Helicobacter pylori 감염에 대한 일차 치료를 위한 Gemifloxacin 포함 삼제요법의 임상적 효과: 예비 연구

김태준^{1,*}, 표정의^{2,*}, 이 혁¹, 민양원¹, 민병훈¹, 이준행¹, 김재준¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실¹, 삼성서울병원 건강의학센터²

Clinical Efficacy of Gemifloxacin-containing Triple Therapy for First-line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Pilot Study

Tae Jun Kim^{1,*}, Jeung Hui Pyo^{2,*}, Hyuk Lee¹, Yang Won Min¹, Byung-Hoon Min¹, Jun Haeng Lee¹, Jae J. Kim¹

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Center for Health Promotion, Samsung Medical Center², Seoul, Korea

Background/Aims: Levofloxacin resistance is increasing rapidly, and widely limits its application in *Helicobacter pylori* eradication. This study aimed to evaluate the efficacy of a clarithromycin- versus gemifloxacin-containing triple therapy regimen in first-line eradication of *H. pylori* infection.

Materials and Methods: This was an open-label, prospective, non-randomized two-armed pilot study in which treatment-naïve subjects with active *H. pylori* infection received a seven-day triple therapy with rabeprazole 20 mg bid (twice daily), gemifloxacin 320 mg qd (once daily), and amoxicillin 500 mg bid (n=70) or seven-day triple therapy with rabeprazole 20 mg bid (twice daily), clarithromycin 500 mg bid (twice daily), and amoxicillin 500 mg bid (n=83). *H. pylori* infection status was checked in all patients at enrollment and at least 8 weeks after the end of therapy by the urea breath test.

Results: Intention-to-treat eradication rates were 71.1% and 74.3% for clarithromycin-containing triple therapy and gemifloxacin-containing triple therapy, respectively ($P=0.398$). The corresponding per-protocol eradication rates were 76.6% and 76.1% ($P=0.624$). The gemifloxacin-containing triple therapy was associated with a lower incidence of adverse events (2.9% vs. 18.5%, $P=0.003$).

Conclusions: Although the seven-day gemifloxacin-containing triple therapy regimen showed a more favorable safety profile, there was no significant difference in eradication rates between the gemifloxacin-containing and clarithromycin-containing triple regimens, and both regimens had eradication rates slightly lower than acceptable efficacy for the Korean population. Therefore, the gemifloxacin-containing regimen might be useful as an alternative regimen for patients showing severe side effects of clarithromycin due to poor tolerance. Further studies on the efficacy of gemifloxacin in the Korean population are warranted. (Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:132-137)

Key Words: Clarithromycin; Gemifloxacin; *Helicobacter pylori*

서론

Helicobacter pylori 감염의 치료는 소화성 궤양의 재발을 억제하고, 위 변연부 B세포 림프종의 관해를 유도하며, 조기위암의 내시경 치료 후 재발률을 낮출 수 있는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 전 세계적으로 *H. pylori* 제균 치료에 있어 proton

pump inhibitor (PPI), clarithromycin, amoxicillin 또는 metronidazole로 구성된 삼제요법을 1차 치료로 권하고 있으며,^{3,4} 2013년도에 개정된 국내 진료지침에서도 삼제요법을 1차 치료로 권고하고 있다.^{5,6} 그러나 표준 삼제요법의 제균율은 꾸준히 감소하여 최근 제균율이 80% 이하로 보고되어 unacceptable regimen으로 분류되고 있는 실정이다.^{7,8} 이러한 제균율 감소의 원인 중 하나로 clarithromycin을 포함한 항생제에 대한 *H. pylori*균의 내성 증가를 생각할 수 있으며 이에 새로운 일차 치료법의 개발이 필요한 상황이다.

