헬리코박터 제균 치료의 현재와 미래-제균 치료의 미래

송현주

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Future of *Helicobacter pylori* Eradication-New Trials

Hyun Joo Song

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The efficacy of standard 7 ~ 14 day triple therapy is decreasing, mainly due to increased primary bacterial resistance to antibiotics. Recent published studies have therefore focused on developing alternative strategies for first-line eradication of *Helicobacter pylori*. Clear evidence now exists that levofloxacin is a viable option for first-line therapy. In addition, data have emerged that the probiotic *Saccharomyces boulardii* and *Lactobacillus* supplementation may be a useful adjunct to antibiotic therapy. Among the novel molecules, benzimidazole-derivatives, polycyclic compounds, pyloricidin, and arylthiazole analogues seem to be the most promising. The sequential and 'concomitant' regimes have also been studied in new settings and may have a role in future algorithms. Other studies promote individualized therapies based on host polymorphisms, age, and other demographic factors and resistance. In the near future, tailored therapy could optimize eradication regimens within the different countries. This article reviews the literature published pertaining to new clinical trials of *H. pylori* eradication. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2012;12:232-236)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Clinical trial

서론

Helicobacter pylori (이하 헬리코박터)의 감염이 점점 감소함에도 불구하고, 헬리코박터의 감염은 전 세계적으로 퍼져 있다.¹ 현재까지 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 근간으로 하는 항생제 조합 치료가 주를 이루고 있으나, 모든 환자에서 헬리코박터를 제균할 수 있는 치료는 없으며, 새로운 약제와 치료적인 접근이 필요하다. 치료 실패의 원인들은 항생제 내성의 증가뿐만 아니라, CYP2C19의 유전자 다형성, 체질량지수의 증가, 흡연, 낮은 약제 순응도, 재감염 등이 있다.²

2009년도 대한상부위장관·헬리코박터학회지에 따르면 현재 국내 헬리코박터 치료에 대한 1차 치료 가이드라인은 PPI를 근간으로 clarithromycin과 amoxicillin 3제 요법을 1~2주 사용하고, 치료에 반응하지 않은 경우는 4제 요법(PPI+metronidazole+tetracycline+bismuth)을 권고하고 있다.³ 2차 제균 치료의 성공률은 과거와 비슷하나, 성공적인 제균율은 항

생제 내성이 증가하면서 감소하고 있다.⁴ Maastricht 가이드라인에 따르면 일차 제균 치료에서 수용할 만한 최소한의 intention-to-treat (ITT) 제균율은 80%로 보고 있다.⁵

최근에 많은 연구에서 새로운 치료적 목표로 헬리코박터 제균에 대한 시도들은 지속되고 있다. 본 고에서는 최근에 시도되고 있는 새로운 헬리코박터 제균 치료제 및 치료 방법에 대한 문헌들을 위주로 정리하여 보고자 한다.

본론

1. Levofloxacin

Levofloxacin을 일차 치료로 많은 사용이 시도들이 있었다.⁶ Levofloxacin은 표준 일차 치료 또는 순차적 제균 요법(sequential therapy)에 clarithromycin의 대체로 사용될 수 있다. Levofloxacin 병합 요법에 대한 대규모 연구에서 per-protocol (PP) 분석에서 omeprazole-clarithromycin-amoxicillin의 삼제요법에서 66%를 omeprazole-levofloxacin-amoxicillin에서 83%, omeprazole-amoxicillin-levofloxacin-metronidazole에서 85%로 순응도와 이상반응에서는 차이가 없었다.⁷ 따라서 clarithromycin 내성이 15%가 넘는 경우는 순차적인 levofloxacin 치료가 도움이 될 수 있고, 또 다른 연구에서 levofloxacin 순차요법의 헬리코박터 제균율이 96%로, clari-

Received: October 16, 2012 Accepted: November 9, 2012

Corresponding author: Hyun Joo Song

Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 690-767, Korea

Tel: +82-64-717-1266, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: songhj@jejunu.ac.kr

