

REVIEW ARTICLE

약제 연관 소화성궤양의 임상 진료지침 개정안 2020

주문경, 박찬혁¹, 김준성², 박재명³, 안지용⁴, 이봉은⁵, 이정훈⁴, 양효준⁶, 조유경³, 방창석⁷, 김범진⁸, 정혜경⁹, 김병욱², 이용찬¹⁰, 대한상부위장관·헬리코박터학회

고려대학교 의과대학 구로병원 내과, 한양대학교 의과대학 구리병원 내과¹, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 내과², 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과³, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과⁴, 부산대학교 의과대학 내과학교실⁵, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과⁶, 한림대학교 의과대학 내과학교실⁷, 중앙대학교 의과대학 내과학교실⁸, 이화여자대학교 의과대학 내과학교실⁹, 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 내과¹⁰

Clinical Guidelines for Drug-induced Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition

Moon Kyung Joo, Chan Hyuk Park¹, Joon Sung Kim², Jae Myung Park³, Ji Yong Ahn⁴, Bong Eun Lee⁵, Jeong Hoon Lee⁴, Hyo-Joon Yang⁶, Yu Kyung Cho³, Chang Seok Bang⁷, Beom Jin Kim⁸, Hye-Kyung Jung⁹, Byung-Wook Kim², Yong Chan Lee¹⁰ and Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine¹, Guri; Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea², Seoul; Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea³, Seoul; Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine⁴, Seoul; Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine⁵, Busan; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine⁶, Seoul; Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine⁷, Chuncheon; Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine⁸, Seoul; Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Woman's University⁹, Seoul; Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine¹⁰, Seoul, Korea

The Korean guidelines for nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced peptic ulcers were previously developed under co-work with the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research and Korean Society of Gastroenterology at 2009. On the other hand, the previous guidelines were based mainly on a literature review and expert opinions. Therefore, the guidelines need to be revised. In this study, a guideline development committee for drug-induced peptic ulcers was organized under the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research in 2017. Nine statements were developed, including four for NSAID, three for aspirin and other antiplatelet agents, and two for anticoagulants through *de novo* processes based on evidence-based medicine, such as a literature search, meta-analysis, and the consensus was established using the modified Delphi method. The primary target of this guideline was adult patients taking long-term NSAIDs, aspirin, or other antiplatelet agent and anticoagulants. The revised guidelines reflect the consensus of expert opinions and are intended to assist relevant clinicians in the management and prevention of drug-induced peptic ulcers and associated conditions. (**Korean J Gastroenterol 2020;76:108-133**)

Key Words: Peptic ulcer; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Antiplatelet agent; Anticoagulants; Guideline

Received June 24, 2020. Revised July 8, 2020. Accepted July 8, 2020.

© This is an open access article 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. Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이용찬, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 내과

Correspondence to: Yong Chan Lee, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1960, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: leeyc@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8800-6906>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

These guidelines are being co-published on the Korean Journal of Gastroenterology and Gut and Liver for facilitated distribution.