일차 치료에 대한 대안 치료로 몇몇 국외의 보고에서는 fluoroquinolone 제제를 포함한 제균 요법을 시도하고 있고 내성률이 높은 clarithromycin 대신 levofloxacin이나 moxi-

Received: May 3, 2017 Revised: June 6, 2017 Accepted: June 14, 2017

Corresponding author: Hyuk Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: leehyuk@skku.edu

*The first two authors contributed equally to this work.

The study was presented orally at the 13th Korea-Japan Joint Symposium on Helicobacter infection in 2016.

floxacin을 포함한 제균 치료를 시행하여 더 좋은 효과를 보고 한 바가 있다. 그러나 국내에서는 이러한 fluoroquinolone에 대한 내성이 크게 증가하여 약 35%에 이르고 최소억제농도의 분포가 전형적인 내성균에서 나타나는 쌍봉분포를 나타내기 때문에 fluoroquinolone 제제를 포함하는 제균 요법은 1차 치료로 부적절하다.⁹⁻¹²

Gemifloxacin은 그람음성균과 그람양성균 모두에 우수한 효과를 보이는 새로운 fluoroquinolone 제제로 *in vitro* 실험에서 levofloxacin에 내성을 보이는 균주에 대해서도 높은 항균 효과를 보이는 것으로 보고된 바가 있다.¹³⁻¹⁵ 그러나 아직 임상적으로 *H. pylori* 제균의 일차 치료의 효과는 알려지지 않았다. 이에 본 연구는 기존의 전통적인 clarithromycin 포함 표준 삼제요법과 비교하여 gemifloxacin 포함 삼제요법의 임상적인 효과와 안전성을 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 전향적 코호트 연구는 2015년 1월부터 2015년 12월까지 삼성서울병원을 내원하여 상부위장관 내시경을 통한 조직검사 및 Giemsa staining에서 *H. pylori* 감염이 처음으로 확인된 소화성 궤양, 기능성 소화불량증, 혹은 조기 위암으로 내시경 점막하 절제술을 받았던 환자들을 대상으로 하였다. 총 167명의 환자 중 5명이 연구 참여를 거절하였으며 9명은 제외 기준에 해당하였다. 이들 제외 기준에 해당하는 환자는 이전에 제균 치료를 받은 경우(2명), 외과적 위 절제술을 받은 경우(1명), 1개월 이내에 항생제를 치료를 받은 경우(1명), 2주 이내에 양성자 펌프억제제나 H2 수용체 길항제 치료를 받은 경우(2명), 심각한 간 혹은 신장 기능 장애가 있는 경우(1명), 약제 알레르기 기왕력이 있는 경우(1명), 그리고 임신 가능성이 있는 경우(1명)를 제외하였다. 최종적으로 2015년 1월부터 2015년 6월까지 내원한 대상군(83명)에 대해서는 clarithromycin 포함 삼제요법을 시행하였고 2015년 7월부터 2015년 12월까지 내원한 대상군(70명)은 gemifloxacin 포함의 삼제요법을 받았다. 이들 환자군을 intention-to-treat (ITT) 분석 대상군으로 하였으며 이들 중 제균 치료와 추적검사를 완료한 환자군에 대하여 per-protocol (PP) 분석을 시행하였다. 이번 연구는 삼성서울병원 임상연구 윤리위원회의 승인을 받았다(IRB no. 2014-07-146-001).

2. 방법

1) *H. pylori* 제균 요법

Clarithromycin 포함 삼제요법은 rabeprazole (20 mg, 하루 2회; Ildong Pharmaceutical Co. Ltd., Seoul, Korea)과

amoxicillin (1 g, 하루 2회; Dongwha Co. Ltd., Seoul, Korea), 그리고 clarithromycin (500 mg, 하루 2회; Abbot Korea Co. Ltd., Seoul, Korea)을 7일간 투여하였다. Gemifloxacin 포함 삼제요법은 rabeprazole (20 mg, 하루 2회), amoxicillin (1 g, 하루 2회), 그리고 gemifloxacin (320 mg, 하루 1회; LG Life Sciences, Ltd., Seoul, Korea)을 7일간 투여하였다. 전체 복용해야 할 약의 90% 미만을 복용한 경우를 불충분한 약제 순응도로 정의하였다.

