

ORIGINAL ARTICLE

## 헬리코박터 파일로리의 3차 구제요법에서 리파부틴과 레보플록사신의 비교

정명호, 정준원, 이상진, 하민수, 정석후, 나선영, 나병수, 박성근, 김윤재, 권광안, 고광일, 조윤정, 함기백, 정훈용<sup>1</sup>

가천의학전문대학원 길병원 내과학교실, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실<sup>1</sup>

### Comparison of Rifabutin- and Levofloxacin-based Third-line Rescue Therapies for *Helicobacter pylori*

Myung Ho Jeong, Jun-Won Chung, Sang Jin Lee, Minsu Ha, Seok Hoo Jeong, Sunyoung Na, Byung Soo Na, Sung Keun Park, Yoon Jae Kim, Kwang An Kwon, Kwang Il Ko, Yunjeong Jo, Ki Baik Hahm and Hwoon-Yong Jung<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Gachon Graduate School of Medicine, Incheon, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea

**Background/Aims:** There is increasing need for third-line therapy of *Helicobacter pylori* due to increasing level of antibiotics resistance. The aim of this study was to compare rifabutin and levofloxacin rescue regimens in patients with first- and second-line *Helicobacter pylori* eradication failures.

**Methods:** Patients, in whom a first treatment with proton pump inhibitor-clarithromycin-amoxicillin and a second trial with proton pump inhibitor-bismuth-tetracycline-metronidazole had failed, received treatment with either rifabutin or levofloxacin, plus amoxicillin (1 g twice daily) and standard dose proton pump inhibitor. Eradication rates were confirmed with <sup>13</sup>C-urea breath test or rapid urease test 4 weeks after the cessation of therapy.

**Results:** Eradication rates were 71.4% in the rifabutin group, and 57.1% in the levofloxacin group, respectively. Although there was no significant difference in *Helicobacter pylori* eradication rates between two groups ( $p=0.656$ ), rifabutin based regimen showed relatively higher eradication rate.

**Conclusions:** *Helicobacter pylori* eradication rates of rifabutin- or levofloxacin-based triple therapy could not achieve enough eradication rate. Further studies would be needed on combination of levofloxacin and rifabutin-based regimen or culture based treatment. (Korean J Gastroenterol 2012;59:401-406)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Rifabutin; Levofloxacin; Third line; Salvage therapy

## 서론

30여년 전 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)를 처음으로 분리 동정한 이후 *H. pylori* 감염은 소화성궤양, 위선암, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종의 발생과 연관이 있다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 따라서 이의 제균을 위한 다양한

요법들이 연구되고 있는데, 가장 널리 사용되었던 제균요법은 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)에 amoxicillin (AMX), clarithromycin (CLA)를 추가하는 PPI 병합 삼제요법으로, 유효성, 내약성, 투여 방법의 단순성, 순응도 및 비용 면에서 가장 우수한 *H. pylori* 표준 제균요법이었다.<sup>2-6</sup> 그러나, 이와 같은 항균제의 사용은 필연적으로 이들

Received July 12, 2011. Revised September 26, 2011. Accepted September 30, 2011.

© This is an open access article 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.

교신저자: 정준원, 405-760, 인천시 남동구 구월동 1198, 가천의학전문대학원 길병원 소화기내과

Correspondence to: Jun-Won Chung, Department of Gastroenterology, Gachon Graduate School of Medicine, Gil Hospital, 1198, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-2622, Fax: +82-32-460-3431, E-mail: drgreen@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

항균제에 대한 내성률의 증가를 초래하는데, 이 삼제요법의 제균율은 CLA의 내성 증가에 따라 전세계적으로 intention to treat (ITT) 제균율이 80%가 되지 않고 있으며,<sup>7</sup> 2000년도 이후 국내에서도 제균율이 80% 이하로 감소 중이다.<sup>8</sup>

