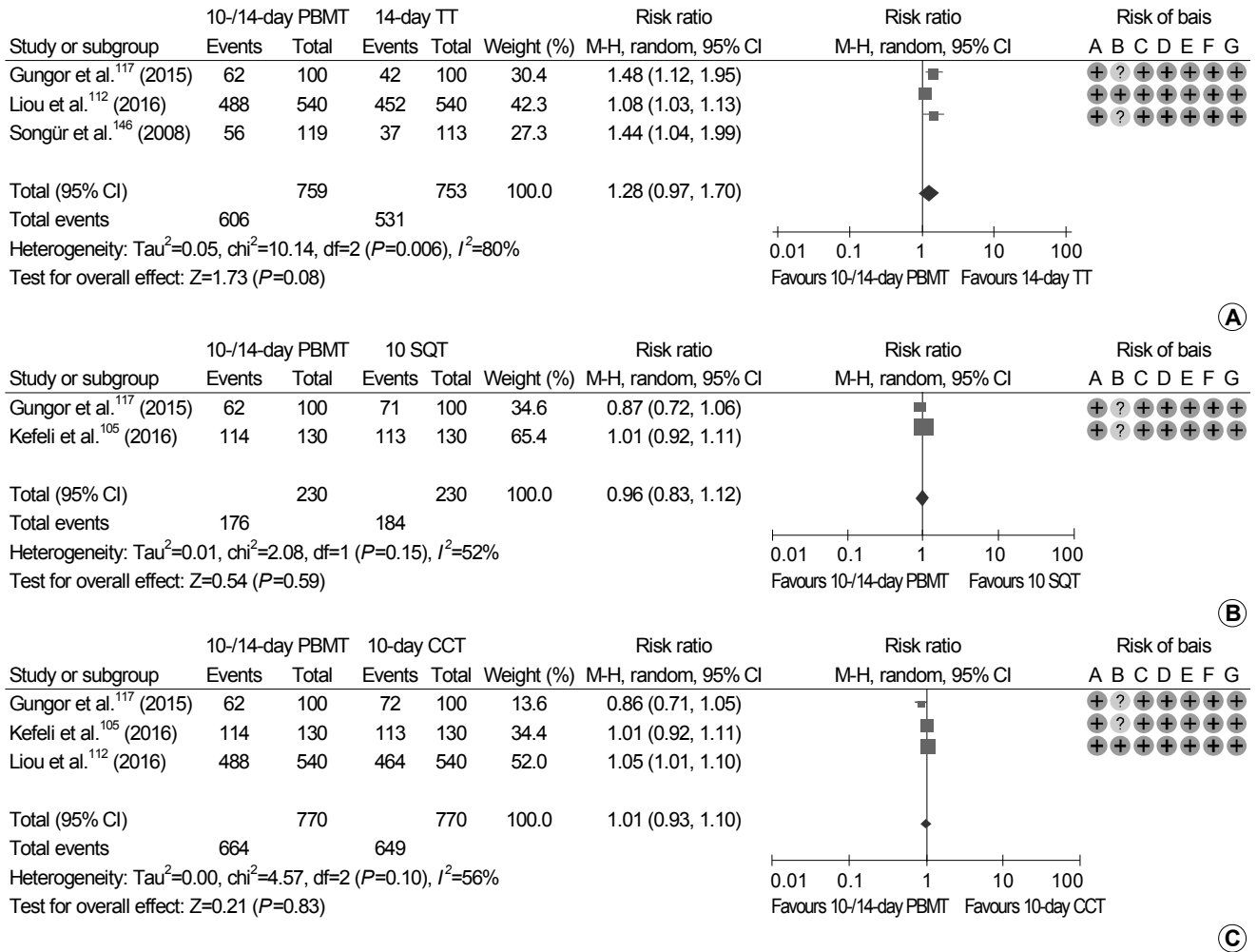


Fig. 7. *Helicobacter pylori* eradication rates with bismuth quadruple therapy as a first-line therapy. (A) Comparison of 10-/14-day bismuth quadruple therapy and 14-day standard triple therapy in intention-to-treat analysis. (B) Comparison of 10-/14-day bismuth quadruple therapy and 10-day sequential therapy in intention-to-treat analysis. (C) Comparison of 10-/14-day bismuth quadruple therapy and 10-day concomitant therapy in intention-to-treat analysis. Risk of bias: A, random sequence generation (selection bias); B, allocation concealment (selection bias); C, blinding of participants and personnel (performance bias); D, Blinding of outcome assessment (detection bias); E, incomplete outcome data (attrition bias); F, selective reporting (reporting bias); G, other bias. PBMT, bismuth quadruple therapy; M-H, Mantel-Haenszel test; SQT, sequential therapy; CCT, concomitant therapy.

지침 9. 1차 제균 치료로서 표준 3제요법에 실패한 경우 2차 제균 치료로서 bismuth 포함 4제 14일 요법을 권고한다

- 권고 강도: 강함
- 근거 수준: 높음
- 전문가 합의: 96.7% (1차)

Bismuth 4제요법은 9개의 RCT에서 제균율이 75.5% (95% CI, 71.6~79.1%)였다(Fig. 8).^{156,161,162,165,167,175,176,179,182} 치료 기간은 7일, 10일 혹은 14일이었으며, 10일 치료 요법과 14일 치료 요법이 비슷한 효과를 보였기 때문에, 하위 분석에서 7일 치료 요법과 10~14일 치료 요법을 비교하였다. 그 결과,

10~14일 치료 요법의 제균율이 81.6% (95% CI, 76.9~85.6%; I²=29.6%)로 7일 치료 요법의 제균율 68.4% (95% CI, 53.0~73.5%; I²=73.8%)보다 유의하게 높았다(P<0.01). Bismuth 4제요법의 14일 치료를 7일 치료와 직접 비교한 3개의 RCT의 메타분석에서도 14일 치료가 7일 치료보다 유의하게 높은 제균율을 보였다(risk difference [RD], 0.09; 95% CI, 0.02~0.15).

Levofloxacin 3제요법은 8개의 RCT에서 제균율이 73.1% (95% CI, 68.4~77.3%)였다(Fig. 9).^{147,152,165,166,168,175,176,182} 하위 그룹 분석에서 10~14일 치료 요법의 제균율이 78.5% (95% CI, 71.9~84.0%)로 7일 치료 요법의 69.1% (95% CI, 61.6~74.9%)보다 유의하게 높았다(P=0.04). Levofloxacin 3제

요법의 10일 치료와 7일 치료를 직접 비교한 1개의 RCT에서도 10일 치료 요법이 7일 치료 요법보다 제균율이 유의하게 높았다(87.5% vs. 67.5%, $P < 0.01$).¹⁷⁷

Bismuth 4제요법과 levofloxacin 3제요법을 직접 비교한 4개의 RCT의 메타분석에서 두 요법의 제균율에 유의한 차이는 없었다.^{165,175,176,182} 다만, ITT 분석에서는 levofloxacin 3제요법이 우월한 경향을 보였고(bismuth 4제요법 vs. levofloxacin 3제요법; RD, -0.06; 95% CI, -0.14~0.02; Supplementary Fig. 8), PP 분석에서는 bismuth 4제요법이 우월한 경향을 보였다(RD, 0.02; 95% CI, -0.05~0.10; Supplementary Fig. 8). 이는 bismuth 4제요법의 복약 순응도가 낮기 때문일 것으로 생각된다. 2006년에 발표된 2개의 체계적 문헌 고찰에서 levofloxacin 3제요법 10일 치료가 bismuth 4제요법 7일 치료보다 우월한 제균 효과를 보였으나,^{183,184} 본 메타분석에 포함된 연구

들에서는 두 치료법을 서로 같은 기간 동안 사용하였다는 차이가 있다(7일 vs. 7일, 10일 vs. 10일, 14일 vs. 14일).

Levofloxacin 3제요법의 주요 제한점은 levofloxacin 내성이 있는 경우 제균 효과가 상당히 감소한다는 것이다.¹⁶⁵ 최근 한국인의 *H. pylori* 항생제 내성 전국 조사에서 levofloxacin 내성률이 37.0%였다.² 그러므로 우리나라에서는 levofloxacin 3제요법보다는 bismuth 4제요법이 바람직하다고 할 수 있다. Metronidazole의 내성률도 29.5%로 높지만 치료 용량과 기간을 증가시켜 극복할 수 있기 때문에,¹⁸⁵ bismuth 4제요법을 구제 요법으로 사용할 때는 14일 치료가 10~14일 치료보다 바람직하다. 그러므로 일차 제균 치료로서 표준3제요법에 실패한 경우 이차 제균 치료로서 bismuth 4제요법 14일 치료를 권고한다.

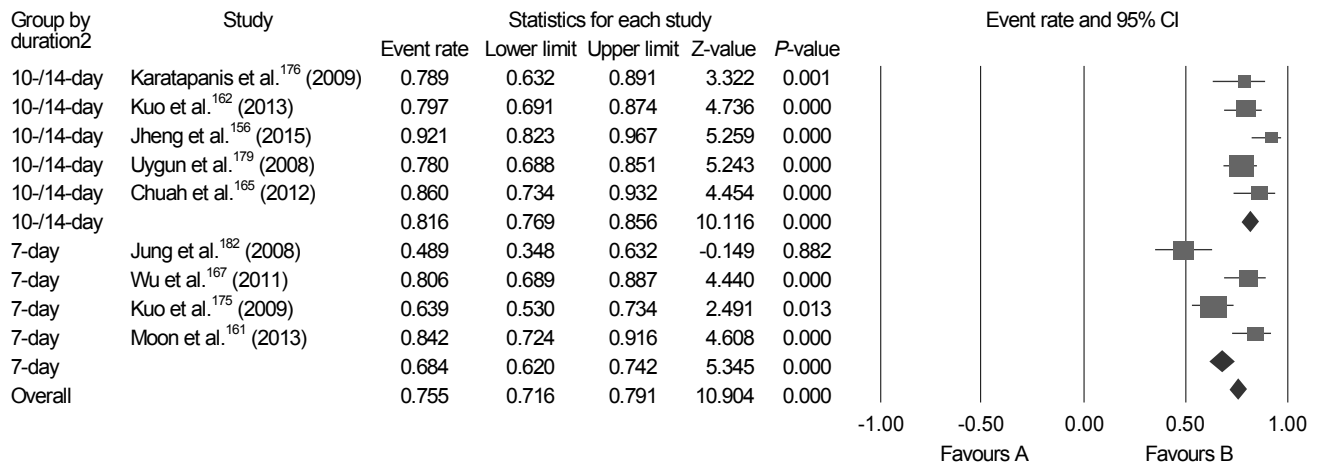


Fig. 8. Meta-analysis of nine studies that compare bismuth quadruple therapy with other regimens after the failure of first-line clarithromycin triple therapy. The pooled eradication rate of bismuth quadruple therapy as a second-line therapy is 75.5% (95% CI, 71.6~79.1%).

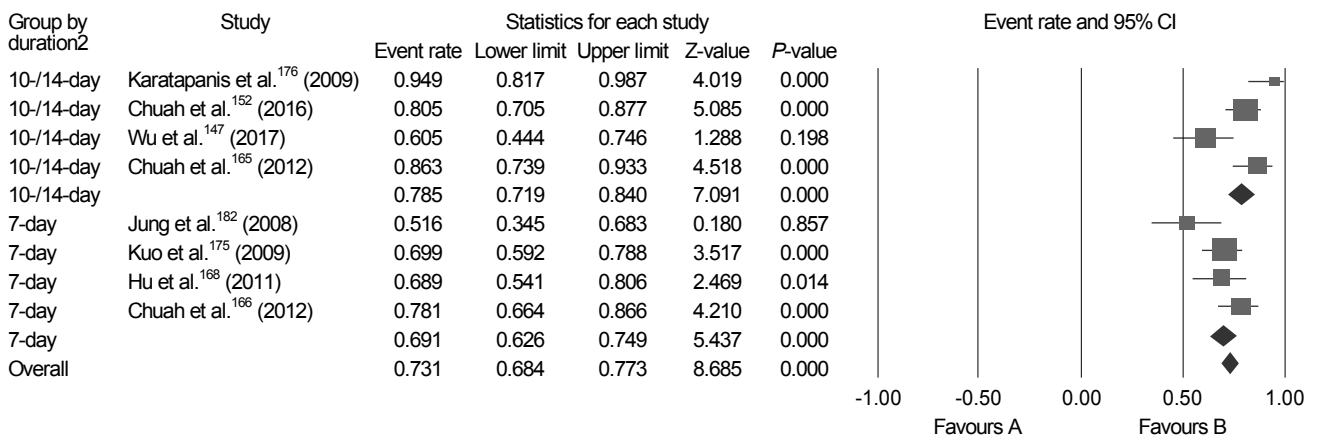


Fig. 9. Meta-analysis of eight studies that compare levofloxacin triple therapy with other regimens after the failure of first-line clarithromycin triple therapy. The pooled eradication rate of levofloxacin triple therapy as a second-line therapy is 73.1% (95% CI, 68.4~77.3%).

지침 10. 1차 치료로서 순차 치료 혹은 동시 치료에 실패한 경우 2차 제균 치료로서 bismuth 4제요법을 권고한다.