서 론

우리나라는 전 세계에서 가장 급속하게 인구 고령화가 진행되는 사회로서 골관절염과 같은 근골격계 질환이나 뇌심혈관계 질환과 같은 만성 질환의 유병률과 이에 따른 개인과 사회의 재정 부담이 급격하게 증가하고 있다.^{1,2} 뿐만 아니라, 만성 질환의 주요 치료 약제로서 비스테로이드 소염제, 아스피린이나 기타 항혈소판제 또는 항응고제의 지속 사용이 증가하면서 일선 진료 현장에서 소화성궤양과 같은 위장관 손상이나 출혈 등의 약제에 의한 위장관 부작용을 빈번하게 경험하고 있다.³ 과거 대규모의 무작위 대조군 연구에서는 비스테로이드 소염제의 사용군에서 증상을 동반하는 궤양의 빈도는 2.7-4.5%, 출혈이나 천공과 같은 주요 합병증은 1.0-1.5%로 보고되었고,^{4,7} 아스피린의 경우 클로피도그렐(clopidogrel)과 같은 다른 항혈소판제와 병합 투여될 때 가장 강력한 위장관 출혈의 위험인자로 분석되었다.^{8,9} 국내에서 1995년부터 2005년까지의 상부위장관 질환의 유병률을 조사한 다기관 코호트 연구에서는 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염은 유의하게 감소한 반면, 소화성궤양과 위궤양의 유병률은 유의하게 증가하였고 십이지장 궤양의 유병률은 유의한 차이가 없었는데, 이는 고령화에 따라 비스테로이드 소염제나 아스피린과 같은 약제의 사용이 증가하였기 때문으로 해석된다.¹⁰ 또한, 최근 국내의 후향적 연구에서는 고령과 주요 만성 질환의 동반 여부가 비스테로이드 소염제 장기 사용에 의한 소화성궤양 천공의 유의한 위험인자로서 분석되었다.¹¹ 요약하면, 약제 연관 소화성궤양은 고령의 주요 만성 질환을 동반한 환자에서 호발하며 출혈이나 천공과 같은 심각한 합병증으로 발전할 수 있으므로, 이의 임상적 특성을 파악하고 적절한 치료 및 예방을 위한 임상 진료지침을 개발하는 것이 시급하다.

약제 연관 소화성궤양의 임상 진료지침은 과거 미국(American College of Gastroenterology),¹² 캐나다(Canadian Association of Gastroenterology)¹³와 일본(Japanese Society of Gastroenterology)¹⁴에서 제정되어 발표된 바 있었다. 국내의 경우에도 2009년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회와 대한소화기학회가 주축이 되어 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양의 예방과 치료 가이드라인¹⁵ 뿐만 아니라 소화성궤양의 진단,¹⁶ 비출혈¹⁷ 및 출혈 소화성궤양의 치료,¹⁸ 특수한 질환에서의 소화성궤양의 치료¹⁹의 가이드라인을 발표한 바 있다. 그러나 이전의 진료지침은 체계적 문헌 고찰을 통한 근거 생성 과정이 부족하여 근거 중심의 임상 진료지침보다는 전문가 의견에 가까웠고, 다학제 참여가 부족하였다는 한계점이 있었다. 이번 진료지침에서는 질병의 유병률과 중증도를 고려하여 우선적으로 약제 연관 소화성궤양의 예방과 치료에 대한 내용에 중점을 두고, 이전

가이드라인의 한계점을 극복하고자 직접 개발 방식(*de novo development*)을 사용하여 근거에 기반한 권고안을 도출하기로 하였다.

이번 임상지침은 비스테로이드 소염제, 아스피린이나 아스피린 이외의 항혈소판제 또는 항응고제를 장기간 투약하는 성인 환자가 주된 대상 집단으로, 약제 연관 소화성궤양 및 합병증의 과거력이 있거나 발생할 가능성이 높은 고위험 환자를 포함한다. 특히, 비스테로이드 소염제, 아스피린이나 아스피린 이외의 항혈소판제 또는 항응고제의 장기간 투약 중 소화성궤양 및 합병증으로 소화기내과 외래를 방문하거나 입원 치료를 받은 환자들, 약제의 선택이나 재개 여부 등에 대하여 임상 의사에게 자주 문의하는 내용들을 임상지침 개발 과정에서 충분히 논의하고 적극적으로 반영하고자 하였다. 본 임상지침의 목적은 약제 연관 소화성궤양의 위험인자를 정리하고 비스테로이드 소염제, 아스피린이나 기타 항혈소판제, 항응고제를 장기간 투약하는 환자에서 약제와 관련된 소화성궤양 및 합병증의 치료와 예방을 위한 적절한 지침을 제공하는 것이다. 이를 통하여 1차 의료기관의 외래 진료 현장에서 임상 의사의 의사 결정에 도움을 주고, 2차, 3차 의료기관의 외래 및 입원 환자 치료 과정에서 소화기내과뿐만 아니라 비스테로이드 소염제, 아스피린이나 기타 항혈소판제, 항응고제 등의 약제를 주로 처방하는 정형외과, 류마티스내과, 순환기내과, 신경과 등 관련과 전문의들에게 소화성궤양 및 합병증에 효과적으로 대처하기 위한 구체적인 지침을 제공하고자 하였다. 또한 전공의 및 간호사 등 의료계 종사자에 대해서도 진료 원칙의 길잡이 역할을 하고 교육자료로 활용될 수 있으며, 환자에게는 최선의 임상 진료에 대한 기준을 제시하여 의료서비스의 예측성을 높이고 치료 선택에 도움을 주고자 하였다. 이를 통하여 환자의 삶의 질을 개선하며 국민 보건 향상에 이바지하고자 하였다.

