10일 혼합 요법의 헬리코박터 파일로리 1차 치료 제균율

박정훈, 김동우, 최정완, 김승영, 정성우, 현종진, 정영걸, 구자설, 임형준, 이상우

고려대학교 안산병원 소화기내과

First-line *Helicobacter pylori* Eradication Rate of the 10-day Hybrid Therapy

Jeong Hun Park, Dongwoo Kim, Jung Wan Choe, Seung Young Kim, Sung Woo Jung, Jong Jin Hyun, Young Kul Jung, Ja Seol Koo, Hyung Joon Yim, Sang Woo Lee

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Background/Aims: To improve the eradication rate of a first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection, alternate regimens such as sequential, concomitant, and hybrid therapies have been tried. The aim of this study was to evaluate the eradication rate of the 10-day hybrid therapy as a first-line therapy.

Materials and Methods: This retrospective study enrolled 124 patients from the Korea University Ansan Hospital between April 2016 and December 2019. The 10-day hybrid therapy comprised 5 days of dual therapy (proton pump inhibitor [PPI] standard dose and amoxicillin 1 g, twice daily) followed by 5 days of quadruple therapy (PPI, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg, twice daily). We compared the 10-day hybrid therapy with the 10-day concomitant therapy comprising PPI, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg, twice daily. Eradication was assessed by a ¹³C-urea breath test or gastroscopic biopsy at least 4 weeks after treatment completion.

Results: The eradication rates of the 10-day hybrid and concomitant therapies were 74.2% (46/62) and 67.7% (42/62), respectively, in the intention-to-treat (ITT) analysis and 88.5% (46/52) and 82.4% (42/51), respectively, in the per-protocol (PP) analysis. There was no significant difference in the eradication rates between the two groups in the ITT ($P=0.429$) and PP analysis ($P=0.380$). Adverse events developed in 75.0% and 70.6% of patients in the hybrid and concomitant groups, respectively, but there was no significant difference ($P=0.615$).

Conclusions: The 10-day hybrid therapy can be an option for a first-line therapy of *Helicobacter pylori* infection. (Korean J *Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:300-305)

Key Words: Anti-bacterial agents; *Helicobacter pylori*; Therapy

서론

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 감염은 다양한 상부위장관 질환 발생의 중요한 원인 중 하나이다.^{1,2} 그러므로 *H. pylori* 감염을 치료하면 소화성 궤양 재발 억제, 위 변연부 B세포 림프종 관해의 유도 및 조기 위암의 내시경 치료 후 재발률을 감소시킬 수 있다.^{3,4} *H. pylori* 감염 치료를 위하여 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI), 아목시실린, 클라리스로마이신을 동시에 투약하는 전통적인 3제 요법의 1차 치료 제균율은 *H. pylori*의 항생제 내성 증가에 따른 제균율 감소로 80% 미만의 제균 성공률을 보여 1차 치료 요법으로 권장하기 어려워져

동시 요법(concomitant therapy), 혼합 요법(hybrid therapy), 순차 요법(sequential therapy) 등의 다양한 1차 치료 대안 요법들이 제시되었다.⁵⁻⁷

H. pylori 감염에 대한 1차 치료 대안 요법들 중 1998년 독일에서 제시된 동시 요법⁶은 표준 용량의 PPI와 아목시실린, 클라리스로마이신, 메트로니다졸의 3가지 항생제를 동시에 10일 내지 2주간 투약하는 방법이다. 2009년 시행된 메타분석에서 동시 요법은 92.9%의 제균율을 보여 3제 요법보다 더 우수한 제균율을 보였으나 긴 항생제 투약 기간으로 인한 약제의 부작용, 복용 순응도 감소 및 항생제 내성 발생에 대한 우려가 있다.^{7,8} 2011년 제시된 혼합 요법⁹은 동시 요법과 순차 요법을 접목시킨 치료법으로 표준 용량의 PPI와 아목시실린을 5일간 투약한 후 PPI, 아목시실린, 클라리스로마이신, 메트로니다졸의 4제를 5일간 투약하는 제균 요법이다. 혼합 요법은 동시 요법에 비하여 항생제별 투약 기간이 달라서 복용 약제량이 상대적으로 적은 장점이 있기 때문에 동시 요법보다 순응도가 높고