Copyright © 2012 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

thromycin 순차요법 81%보다 우월함을 보이고 있다.⁸ 중국에서 300명의 환자를 표준 clarithromycin 3제 요법과 levofloxacin 3제 요법을 비교한 연구에서 PP 분석에 따르면 각각 제균율이 78%, 83%로 통계적인 차이는 없었으나, levofloxacin 3제 요법이 일차 치료로 대안이 될 수 있음을 보여 주었다.⁹ Levofloxacin 3제 요법과 표준 clarithromycin 3제 요법을 비교했을 때 제균율은 69.4%, 74.0%였고($P=0.52$), levofloxacin 3제 요법과 표준 2차 치료와 비교 연구에서도 제균율은 각각 62.5%, 40.0%였다($P=0.34$).¹⁰

그러나, levofloxacin 내성이 문제가 될 수 있는데, Kim¹¹의 보고에 의하면 levofloxacin의 항생제 내성률은 1987년과 1994년에는 전혀 관찰되지 않았으나, 2003년 분리 군주에서는 21.5%를 나타냈다. 또한 1차 제균 시행 전 2004년과 2007년의 fluoroquinolone 내성률은 15.6% (29/185)로 높게 관찰되었다. 국내에서 2008년도 levofloxacin 내성이 23.2%이며,¹² levofloxacin에 의한 2차 치료가 bismuth를 근거로 한 약제와 PP 분석에서 각각 53.3%, 62.9%로 비슷한 치료 효과를 보였다.¹³

2. 유산균제제

유산균제제는 헬리코박터 제균 치료에 유용하게 사용될 수 있으며 환자의 순응도를 증가시키고, 부작용을 감소시킨다.⁶ 특히 *Saccharomyces boulardii*가 보조제로서 효과가 입증되었는데, 국내 연구에서 1주일간의 1차 표준 치료와 함께 4주간 투약한 군과 투약받지 않은 경우 제균율 ITT 분석에서 각각 80.0%, 71.6%, PP 분석에서도 85.4%, 80.0%로 의미 있는 차이를 보였다.¹⁴ 1,307명을 대상으로 한 5개의 무작위 배정 연구의 메타분석에서도 *S. boulardii*가 제균율을 의미 있게 증가시키고(relative risk [RR], 1.13; 95% CI, 1.05~1.21), 부작용을 감소시키며(RR, 0.46; 95% CI, 0.3~0.7), 특히 설사를 감소시켰다(RR, 0.47; 95% CI, 0.32~0.69).¹⁵

다른 유산균제제들의 경우 *Lactobacillus acidophilus*에 대한 연구에서는 1차 표준 치료에 *L. acidophilus* 추가가 제균율의 차이가 없다는 보고도 있었으나,¹⁶ 1,107명을 대상으로 11개의 무작위 대조연구의 국내 메타분석 연구에서 *Lactobacillus* 보조치료가 위약군 또는 보조치료를 하지 않은 군에 비해 제균율을 의미 있게 증가시켰다(84.7% vs. 78.8%; OR, 1.75; 95% CI, 1.26~2.42).¹⁷ 또한 약물 부작용을 의미 있게 감소시켰는데(35.4% vs. 48.6%, OR, 0.56; 95% CI, 0.38~0.81), 특히 설사(7.5% vs. 20.6%; OR, 0.31; 95% CI, 0.18~0.54), 가스 참(19.2% vs. 29.9%; OR, 0.53; 95% CI, 0.32~0.88), 입맛 변화(17.6% vs. 34.8%; OR, 0.37; 95% CI, 0.21~0.64) 등에 효과가 있었다.

*Bifidobacterium*을 포함한 요거트를 1차 표준 치료와 같이 치료한 군에서 1차 표준 치료 단독에 비해 헬리코박터의 제균율은 약간 높았으나 통계적인 차이는 보이지 않았고(66% vs. 53%; $P=0.350$), 구내염이나 변비의 횟수는 의미 있게 감소시켰다.¹⁸ 따라서, 헬리코박터 제균 시 유산균 제제의 보조 치료가 표준 치료로 사용될 가능성이 있다.