2) *H. pylori* 감염의 판정

13C-요소호기검사(HelikitTM; Isotechnika Inc., Edmonton, AB, Canada) 중 양성으로 나타나거나, 상부위장관 내시경에서 시행한 조직 생검의 검체 Giemsa 염색을 통해 *H. pylori*를 발견한 것 중 한 가지라도 양성이면 *H. pylori* 감염 양성으로 판정하였다.

3) 제균 판정

치료 후의 제균 판정은 적어도 2주 이상 PPI를 중단한 후 제균 치료 종료 8주 후에 시행한 13C-요소호기검사를 이용하였고 양성(cutoff value: 4.0%)인 경우 제균 실패로 정의하였다.

4) 부작용 평가

치료 후 환자는 약제 부작용에 관한 인터뷰를 시행하고 설문지를 작성하도록 하였으며 약제의 부작용을 중증도에 따라서 분류를 하였다. 중증도에 대한 분류는 4점 점수 체계를 이용하였고 증상이 전혀 없는 경우를 0, 약간의 증상이 있으나 일상 생활에 장애가 없는 경우를 1 (경도의 부작용), 분명한 증상이 있으나 증상 소실이 즉각 필요하지는 않는 경우를 2 (중등도의 부작용), 그리고 심한 증상이 있으면서 증상의 소실을 원하는 경우를 3 (중증의 부작용)으로 분류를 하였다.

3. 통계 분석

통계처리는 윈도우용 SPSS 소프트웨어 ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고 비연속 변수는 Pearson's chi-square test를 이용하였으며, 연속형 변수에 대해서는 independent samples t-test를 시행하였다. 일차 결과 변수는 *H. pylori* 제균율이고 이차 결과 변수는 약제 순응도와 부작용으로 하였다. *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자 분석

약을 복용한 환자는 전체 153명이었고 이들의 평균 나이는 45.4±9.1세였으며 남자가 86명(56.2%)이었다. Clarithromycin 포함 삼제요법군과 gemifloxacin 포함 삼제요법군 간의 연

령, 남녀 비, 체질량지수, 흡연력, 그리고 음주력 같은 기본변수에서 유의한 차이는 없었으며 내시경 소견에서도 유의한 차이는 없었다(Table 1). 이들 중 clarithromycin 포함 삼제요법군에서 4명에서 치료가 중단되었고 2명에서 추적 실패가 되었다. 또한 gemifloxacin 포함 삼제요법군에서는 3명이 치료를 중단하였다. 중단한 이들은 모두 부작용과 관계 없이 임의로 중단을 하였다. 따라서 각 군 77명과 67명에서 제균 치료와 추적관찰 평가가 이루어졌다(Fig. 1).

2. *H. pylori* 치료에 있어 clarithromycin 포함 삼제요법군과 gemifloxacin 포함삼제요법군의 제균율, 부작용, 순응도의 비교

ITT 분석에서 *H. pylori* 제균요법 후 제균율은 clarithromycin 포함 삼제요법군과 gemifloxacin 포함 삼제요법군 간에 통계적으로 차이가 없었다(71.1%, 59/83 vs. 74.3%, 52/70, $P=0.398$, Fig. 2). PP 분석에서도 양 군 간의 제균율의 차이는 없었다(76.6%, 59/77 vs. 76.1%, 51/67, $P=0.624$).