Received: March 14, 2020 Revised: March 31, 2020 Accepted: April 13, 2020

Corresponding author: Sang Woo Lee
Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea
Tel: +82-31-412-5580, Fax: +82-31-8099-6373, E-mail: leesw@kumc.or.kr

Copyright © 2020 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

부작용이 적게 발생한다고 보고되었다.^{7,9,10} 현재 혼합 요법에 대한 국내외의 보고는 순차 요법이나 동시 요법에 비하여 상대적으로 적기 때문에, *H. pylori* 감염 1차 치료 대안 요법으로서 10일 혼합 요법의 1차 치료 제균율에 대한 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이번 연구는 2016년 4월부터 2019년 12월까지 고려대학교 안산병원에서 *H. pylori* 감염이 확인된 124명의 환자들을 대상으로 시행한 후향적 연구이고, 고려대학교 안산병원 임상시험 심사위원회의 검토와 승인을 받았다(K2020-0343-001).

2. 방법

H. pylori 감염이 확인되고 1차 제균 치료로 시행한 124명의 환자들 중 혼합 요법군과 동시 요법군은 각각 62명이었다. 이번 후향 연구의 시작 시점인 2016년 4월을 기준으로 2019년 12월까지의 연구 기간 동안 혼합 요법을 시행한 환자는 62명, 동시 요법을 시행한 환자는 178명이었다. 그리고 선정 오류를 최대한 줄이기 위하여 혼합 요법 대상 환자 62명을 기준으로 이번 연구 기간 동안 동시 요법을 시행한 환자 중에서 2016년 4월 연구 시작 시점부터 순차적으로 62명을 선정하였다. 혼합 요법군은 5일간 표준 용량의 PPI와 아목시실린 1 g을 하루 2회

복용한 후 5일간 표준 용량의 PPI, 아목시실린 1 g, 클라리스로마이신 500 mg, 메트로니다졸 500 mg을 하루 2회 복용하였다. 동시 요법군은 표준 용량의 PPI, 아목시실린 1 g, 클라리스로마이신 500 mg, 메트로니다졸 500 mg을 10일간 하루 2회 복용하였다. 제균 치료를 완료하고 4주 이후에 요소호기 검사(urea breath test) 또는 상부위장관 내시경 추적 검사에서 위 전정부와 체부 조직을 채취한 후 Giemsa 염색으로 제균 여부를 확인하였다. 약물 순응도(compliance)는 복용한 날짜로 평가하였는데, 처방된 총 약물의 80% 미만을 복용하였을 경우 순응도가 불량하다고 평가하였다. 부작용은 약물 복용 후 발생하는 증상들에 대하여 조사하였다.

3. 통계적 분석

통계 처리는 SPSS software version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 진행하였고, 통계적 검증에서 *P*-value가 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 정의하였다. 연속형 데이터는 Student t-test를 사용하여 분석하였고 범주형 데이터는 카이제곱 검정을 사용하여 분석하였다. *H. pylori* 제균율의 분석은 연구에 등록된 모든 환자를 분석하는 intention-to-treat (ITT) 분석과 추적 관찰 중 이탈된 환자를 제외하고 분석하는 per-protocol (PP) 분석을 사용하였다.

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

	Patients (n=124)	Hybrid (n=62)	Concomitant (n=62)	<i>P</i> -value
Age (years)	58.2±12.1	58.9±11.9	57.5±12.2	0.757
Male	71 (57.3)	31 (50.0)	40 (64.5)	0.102
Diabetes mellitus	9 (7.3)	4 (6.5)	5 (8.0)	1.000
Hypertension	34 (27.4)	20 (32.3)	14 (22.6)	0.227
Alcohol	56 (45.2)	29 (46.8)	27 (43.5)	0.718
Smoking	29 (23.4)	12 (19.4)	17 (27.4)	0.289
Cause of treatment				0.316
Peptic ulcer	76 (61.3)	36 (58.1)	40 (64.5)	
Adenoma	10 (8.1)	5 (8.0)	5 (8.0)	
Early gastric cancer	4 (3.2)	4 (6.5)	0 (0.0)	
Chronic atrophic gastritis	9 (7.2)	5 (8.0)	4 (6.5)	
Gastric polyp	24 (19.4)	12 (19.4)	12 (19.4)	
MALT lymphoma	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).

MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

총 대상 환자 124명의 평균 연령은 58.2 ± 12.1 세였고, 남자 71명(57.3%), 여자 53명(42.7%)으로 남자가 더 많았다. 과거력에서는 고혈압 34명(27.4%), 당뇨 9명(7.3%), 음주력 56명(45.2%), 흡연력 29명(23.4%)이었다. 전체 대상 환자의 *H. pylori* 치료 원인은 소화성 궤양이 76명(61.3%)으로 가장 많았고, 연령, 성별, 음주력, 흡연력, 치료 원인에 대하여 혼합 요법군과 동시 요법군을 비교한 결과 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. *H. pylori* 제균율

ITT 분석에서 혼합 요법과 동시 요법의 *H. pylori* 제균율은 각각 74.2% (46/62명)와 67.7% (42/62명)였고($P=0.429$), PP 분석에서는 혼합 요법과 동시 요법의 제균율이 각각 88.5% (46/52명)와 82.4% (42/51명)였으며($P=0.380$), ITT와 PP 분석에서 두 군 간의 *H. pylori* 제균율은 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

3. 순응도 및 부작용

약제 부작용 때문에 추적 관찰 중 이탈된 환자를 제외하면 양 군의 순응도는 혼합 요법 91.4%와 동시 요법 95.7%로 유의한 차이가 없었다($P=0.717$). 각 군에서 가장 흔한 부작용은 쓴맛이었으며(혼합 요법 38.5%, 동시 요법 35.3%), 두 번째는 설사와 무른 변(혼합 요법 15.4%, 동시 요법 19.6%)이었다. 세

번째는 혼합 요법에서 복부 불편감이 11.5%였고, 동시 요법에서 어지럼증과 구역질이 각각 5.9%였으며, 네 번째는 동시 요법에서 복부 불편감이 3.9%였고, 혼합 요법에서 어지럼증, 구역질, 부종, 피로, 식욕부진, 두통이 각각 1.9%였다. 약제 부작용을 호소한 환자는 혼합 요법 39명(75.0%), 동시 요법 36명(70.6%)이었으나 양 군 간에 유의한 차이는 없었고, 혼합 요법 군 중 1명은 구역질과 식욕부진 2개의 부작용을 같이 호소하였다($P=0.615$) (Table 2). 약제 부작용으로 인하여 80% 미만의 순응도를 보인 환자는 혼합 요법 5명, 동시 요법 2명이었으나 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.439$).

고 찰

전통적인 3제 요법의 *H. pylori* 제균율은 2001년부터 2007년까지 84.9~87.5%였다가 2008년부터 2010년까지 80.0~81.4%로 유의한 감소를 보였고,¹¹ 네트워크 메타분석¹² 결과 2013년 72.6%, 2014년 64.3%, 2015년 69.3%, 2016년 70.8%, 2019년 단일기관 보고¹³의 PP 분석 결과 68.4%로 *H. pylori* 감염에 대한 1차 제균 요법으로 3제 요법을 더 이상 권장하기 어려운 현실이다. 우리나라에서 클라리스로마이신 내성률이 2003~2005년 21.2%, 2006~2008년 24.5%, 2009~2010년 21.1%, 2011~2012년 34.1%, 2013~2014년 29.5%, 2015~2016년 43.7%, 2017~2018년 45.9%로 유의하게 증가한다고 단일기관에서 보고¹⁴하였으나 다른 기관¹³은 17.4%, 그리고 배양용 생검 개수와 배양 성공률이 다르기는 하지만 다기관 연구¹⁵ 결과는 17.8%로

Fig. 1. Eradication rates of the 10-day hybrid and concomitant therapies. ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol.