3. 새로운 분자들

지난 10년간 새로운 항생제 특허가 헬리코박터균에 영향이 있다고 주장되어 왔다.¹⁹ 흥미로운 것은 새로운 분자들(molecules)이 체외에서 clarithromycin과 metronidazole에 내성이 있는 헬리코박터에 매우 높은 살균 효과(bactericidal effect)를 가진다는 것이다. 또한 어떤 분자들은 낮은 pH에서도 살균력을 가지며, 헬리코박터 치료에 확실한 효과가 있다. 특히 다른 benzimidazole-derivatives와 polycyclic compounds가 특허를 받았고, 헬리코박터에 효과적이다.²⁰ Pyloricidin A, B, C-자연 항생제 계열이 매우 강력하며 세균의 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC₉₀)가 0.013 mg/dL로 선택적인 살균효과를 가진다.²⁰ 또한 arylthiazole analogues에서 thienylthiazole derivative 44는 MIC₉₀이 0.0065 mg/dL로 매우 강력하다. 특히 일부 isothiazole derivatives는 헬리코박터 치료 시, 생체 내에서 매우 강력한 세균 요소분해효소 억제 효과를 가진다.²¹ 향후 헬리코박터 치료에 가능한 분자들을 Table 1에, 생체 내에서 가능한 여러 식물들을 Table 2에 제시하였다.¹⁹ 많은 연구에서 새로운 치료의 표적(예, 박테리아 단백질, 기전, 성장과 군집 등에 필요한 유전자)을 목표로 한 연구들이 있다. 따라서 미래에는 헬리코박터에 보다 강력한 약제들이 사용될 수 있을 것이다.

Table 1. New Molecules with *Helicobacter pylori* Activity

Molecules	MIC ₉₀ value (mg/L)	pH activity	Cla-R/Met-R
Arylthiazole derivative 44	0.0065	NA	NA/NA
Benzimidazole derivatives			
Y-754	0.025	5.5	NA/NA
BAS-118	0.013	NA	Yes/yes
I-valnemulin	0.0125~0.5	NA	Yes/yes
Mupirocin	0.12~0.25	5.4	NA/NA
Polycyclic compound	0.2~0.39	NA	NA/NA
Pyloricidin (A, B, and C)	0.013	NA	NA/NA
Rifampin	0.032~2	NA	Yes/yes

MIC₉₀, minimal inhibitory concentration; Cla-R, efficacy towards clarithromycin resistant strains; Met-R, efficacy towards metronidazole resistant strains; NA, not available. (Adapted from the article of Fiorini et al. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:109-112¹⁹)

4. 10일 순차요법(sequential therapy)

최근 관심이 높아지는 것은 10일 순차요법으로,^{22,23} 5일간의 PPI와 amoxicillin을 5일 투약하고, 이후 나머지 clarithromycin과 metronidazole을 투여하는 것이다. 이러한 복잡한 치료의 이론적 근거는 amoxicillin이 약해진 세균의 세포벽을 치료 초기에 약화시켜서 clarithromycin이 세포 리보솜에 결합하는 것을 억제해 clarithromycin의 효과를 극대화하는 것이다.²⁴ 2007년도 메타 분석에서도 순차요법이 표준 삼제요법보

다 우월함이 입증되어 표준 치료로 될 가능성을 제시하였다.²⁵ 국내에서도 최근 10일 순차요법과 표준 3제 요법을 비교한 전향적 무작위 대조 연구에서 10일 순차요법이 표준치료에 비해 우월성이 입증되었고, 후향적 연구에서도 ITT, PP 분석 모두 91.8% 높은 제균율을 보여 준다(Table 3).²⁶⁻³⁰ 그러나, 약물 부작용이 증가하고, 2차 치료에 대안이 불확실한 단점이 있어 일차 표준 치료를 대체할지 여부는 신중한 고려가 필요하다.