- 권고 강도: 강함
- 근거 수준: 매우 낮음
- 전문가 합의: 90.0% (1차)

문헌 검색에서 1차 제균 치료로서 순차 치료 또는 동시 치료에 실패한 환자에서 2차 제균 치료법을 비교한 RCT는 없었다. 코호트 연구들의 메타분석에서 levofloxacin 3제요법은 5개 연구 86명의 환자에서 제균율이 81% (95% CI, 71~91%; $I^2=28%$)였다.¹⁸⁶ 또 다른 메타분석에서는 순차 치료 실패 후 제균율이 81% (6개 연구; 95% CI, 73~90%; $I^2=19%$), 동시 치료 실패 후 제균율은 78% (3개 연구; 95% CI, 58~97%; $I^2=67%$)였다.³⁴ 그러나 상기에서 언급한 바와 같이 이러한 결과를 levofloxacin 내성률이 높은 국내에서 직접 적용하기는 어렵다.^{2,11,187,188}

Bismuth 4제요법은 코호트 연구들의 메타분석에서 제균율이 84% (95% CI, 63~100%, $I^2=56%$)였다.³⁴ 그러나 이 분석에서는 두 개의 코호트 연구에서 약 30명의 환자만이 포함되었다.

그러므로 1차 제균 치료로서 순차 치료 혹은 동시 치료에 실패한 경우 2차 제균 치료로서 bismuth 4제요법을 권고한다. 그러나 이러한 권고를 뒷받침하기 위한 자료가 좀 더 필요하다.

지침 11. 1차 혹은 2차 치료로서 bismuth 4제요법에 실패한 경우 levofloxacin 포함 3제요법을 고려할 수 있다.

- 권고 강도: 약함
- 근거 수준: 매우 낮음
- 전문가 합의: 70.0% (1차)

1차 제균 치료로서 표준 3제요법, 순차 치료, 혹은 동시 치료에 실패한 뒤에 2차 치료로서 bismuth 4제요법에 실패하였다면, 3차 제균 치료 요법에 clarithromycin을 다시 사용하는 것은 추천되지 않는다. 1차 제균 치료로서 bismuth 4제요법에 실패한 경우에도 clarithromycin을 사용하는 것은 부적절할 수 있다. Bismuth 4제요법을 1차 제균 치료로 선택한 이유가 clarithromycin 내성이 의심되는 상황이었을 가능성이 많기 때문이다.¹³³ 배양 검사, PCR, 혹은 염기서열법을 이용한 항생제 감수성 검사를 기반으로 치료법을 결정할 수도 있다. 일반적으로 clarithromycin, fluoroquinolone, rifabutin에 대한 내성이 있는 경우에는 해당 항생제를 다시 사용하는 것이 추천되지 않는다. 한편, amoxicillin과 metronidazole은 다시 사용할 수 있다.¹⁸⁵ 그러나 1차 치료와 달리, 2차 혹은 3차 치료에서 이전에 실패한 항생제를 알고 있다면, 이를 바탕으로 한 경험 치료도

항생제 감수성 검사를 기반으로 한 치료법과 효과가 비슷할 수 있다.¹³⁵ 문헌 검색에서 1차 혹은 2차 제균 치료로서 bismuth 4제요법이 실패한 뒤에 구제 요법을 비교한 RCT는 없었다. 따라서, 코호트 연구 결과 혹은 다른 상황에 사용된 RCT 결과를 바탕으로 다음과 같은 제균 요법들을 고려할 수 있다. 이상의 내용을 종합한 *H. pylori* 치료의 1차 및 2차 치료법들과 알고리즘은 각각 Table 4 및 Fig. 10에 정리되어 있다.

(1) Levofloxacin 3제요법

코호트 연구들의 메타분석에서 levofloxacin 3제요법은 5개 연구 501명에서 제균율이 70.0% (95% CI, 62.4~76.6%; $I^2=58.5%$)였으며,³⁴ 2017년 우리나라 14개 기관의 후향적 코호트 연구에서 levofloxacin 3제요법의 제균율은 56.9% (62/109)였다.¹⁸⁹ 이렇게 낮은 제균율의 원인은 우리나라의 높은 levofloxacin 내성률 때문으로 추정할 수 있다.^{211,187,188} 그러므로 1차 혹은 2차 제균 치료로서 bismuth 4제요법에 실패한 경우 levofloxacin 3제요법(PPI 표준 용량 하루 2회, amoxicillin 1 g 하루 2회, levofloxacin 500 mg 하루 1회 혹은 250 mg 하루 2회) 10일 치료를 권고한다. 그러나 이 요법의 제균율은 외국 연구 결과보다 낮을 수 있다는 점을 고려해야 한다.

(2) 기타 fluoroquinolone 3제요법

일본 및 유럽에서 sitafloxacin, gatifloxacin 혹은 moxifloxacin을 이용한 3제요법의 구제 치료 효과를 보고한 바 있으나,^{150,160,181} bismuth 4제요법에 실패한 뒤에 사용한 결과는 없었다. 우리나라 후향적 코호트 연구에서 1차 제균 치료로서 bismuth 4제요법에 실패한 뒤에 사용된 moxifloxacin 3제요법 7~14일 치료의 제균율은 67.9% (95% CI, 51.5~84.9%)에 불과하였다.¹⁹⁰ 그러므로 bismuth 4제요법에 실패한 뒤 기타 fluoroquinolone 3제요법에 대한 근거는 제한적이다. Fluoroquinolone 사이의 잠재적인 교차 내성이 있기 때문에 levofloxacin의 대안으로 기타 fluoroquinolone을 사용하는 것은 더욱 제한된다고 할 수 있다.¹⁸⁸

(3) Fluoroquinolone 4제요법

Fluoroquinolone 4제요법은 bismuth 4제요법이 아닌 다른 요법에 실패한 뒤에 사용된 RCT 결과만 보고되고 있어, 아직은 참고만 할 수 있는 상황이다.^{147,151,152,157,162,163,169,171} Levofloxacin-bismuth 4제요법(levofloxacin, bismuth, PPI, amoxicillin)은 bismuth와 levofloxacin의 상승 효과로 항생제 내성을 극복할 수 있다는 근거로 Maastricht V 가이드라인에서 bismuth 4제요법 실패 후에 사용할 수 있는 “고무적인 구제 요법”으로 제안되었다.³⁴ 두 개의 코호트 연구에서 2차 제균 치료로서 bismuth 4제요법에 실패한 뒤에 제균율이 83.8% (31/37; 95% CI, 71.3~96.2%)였다.¹⁹¹ 다른 상황에서 구제 요법으로 사용된 경우 제균율은 73~90%로 상이한 결과가 보고되었다.^{147,157,192,193} 그러므로 비록 이 요법이 효과적일 것으로 기대되나, 한국인에서 사용되기 전에

Table 4. Regimen of Recommended Therapies for *Helicobacter pylori* Infection

Regimen	Drug	Frequency	Duration (days)
Standard triple therapy	PPI (standard dose)	bid	7~14
	Clarithromycin (500 mg)		
	Amoxicillin (1 g)		
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	bid	10~14
	Bismuth subcitrate (120 mg)	qid	
	Tetracycline (500 mg)	qid	
	Metronidazole (500 mg)	tid	
Sequential	PPI (standard dose)+amoxicillin (1 g) then,	bid	5
	PPI+clarithromycin+metronidazole	bid	5
Concomitant	PPI (standard dose)	bid	10
	Clarithromycin (500 mg)		
	Amoxicillin (1 g)		
	Metronidazole (500 mg)		
Hybrid	PPI (standard dose)+amoxicillin (1 g) then,	bid	7
	PPI+amoxicillin+clarithromycin+metronidazole	bid	7
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	bid	10~14
	Levofloxacin (500 mg or 250 mg)	qd (500 mg), bid (250 mg)	
	Amoxicillin (1 g)	bid	

PPI, proton pump inhibitor; bid, twice per day; qid, four times per day; tid, three times per day; qd, once a day.

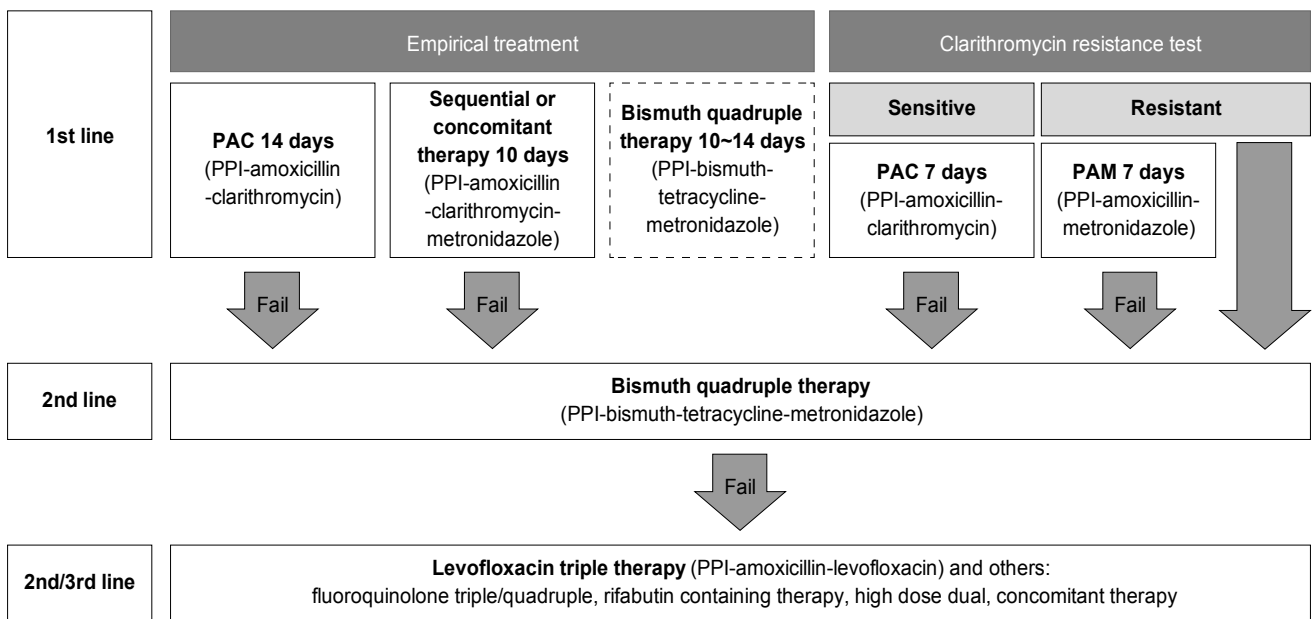


Fig. 10. Proposed algorithm for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Bismuth quadruple therapy as a first-line therapy is dotted because it is less preferred than other regimens. PPI, proton pump inhibitor.

검증될 필요가 있다.

Levofloxacin 순차 요법(PPI 및 amoxicillin 사용 후 levofloxacin, PPI, amoxicillin, metronidazole)은 3개의 RCT에서 다양한 일차 3제요법에 실패한 환자를 대상으로 82.2~90.2%의 제균율을 보였다.^{151,152,163} 이 요법 역시 bismuth 4제요법 실패 후에 사용하기 위해서는 검증이 필요하다.

(4) Rifabutin 포함 요법

H. pylori 제균 치료에서 rifabutin을 이용하는 주요 제한점은 높은 가격, 골수 독성 및 *Mycobacterium tuberculosis*에 대한 내성 유발에 관한 염려이다.¹⁹⁴ 2012년에 보고된 체계적 문헌 고찰에서 rifabutin 3제요법의 2차, 3차 및 4차 제균 치료 요법으로서 제균율이 각각 79% (95% CI, 67~92%), 66% (95%

CI, 55~77%) 및 70% (95% CI, 60~79%)였다.¹⁹⁴ 포함된 논문들에서 사용한 rifabutin의 용량은 150 mg bid 혹은 300 mg qd였고 PPI와 amoxicillin과 함께 7일에서 10일간 사용하였다. 그러므로 rifabutin 3제요법은 bismuth 4제요법을 포함하여 여러 차례 재균에 실패한 뒤에 사용할 수 있는 구제 요법의 하나로 제안될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 상대적으로 부족한 근거와 알려진 위험을 신중하게 고려할 필요가 있다.

(5) 고용량 2제요법

고용량 2제요법은 amoxicillin의 혈중 최저 농도를 높게 유지하기 위하여 하루 3 g 이상, 하루 3회 이상 투약하는 것으로 정의된다.¹³⁷ 하나의 RCT에서 1차례 이상 특정되지 않은 요법에 실패한 환자들을 대상으로 rabeprazole 20 mg과 amoxicillin 750 mg 하루 4회 14일 요법의 재균율이 89.3% (50/56; 95% CI, 80.9~97.6%)였다.¹⁵⁴ 2008년 이전에 보고된 두 개의 RCT에서는 재균율은 각각 70~76%였다.^{195,196} 이 요법 역시 bismuth 4제요법 실패 후 구제 요법으로 고려될 수 있으나, 이를 뒷받침할 수 있는 자료가 더 필요하다.