Table 2. Adverse Events Associated with the 10-day Hybrid and Concomitant Therapies

	Hybrid (n=52)	Concomitant (n=51)	P-value
Bitter taste	20 (38.5)	18 (35.3)	0.739
Diarrhea/ loose stool	8 (15.4)	10 (19.6)	0.573
Abdominal discomfort	6 (11.5)	2 (3.9)	0.269
Dizziness	1 (1.9)	3 (5.9)	0.363
Nausea	1 (1.9)	3 (5.9)	0.363
Edema	1 (1.9)	0 (0.0)	1.000
Fatigue	1 (1.9)	0 (0.0)	1.000
Anorexia	1 (1.9)	0 (0.0)	1.000
Headache	1 (1.9)	0 (0.0)	1.000
Patients/group	39/52 (75.0)	36/51 (70.6)	0.615

Values are presented as n (%).

^aOne patient in the hybrid group complained of two adverse events such as nausea and anorexia.

보고하여 클라리스로마이신에 대한 내성이 국내 지역에 따라 차이를 알 수 있다.

따라서 전통적인 3제 요법을 대신할 다양한 *H. pylori* 감염에 대한 1차 대안 제균 요법들이 제시되었으며 대표적인 요법으로는 순차 요법, 동시 요법, 혼합 요법이 있다. 동시 요법은 순차 요법의 복용법(최초 5일 동안 PPI와 아목시실린을 투약한 이후 5일 동안 PPI, 클라리스로마이신, 메트로니다졸 투약)을 단순화시키기 위하여 1998년 제시된 요법이며, 혼합 요법은 순차 요법에서 초기 5일간만 투약되는 아목시실린의 투약 기간을 전체 투약 기간으로 늘려 제균 효과를 증대시키기 위하여 2011년에 제시된 요법이다.^{6,9,16} 2013년 동시 요법과 순차 요법, 2014년 혼합 요법과 순차 요법을 비교한 국내 연구가 보고되었는데, 동시 요법과 순차 요법을 비교한 결과 통계적으로 유의한 제균율 차이를 보이지 않았고(ITT: 80.8% vs. 75.6%, $P=0.42$; PP: 81.3% vs. 76.8%, $P=0.49$), 혼합 요법과 순차 요법을 비교한 연구에서도 유의한 제균율 차이를 보이지 않았다(ITT: 81.1% vs. 79.8%, $P=0.821$; PP: 85.9% vs. 82%, $P=0.489$).^{17,18}

2015년 혼합 요법과 동시 요법 간의 *H. pylori* 1차 치료 제균율을 비교한 국내 다기관 연구 결과 ITT 분석에서 혼합 요법 78.8%, 동시 요법 78.6%의 제균율을 보였으며, PP 분석에서 혼합 요법 89.6%, 동시 요법 89.8%의 제균율을 보였다.¹⁹ 2016년의 해외 메타분석 결과 ITT 분석에서 혼합 요법 84.8%, 동시 요법 86.7%로 양 군 간의 유의한 차이는 없었으나 PP 분석에서는 혼합 요법 91.3%, 동시 요법 92.4%로 동시 요법의 제균율이 유의하게 높았다고 보고하였다.²⁰ 그리고 2017년의 국내 네트워크 메타분석에서는 표준 순차 요법, 혼합 요법, 동시 요법보다 quinolone 제제를 포함한 2주 순차 요법이 가장 높은 제균 효과를 보였다.¹²