1차 제균치료에 실패한 경우 현재까지 가장 널리 사용되고 있는 2차 제균치료로는 PPI, bismuth, tetracycline 및 metronidazole (MET)을 포함하는 사제요법을 추천하고 있지만, 미국과 유럽의 경우 MET에 대한 내성 *H. pylori*의 비율은 약 20-30%로 증가하고 있고,<sup>9,10</sup> 사제요법으로 2차 치료를 하는 경우 제균율을 57-85% 정도로 보고하였으며,<sup>11</sup> 우리나라도 역시 제균율이 81-85% 정도로 높지 않게 보고되었다.<sup>12</sup> 2차 제균치료로도 실패한 경우 3차 제균요법을 시행해야 하나, 국내에서 아직까지 표준화된 3차 제균요법은 없으며, Maas-tricht III 가이드라인에서는 *H. pylori* 배양과 항균제 감수성 검사를 시행한 후에 감수성 검사 결과에 맞추어 제균요법 약제를 선택할 것을 권고하고 있다.<sup>6</sup>

그러나, 배양과 항균제 감수성 검사는 비용과 시간적 측면에서 전 의료기관에서 1, 2차 제균치료에 실패한 모든 환자에게 시행되기 힘들다.<sup>13</sup> 따라서 이를 극복하기 위해 그 동안 *H. pylori* 제균치료 실패 후 구제요법으로 여러 항생제에 대한 많은 연구가 시행되었다. 그 중에서 levofloxacin은 광범위 항균작용을 하는 fluoroquinolone으로, 몇몇 연구에서 *H. pylori* 제균에 있어서의 효능이 보고되었는데, levofloxacin이 포함된 삼제요법은 66-83% 정도의 다양한 제균율을 보여주고 있다.<sup>14,15</sup> *H. pylori*의 3차 제균에 사용되는 다른 종류의 항균제는 rifabutin이다. 몇몇 연구에서 7일 이상의 rifabutin-PPI-AMX 삼제요법은 표준 삼제요법에 실패한 다제 내성 *H. pylori* 균주의 제균에 매우 효과적이었다.<sup>16</sup>

따라서, 이번 연구는 3차 구제요법들 중 levofloxacin 요법과 rifabutin 요법의 제균율을 비교하여 어떤 치료가 유용한지 알아보하고자 하는 목적으로 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 7월부터 2010년 8월까지 서울아산병원과 가천의대 길병원 소화기내과를 방문한 환자들 중에서 조직검사, 요소호기검사와 신속 요소분해검사에서 *H. pylori* 양성으로 진단받은 환자 중 1차 표준치료인 삼제요법과 bismuth 기반 2차 사제요법에 실패한 경우를 후향적으로 분석하였다. Levofloxacin을 포함한 삼제요법을 투여한 군 14명과 rifabutin을 포함한 삼제요법을 투여한 군 7명을 대상으로 추적기간 중의 요소호기검사와 신속 요소분해검사를 통하여 치료 효과를 비교하였다(Fig. 1).

대상선정의 제외 기준은 18세 미만 또는 75세 이상인 환자, 전에 상부위장관 수술을 받았던 경우, 최근 3개월 이내에 항생제 복용력이 있는 경우, 심각한 내외과적 질환을 동반한 경우, 임신, 약물에 의한 부작용 또는 알레르기의 기왕력이 있는 경우, 제균 여부가 확인되지 않은 경우였다.

### 2. 방법

대상 환자는 levofloxacin 투여군(PPI 표준용량, AMX 1.0 g 하루 2회, levofloxacin 500 mg 하루 1-2회), rifabutin 투여군(PPI 표준용량, AMX 1.0 g 하루 2회, rifabutin 150 mg 하루 2회 혹은 300 mg 하루 1회)의 2가지 요법으로 levofloxacin 투여 14명, rifabutin 투여군 7명으로 나뉘어졌다. 투여기간은 levofloxacin 투여군은 10일간 투여하였고, rifabutin 투여군은 평균 10.3일간(7-14일)을 투여하였다. 투약 종료 4주 후에 추적 내시경검사를 시행하여 신속 요소분해검사를 시행하였거나, 요소호기검사를 시행하여 음성으로 나온 경우에 박멸에 성공한 것으로 판정하였다. 대상 환자에서 levofloxacin 투여군과 rifabutin 투여군으로 연령, 성별, 질병군, 치료기간 등의 관련인자를 비교하였으며 치료효과는 levofloxacin 투여군과 rifabutin 투여군의 *H. pylori* 제균율을 비교하였다. 통계학적 처리는 chi-square 분석을 이용하였다. 유의성 검정은 p값이 0.05 미만일 때 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 이번 연구는 환자의 의무기록 검토에 의한 후향적 분석으로, 동의서 면제를 신청하여 본 원의 임상시험 심사위원회 승인을 받아 연구를 진행하였다.