Table 1. Baseline Characteristics of Intention-to-treat Population

Characteristic	Gemifloxacin-containing triple therapy	Clarithromycin-containing triple therapy	P value
No. of patients	70	83	
Age (yr)	46.1±10.5	45.0±9.4	0.449
Sex (male/female)	39/31	47/36	0.776
Body mass index	22.5±2.1	22.4±2.2	0.670
Current smoking	15 (21.4)	19 (22.9)	0.737
Alcohol intake	13 (18.6)	15 (18.1)	0.872
Endoscopic diagnosis			0.585
Non-ulcer dyspepsia	26 (37.1)	30 (36.1)	
Gastric ulcer	14 (20.0)	15 (18.1)	
Duodenal ulcer	21 (30.0)	23 (27.7)	
Gastroduodenal ulcer	1 (1.4)	2 (2.4)	
Gastric cancer or dysplasia	8 (11.4)	13 (15.7)	
Drop-out	3 (4.3)	6 (7.2)	0.537
Follow-up loss	0	2 (2.4)	
Discontinued therapy	3 (4.3)	4 (4.8)	

Values are presented as number only, mean±SD, or n (%).

Fig. 1. Flow diagram of the study, including the intention-to-treat and per-protocol analysis.

Fig. 2. Comparison of the *Helicobacter pylori* eradication rates between gemifloxacin-containing and clarithromycin-containing triple therapy groups. The eradication rates by intention-to-treat analysis were 74.3% (95% confidence interval [CI], 64.1~84.5) in the gemifloxacin-containing triple therapy group and 71.1% (95% CI, 61.4~80.9) in the clarithromycin-containing triple therapy group ($^{\dagger}P=0.398$). The per-protocol analyses were 76.1% (95% CI, 66.4~86.6) and 76.6% (95% CI, 67.1~86.1), respectively ($^{\dagger}P=0.624$). ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

추적이 되지 않은 2명을 제외하고 부작용에 대한 평가가 가능한 151명의 환자 중 11.3% (17/151)에서 부작용이 나타났으며 clarithromycin 포함 삼제요법군과 gemifloxacin 포함 삼제요법군에서 각각 18.5% (15/81)와 2.9% (2/70)로 gemifloxacin 포함 삼제요법군에서 부작용의 발생이 통계적으로 더 의미 있게 낮게 나타났다($P=0.003$). 중등도 이상의 부작용은 gemifloxacin 포함 삼제요법군에서 없었으나 clarithromycin 포함 삼제요법군에서는 부작용을 보인 환자군의 40%가 중등도 이상의 부작용을 보였다. 부작용의 종류로 clarithromycin 포함 삼제요법군에서는 속쓰림(4.9%)과 설사(3.7%)가 가장 높은 비율로 나타났고 gemifloxacin 포함 삼제요법군에서는 피부발진(1.4%)과 속쓰림(1.4%)이 나타났다(Table 2). 양 치료군에서 부작용으로 인해 제균 치료를 조기에 중단한 환자는 없었다. Clarithromycin 포함 삼제요법군과 gemifloxacin 포함 삼제요법군에 대한 약제 순응도를 비교하여 보면 92.8% (77/83)와 95.7% (67/70)의 약제 순응도를 보여주고 있으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.490$).

고 찰

이번 연구에서 표준 clarithromycin 포함 삼제요법과 비교하여 7일 동안의 gemifloxacin을 포함한 일차 치료법의 제균율을 우리나라에서 처음으로 보고하였으며 표준 삼제요법의 제균율과 비교하였을 때 ITT/PP 분석 모두에서 유의한 차이가 없었

Table 2. Adverse Events Profile

Adverse events	Gemifloxacin-containing triple therapy (n=70)	Clarithromycin-containing triple therapy (n=81)
Side effect	2 (2.9)	15 (18.5)
Bitter taste	0	2
General weakness	0	1
Epigastric soreness	1	4
Diarrhea	0	3
Nausea or vomiting	0	1
Regurgitation	0	1
Bloating	0	2
Dizziness	0	1
Skin rash	1	0

Values are presented as n (%) or number only.

다. 다만 gemifloxacin을 포함한 치료법에서 약제 부작용의 빈도와 중등도 이상의 부작용의 비율이 유의하게 더 낮았다.