이번 연구는 *H. pylori* 감염에 대한 10일 혼합 요법과 동시 요법의 1차 치료 제균율을 비교하였고, ITT 분석 결과 혼합 요법 74.2%, 동시 요법 67.7%, PP 분석 결과 혼합 요법 88.5%, 동시 요법 82.4%였으며 양 군 간에 유의한 차이는 없었다. *H. pylori* 감염에 대한 1차 치료 제균율이 ITT 분석에서 80% 이상, PP 분석에서 90% 이상인 경우를 적절한 제균 요법이라고 할 수 있는데, 이번 연구에서도 혼합 요법이나 동시 요법의 제균율이 이 기준을 만족시키지 못하였다. 수도권과 대구·경북에서 보고된 국내 1차 치료 제균율은 혼합 요법이 PP 분석으로 2014년 85.9%, 2015년 89.6%, 이번 연구 88.5%이고, 동시 요법은 2013년 81.3%, 2015년 89.8%, 이번 연구 82.4%인데 모두 90%에 도달하지 못하였다. 2019년에 보고된 항생제 내성에 대한 국내의 다기관 연구¹⁵ 결과 국내 지역에 따른 단일 항생제 내성의 차이가 있으며, 다약제 내성이 서울과 충청 지역은 20% 이하지만 경기와 전라 지역은 30% 이상으로 보고되었다. 혼합

요법에 대한 기존의 연구들은 대부분 2015년 이전의 치료 성적을 보고하고 있고, 항생제 내성이 지속적인 증가를 보이고 있는 상황이지만 같은 지역이라도 도시별 항생제 내성에 따라 제균율이 달라질 가능성이 있다. 따라서 이번 연구는 경기 서부 특정 지역에서 혼합 요법의 1차 제균 치료 효과를 재확인하고, 지역별 제균율에 대한 기초 연구 자료를 제공한다는 의미가 있다. 따라서, *H. pylori* 감염에 대한 1차 치료 제균율이 ITT 분석에서 80% 이상, PP 분석에서 90% 이상을 기대할 수 있는 새로운 항생제 조합의 제균 요법을 개발하기 위하여 국내 전 지역을 망라한 다기관 연구가 필요하다고 생각한다.

환자 순응도는 *H. pylori*의 제균 여부를 결정하는 매우 중요한 요소이며 순응도는 복용한 약제의 부작용과 매우 밀접한 관계를 가지고 있다. 이번 연구 결과 약제 부작용 때문에 추적 관찰 중 이탈된 환자를 제외하면 양 군의 순응도는 혼합 요법 91.4%와 동시 요법 95.7%로 유의한 차이가 없었다($P=0.717$). 일반적으로 알려진 클라리스로마이신의 부작용은 쓴맛이 있고 메트로니다졸의 부작용은 쓴맛, 구역, 무른 변이 있는데, 각 군에서 가장 흔한 부작용은 쓴맛이었으며(혼합 요법 38.5%, 동시 요법 35.3%), 두 번째는 설사와 무른 변(혼합 요법 15.4%, 동시 요법 19.6%), 세 번째는 혼합 요법에서 복부 불편감 11.5%였고, 동시 요법에서 어지럼증과 구역질로 각각 5.9%였으며, 네 번째는 동시 요법에서 복부 불편감 3.9%였고, 혼합 요법에서 어지럼증, 구역질, 부종, 피로, 식욕부진, 두통이 각각 1.9%였다. 2주간의 혼합 요법과 순차 요법을 비교한 국내 연구¹⁸에서 혼합 요법의 가장 흔한 부작용은 명치 통증, 속쓰림이 12.8%, 두 번째는 설사와 쓴맛으로 각각 11.6%, 2주 혼합 요법의 순응도는 97.3%였다. 10일간의 혼합 요법과 동시 요법을 비교한 다기관 연구¹⁹에서 가장 흔한 부작용으로는 입맛 변화(동시 요법 38.7%, 혼합 요법 32.1%), 두 번째는 설사(혼합 요법 29.3%, 동시 요법 28.8%), 세 번째는 동시 요법에서 역류 17.6%, 혼합 요법에서 팽만감 18.6%, 네 번째는 동시 요법에서 구역질 15.8%, 혼합 요법에서 복통 18.1%였으며, 순응도는 동시 요법 90.1%, 혼합 요법 95.0%였다. 이번 연구 부작용을 다른 국내 연구들과 비교하였을 때 혼합 요법에서 명치 통증, 속쓰림이 상대적으로 적었고, 동시 요법에서 역류를 호소한 환자들은 없었다. 2016년 시행된 해외 메타분석²⁰에서 부작용은 혼합 요법 39.5%, 동시 요법 44.2%였으며, 순응도는 혼합 요법 95.8%, 동시 요법 93.2%였고, 부작용과 순응도 모두 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서, 다른 국내외 연구처럼 클라리스로마이신과 메트로니다졸의 투약 기간이 절반인 혼합 요법에서 좀 더 높은 순응도와 낮은 부작용 발생률을 기대하였으나 이번 연구에서 혼합 요법의 순응도는 동시 요법보다 낮았고 부작용을 호소한 환자들은 동시 요법보다 많았다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 이번 연구는 후향 연구이며 이는 선택 편향을 발생시킬 수 있다. 둘째, 이번 연구는 단일기관 연구로 전체 인구를 대표하기 어려울 수 있다. 셋째로는 연구 표본의 수가 적었고, 넷째로는 항생제 내성 검사를 시행하지 않았으며, 다섯째, 제균율이 PP 분석에서 90%에 도달하지 못한 한계점이 있다. 최근에 대두되고 있는 또 다른 1차 치료 대안 치료법을 보면, 메트로니다졸의 내성 극복을 위하여 치료 기간을 늘려서 14일 이상 메트로니다졸 사용, bismuth 추가 사용에 따른 제균 상승 효과 등에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, potassium-competitive acid blocker에 의한 추가적인 제균 치료 효과 등 향후 국내외 연구 결과가 기대된다.^{21,22}