5. 동시 요법(concomitant therapy)

동시 요법은 PPI와 amoxicillin, clarithromycin, metronidazole을 동시에 투약하는 것이다.³¹ 이는 10년 전에 처음 소개되었으며, 최근 270명을 대상으로 한 국내 연구에서 PP 분석에서 표준 삼제요법에서 86.1%의 제균율, 동시요법에서 91.4%의 제균율을 보고하였다.³¹ 그러나, 경미한 부작용은 동시 요법(35.6%)에서 표준 삼제요법(25.2%)보다 더 많이 보고 되는 경향을 보였다($P=0.09$). 또 다른 9개의 메타 분석에서도 7일간의 동시 요법을 했을 때, ITT 분석에서 90%, PP 분석에서 93%의 제균율을 보여주었다.³² 5개의 무작위 대조 연구에서 표준 치료에 비해 메타분석에서 동시 요법이 우월하였다(OR, 2.86; 95% CI, 1.73~4.73). 따라서, 앞으로 동시요법은 헬리코박터 제균 치료의 일차 치료의 표준 치료의 대안으로 사용될 가능성이 있다.

6. 맞춤 개별화 치료(tailored therapy)

헬리코박터 제균 성공에는 적절한 위산 억제와 헬리코박터 균주의 내성 여부가 중요하기 때문에 PPI를 기본으로 하는 표준 삼제 요법에서 CYP2C19 유전자형은 제균 성공을 판가름하는 중요한 인자가 될 수 있다.^{33,34} 그러나, 아직까지 국내에서 CYP2C19 유전자형을 임상에서 검사하기는 쉽지 않다. 헬리코

Table 2. Some Plant Extracts with Potential Anti-*Helicobacter pylori* Activity *in vitro*

Plant source	Source or molecule	MIC ₉₀ (mg/L)
<i>Barringtonia acutangola</i>	Leaf	25
<i>Cassia grandis</i>	Leaf	50
<i>Cleome viscosa</i>	Leaf	50
<i>Cycas siamensis</i>	Leaf	100
<i>Hypericum perforatum</i>	<i>L. Hyperforin</i>	15.6~31.2
<i>Hyptis fasciculata</i>	Cirsilineol/Cirsimaritin	3.2~6.3
<i>Kaempferia galanga</i>	Rhizome	25
<i>Litsea elliptica</i>	Leaf	100
<i>Maleleuca quinquerervia</i>	Leaf	100
<i>Mallotus philippinensis</i>	Rottlerin	3.12~6.25
<i>Myristica fragrans</i>	Aril	12.5
<i>Myristica fragrans</i>	Leaf	50
<i>Pistacla lentiscus</i>	Triterpenic acids	0.139
<i>Pouzolzia pentandra</i>	Leaf	100
<i>Syzygium aromaticum</i>	Leaf	50
<i>Vitis vinifera</i>	Resveratrol	6~12.5
<i>Xanthium brasiliicum</i>	Xanthanolide	13.2~250
<i>Zingiber officinale</i>	Rhizome	0.78~12.5

MIC₉₀, minimal inhibitory concentration. (Adapted from the article of Fiorini et al. Clin Exp Gastroenterol 2012;5:109-112¹⁹)

Table 3. *Helicobacter pylori* Eradication Rates in the Sequential Therapy and PPI-based Triple Therapy of Korean Studies

Studies	Study designs	10-day sequential therapy	PPI-based triple therapy	P value
ITT analysis				
Oh et al. ²⁶	Prospective RCT	79.3% (92/116)	63.0% (82/130)	0.005
Chung et al. ²⁷	Prospective RCT	75.9% (60/79)	58.7% (47/80)	0.01
Park et al. ²⁸	Prospective RCT	77.8% (126/162)	62.2% (102/164)	0.002
Choi et al. ²⁹	Prospective RCT	77.9% (60/77)	71.6% (58/81)	0.361
Kwon et al. ³⁰	Retrospective study	91.8% (90/98)	NA	NA
PP analysis				
Oh et al. ²⁶	Prospective RCT	81.9% (91/111)	64.5% (82/127)	0.003
Chung et al. ²⁷	Prospective RCT	86.8% (59/68)	67.6% (46/68)	0.01
Park et al. ²⁸	Prospective RCT	87.9% (116/132)	76.0% (95/125)	0.013
Choi et al. ²⁹	Prospective RCT	85.7% (60/70)	76.6% (58/76)	0.150
Kwon et al. ³⁰	Retrospective study	91.8% (89/97)	NA	NA