H. pylori 제균 치료로서 fluoroquinolone 포함 요법의 효과에 대해서는 국외의 여러 보고가 있으며 가장 많이 연구된 항생제로는 levofloxacin, moxifloxacin 및 sitafloxacin 등이 있다.¹⁶ 일차 치료로서의 효과를 평가한 연구는 많지 않은데 그 중 levofloxacin 중심의 삼제요법의 효과에 대해서는 국내의 rifaximin 중심의 사제요법과 비교를 한 연구가 있다.¹⁷ 이 연구에서는 levofloxacin 중심의 삼제요법의 효과가 충분하지 않고 표준삼제요법보다 더 좋은 효과를 보이지 못하는 것으로 보고를 하였다. 또한 이 연구를 포함하여 일차 치료로서의 levofloxacin 중심의 삼제요법의 효과를 분석한 국외의 메타 분석 보고에서도 levofloxacin 중심의 삼제요법의 제균율은 전통적인 삼제요법과 차이가 없다고 결론을 내리고 있다.¹⁷ 특히, 국내에서 급격하게 증가하는 fluoroquinolone의 내성을 고려하면 levofloxacin 중심의 요법은 일차 치료로 적절하지 않으며 이는 국내에서 발표된 levofloxacin 포함 순차 치료가 clarithromycin 포함 순차 치료에 비하여 제균율이 높지 않다는 연구 결과에서도 마찬가지로 확인할 수가 있다.¹⁸ 최근 일본에서 새로운 fluoroquinolone 계열 항생제인 sitafloxacin에 대한 연구결과가 있는데 이는 *H. pylori*에 대한 살균력이 ciprofloxacin에 비해 100배 이상 높고 fluoroquinolone 계열 항생제의 중요한 내성기전인 gyrA mutation을 보이는 *H. pylori* 감염에 대해서도 살균효과가 있다고 보고되었다.^{19,20} 그러나 제균 효과에 대한 연구가 많지 않으며 대부분 구제치료를 연구가 이루어졌고, 현재 우리나라에서는 사용할 수가 없는 실정이다.²¹

Gemifloxacin은 levofloxacin에 비하여 4배의 *in vitro*에서의 억제력을 가지고 있는 것으로 보고가 되는데 levofloxacin 내성 *H. pylori*에 대해서 5배 정도의 강한 항균력을 보이는 것

이 증명된 바가 있다.^{15,22} 특히, levofloxacin 내성 *H. pylori* 균주의 약 20% 정도가 gemifloxacin에 감수성을 보이는 것으로 나타났는데 gyrA mutation의 형태 중 single N87K, D91N, 혹은 D91Y mutation을 갖는 균주는 gemifloxacin에는 부분적으로 감수성을 보이고 levofloxacin에는 내성을 보였다.¹⁵ 그러나 gemifloxacin 기반의 약제 조합으로 일차 치료로서의 제균력을 살펴본 임상연구는 매우 드물다. 이란에서 이루어진 연구가 유일한 것인데 일차 제균 치료로서 clarithromycin, amoxicillin, bismuth, 그리고 omeprazole의 삼제요법과 gemifloxacin, amoxicillin, bismuth, 그리고 omeprazole 사제요법으로 2주 동안 치료를 하였고 ITT에 의한 제균율을 각각 61.6%와 66.6%로 보고하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 양 치료법 모두 적절하지 않은 제균율을 보였다.²³ 비록 항생제 내성 자료에서 우리나라와 유사한 내용이 제시되고 있는 이란에서 gemifloxacin 포함 삼제요법이 적절한 효과를 보이지 않았더라도 전 세계적으로 극히 다양한 내성 현황을 고려하여 이러한 국외의 적은 수를 대상으로 시행한 단일 기관의 결과를 우리나라에 적용하기는 어렵다. 게다가 국내의 clarithromycin 내성이 급증하는 것을 고려한다면 우리나라 진료 지침과 요양 급여 기준에서 일차 표준 치료로 되어 있는 clarithromycin 포함 삼제요법과의 직접(head to head) 비교가 필요하다.