(6) 동시 치료

비록 clarithromycin 포함 요법에 실패한 뒤에 clarithromycin을 다시 사용하는 것은 부적절하지만, 동시 치료는 clarithromycin과 metronidazole의 병용 요법이 clarithromycin 내성을 극복할 수도 있다는 측면에서 bismuth 4제요법 실패 후 구제 요법으로 선택될 수 있다.¹⁸⁵ 그러나 근거 자료는 매우 부족한 상황이다. 한 RCT에서 표준3제요법에 실패한 뒤에 동시 치료 7일 요법이 86.5% (45/51; 95% CI, 76.9~96.1%)의 재균율을 보였다.¹⁷⁴ 다른 RCT 내부에서 시행된 전향적 코호트 연구에서는 bismuth 4제요법에 실패한 뒤에 동시 치료 10일 요법이 84.6% (11/13; 95% CI, 57.8~95.7%)의 재균율을 보였다.¹⁹⁷

결 론

*H. pylori*는 국내 유병률이 50% 내외에 달하는 매우 흔한 감염이며 소화성 궤양 및 위암 등의 질환을 일으키는 균으로 이에 대한 치료 적응증을 확립하고 효과적인 1차 및 2차 재균 요법을 제시하는 것은 임상적으로 매우 중요하며 국가적으로 의료 비용을 효율적으로 사용하는 데 필요하다. 근래에 *H. pylori*의 clarithromycin에 대한 내성률이 증가함에 따라 기존의 표준3제요법의 재균율은 하락하는 추세이며, 이를 극복하기 위한 방안으로 치료 기간을 늘리거나 순차 치료나 동시 치료와 같은 bismuth를 포함하지 않는 4제요법, clarithromycin 내성 검사를 이용하는 방법 그리고 bismuth 4제요법과 같은 방안이 이용될 수 있다. 구제 요법의 경우 다양한 1차 재균 요법이 사용됨에 각 요법에 따른 전략이 필요한데, 구제 요법에 대한

RCT 논문들의 메타분석 결과, 표준3제요법, 순차 치료, 동시 치료에서 실패한 경우 bismuth 4제요법이 권장된다. 일차 치료로 bismuth 4제요법을 사용하였을 때, 구제 치료로는 levofloxacin 3제요법이 권장된다.

이 지침은 최신 문헌들에 대한 메타분석과 동시에 근거 기반의 가이드라인 제작 방법을 사용하였으며 권고문은 한국의 내성률을 고려하여 만들어졌으며, 따라서 한국과 항생제 내성률이 유사한 극동 지역에서 적용이 가능할 것으로 생각된다. 그리고 최근에 도입된 PCR과 sequencing 기법에 기반한 clarithromycin 내성 검사 기법을 이용한 재균 치료에 대한 최신의 문헌들을 기반으로 한 권고문도 작성되어 이의 사용을 고려하는 임상 상황에서 도움을 줄 것으로 생각한다.

이번 지침에서 만성 위축성 위염 및 장상피화생에 대한 재균 치료의 적응증에 대한 권고문은 전문가들의 합의에 도달하지 못하였다. 이 적응증은 매우 중요한 주제로 향후 만성 위축성 위염 및 장상피화생이 있는 환자에서 *H. pylori* 재균 치료가 위암의 발생을 낮출 수 있는지에 대한 장기적인 잘 계획된 연구가 필요해 보인다. 또한 위암의 가족력 역시 위암의 위험인자로 잘 알려져 있으며 이 환자군에 대한 치료 적응증을 확립하기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 일차 요법 간의 비용 효율성에 대한 연구가 이뤄진다면 이번 가이드라인에 제시된 다양한 1차 치료 요법들 중 어떤 환자나 임상 상황에서 어떤 치료를 선택하는 게 가장 효율적인지에 대한 결정에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to express our deep gratitude to Miyoung Choi, PhD of National Evidence based Healthcare Collaborating Agency who performed initial literature search for systematic review, Ein Soon Shin, PhD & MPH, Research Head of the Research Agency for Clinical Practice Guidelines of Korean Academy of Medical Sciences for the Meta-Analysis Workshop, and Soo Young Kim, a professor from the Department of Family Medicine, Hallym University College of Medicine for conducting the Workshop on Expert Consensus Method. We also thank Nayoung Kim, a professor from the Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine and Gwang Ha Kim, a professor from the Department of Internal Medicine, Pusan University College of Medicine who reviewed the draft of the guidelines by peer review. Finally, we thank the Internet community 'Bokanyi' for helping us with the patient preference survey.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Hye-Kyung Jung  <https://orcid.org/0000-0002-6653-5214>
 Seung Joo Kang  <https://orcid.org/0000-0002-7401-8356>
 Yong Chan Lee  <https://orcid.org/0000-0001-8800-6906>
 Hyo-Joon Yang  <https://orcid.org/0000-0002-0265-672X>
 Seon-Young Park  <https://orcid.org/0000-0002-0962-5977>
 Cheol Min Shin  <https://orcid.org/0000-0003-2265-9845>
 Sung Eun Kim  <https://orcid.org/0000-0002-1835-4830>
 Hyun Chul Lim  <https://orcid.org/0000-0003-4912-7136>
 Jie-Hyun Kim  <https://orcid.org/0000-0002-9198-3326>
 Su Youn Nam  <https://orcid.org/0000-0002-5568-7714>
 Woon Geon Shin  <https://orcid.org/0000-0002-9851-5576>
 Jae Myung Park  <https://orcid.org/0000-0002-1534-7467>
 Il Ju Choi  <https://orcid.org/0000-0002-8339-9824>
 Jae Gyu Kim  <https://orcid.org/0000-0002-4841-9404>
 Miyoung Choi  <https://orcid.org/0000-0002-2424-9965>

REFERENCES

- Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis 2011;20:299-304.
- Lee JH, Ahn JY, Choi KD, et al. Nationwide antibiotic resistance mapping of *Helicobacter pylori* in Korea: a prospective multi-center study. Helicobacter 2019;24:e12592.
- Statistics Korea. Vital Statistics of Korea Period Annual 1970~2018 [Internet]. Daejeon: Statistics Korea, 2019 [cited 2017 Dec 31]. Available from: <http://kostat.go.kr/wsearch/search.jsp>.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353-1367.
- Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, Hur C, Kong CY, Goldie SJ. Development of an empirically calibrated model of gastric cancer in two high-risk countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:1179-1187.
- Calam J, Gibbons A, Healey ZV, Bliss P, Arebi N. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Its effect on acid and gastrin physiology. Gastroenterology 1997;113(6 Suppl): S43-S50.
- De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. J Gastrointest Liver Dis 2010;19:409-414.
- Liou JM, Chen PY, Kuo YT, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Toward population specific and personalized treatment of *Helicobacter pylori* infection. J Biomed Sci 2018;25:70.
- Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4843-4847.
- Hwang TJ, Kim N, Kim HB, et al. Change in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and the effect of A2143G point mutation of 23S rRNA on the eradication of *H. pylori* in a single center of Korea. J Clin Gastroenterol 2010;44:536-543.
- Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. Helicobacter 2013;18:206-214.
- Lee JY, Kim N, Nam RH, Choi SI, Lee JW, Lee DH. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. Helicobacter 2019;24:e12660.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.
- Kim SY, Park JE, Lee YJ, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. J Clin Epidemiol 2013;66:408-414.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Hamilton: GRADE Working Group, 2013.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013;66:719-725.
- Cho JH, Jeon SR, Kim HG, Jin SY, Park S. Cost-effectiveness of a tailored *Helicobacter pylori* eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:700-706.
- Gweon TG, Kim JS, Kim BW. An economic modeling study of *Helicobacter pylori* eradication: comparison of dual priming oligonucleotide-based multiplex polymerase chain reaction and empirical treatment. Gut Liver 2018;12:648-654.
- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. Public Health Nutr 2009;12:444-454.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Glob Health 2013;1:e16-e25.
- Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, Katelaris PH, Domizio P, Farthing MJ. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach. Gut 1998;43:322-326.
- Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic re-

- view and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2017;22:e12330.
23. Chen LH, Luo HS. Effects of *H pylori* therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with *H pylori*-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007;13:5380-5383.
 24. Miernyk K, Bruden D, Zanis C, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection on iron stores and iron deficiency in urban Alaska native adults. *Helicobacter* 2013;18:222-228.
 25. Monzón H, Forné M, Esteve M, et al. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2013;19:4166-4171.
 26. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-1095.
 27. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
 28. Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;88:475-485.e2.
 29. Song JH, Yang SY, Lim JH, Choi JM, Kim SG. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the metachronous neoplasm after endoscopic resection for gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol* 2017;70:27-32.
 30. Shin SH, Jung DH, Kim JH, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents metachronous gastric neoplasms after endoscopic resection of gastric dysplasia. *PLoS One* 2015;10:e0143257.
 31. Chon I, Choi C, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:307-312.
 32. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22:3486-3495.
 33. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:241-247.
 34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6-30.
 35. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:988-1013.
 36. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-1874.
 37. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus clarithromycin and amoxicillin effect one year after treatment (OCAY) study group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-1881.
 38. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED 2nd, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106-1111.
 39. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Rác I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The optimal regimen cures helicobacter induced dyspepsia (ORCHID) study group. *BMJ* 1999;318:833-837.
 40. Koskenpato J, Farkkilä M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-2872.
 41. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:195-201.
 42. Bruley Des Varannes S, Fléjou JF, Colin R, Zaïm M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1177-1185.
 43. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2329-2336.
 44. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-1016.
 45. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-1969.
 46. Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615-625.
 47. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R, Pajares JM. Lack of benefit of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study. *Hepatogastroenterology* 2004;51:303-308.
 48. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2006;51:89-98.
 49. Ang TL, Fock KM, Teo EK, et al. *Helicobacter pylori* eradication versus prokinetics in the treatment of functional dyspepsia: a randomized, double-blind study. *J Gastroenterol* 2006;41:647-653.
 50. Gwee KA, Teng L, Wong RK, Ho KY, Sutedja DS, Yeoh KG. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:417-424.
 51. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch*

- Intern Med 2011;171:1929-1936.
52. Sodhi JS, Javid G, Zargar SA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the effect of its eradication on symptoms of functional dyspepsia in Kashmir, India. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:808-813.
 53. Yazdanbod A, Salimian S, Habibzadeh S, Hooshyar A, Maleki N, Norouzvand M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in Iranian patients with functional dyspepsia: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Med Sci* 2015;11:964-969.
 54. Kang SJ, Park B, Shin CM. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis by region and *H. pylori* prevalence. *J Clin Med* 2019;8:1324.
 55. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-429.
 56. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:166-175.
 57. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017;30:414-423.
 58. Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009;125:2697-2703.
 59. Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju116.
 60. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
 61. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter* 2007;12:638-642.
 62. Kim BG, Lee DH, Ye BD, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2007;12:31-35.
 63. Kim SY, Lee SW, Jung SW, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of twice-versus four-times-daily amoxicillin administered with proton pump inhibitor and clarithromycin: a randomized study. *Helicobacter* 2008;13:282-287.
 64. Kim N, Park SH, Seo GS, et al. Lafutidine versus lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for one versus two weeks for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter* 2008;13:542-549.
 65. Choi WH, Park DI, Oh SJ, et al. Effectiveness of 10 day-sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:280-284.
 66. Kim MN, Kim N, Lee SH, et al. The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2008;13:261-268.
 67. Jung JM, Shim KN, Oh HJ, et al. Role of anti-secretory treatment in addition to *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in the treatment of peptic ulcer. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:11-18.
 68. Kim HW, Kim GH, Cheong JY, et al. *H. pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy with or without ecabate sodium. *World J Gastroenterol* 2008;14:908-912.
 69. Lee JH, Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. The Influence of CYP2C19 polymorphism on eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective randomized study of lansoprazole and rabeprazole. *Gut Liver* 2010;4:201-206.
 70. Song MJ, Park DI, Park JH, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15:206-213.
 71. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1098-1105.
 72. Choi KH, Chung WC, Lee KM, et al. Efficacy of levofloxacin and rifaximin based quadruple therapy in *Helicobacter pylori* associated gastrooduodenal disease: a double-blind, randomized controlled trial. *J Korean Med Sci* 2011;26:785-790.
 73. Chung JW, Jung YK, Kim YJ, et al. Ten-day sequential versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective, open-label, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1675-1680.
 74. Choi HS, Chun HJ, Park SH, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012;18:2377-2382.
 75. Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:56-65.
 76. Oh HS, Lee DH, Seo JY, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: a prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:504-509.
 77. Kim SY, Jung SW, Kim JH, et al. Effectiveness of three times daily lansoprazole/amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:140-143.
 78. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *J Infect Dis* 2013;208:1123-1130.
 79. Kim SY, Lee SW, Hyun JJ, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple "concomitant" therapy and 7-day standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:21-24.
 80. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2014;46:980-984.
 81. Park CS, Lee SM, Park CH, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for

- Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. Am J Gastroenterol 2014;109:1595-1602.
82. Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. A comparison between 15-day sequential, 10-day sequential and proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. Scand J Gastroenterol 2014;49:917-924.
 83. Lee HJ, Kim JI, Lee JS, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. World J Gastroenterol 2015;21:351-359.
 84. Bang CS, Kim YS, Park SH, et al. Additive effect of pronase on the eradication rate of first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection. Gut Liver 2015;9:340-345.
 85. Chung JW, Han JP, Kim KO, et al. Ten-day empirical sequential or concomitant therapy is more effective than triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter, prospective study. Dig Liver Dis 2016;48:888-892.
 86. Kim JS, Kim BW, Hong SJ, et al. Sequential therapy versus triple therapy for the first line treatment of *Helicobacter pylori* in Korea: a nationwide randomized trial. Gut Liver 2016;10:556-561.
 87. Kim BJ, Lee H, Lee YC, et al. Ten-day concomitant, 10-day sequential, and 7-day triple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: a nationwide randomized trial in Korea. Gut Liver 2019;13:531-540.
 88. Jung YS, Park CH, Park JH, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies in Korea: a systematic review and network meta-analysis. Helicobacter 2017;22:e12389.
 89. Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2018;23:e12475.
 90. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, Wang XF, Liu F. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. World J Gastroenterol 2010;16:4357-4362.
 91. Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: result of the HPFEZ randomised study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013;37:416-421.
 92. Rakici H, Akdoğan RA, Bedir R, Copur A, Yilmaz A. Comparison of standard triple therapy, sequential therapy and moxifloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: patients' compliance and bacterial eradication rates. J Dig Dis 2014;15:508-513.
 93. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1077-1084.
 94. Javid G, Zargar SA, Bhat K, et al. Efficacy and safety of sequential therapy versus standard triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in Kashmir India: a randomized comparative trial. Indian J Gastroenterol 2013;32:190-194.
 95. Morse AL, Goodman KJ, Munday R, et al. A randomized controlled trial comparing sequential with triple therapy for *Helicobacter pylori* in an Aboriginal community in the Canadian North. Can J Gastroenterol 2013;27:701-706.
 96. Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial. Am J Gastroenterol 2014;109:535-541.
 97. Lee H, Hong SN, Min BH, et al. Comparison of efficacy and safety of levofloxacin-containing versus standard sequential therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Dig Liver Dis 2015;47:114-118.
 98. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. Lancet 2011;378:507-514.
 99. Nasa M, Choksey A, Phadke A, Sawant P. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized study. Indian J Gastroenterol 2013;32:392-396.
 100. Boal Carvalho P, Magalhães J, Dias de Castro F, Rosa B, Cotter J. Randomized controlled trial for *Helicobacter pylori* eradication in a naive portuguese population: is sequential treatment superior to triple therapy in real world clinical setting? Acta Med Port 2017;30:185-189.
 101. Liou JM, Chen CC, Chang CY, et al. Sequential therapy for 10 days versus triple therapy for 14 days in the eradication of *Helicobacter pylori* in the community and hospital populations: a randomised trial. Gut 2016;65:1784-1792.
 102. Phiphatpatthamaamphan K, Vilaichone RK, Siramolpiwat S, et al. Effect of IL-1 polymorphisms, CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication comparing between 10-day sequential therapy and 14-day standard triple therapy with four-times-daily-dosing of amoxicillin in Thailand: a prospective randomized study. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17:1903-1907.
 103. Alsohaibani F, Al Ashgar H, Al Kahtani K, et al. Prospective trial in Saudi Arabia comparing the 14-day standard triple therapy with the 10-day sequential therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Saudi J Gastroenterol 2015;21:220-225.
 104. Liu KS, Hung IF, Seto WK, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. Gut 2014;63:1410-1415.
 105. Kefeli A, Basyigit S, Yeniova AO, Kefeli TT, Aslan M, Tanas O. Comparison of three different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: a randomized clinical trial. Bosn J Basic Med Sci 2016;16:52-57.
 106. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. Helicobacter 2013;18:129-134.
 107. Chen KY, Lin TJ, Lin CL, Lee HC, Wang CK, Wu DC. Hybrid vs sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Taiwan: a prospective randomized trial. World J Gastroenterol 2015;21:10435-10442.

108. Kim SY, Lee SW, Choe JW, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates of concomitant and sequential therapies in Korea. *Helicobacter* 2017;22:e12441.
109. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-128.e1.
110. Hong J, Shu X, Liu D, et al. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2280-2285.
111. Park SM, Kim JS, Kim BW, Ji JS, Choi H. Randomized clinical trial comparing 10- or 14-day sequential therapy and 10- or 14-day concomitant therapy for the first line empirical treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:589-594.
112. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016;388:2355-2365.
113. Das R, Sureshkumar S, Sreenath GS, Kate V. Sequential versus concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with perforated duodenal ulcer: a randomized trial. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:309-315.
114. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B, et al. Randomized clinical trial comparing ten day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med* 2016;32:84-90.
115. Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, et al. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:145-151.
116. Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Helicobacter* 2016;21:91-99.
117. Gungor G, Baglicakoglu M, Kayacetin E, et al. Current status of five different regimens for empiric first-line *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Digestion* 2015;92:55-59.
118. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. Concomitant and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1361-1366.
119. Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Diaz-Perez A, et al. First-line eradication rates comparing two shortened non-bismuth quadruple regimens against *Helicobacter pylori*: an open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2376-2381.
120. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:581-589.
121. Ang TL, Fock KM, Song M, et al. Ten-day triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1134-1139.
122. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244-249.
123. Lim JH, Lee DH, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2013;18:180-186.
124. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Nonbismuth quadruple "concomitant" therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:228-232.
125. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:36-41.e1.
126. De Francesco V, Pontone S, Bellesia A, et al. Quadruple, sequential, and concomitant first-line therapies for *H. pylori* eradication: a prospective, randomized study. *Dig Liver Dis* 2018;50:139-141.
127. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63(Pt 5):748-752.
128. Huang YK, Wu MC, Wang SS, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Dig Dis* 2012;13:232-238.
129. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, et al. Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains. *Helicobacter* 2012;17:269-276.
130. Georgopoulos SD. "Concomitant" or "sequential" eradication of *Helicobacter pylori*: which regimen comes first? *Ann Gastroenterol* 2014;27:280-281.
131. Shin WG, Lee SW, Baik GH, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in Korea over the past 10 years and correlation of the amount of antibiotics use: nationwide survey. *Helicobacter* 2016;21:266-278.
132. Kim BJ, Kim HS, Song HJ, et al. Online registry for nationwide database of current trend of *Helicobacter pylori* eradication in Korea: interim analysis. *J Korean Med Sci* 2016;31:1246-1253.
133. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.
134. Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010;49:1103-1109.
135. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and

- meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. J Antimicrob Chemother 2015;70:2447-2455.
136. Seo SI, Do BJ, Kang JG, et al. *Helicobacter pylori* eradication according to sequencing-based 23S ribosomal RNA point mutation associated with clarithromycin resistance. J Clin Med 2019;9:54.
 137. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2017;112:212-239.
 138. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Favorable outcomes of culture-based *Helicobacter pylori* eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance. Helicobacter 2019;24:e12561.
 139. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015;351:h4052.
 140. Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. Gut 2018;67:20-27.
 141. Tsay FW, Wu DC, Yu HC, et al. A randomized controlled trial shows that both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with moderate antibiotic resistance. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00140-17.
 142. Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, Basyigit S, Guliter S. A non-inferiority study: modified dual therapy consisting higher doses of rabeprazole is as successful as standard quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Ther 2017;24:e393-e398.
 143. Gokcan H, Oztas E, Onal IK. Different bismuth-based therapies for eradicating *Helicobacter pylori*: randomized clinical trial of efficacy and safety. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016;40:124-131.
 144. Köksal AS, Onder FO, Torun S, et al. Twice a day quadruple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* in an area with a high prevalence of background antibiotic resistance. Acta Gastroenterol Belg 2013;76:34-37.
 145. Dore MP, Farina V, Cuccu M, Mameli L, Massarelli G, Graham DY. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. Helicobacter 2011;16:295-300.
 146. Songür Y, Senol A, Balkarli A, Baştürk A, Cerçi S. Triple or quadruple tetracycline-based therapies versus standard triple treatment for *Helicobacter pylori* treatment. Am J Med Sci 2009;338:50-53.
 147. Wu TS, Hsu PI, Kuo CH, et al. Comparison of 10-day levofloxacin bismuth-based quadruple therapy and levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori*. J Dig Dis 2017;18:537-542.
 148. Munteanu D, Etzion O, Ben-Yakov G, et al. Efficacy and safety of sequential versus quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection—a randomized controlled trial. PLoS One 2017;12:e0183302.
 149. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. United European Gastroenterol J 2016;4:380-387.
 150. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Efficacy of 10-day sitafloxacin-containing third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori* strains containing the gyrA mutation. Helicobacter 2016;21:286-294.
 151. Liou JM, Bair MJ, Chen CC, et al. Levofloxacin sequential therapy vs levofloxacin triple therapy in the second-line treatment of *Helicobacter pylori*: a randomized trial. Am J Gastroenterol 2016;111:381-387.
 152. Chuah SK, Liang CM, Lee CH, et al. A randomized control trial comparing 2 levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3586.
 153. Chen Q, Zhang W, Fu Q, et al. Rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy. Am J Gastroenterol 2016;111:1736-1742.
 154. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:895-905.e5.
 155. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Naghipour MR, Forouhari A, Saadat SM. Seven-day quintuple regimen as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. World J Gastroenterol 2015;21:661-666.
 156. Jheng GH, Wu IC, Shih HY, et al. Comparison of second-line quadruple therapies with or without bismuth for *Helicobacter pylori* infection. Biomed Res Int 2015;2015:163960.
 157. Cao Z, Chen Q, Zhang W, et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. Scand J Gastroenterol 2015;50:1185-1190.
 158. Lim HC, Lee YJ, An B, Lee SW, Lee YC, Moon BS. Rifabutin-based high-dose proton-pump inhibitor and amoxicillin triple regimen as the rescue treatment for *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2014;19:455-461.
 159. Ierardi E, Giangaspero A, Losurdo G, et al. Quadruple rescue therapy after first and second line failure for *Helicobacter pylori* treatment: comparison between two tetracycline-based regimens. J Gastrointest Liver Dis 2014;23:367-370.
 160. Murakami K, Furuta T, Ando T, et al. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. J Gastroenterol 2013;48:1128-1135.
 161. Moon JY, Kim GH, You HS, et al. Levofloxacin, metronidazole, and lansoprazole triple therapy compared to quadruple therapy as a second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. Gut Liver 2013;7:406-410.
 162. Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, et al. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized controlled trial. J Antimicrob Chemother 2013;

- 68:222-228.
163. Calhan T, Kahraman R, Sahin A, et al. Efficacy of two levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori*: a pilot study. *Helicobacter* 2013;18:378-383.
 164. Yoon JH, Baik GH, Kim YS, et al. Comparison of the eradication rate between 1- and 2-week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut Liver* 2012;6:434-439.
 165. Chuah SK, Tai WC, Hsu PI, et al. The efficacy of second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy using an extended 14-day levofloxacin/amoxicillin/proton-pump inhibitor treatment--a pilot study. *Helicobacter* 2012;17:374-381.
 166. Chuah SK, Hsu PI, Chang KC, et al. Randomized comparison of two non-bismuth-containing second-line rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2012;17:216-223.
 167. Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, et al. *Helicobacter pylori* infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:180-185.
 168. Hu TH, Chuah SK, Hsu PI, et al. Randomized comparison of two nonbismuth-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori*. *Am J Med Sci* 2011;342:177-181.
 169. Gu LY, Lin WW, Lu H, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Quadruple therapy with medications containing either rufloxacin or furazolidone as a rescue regimen in the treatment of *Helicobacter pylori*-infected dyspepsia patients: a randomized pilot study. *Helicobacter* 2011;16:284-288.
 170. Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16:289-294.
 171. Minakari M, Davarpanah Jazi AH, Shavakhi A, Moghareabed N, Fatahi F. A randomized controlled trial: efficacy and safety of azithromycin, ofloxacin, bismuth, and omeprazole compared with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and omeprazole as second-line therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010;15:154-159.
 172. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2010;15:38-45.
 173. Kuo CH, Wang SS, Hsu WH, et al. Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter* 2010;15:265-272.
 174. Ueki N, Miyake K, Kusunoki M, et al. Impact of quadruple regimen of clarithromycin added to metronidazole-containing triple therapy against *Helicobacter pylori* infection following clarithromycin-containing triple-therapy failure. *Helicobacter* 2009;14:91-99.
 175. Kuo CH, Hu HM, Kuo FC, et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after standard triple therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1017-1024.
 176. Karatapanis S, Skorda L, Georgopoulos S, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy as a second line treatment for the eradication of *H. pylori* infection. *Ann Gastroenterol* 2009;22:263-267.
 177. Di Caro S, Franceschi F, Mariani A, et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2009;41:480-485.
 178. Bago J, Pevec B, Tomić M, Marusić M, Bakula V, Bago P. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:47-52.
 179. Uygun A, Ozel AM, Yildiz O, et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with a 14-day standard first-line therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:42-45.
 180. Sanches B, Coelho L, Moretzsohn L, Vieira G Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter* 2008;13:572-576.
 181. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Iwasaki E, Masaoka T, Hibi T. Gatifloxacin-based triple therapy as a third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23 Suppl 2:S167-S170.
 182. Jung HS, Shim KN, Baik SJ, et al. Efficacy of levofloxacin-based triple therapy as second-line *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:285-290.
 183. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
 184. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
 185. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:177-e13.
 186. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843-861.
 187. An B, Moon BS, Kim H, et al. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains and its effect on *H. pylori* eradication rates in a single center in Korea. *Ann Lab Med* 2013;33:415-419.
 188. Kim JM, Kim JS, Kim N, Jung HC, Song IS. Distribution of fluoroquinolone MICs in *Helicobacter pylori* strains from Korean patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:965-967.
 189. Lim JH, Kim SG, Song JH, et al. Efficacy of levofloxacin-based third-line therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Gut Liver* 2017;11:226-231.
 190. Kang KK, Lee DH, Oh DH, et al. *Helicobacter pylori* eradication with moxifloxacin-containing therapy following failed first-line therapies in South Korea. *World J Gastro-*

- enterol 2014;20:6932-6938.
191. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:768-775.
 192. Hsu PI, Wu DC, Chen A, et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest* 2008;38:404-409.
 193. Yee YK, Cheung TK, Chu KM, et al. Clinical trial: levofloxacin-based quadruple therapy was inferior to traditional quadruple therapy in the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1063-1067.
 194. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-221.
 195. Miehke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:395-403.
 196. Miehke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003;8:310-319.
 197. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205-213.
 198. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-1888.
 199. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
 200. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
 201. Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of *H-pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-study). A randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005;128:A4.
 202. Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012;61:812-818.