PPI, proton pump inhibitor; ITT, intention-to-treat; RCT, randomized controlled trial; NA, not available; PP, per protocol.

박터 제균 치료의 효과를 극대화하기 위하여 개인의 유전적 다형성, 연령 등 다른 인구학적 요소들을 고려한 개별화된 맞춤형 치료가 생길 것이다.

결 론

생체 내에서 단독적으로 헬리코박터 제균에 효과적인 항생제는 매우 드물어 여러가지 약물을 혼합해서 순차적 또는 동시에 투여하는 것이다. 현재 표준 치료 이외에도 가능한 치료는 levofloxacin을 이용한 치료와 *Saccharomyces boulardii*와 *Lactobacillus* 보조요법을 생각해 볼 수 있다. 새로운 분자들이 체외에서 clarithromycin과 metronidazole에 내성있는 헬리코박터에 매우 높은 살균 효과를 가질 수 있어, benzimidazole-derivatives, polycyclic compounds, pyloricidin, arylthiazole analogues 등에 기대를 걸어 본다. 많은 연구에서 새로운 치료적 목표로 헬리코박터 제균에 대한 시도들은 지속되고 있다. 또한 개인의 성향에 맞는 맞춤형 치료도 도입될 것이다. 위암을 예방하고 항생제 내성을 막기 위한 새로운 치료에 대한 연구는 지속되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010;139:1894-1901.
2. Gasparetto M, Pescarin M, Guariso G. *Helicobacter pylori* eradication therapy: current availabilities. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012:186734.
3. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
4. Kim SY, Jung SW. *Helicobacter pylori* eradication therapy in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2011;58:67-73.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
6. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2011. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1:53-58.
7. 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.
8. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59:1465-1470.
9. Cheng H, Hu FL, Zhang GX, et al. Levofloxacin-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication treatment: a multi-central, randomized, controlled clinical study. *Zhong-hua Yi Xue Za Zhi* 2010;90:79-82.
10. Lee JH, Hong SP, Kwon CI, et al. the efficacy of levofloxacin based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:19-24.
11. Kim JM. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:337-349.
12. Kim JY, Kim NY, Kim SJ, et al. Regional difference of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:221-229.
13. 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.
14. 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.
15. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069-1079.
16. Medeiros JA, Gonçalves TM, Boyanova L, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy plus *Lactobacillus acidophilus* compared to triple therapy alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:555-559.
17. Choi JY, Shim KN, Kong KA, et al. Meta-analysis: the effect of lactobacillus supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:88-95.
18. Yaşar B, Abut E, Kayadibi H, et al. Efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:212-217.
19. Fiorini G, Zullo A, Gatta L, et al. Newer agents for *Helicobacter pylori* eradication. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:109-112.
20. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Evolving therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Exp Opin Ther Patents* 2004;14:1453-1464.
21. Zullo A, Hassan C, Eramo A, Morini S. *Helicobacter pylori* therapy: what is coming? *Expert Opin Ther Patents* 2006;16: 1107-1112.
22. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-1012.
23. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1357.
24. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
25. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med*

- 2008;148:923-931.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Kwon JH, Lee DH, Song BJ, et al. Ten-day sequential therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Korea: a retrospective study. *Helicobacter* 2010;15:148-153.
31. 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* 2012 May 29.[Epub ahead of print]
32. Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:604-617.
33. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Treatment strategy to eradicate *Helicobacter pylori* infection: impact of pharmacogenomics-based acid inhibition regimen and alternative antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2701-2717.
34. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:465-480.