## 결 과

### 1. 환자 특성 비교

대상 환자는 21명이었고 levofloxacin 투여군 14명, rifa-

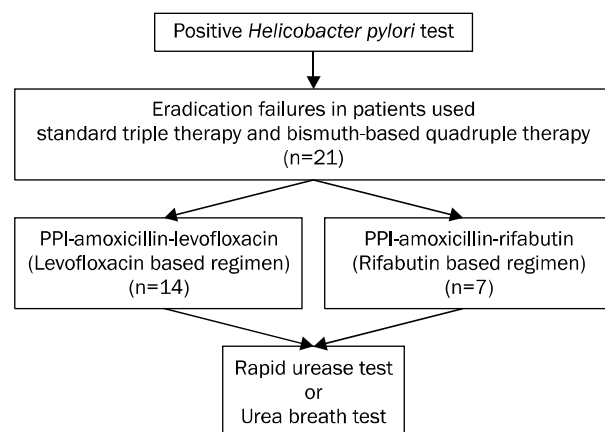


Fig. 1. The flow chart for eradication of *Helicobacter pylori*. PPI, proton pump inhibitor.

**Table 1.** Baseline Characteristics of Patients

	Levofloxacin-based regimen (n=14)	Rifabutin-based regimen (n=7)
Demographics		
Age (yr)	51.5 (26-85)	53 (44-67)
Sex (M/F)	12/2	7/0
Diseases		
Benign gastric ulcer	4	3
Duodenal ulcer	3	2
Post-ESD	4	0
Non-ulcer dyspepsia	2	1
MALT lymphoma	1	1
Treatment duration (day)	10	10.3 (7-14)

Values are presented as n (range).

M, male; F, female; ESD, endoscopic submucosal dissection; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

butin 투여군 7명이었다. Levofloxacin 투여군 14명 중 남자 12명, 여자 2명으로 연령의 중앙값은 51.5세(26-85세)였으며, 질환별로는 위궤양 4예(28.6%), 십이지장궤양 3예(21.4%), 위 선종이나 조기위암으로 내시경적 점막하 박리술을 시행받은 4예(28.6%), 비궤양성 위증 2예(14.3%), MALT 림프종(7.1%)였다. Rifabutin 투여군 7명 중 남자 7명, 여자 0명이었고, 연령의 중앙값은 53.0세(44-67세)였으며, 질환별로는 위궤양 3예(42.9%), 십이지장궤양 2예(28.6%), 비궤양성 위증 1예(14.3%), MALT 림프종 1예(14.3%)였다. 각 치료군에 있어서 연령, 남녀비 및 질환은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

## 2. *H. pylori* 제균율

1차 표준치료 및 2차 삼제요법에서 치료에 실패한 총 21명의 환자에 있어서 제균 여부를 확인하였으며, 21명 중 16명은 요소호기검사를, 5명은 신속 요소분해검사를 통해 확인하였다. Levofloxacin 투여군 총 14명 중 8명(57.1%), rifabutin 투여군 총 7명 중 5명(71.4%)이 박멸되어 양 군 간의 제균율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.656$ ) (Table 2).

## 고 찰

이 연구에서 levofloxacin 병합 투여군은 57.1%, rifabutin 병합 투여군은 71.4%의 제균율을 보여 rifabutin군에서 더 높은 경향을 보였지만 양 군 간의 제균율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 양 군 모두에서 만족할 만한 제균 효과를 보이지 못하였다.