Supplementary Table 1. Studies Included in Meta-analysis about the Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication after Endoscopic Resection of Gastric Adenoma

Study	Design	Characteristic	Intervention	Control	Outcome
Chon 2013	Restrospective study	Patients with gastric dysplasia undergone endoscopic resection	Successful eradication	Persistent infection	Metachronous dysplasia
Shin 2015	Retrospective study	Patients with gastric dysplasia undergone endoscopic resection	Eradicated group	Non-eradicated or failed group	Metachronous dysplasia
Song 2017	Restrospective study	Patients with gastric dysplasia undergone endoscopic resection	Eradicated group	Non-eradicated group	Metachronous neoplasm
Choi 2018	Randomized study	Patients with gastric dysplasia undergone endoscopic resection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Metachronous gastric cancer
Choi 2018	Prospective study	Patients with gastric dysplasia undergone endoscopic resection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Metachronous gastric cancer

H. pylori, *Helicobacter pylori*.

Supplementary Table 2. Studies Included in Meta-analysis about the Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Functional Dyspepsia

Study	Design	Characteristic	Intervention	Control	Outcome
Ang 2006	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Prokinetics	Symptom relief at 52 weeks
Blum 1998	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Omeprazole	Symptom relief at 12 months
Chiba 2002	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Omeprazole	Symptom relief at 12 months
Froehlich 2001	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Lansoprazole	Symptom relief at 12 months
Gisbert 2004	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Ranitidine	Symptom relief at 12 months
Gwee 2009	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Symptom relief at 12 months
Hsu 2001	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Lansoprazole	Symptom relief at 12 months
Koskenpato 2001	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Omeprazole	Symptom relief at 12 months
Malfertheiner 2003	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Lansoprazole	Symptom relief at 12 months
Mazzoleni 2006	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Lansoprazole	Symptom relief at 12 months
Mazzoleni 2011	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Symptom relief at 12 months
McCull 1998	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Omeprazole	Symptom relief at 12 months
Sodhi 2013	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Omeprazole	Symptom relief at 12 months
Talley 1999	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Symptom relief at 12 months
Talley 1999 (ORCHID)	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Symptom relief at 12 months
Varannes 2001	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Symptom relief at 12 months
Yazdanbod 2015	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Omeprazole	Symptom relief at 12 months
Zanten 2003	Randomized trial	Dyspepsia patients with <i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	Placebo	Symptom relief at 12 months

H. pylori, *Helicobacter pylori*; ORCHID, Optimal Regimen Cures Helicobacter Induced Dyspepsia Study Group.

Supplementary Table 3. Evidence Table about the Eradication Rate of Standard Triple Therapy in *Helicobacter pylori* Infection

Study	Indication	Subjects No.	Eradication regimen	Confirmative test	Eradication rate ITT	Eradication rate PP
Choi 2007	PU, NUD	576	OAC7-148 PAC7-140 RAC7-140 EAC7-148 TOTAL-576	CLO, histology	OAC7-64.9 (96/148) PAC7-69.3 (97/140) RAC7-69.3 (97/140) EAC7-70.3 (104/148) TOTAL-68.4 (394/576)	OAC7-80.7 (96/119) PAC7-76.9 (97/121) RAC7-81.5 (97/119) EAC7-82.6 (104/121) TOTAL-82.1 (394/480)
Kim 2007	PU	598	PAC7-337 PAC14-261	UBT	PAC7-71.2 (240/337) PAC14-75.5 (197/261)	PAC7-83.6 (239/286) PAC14-86.6 (194/224)
Kim 2008	PU	463	LFT7-115 LFT14-117 LAC7-119 LAC14-112	UBT	LFT7-76.5 (88/115) LFT14-76.9 (90/117) LAC7-78.2 (93/119) LAC14-80.4 (90/112)	LFT7-81.6 (80/98) LFT14-82.0 (73/89) LAC7-82.2 (83/101) LAC14-85.9 (79/92)
Kim 2008	PUD, NUD	186	OAC14-93 OAC(QID)14-93	UBT, CLO	OAC14-91.4 (85/93) OAC(QID)14-89.2 (83/93)	OAC14-92.1 (82/89) OAC(QID)14-90.8 (79/87)
Kim 2008	HP infected patients	347	PAC7-179 PAC7+YOGT-168	UBT	PAC7-72.1 (129/179) PAC7+YOGT-79.2 (133/168)	PAC7-78.7 (129/164) PAC7+YOGT-87.5 (133/152)
Choi 2008	HP infected patients	158	OAC7-81 SEQ10-77	UBT	OAC7-71.6 (58/81) SEQ10-77.9 (60/77)	OAC7-76.6 (58/76) SEQ10-85.7 (60/70)
Jung 2008	PUD	38	OAC7+O3WK-14 OAC7-12 O3WK+OAC7-12	CLO, histology	OAC7+O3WK-14-50.0 (7/14) OAC7-12-66.7 (8/12) O3WK+OAC7-75.0 (9/12)	OAC7+O3WK-87.5 (7/8) OAC7-80.0 (8/10) O3WK+OAC7-90.0 (9/10)
Kim 2008	HP infected patients	257	LAC7-129 LAC7+ECABET-128	UBT	LAC7-72.1 (93/129) LAC7+ECABET-78.9 (101/128)	LAC7-78.8 (93/118) LAC7+ECABET-88.6 (101/114)
Song 2010	HP infected patients	991	PAC7-331 PAC7+PROB-330 PAC7+PROB+MUCOPROTECTIVE-330	UBT	PAC7-71.6 (237/331) PAC7+PROB-80.0 (264/330) PAC7+PROB+MUCOPROTECTIVE-82.1 (271/330)	PAC7-80.0 (237/296) PAC7+PROB-85.4 (264/309) PAC7+PROB+MUCOPROTECTIVE-84.9 (271/319)
Lee 2010	HP infected patients	492	LAC7-247 RAC7-245	UBT	LAC7-74.9 (185/247) RAC7-66.5 (163/245) TOTAL-70.7 (348/492)	LAC7-79.1 (185/234) RAC7-71.2 (163/229) TOTAL-75.2 (348/463)
Kim 2011	HP infected patients	409	PAC14-204 SEQ10-205		PAC14-75.0 (153/204) SEQ10-85.9 (176/205)	PAC14-85.0 (153/180) SEQ10-92.6 (176/190)
Choi 2011	PUD	363	OAC7-99 OAL7-98 OALR7-98		OAC7-77.8 (77/99) OAL7-65.3 (64/98) OALR7-74.5 (73/98)	OAC7-85.6 (77/90) OAL7-73.6 (64/87) OALR7-80.2 (73/91)
Chung 2012	PUD	159	OAC10-80 SEQ10-79		OAC10-58.7 (47/80) SEQ10-75.9 (60/79)	OAC10-67.6 (46/68) SEQ10-86.8 (59/68)
Choi 2012	PUD	460	RAC7-115 RAC10-115 RAC14-115 SEQ10-115	UBT, histology	RAC7-70.4 (81/115) RAC10-74.7 (86/115) RAC14-80.0 (92/115) SEQ10-75.6 (87/115)	RAC7-75.7 (81/107) RAC10-81.9 (86/105) RAC14-84.4 (92/109) SEQ10-82.0 (87/106)
Park 2012	HP infected patients	348	SEQ10-162 RAC7-164		SEQ10-77.8 (126/162) RAC7-62.2 (102/164)	SEQ10-87.9 (126/132) RAC7-76.0 (102/125)
Oh 2012	PUD, HP infected patients	246	SEQ10-116 RAC7-130		SEQ10-79.3 (92/116) RAC7-63.0 (82/130)	SEQ10-81.9 (91/111) RAC7-64.5 (82/127)
Kim 2012	PUD	208	LAC14-104 LA(TID)14-104	UBT, CLO	LAC14-74.0 (77/104) LA(TID)14-67.3 (70/104)	LAC14-82.8 (77/93) LA(TID)14-78.4 (69/88)
Lee 2013	PUD	1,232	TAILORED-218 RAC7-308 RAM7-308	UBT	TAILORED-80.7 (176/218) RAC7-69.5 (214/308) RAM7-71.1 (219/308)	TAILORED-91.2 (176/195) RAC7-75.9 (214/282) RAM7-79.1 (219/277)

Supplementary Table 3. Continued

Study	Indication	Subjects No.	Eradication regimen	Confirmative test	Eradication rate ITT	Eradication rate PP
Kim 2013	PUD	270	LAC7-135 CONCO5-135	UBT	LAC7-72.6 (98/135) CONCO5-80.7 (109/135)	LAC7-85.2 (98/115) CONCO5-91.4 (106/116)
Heo 2014	PUD	348	LAC10-174 CONCO10-174	UBT	LAC10-70.7 (123/174) CONCO10-78.7 (137/174)	LAC10-78.4 (120/153) CONCO10-88.7 (133/150)
Park 2014	EGC, dysplasia	114	PAC7-57 PRE-SUSCEP-57	UBT	PAC7-71.9 (41/57) PRE-SUSCEP-94.7 (54/57)	PAC7-73.2 (41/56) PRE-SUSCEP-96.4 (54/56)
Lee 2014	PUD, NUD, GC	332	PAC7-115 SEQ10-111 SEQ15-106	UBT, CLO	PAC7-64.3 (74/115) SEQ10-72.1 (80/111) SEQ15-80.2 (85/106)	PAC7-68.5 (74/108) SEQ10-78.4 (80/102) SEQ15-89.5 (85/95)
Lee 2015	PUD, HP gastritis	680	PAC7-170 PAM7-170 SEQ10-170 CONCO7-170	UBT	PAC7-64.1 (109/170) PAM7-68.8 (117/170) SEQ10-70.7 (119/170) CONCO7-79.4 (135/170)	PAC7-76.2 (109/143) PAM7-84.2 (117/139) SEQ10-70.7 (119/170) CONCO7-79.4 (135/170)
Bang 2015	PUD, NUD	112	PAC7-55 PAC7+PRONASE-57	UBT	PAC7-76.4 (42/55) PAC7+PRONASE-56.1 (32/57)	PAC7-87.5 (42/48) PAC7+PRONASE-68.1 (32/47)
Chung 2016	PUD, EGC, MALT lymphoma	517	PAC10-171 SEQ10-170 CONCO10-176		PAC10-83.0 (142/171) SEQ10-88.8 (151/170) CONCO10-93.2 (164/176)	PAC10-82.8 (106/128) SEQ10-89.5 (119/133) CONCO10-94.4 (135/143)
Kim 2016	PUD	601	PAC7-295 SEQ5-306	UBT, CLO, histology	PAC7-70.8 (209/295) SEQ5-82.4 (252/306)	PAC7-76.9 (206/268) SEQ5-88.8 (247/278)

ITT, intention-to-treat; PP, per protocol; PU, peptic ulcer; NUD, non-ulcer dyspepsia; OAC, omeprazole, amoxicillin, clarithromycin; PAC, pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin; RAC, rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin; EAC, esomeprazole, amoxicillin, clarithromycin; CLO, campylobacter-like organism; UBT, urea breath test; LFT, Lifabutin; PUD, peptic ulcer disease; QID, quarter in die; HP, *Helicobacter pylori*; YOGT, yogurt; SEQ, sequential therapy; O3WK, omeprazole 3 weeks; ECABET, ecabet sodium; PROB, probiotics; OALR, omeprazole, amoxicillin, levofloxacin, rifabutin; LA, levofloxacin, amoxicillin; TID, ter in die; RAM, rabeprazole, amoxicillin, metronidazole; CONCO, concomitant therapy; EGC, early gastric cancer; PRE-SUSCEP, pre-susceptibility test; GC, gastric cancer; PAM, pantoprazole, amoxicillin, metronidazole; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

Supplementary Table 4. Evidence Table about the Eradication Rate of Sequential Therapy in *Helicobacter pylori* Infection