본 연구는 2가지 치료를 받은 전향적 코호트를 이용하여 제균율을 비교하였으며, gemifloxacin 기반의 삼제요법의 제균율이 표준 삼제요법의 제균율보다 더 높지 않다는 것으로 확인되었다. ITT 분석에 의한 제균율이 각각 71.1%와 74.3%로 두 가지 제균 요법 모두 unacceptable range에 속한다. 그러나 gemifloxacin 기반의 삼제요법에서의 부작용이 유의하게 적고 부작용의 중증도가 낮기 때문에 clarithromycin 중심 삼제요법에 대한 부작용으로 순응도에 문제가 있는 경우에 대한 치료로 고려될 만하다.

이번 연구는 gemifloxacin 포함의 삼제요법의 효과를 제시한 첫 번째 연구로 전향적 코호트를 이용하여 분석하기는 하였지만 무작위 배정의 비교 연구가 아니라는 단점이 있다. 또한 예비 연구로 진행되어 통계적 유의성을 달성하기에 충분한 크기의 표본을 확보하지 못한 제한점이 있으며 향후에는 *in vitro* 연구를 통해서 우리나라에서의 gemifloxacin에 대한 내성 자료를 얻는 것도 필요하다.

결론적으로 새로운 fluoroquinolone 계열의 약제 중의 하나로 내성 극복에 효과적인 것으로 알려져 있는 gemifloxacin 포함의 삼제요법은 기존의 표준 삼제요법보다 부작용 측면에서 우월하지만 더 높은 제균율을 보이지 않았으며 향후 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1949-1958.
2. Moayyedi P. The health economics of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:347-361.
3. 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.
4. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1587-1600.
5. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2013;62:3-26.
6. Kim KB, Kim YS. Recent trends of *Helicobacter pylori* eradication therapy: focusing on first line treatment. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2014;14:237-241.
7. Heo J, Jeon SW. Changes in the eradication rate of conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:141-145.
8. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-278.
9. 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.
10. Chung JW, Lee GH, Jeong JY, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* strains to antibiotics in Korea with a focus on fluoroquinolone resistance. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:493-497.
11. 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.
12. Shin WG. New trend of *Helicobacter pylori* treatment. *Korean J Med* 2013;85:586-588.
13. Goldstein EJ. Review of the in vitro activity of gemifloxacin against gram-positive and gram-negative anaerobic pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2000;45 Suppl 1:55-65.
14. Jorgensen JH, Weigel LM, Swenson JM, Whitney CG, Ferraro MJ, Tenover FC. Activities of clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, and trovafloxacin against recent clinical isolates of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2962-2968.
15. Chang WL, Kao CY, Wu CT, et al. Gemifloxacin can partially overcome quinolone resistance of *H. pylori* with gyrA mutation in Taiwan. *Helicobacter* 2012;17:210-215.
16. Berning M, Krasz S, Miehke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:103-114.
17. Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for

- Helicobacter pylori* eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2014;9:e85620.
18. 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.
 19. Suzuki H, Nishizawa T, Muraoka H, Hibi T. Sitafloxacin and garenoxacin may overcome the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* with gyrA mutation. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1720-1721.
 20. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, et al. Sitafloxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with gyrA mutations. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3097-3099.
 21. Kim JH. Recent update on third-line *Helicobacter pylori* eradication. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15:89-94.
 22. Minehart HW, Chalker AF. In vitro activity of gemifloxacin against *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 2001;47:360-361.
 23. Masoodi M, Talebi-Taher M, Tabatabaie K, et al. Clarithromycin vs. gemifloxacin in quadruple therapy regimens for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: a randomized clinical trial. Middle East J Dig Dis 2015;7:88-93.