소화성궤양 및 MALT 림프종과 같은 경우에 1, 2차 제균요

**Table 2.** Results of Third-line Two Regimens for Eradication of *Helicobacter pylori*

	Levofloxacin-based regimen (n=14)	Rifabutin-based regimen (n=7)	p-value
Dosing (mg qd-bid)	500	300 (n=4) or 150 (n=3)	
Duration of treatment, day (range)	10	10.3 (7-14)	
Tests to confirm eradication			
Rapid urease test	5	0	
Urea breath test	9	7	
Eradication rate	8/14 (57.1%)	5/7 (71.4%)	0.656

법에도 실패한 경우 환자는 소화성궤양의 재발 또는 그로 인한 합병증이 생길 가능성이 크므로 3차 혹은 그 이상의 구제요법도 실시되어야 한다. 그러나, 기능성 소화불량증과 같은 *H. pylori* 제균의 이득이 명확하게 증명되지 않은 경우는 반복적인 구제요법은 신중하게 선택하여야 할 것이다.<sup>17</sup>

제균 실패의 원인은 환자의 순응도, CYP2C19의 유전자형, 항균제 내성들인데, 이 중 항균제 내성이 제일 중요한 인자이다.<sup>18</sup> 표준 삼제요법과 bismuth 기반 사제요법에 실패한 경우 CLA와 MET를 포함하여 적어도 한 종류, 대개는 두 종류의 항균제에 대한 다제 내성균을 가지고 있을 것이다. 따라서 3차요법을 구성하는 약제로 macrolide나 nitroimidazole과 교차내성을 보이지 않는 약제를 선택하는 것이 중요하다. MET 내성률이 높은 경우에는 furazolidone으로 대체할 수 있는데 이는 교차내성이 없기 때문이다. 임상 연구에서는 이 약제에 대해 순응도가 높은 환자들에서 높은 제균율을 보고하였다.<sup>19</sup> 또한 MET과 CLA에 동시에 내성을 보이는 *H. pylori* 감염 환자들에게 14일간의 고용량의 AMX (1,000 mg 하루 3회)과 omeprazole (40 mg 하루 3회) 이제요법 후 75%의 제균율을 보였다는 보고가 있다. 이 연구에서 고용량의 이제요법이 rifabutin을 포함한 삼제요법과 효과와 순응도면에서 동등하다고 보고하였다.<sup>20</sup>

*H. pylori*에 대한 치료가 실패한 경우, 이에 대한 배양과 항균제 감수성 검사를 추천하고 있으나, 비용 및 시간적 측면에서 모든 환자에게 적용하는 것은 아직 논란의 여지가 있다.<sup>6,13</sup>

따라서, 1차 또는 2차 제균요법에 실패했다라도, 항균제 다제 내성 *H. pylori*에 효력이 있는 항균제가 존재한다면 군 배양을 하지 않더라도 이 항균제를 사용할 것이다. 이러한 측면에서 rifabutin을 포함한 삼제요법이 다제 내성 *H. pylori*에 대한 만족할 만한 제균율을 보이는 항균제로 대두되고 있다. 한 연구에서 7일 이상의 rifabutin-PPI-AMX 삼제요법은 내

성 *H. pylori* 균주의 제균에 매우 효과적이었다.<sup>16</sup> 그러나, 이번 연구의 결과에서 3차 구제요법으로서 rifabutin-PPI-AMX 삼제요법의 제균율은 71% 정도로 이전 다른 저자들의 보고인 72-79%와 유사하였다.<sup>21-23</sup> 그리고 rifabutin은 이외에도 여러 가지 문제점을 가지고 있다. 첫 번째는 가격이 상당히 높다는 것이고 두 번째는 발진, 구토, 소화불량과 같은 흔한 부작용 외에도 시각 장애,<sup>24</sup> 백혈구 및 혈소판 감소증의 골수 독성과 같은 심각한 부작용이 있다는 점이며<sup>25</sup> 마지막으로 결핵균 내성을 증가시킬 수 있으므로 결핵이 많은 국내에서는 사용에 항상 주의해야 하고, 대규모로 사용해서는 안 된다는 것이다.<sup>26</sup>