Study	Country	Characteristic	Intervention	Control	Outcome (ITT)	Outcome (PP)
Gao 2010	China	<i>H. pylori</i> positive patients	ST_10 days	TT_7 days	ST: 88.9% TT: 80.6%	
Choi 2012	South Korea	<i>H. pylori</i> -associated gastritis or peptic ulcers	ST-10 days	TT_7 days	ST: 75.6% TT: 70.4%	ST: 82.0% TT: 75.7%
Park 2012	South Korea	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_7 days	ST: 77.8% TT: 62.2%	ST: 87.9% TT: 76.0%
Oh 2012	South Korea	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_7 days	ST: 79.3% TT: 63.0%	ST: 81.9% TT: 64.5%
Lahbabi 2013	Moroco	<i>H. pylori</i> positive patients	ST-10 days	TT_7 days	ST: 94.2% TT: 78.2%	ST: 96.0% TT: 79.6%
Rakici 2014	Turkey	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_7 days	ST: 84.9% TT: 84.2%	ST: 85.9% TT: 85.2%
Kim 2016	South Korea	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_7 days	ST: 82.4% TT: 70.8%	ST: 88.8% TT: 76.9%
Molina-Infante 2010	Spain	<i>H. pylori</i> positive patients	ST-10 days	TT_10 days	ST: 76.5% TT: 64.0%	ST: 80.8% TT: 66.0%
Chung 2012	South Korea	Peptic ulcer diseases	ST-10 days	TT_10 days	ST: 75.9% TT: 58.7%	ST: 86.8% TT: 67.6%
Javid 2013	India	Peptic ulcer diseases	ST-10 days	TT_10 days	ST: 76.0% TT: 61.9%	ST: 84.6% TT: 67.4%
Morse 2013	Canada	<i>H. pylori</i> positive patients	ST-10 days	TT_10 days	ST: 57.0% TT: 55.0%	ST: 73.0% TT: 59.0%
Zhou 2014	China	<i>H. pylori</i> positive patients	ST-10 days	TT_10 days	ST: 72.1% TT: 66.4%	ST: 76.5% TT: 72.7%
Lee 2015	South Korea	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_10 days	ST: 79.0% TT: 78.0%	ST: 84.9% TT: 81.3%
Greenberg 2010	7 Latin American country	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_14 days	ST: 76.5% TT: 82.2%	ST: 81.1% TT: 87.1%
Kim 2011	South Korea	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_14 days	ST: 85.9% TT: 75.0%	ST: 92.6% TT: 85.0%
Nasa 2013	India	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_14 days	ST: 88.2% TT: 79.1%	ST: 92.4% TT: 81.8%
Carvalho 2017	Portugal	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_14 days	ST: 86.2% TT: 77.4%	
Liou 2015	Taiwan	Subjects with <i>H. pylori</i> infection naïve to treatment	ST-10 days	TT_14 days	ST: 87.2% TT: 85.7%	ST: 91.6% TT: 91.0%
Kittichet 2016	Thailand	<i>H. pylori</i> infected gastritis patients	ST-10 days	TT_14 days		ST: 97.9% TT: 87.8%
Fahad 2014	Saudi Arabia	<i>H. pylori</i> infected patients	ST-10 days	TT_14 days	ST: 62.3% TT: 67.6%	
Liu 2014	Hong Kong	<i>H. pylori</i> positive and treatment naïve patients	ST-10 days	BQT	ST: 89.4% BQT: 92.7%	ST: 95.2% BQT: 98.8%
Kefeli A 2016	Turkey	Patients receiving first-line treatments for <i>H. pylori</i>	ST-10 days	BQT	ST: 86.9% BQT: 87.7%	ST: 95.0% BQT: 94.2%
Sardarian 2013	Iran	Patients with peptic ulcer and naïve <i>H. pylori</i> infection	ST-10 days	Hybrid_14 days	ST: 76.7% H: 89.5%	ST: 79.9% H: 92.9%
Chen 2015	Taiwan	<i>H. pylori</i> infected patients who is naïve for treatment	ST-10 days	Hybrid_14 days	ST: 78.2% H: 92.0%	ST: 81.9% H: 96.4%

ST, sequential therapy; ITT, intention-to-treat; PP, per protocol; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; ST, sequential therapy; TT, standard triple therapy; BQT, bismuth quadruple therapy; H, hybrid therapy.

Supplementary Table 5. Studies Included in Meta-analysis about the Eradication Rate of Concomitant Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication

Author (year)	Regimen						Comments
	CT	SQT	ST	Triple (PAM)	BQT	Hybrid	
Wu (2010)	10D-CT	10D-SQT					
Molina-Infante (2013)	14D-CT					Hybrid therapy	
Lim (2013)	14D-CT	14D-SQT					
Georgopoulos (2013)	10D-CT		10D ST				
Yasser (2013)	10D-CT	10D-SQT	10D-ST				
Heo (2014)	10D-CT		10D ST				
McNichol (2014)	10D-CT	10-SQT					
Francesco (2014)	14-CT						
Gungor (2015)	10D-CT	10D-SQT	14D-ST	14D-PAM	14D-BQT		
Heo (2015)	10D-CT					Hybrid	
Cuadrado-Lavin (2015)	10D-CT		10D-ST			Hybrid (OA-OACM)	
Molina-Infante (2015)	14D-CT		14D-ST				
Ang (2015)	10D-CT	10D-SQT	10D-ST				
Hong (2016)	10D-CT						
Liou (2016)	10D-CT		14D-ST		10D-BQT		
Das (2016)	10D-CT	10D-SQT					
Chung (2016)	10D-CT	10D-SQT	10D-ST				
Georgopoulos (2016)	10D-CT	10D-SQT					
Kefeli (2016)	10D-CT	10D-SQT			10D-BQT		
Apostolopoulos (2015)	10D-CT	10D-SQT					
Zhou (2015)	10D-CT		Tailored triple		10D-BQT		Exclude (tailored triple)/BQT keep
Basyigit (2016)	10D-CT	10D-SQT (LST)			14D-BQT		SQT exclude/BQT keep
Kim (2017)	10D-CT	10D-SQT					
Park (2016) ^a	10D CT	10D SQT					a
Park (2016) ^a	14D-CT	14-SQT					a
De Francesco(2018)	10D-CT	10D-SQT			BQT		
SEZIKLI (2018)	14D-CT	10D-SQT	14D-ST				

CT, concomitant therapy; SQT, sequential; ST, standard triple; PAM, proton pump inhibitor, amoxicillin, metronidazole; BQT, bismuth quadruple; OA-OACM, omeprazole, amoxicillin-omeprazole, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole.

^aThis study include both 10D CT and 14D CT.

Supplementary Table 6. Pooled Eradication Rate of Concomitant Therapy from Randomized Controlled Trials with Random Effect Model

Study protocol (study number)	Intention-to-treat			Per protocol		
	Person	Effect size (95% CI)	P (10D vs. 14D)	Person	Effect size (95% CI)	P (10D vs. 14D)
10D CT, overall (n=23) (ITT, n=22)	3,952	0.85 (0.82~0.88)	0.925	3,609	0.91 (0.88~0.93)	0.278
14D CT, overall (n=6) (PP, n=5)	854	0.86 (0.76~0.92)	0.925	738	0.94 (0.88~0.97)	0.278
10D CT, Korea (n=7)	1,451	0.84 (0.77~0.89)	0.274	1,261	0.92 (0.88~0.94)	0.843
14D CT, Korea (n=2)	164	0.79 (0.72~0.85)	0.274	142	0.94 (0.50~0.99)	0.843

CI, confidence interval; CT, concomitant therapy; ITT, intention-to-treat; PP, per protocol.

Supplementary Table 7. Evidence Table about Bismuth Quadruple Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication

Study	Intervention	Control	Intervention No.	Control No.	ITT - intervention	ITT - control	PP - intervention	PP - control
Tsay 2017	PBMT	Hybrid therapy	164	166	154/164	154/166	145/157	149/157
Sapmaz 2017	PBMT	Modified dual therapy	100	100	87.8/100	84.7/100	87/98	83.2/98
Liou 2016	PBMT	Concomitant therapy	540	540	488/540	464/540	461/480	453/494
Kefeli 2016	PBMT	Sequential therapy	130	130	114/130	113/130	114/121	113/119
Gokcan 2016	PBMT	Bismuth-containing levofloxacin-based triple therapy	53	42	43/53	28/42	43/50	28/41
Gungor 2015	PBMT	Standard triple therapy	100	100	62/100	42/100	62/80	42/87
Koksal 2013	PBMT	Low dose PBMT	45	45	40/45	33/45	40/44	33/38
Dore 2011	PBMT	PBMT 10D	202	215	185/202	199/215	185/192	199/209
Songur 2008	PBMT	Standard triple therapy	119	113	56/119	37/113	56/102	37/104

PBMT, bismuth quadruple therapy; ITT, intention-to-treat; PP, per protocol.

Supplementary Table 8. Categorization of Salvage Regimens from Overall 36 Randomized Controlled Trials with 77 Intervention Arms

Category	Previous failed regimen		Interventions, n (number of intervention arms)
2nd line, 23 studies, 47 arms	PAC fail, 15 studies, 31 arms	Bismuth quadruple, n=12	PBTM, n=9 ^a PBTA, n=2 PBMA, n=2
		Quinolone triple, n=9	PAL, n=8 ^a PML, n=1
		Quinolone quadruple, n=5	Levo-bismuth+AMX (PBLA), n=2 Levo-bismuth+tetra (PBLT), n=1 Levo-sequential (PA-PML), n=2
		Others, n=4	PAM, n=2 PAT, n=1 PATM, n=1 Concomitant (PACM), n=1
	PAM fail, 1 study, 2 arms		PB+furazolidone+levofloxacin, n = 1 PB+furazolidone+rufloxacin, n=1
	PAC/M fail, 2 studies, 4 arms		Levo-bismuth (PBLA), n=1 PBTM, n=1 Furazolidone+PL, n=1 Furazolidone+PB+doxycycline, n=1
	Triple, n-s, 2 studies, 4 arms		Sequential (PA-PC+tinidazole), n=1 PBTM (tetracycline/doxycycline), n=1 PBTM, n=1 PM+moxifloxacin, n=1
	PBAC/M, 2 studies, 4 arms		Quintuple: PBTM+oxfloxacin, n=1 Quintuple: PBAC+tinidazole, n=1 PBAC, n=1 PB+ofloxacin+azithromycin, n=1
	N-S, 2 studies, 5 arms		PAL, n=2 Levo-sequential (PA-PML), n=1 High dose dual (PA), n=1 Sequential (PA-PCM), n=1
	3rd line, 5 studies, 11 arms	PAC-PAM fail, 3 studies, 7 arms	Quinolone triple, n=5
Dual (not high dose), n=2			PA, n=2 PBTM, n=1 PBMA, n=1 PB+minocycline+tinidazole, n=1 PB+minocycline+rifabutin, n=1
Duration, 5 studies, 12 arms	PAC fail, 3 studies PAC/M fail, 1 study		PBTM, 7d vs. 14d, 3 studies ^a PAL, 7d vs. 10d, 1 study (levofloxacin 500 mg vs. 1,000 mg) PA+rifabutin, 10d vs. 14d, 1 study
		PAC-PAM (-sitafloxacin regimen) fail, 1 study	
PPI comparison, 2 studies, 4 arms	PAC-PBTM fail, 1 study PAC fail, 1 study		Rifabutin+amoxicillin 1g tid+PPI standard vs. double dose bid, 1 study PBTM: rabeprazole vs. esomeprazole, 1 study

P, proton pump inhibitor; A, amoxicillin; C, clarithromycin; B, bismuth; T, tetracycline; M, metronidazole; L, levofloxacin; n-s, not significant; PPI, proton pump inhibitor.

^aIncluded in the meta-analysis.

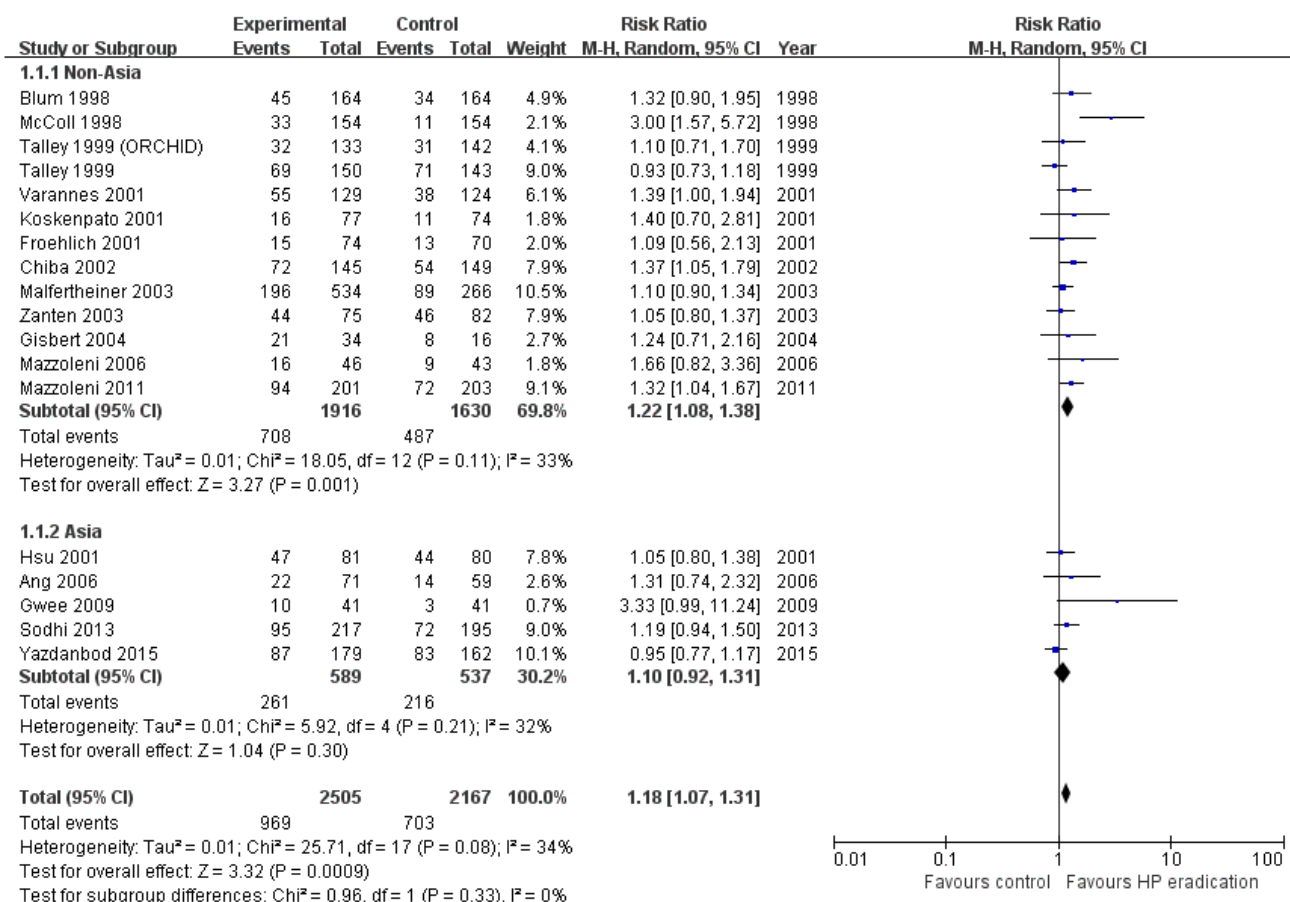
Supplementary Table 9. Evidence Table of 16 Randomized Controlled Trials Which Were Included in the Meta-analysis of Regimens for Salvage Therapy