결론적으로 10일 혼합 요법은 동시 요법과 비슷한 *H. pylori* 제균율을 보여주었으며, 부작용과 순응도에서도 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 10일 혼합 요법은 *H. pylori* 감염에 대한 1차 제균 요법의 대안으로 사용해볼 수 있을 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Jeong Hun Park	https://orcid.org/0000-0001-7575-9319
Dongwoo Kim	https://orcid.org/0000-0001-6767-426X
Jung Wan Choe	https://orcid.org/0000-0002-8371-9672
Seung Young Kim	https://orcid.org/0000-0001-8933-7715
Sung Woo Jung	https://orcid.org/0000-0003-1954-1678
Jong Jin Hyun	https://orcid.org/0000-0002-5632-7091
Young Kul Jung	https://orcid.org/0000-0002-6566-1382
Ja Seol Koo	https://orcid.org/0000-0002-1202-075X
Hyung Joon Yim	https://orcid.org/0000-0002-6036-2754
Sang Woo Lee	https://orcid.org/0000-0003-3491-0371

REFERENCES

- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
- 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.
- 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.
- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:575-577.
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-1153.
- Treiber G, Ammon S, Schneider E, Klotz U. Amoxicillin/metronidazole/omeprazole/clarithromycin: a new, short quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 1998;3:54-58.
- O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, Gisbert JP, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. Helicobacter 2018;23 Suppl 1:e12519.
- Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four drug, three antibiotic, non-bismuth containing "concomitant therapy" vs. triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2009;14:109-118.
- Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. Helicobacter 2011;16:139-145.
- 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.
- 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.
- Jung YS, Park CH, Park JH, Nam E, Lee HL. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies in Korea: a systematic review and network meta-analysis. Helicobacter 2017;22:e12389.
- Chang YW, Ko WJ, Oh CH, et al. Clarithromycin resistance and female gender affect *Helicobacter pylori* eradication failure in chronic gastritis. Korean J Intern Med 2019;34:1022-1029.
- 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.
- 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.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:604-617.
- 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.
18. Oh DH, Lee DH, Kang KK, et al. Efficacy of hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infection compared with sequential therapy. J Gastroenterol Hepatol 2014;29: 1171-1176.
19. 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.
20. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2016;22:4766-4775.
21. Choe JW, Jung SW, Kim SY, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of concomitant therapy vs modified quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, amoxicillin, and metronidazole in Korea. Helicobacter 2018;23:e12466.
22. Shinmura T, Adachi K, Yamaguchi Y, et al. Vonoprazan-based triple-therapy could improve efficacy of the tailored therapy of *Helicobacter pylori* infection. J Gastrointest Liver Dis 2019; 28:389-395.