한편 fluoroquinolone, 특히 levofloxacin을 포함한 삼제요법 또한 다제 내성 *H. pylori* 균주의 제균에 효과적인 요법으로 인식되고 있다.<sup>14,27</sup> 그리고, *in vitro* 연구에서 fluoroquinolone 제제에 PPI를 동시 복용했을 때 *H. pylori* 균주에 대해서 상승효과를 나타낸다고 보고하였다.<sup>28</sup> 더불어 levofloxacin은 다른 *in vitro* 연구에서 *H. pylori*가 CLA와 MET에 내성이 있을 때 효과가 있다는 보고가 있다.<sup>28</sup> 이러한 결과들은 여러 *in vivo* 연구에서 CLA와 MET에 내성이 있는 환자에서 levofloxacin을 포함한 삼제요법을 통해 치료가 되어서 근거가 확립되었다.<sup>23,29</sup> 그러나, 3차 구제요법으로서 levofloxacin-PPI-AMX 삼제요법도 이번 연구결과에서는 제균율이 57% 정도로 이전 다른 저자들에 의해 보고된 60-86%에 비해서 높지 않게 나왔다.<sup>13,15,27,30,31</sup> 반면에 levofloxacin은 구역 및 구토, 복부팽만, 설사와 같은 경증의 부작용만이 관찰되었고, rifabutin과 같은 중증의 부작용이 관찰되지는 않았다. 하지만, fluoroquinolone은 항균제 내성이 쉽게 전파되고, 이로 인한 항생제 내성률의 증가가 관찰된다는 것이 문제점이다. 이와 같이 fluoroquinolone의 내성률이 증가하는 원인은 주로 gyrA의 Asn-87과 Asp-91의 돌연변이에 의한 것으로 보고되었다.<sup>32</sup> 이번 연구의 결과에서 levofloxacin 포함 삼제요법의 제균율이 높지 않은 이유도 levofloxacin에 대한 항균제 내성률의 증가에서 원인을 찾아볼 수 있다. 한국인을 대상으로 *H. pylori*에 대한 항균제 내성을 조사한 Kim<sup>33</sup>의 보고에 의하면, levofloxacin의 항균제의 내성률은 1987년과 1994년에는 전혀 관찰되지 않았으나, 2003년 분리 균주에서는 21.5%를 나타냈다. 또한 1차 제균 시행 전 2004년과 2007년의 fluoroquinolone 내성률은 15.6% (29/185)로 높게 관찰되었다.<sup>34</sup> 이는 우리나라에서 1998년의 fluoroquinolone계 항균제의 생산량이 1994년에 비해 2.1배 증가한 것과 연관성이 있을 것이다. 또한 다른 fluoroquinolone인 moxifloxacin을 사용한 다른 국내 연구에서도 최근 제균율이 감소함을 보고하였는데, 이는 이 지역에서 moxifloxacin에 대한 내성률이 2004년 5.6%에서 2007, 2008년에는 28.2%로 증가하였기 때문이

라고 하였다.<sup>35</sup>

몇몇 연구에서 여러 제균요법을 시행한 후 제균 실패 시 다른 구제요법들을 통해 누적했을 때, 3차 혹은 그 이상의 누적 제균율은 거의 100%에 이른다고 보고하였다.<sup>13</sup> 한편 rifabutin과 levofloxacin을 rabeprazole에 병합하여 사용했을 때, ITT 제균율이 85%에서 91%에 이르는 결과를 보인 보고가 있다.<sup>36</sup> 따라서 항균제 다제 내성 *H. pylori*를 치료하고자 계획할 때, 두 개 이상의 순차적 치료요법을 고려한다면 100%에 근접하는 치료 성공률을 보일 수 있을 것이며, levofloxacin과 rifabutin 병합요법도 향후 치료방법으로 고려해 보아야 할 것이다.

이번 연구의 제한점으로 후향적 연구를 기반으로 한 것으로 인해 군 간에 무작위 배정이 이루어지지 않은 점과 주요 항생제, 특히 rifabutin에 대한 용량 및 투약기간이 통일되지 않았고 순응도를 알 수 없다는 문제점을 지적할 수 있다.

*H. pylori*에 대한 3차 제균은 항생제 내성의 증가로 인해 점차 대두될 임상적 문제점으로, 향후 rifabutin과 levofloxacin을 동시에 투여하는 요법이나 감수성 검사를 통한 적절한 제균요법의 개발이 필요할 것이다.