No.	Author (year)	Subjects (n)	Intervention (n)	Comparator (n)	Results	Conclusion
383	Kuo (2009)	Dyspepsia, failed 1st-line standard triple (166)	EAL (83)	EBTM (83)	ITT: EBTM, 63.9% (95% CI, 53.6~74.2) vs. EAL, 69.9% (95% CI, 60.1~79.7), ($P=0.89$). PP: EBTM, 84.1% (95% CI, 75.1~93.1) vs. EAL, 75.3% (95% CI, 65.8~84.8), ($P=0.82$).	The EAL regimen can achieve an efficacy similar to that of the standard EBTM therapy.
316	Wu (2011)	Failed 1st-line standard triple (120)	EBTA (58)	EBTM (62)	ITT: EBTA, 62% (95% CI, 50~75) vs. EBTM, 81% (95% CI, 71~91), ($P=0.02$). PP: EBTA, 64% (95% CI, 52~76) vs. EBTM, 83% (95% CI, 74~92), ($P=0.01$).	EBTA quadruple therapy demonstrated a lower eradication rate than standard EBTM therapy in second-line rescue treatment.
266	Chuah (2012)	Peptic ulcer or gastritis, failed 1st-line standard triple (101)	LAE (51) LBMA (91) LBTA (92)	EMBT (50) LBMT (95)	ITT: LAE, 86.3% (95% CI, 76.5~96.1) vs. EBTM, 86% (95% CI, 76~96), ($P>0.05$). PP: LAE, 93.6% (95% CI, 86~99.8) vs. EAL, 91.8% (95% CI, 83.2~98.5), ($P>0.05$).	A 14-day levofloxacin/amoxicillin/esomeprazole triple therapy approach provides a >90% per-protocol report
144	Jheng (2015)	Failed 1st-line standard triple 7d (124)	RATM (61)	RBTM (63)	ITT: RATM, 90.2% vs. RBTM, 92.1%, ($P=0.71$). PP: RATM, 89.3% vs. RBTM, 93.3%, ($P=0.44$).	The 10-day RATM treatment could be an alternative rescue therapy in bismuth-unavailable countries.
408	Jung (2008)	PUD, CAG, or CG, failed 1st-line standard triple (76)	LAP (31)	MTPB (45)	ITT: LAP, 51.6% vs. MTPB, 48.9%, ($P=0.815$). PP: LAP, 53.3% vs. MTPB, 62.9%, ($P=0.437$).	<i>H. pylori</i> eradication rates of levofloxacin-based triple therapy and bismuth-based quadruple therapy were not significantly different in second-line <i>H. pylori</i> eradication therapy, and low incidence of side effects was observed in levofloxacin-based triple therapy.
356	Lee (2010)	Failed 1st-line standard triple (227)	EBTM (112)	EBTM (115)	ITT: EBTM 7d, 64.3% vs. EBTM 14d, 82.6%, ($P=0.002$). PP: EBTM, 7d, 77.2% vs. EBTM 14d, 93.6%, ($P=0.001$).	Two-week bismuth-containing quadruple therapy was more effective than the 1-week treatment.
305	Chung (2011)	Failed 1st-line standard triple (199)	PBMT (98)	PBMT (101)	ITT: PBMT 7d, 81.6% (95% CI, 73.9~89.3) vs. PBMT 14d, 85.1% (95% CI, 78.2~92.0), ($P=0.028$). PP: PBMT 7d, 89.6% (95% CI, 83.2~96.0) vs. PBMT 14d, 96.2% (95% CI, 92.0~100.0), ($P=0.015$).	Although PBMT7 was not inferior to PBMT14 statistically, PBMT could not demonstrate enough ITT/PP eradication rate.
979	Yoon (2012)	Failed 1st-line standard triple (169)	PBMT (85)	PBMT (84)	ITT: PBMT 7d, 83.5% vs. PBMT 14d, 87.7%, ($P=0.74$). PP: PBMT 7d, 87.7% vs. PBMT 14d, 88.9%, ($P=0.70$).	One-week bismuth-containing quadruple therapy can be as effective as a 2-week therapy after the failure of the first-line eradication therapy.
913	Moon (2013)	Failed 1st-line standard triple (113)	LML (56)	LBMT (57)	ITT: LML, 67.9% vs. LBMT, 84.2%, ($P=0.042$). PP: LML, 73.1% vs. LBMT, 92.3%, ($P=0.010$).	LML therapy is less effective than quadruple therapy as a second-line treatment for <i>H. pylori</i> infection.
1199	Karatapanis (2009)	Dyspepsia, failed 1st-line standard triple (76)	LAL (39)	LBMT (38)	ITT: LAL, 94.7% (95% CI, 85.0~99.4) vs. LBMT, 78.9% (95% CI, 62.7~90.4), ($P<0.05$). PP: LAL, 97.3% (95% CI, 86.2~99.9) vs. LBMT, 85.7% (95% CI, 69.7~95.1), ($P>0.05$).	A 10-day course of levofloxacin triple therapy appeared to be more effective and better tolerated than a 10-day bismuth-based quadruple therapy in the treatment of persistent <i>H. pylori</i> infection.

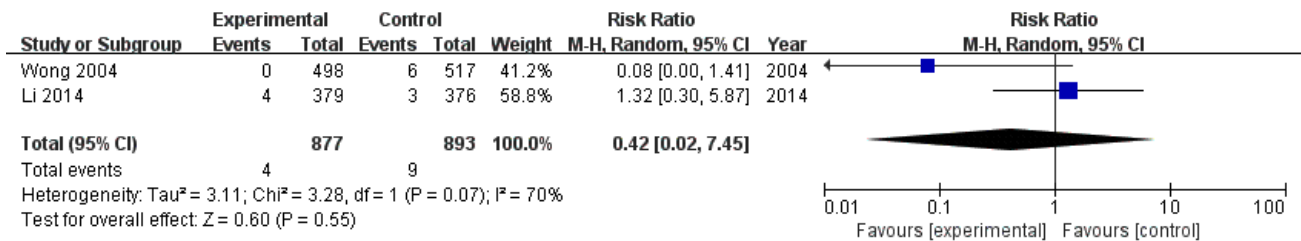
Supplementary Table 9. Continued

No.	Author (year)	Subjects (n)	Intervention (n)	Comparator (n)	Results	Conclusion
252	Kuo (2013)	Failed 1st-line standard triple (150)	EBTL (76)	EBTM (74)	ITT: EBTL, 78.9% (95% CI, 69.7~88.1) vs. EBTM, 79.7% (95% CI, 70.5~88.7) ($P>0.05$). PP: EBTL, 87.0% (95% CI, 79.4~94.9) vs. EBTM, 90.8% (95% CI, 83.8~97.8) ($P>0.05$).	The 10 day bismuth quadruple therapies with high-dose metronidazole or levofloxacin were effective even in areas with high resistance.
6	Wu (2017)	Dyspepsia, failed 1st-line standard triple (73)	RBAL (38)	RAL (35)	ITT: RBAL, 80.0% vs. RAL, 60.5% mITT: RBAL, 84.8% (95% CI, 72.6~97.1) vs. RAL, 67.6% (95% CI, 51.9~83.4), ($P=0.0987$). PP: RBAL, 84.4% (95% CI, 71.8~97.0) vs. RAL, 66.7% (95% CI, 50.6~82.8), ($P=0.0975$).	Adding bismuth subcitrate to levofloxacin-based triple therapy was not more effective than not doing so.
85	Chuah (2016)	Failed 1st-line standard triple (164)	EALM (82)	EAL (82)	ITT: EALM, 90.2% (95% CI, 83.7~96.8) vs. EAL, 80.5% (95% CI, 71.7~89.2) ($P=0.077$). PP: EALM, 91.4% (95% CI, 85.1~97.6) vs. EAL, 81.5% (95% CI, 72.8~90.1) ($P=0.067$).	Levofloxacin and metronidazole-containing sequential therapy achieved a >90% eradication rate as a second-line <i>H. pylori</i> therapy.
280	Chuah (2012)	PUD or gastritis, failed 1st-line standard triple (128)	EAT (64)	EAL (64)	ITT: EAT, 75.0% vs. EAL, 78.1% ($P=0.676$) PP: EAT, 80.0% vs. EAL, 80.3% ($P=0.964$)	The efficacy of 14-day EAT regimens attained an unacceptable report card of 75% eradication rates in intention-to-treat analysis and was not even superior to the 7-day EAL regimen.
304	Hu (2011)	PUD, gastritis, or normal endoscopy finding, failed 1st-line standard triple (90)	EAM (45)	EAL (45)	ITT: EAM, 84.4% vs. EAL, 68.9% ($P=0.134$). PP: EAM, 88.4% vs. EAL, 75.63% ($P=0.160$).	The 14-day EAM regimen was not inferior to the 7-day EAL regimen for second-line anti- <i>H. pylori</i> therapy in Taiwan.

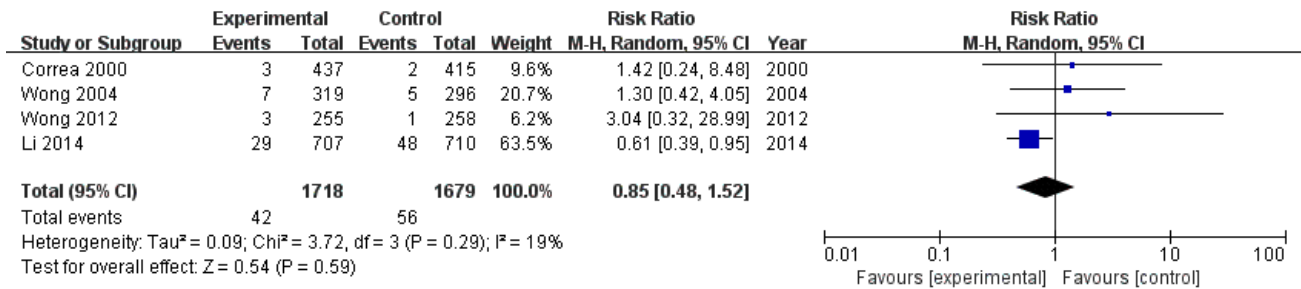
RCTs, randomized controlled trials; E, esomeprazole; A, amoxicillin; B, bismuth; T, tetracycline; M, metronidazole; ITT, intention-to-treat; CI, confidence interval; L, levofloxacin; PP, per protocol; R, rabeprazole; PUD, peptic ulcer disease; CAG, chronic atrophic gastritis; CG, chronic gastritis; P, proton pump inhibitor; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.



Supplementary Fig. 1. Meta-analysis of efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. M-H, Mantel-Haenszel test; ORCHID, Optimal Regimen Cures Helicobacter Induced Dyspepsia Study Group.

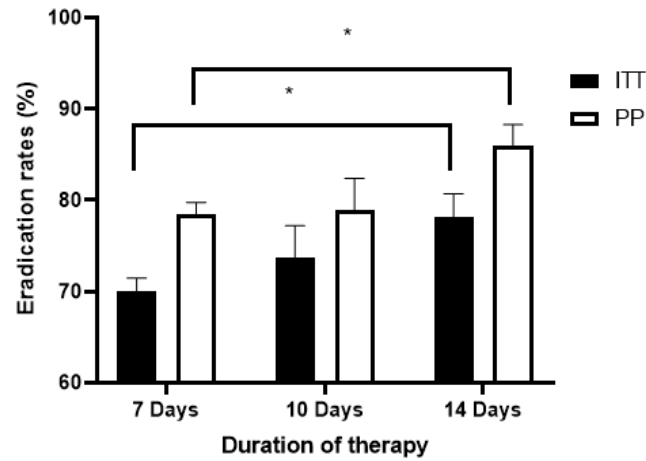


(A)

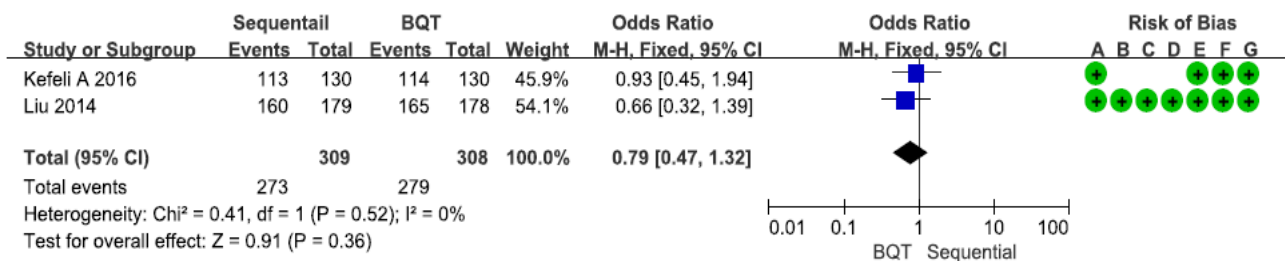


(B)

Supplementary Fig. 2. Meta-analysis of effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer development. (A) Forest plot of studies reporting gastric cancer in eradication group and control group in subjects with no precancerous lesions at baseline. (B) Forest plot of studies reporting gastric cancer in eradication group and control group in subjects with atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and dysplasia at baseline. M-H, Mantel-Haenszel test.



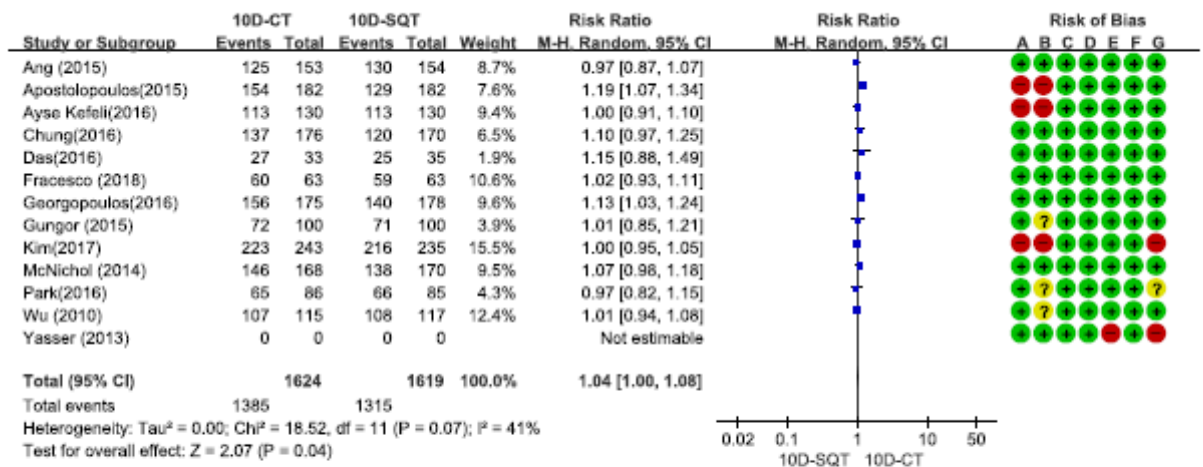
Supplementary Fig. 3. Pooled eradication rates of standard triple therapy by treatment duration from randomized controlled trials performed in Korea. Eradication rates of standard triple therapy (STT) for 7 days were 70.0% (95% CI, 68.5~71.4%) in intention-to-treat (ITT) analysis and 78.4% (95% CI, 77.0~79.7%) in per protocol (PP) analysis. Eradication rates of STT for 10 days were 73.7% (95% CI, 69.8~77.2%) in ITT analysis and 78.9% (95% CI, 74.9~82.4%) in PP analysis. Eradication rates of STT for 14 days were 78.1% (95% CI, 75.2~80.7%) in ITT analysis and 86.0% (95% CI, 83.4~88.3%) in PP analysis. * $P < 0.05$.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

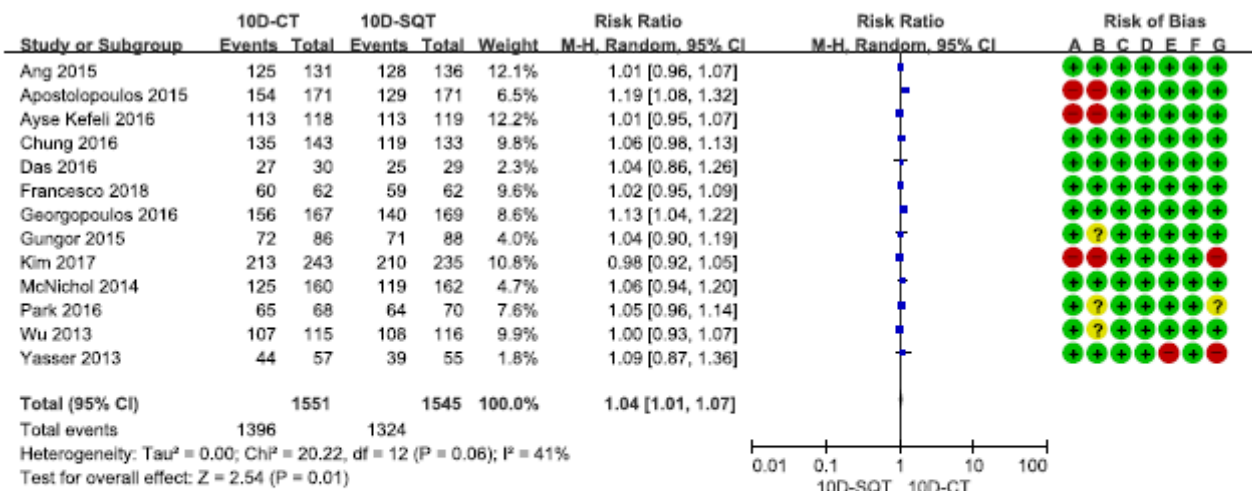
Supplementary Fig. 4. Forest plot comparing the different therapies in terms of the eradication rates between sequential therapy. (A) Intention-to-treat analysis. (B) Per protocol analysis. BQT, bismuth quadruple therapy; M-H, Mantel-Haenszel test.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

(A)

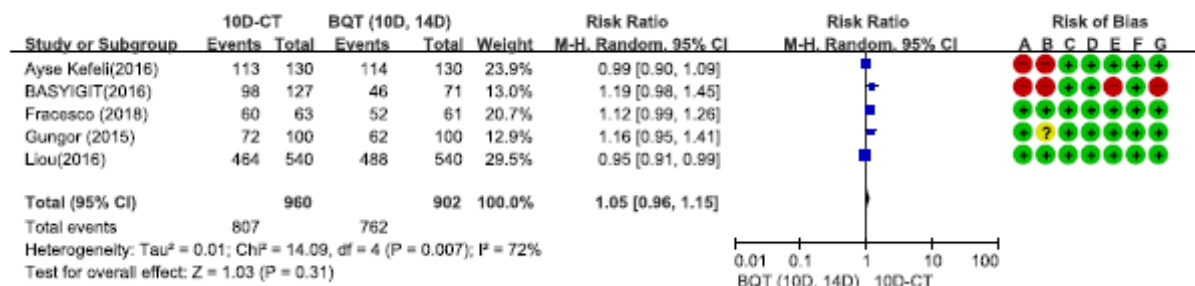


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

(B)

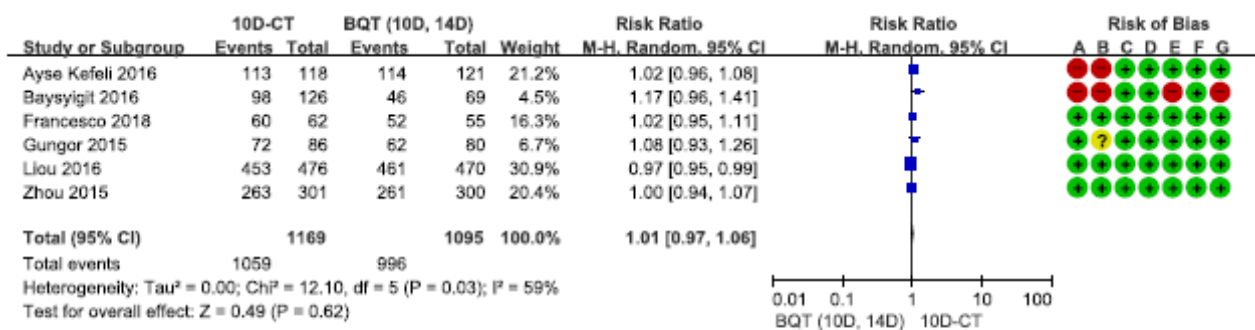
Supplementary Fig. 5. Comparison between 10-day concomitant therapy and 10-day sequential therapy. (A) Intention-to-treat analysis. (B) Per protocol analysis. CT, concomitant therapy; SQT, sequential therapy; M-H, Mantel-Haenszel test.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

(A)

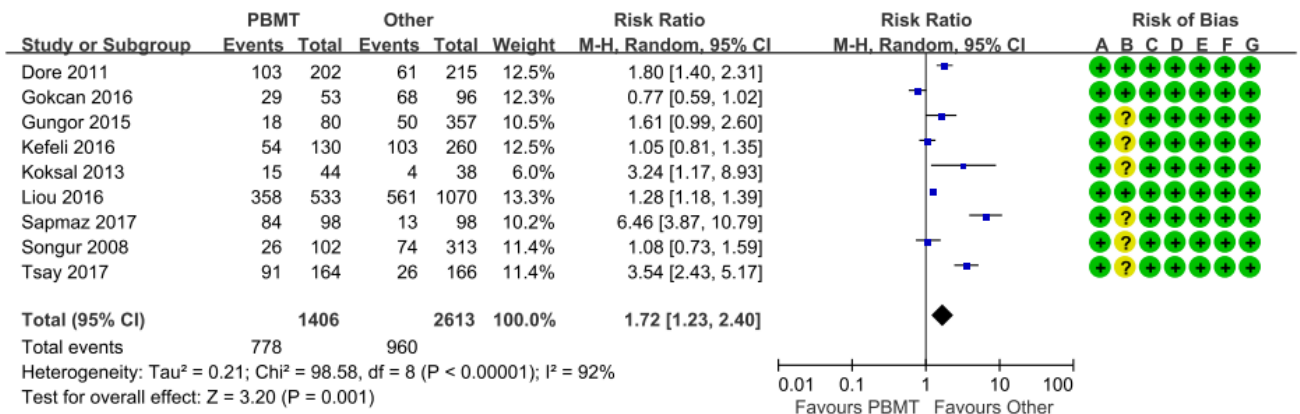


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

(B)

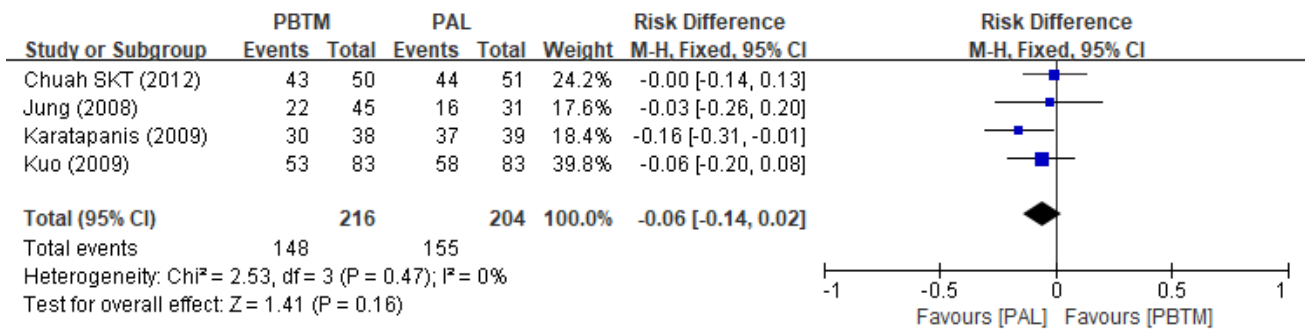
Supplementary Fig. 6. Comparison between 10-day concomitant therapy and 10-/14-day bismuth quadruple therapy. (A) Intention-to-treat analysis. (B) Per protocol analysis. CT, concomitant therapy; BQT, bismuth quadruple therapy; M-H, Mantel-Haenszel test.



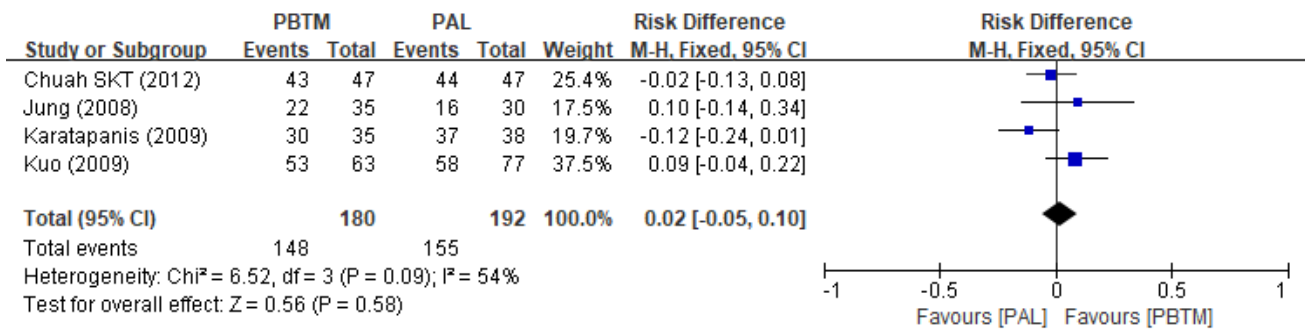
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Supplementary Fig. 7. Comparison of adverse events between 10-/14-day bismuth quadruple therapy and other regimens (standard triple therapy, sequential therapy, concomitant therapy). PBMT, bismuth quadruple therapy; M-H, Mantel-Haenszel test.



(A)



(B)

Supplementary Fig. 8. Meta-analysis of four studies which compared bismuth quadruple therapy and levofloxacin triple therapy after failure of first-line standard triple therapy. (A) Intention-to-treat analysis. (B) Per protocol analysis. PBTM, bismuth quadruple therapy; PAL, proton pump inhibitor, amoxicillin, levofloxacin; M-H, Mantel-Haenszel test.