## 요 약

**목적:** 항균제 내성의 증가로 *H. pylori* 3차 구제요법의 필요성이 증가하고 있다. 이번 연구는 3차 구제요법들 중 levofloxacin요법과 rifabutin요법의 제균율을 비교하고자 하였다.

**대상 및 방법:** 1차 표준치료와 bismuth 기반 2차 사제요법에 실패한 환자들에게 levofloxacin을 포함한 삼제요법과 rifabutin을 포함한 삼제요법을 투여하였다. 제균율은 치료중지 4주 후 요소호기검사와 신속 요소분해검사를 통하여 비교하였다.

**결과:** Levofloxacin 투여군 총 14명 중 8명(57.1%), rifabutin 투여군 총 7명 중 5명(71.4%)이 박멸되어 양 군 간의 제균율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나( $p=0.656$ ), 상대적으로 rifabutin 투여군의 제균율이 더 높게 나왔다.

**결론:** *H. pylori* 3차 제균요법으로 levofloxacin 혹은 rifabutin 기반 삼제요법 두 군 모두 충분한 제균율을 보이지 못하였다. 향후 levofloxacin과 rifabutin 병합요법이나 배양검사에 기초한 제균치료가 필요하겠다.

**색인단어:** 헬리코박터 파일로리; 리파부틴; 레보플록사신; 3차; 구제요법

## REFERENCES

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J

- Med 2002;347:1175-1186.
2. Cammarota G, Cannizzaro O, Ojetti V, et al. Five-day regimens containing ranitidine bismuth citrate plus high-dose clarithromycin and either amoxicillin or tinidazole for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:73-77.
  3. Danese S, Armuzzi A, Romano A, et al. Efficacy and tolerability of antibiotics in patients undergoing *H. pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 2001;48:465-467.
  4. Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A, et al. Efficacy of a multistep strategy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:79-83.
  5. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research; Korean Society of Gastroenterology. Diagnosis and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:269-278.
  6. 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.
  7. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-1153.
  8. Chung JW, Lee GH, Han JH, et al. The trends of one-week first-line and second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Hepatogastroenterology* 2011;58:246-256.
  9. Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820-823.
  10. Mégraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: prevalence, mechanism, detection. What's new? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):49B-52B.
  11. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori* "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1047-1057.
  12. 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.
  13. Gisbert JP, Castro-fernández M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243-247.
  14. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469-1474.
  15. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:997-1002.
  16. Gisbert JP. Second-line rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:331-356.
  17. Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385-5402.
  18. Cianci R, Montalto M, Pandolfi F, Gasbarrini GB, Cammarota G. Third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2006;12:2313-2319.
  19. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91-96.
  20. Miehlke 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.
  21. Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:222-225.
  22. Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based *Helicobacter pylori* eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:143.
  23. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. 'Rescue' therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. *Helicobacter* 2003;8:90-94.
  24. Chey WD, Wong BC; Practice PCOTACOG. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
  25. Gomollón F, Sicilia B, Ducóns JA, Sierra E, Revillo MJ, Ferrero M. Third line treatment for *Helicobacter pylori*: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1335-1338.
  26. Heep M, Rieger U, Beck D, Lehn N. Mutations in the beginning of the *rpoB* gene can induce resistance to rifamycins in both *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1075-1077.
  27. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:45-49.
  28. Tanaka M, Isogai E, Isogai H, et al. Synergic effect of quinolone antibacterial agents and proton pump inhibitors on *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:1039-1040.
  29. Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy. *Dig Liver Dis* 2003;35:711-715.
  30. Coelho LG, Moretzsohn LD, Vieira WL, et al. New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:783-787.
  31. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003;35:232-236.
  32. Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Mutations of *Helicobacter pylori* associated with fluoroquinolone resistance in Korea. *Helicobacter* 2011;16:301-310.
  33. Kim JM. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:337-349.
  34. 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.
  35. Yoon H, Kim N, Lee BH, et al. Moxifloxacin-containing triple ther-

apy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate. *Helicobacter* 2009;14:77-85.

36. Wong WM, Gu Q, Lam SK, et al. Randomized controlled study of

rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:553-560.