본 임상 진료지침은 약제 연관 소화성궤양의 치료에 대한 구체적이고 포괄적인 권고안이다. 교과서적인 지식의 나열 보다는 근거 중심의 권고안으로 작성하였다. 다만, 임상적 의의가 크고 전문가 의견이 일치되는 분야는 문헌 근거가 다소 부족하더라도 합의하여 권고안을 작성하였다.

임상 진료지침 개발 과정

1. 임상 진료지침 위원회의 구성 및 다학제 참여

임상 진료지침 위원회는 운영위원회, 개발위원회, 감수위원회로 구성되었다. 개발운영위원회는 학회 회장 및 임원진을 중심으로 지침 개발의 전략과 방향을 수립하고 관련 위원장을 선임하였으며, 예산을 검토하고 승인하였다. 또한 지침 개발에 있어 이해당사자들을 조정하고 편집의 독립성을 유지하도록

록 감독하였다. 진료지침 개발위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회 산하에 소화성궤양 임상 진료지침 위원회를 두어 11개 대학 14명의 소화기내과 전문가(총괄책임자[이용찬], 위원장[김병욱], 간사[주문경] 및 11명의 위원[김범진, 김준성, 박재명, 박찬혁, 방창석, 안지용, 양효준, 이봉은, 이정훈, 정혜경, 조유경])로 구성하였고 2명의 방법론 전문가(김현정, 신인순)가 지침의 각 개발 과정에서 워크숍을 진행하여 근거 중심 지침 개발의 원칙에 맞추어 본 지침을 개발하였다. 감수위원회는 3인의 위원으로 구성되었고 외부평가를 위하여 지침의 개발에 참여하지 않은 2인의 전문가가 동료평가를 시행하였다. 또한 대한소화기학회, 대한심장학회, 대한병리학회, 대한위암학회, 대한소화기영양학회, 대한개원내과의사회에서 진료지침 개발에 함께 참여하였다.

2017년 6월 14일에 첫 모임을 개최한 이래 2018년 8월까지 총 12차례의 위원회의, 2차례의 워크숍, 1차례의 Delphi 투표를 진행하여 11개의 권고안을 도출하였다. 방법론 전문가를 섭외하여 '임상 진료지침 개정 준비와 문헌 검색(2017년 7월 12일)', 'Review Manager (Revman, the Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark)를 활용한 문헌의 질 평가(2017년 12월 21일)'의 주제로 워크숍을 실시하여 진료지침 개발의 방법론에 대한 교육을 병행하였다.

2. 임상 진료지침 개발 과정

2009년에 대한소화기학회와 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회에서 마련한 NSAID 연관 소화성궤양 가이드라인¹⁵ 및 관련된 가이드라인¹⁶⁻¹⁹을 검토하였고, 소화성궤양의 진단과 치료 등의 내용 중 비스테로이드 소염제, 아스피린이나 아스피린 이외의 항혈소판제 또는 항응고제에 의한 소화성궤양 및 합병증의 치료와 예방에 대한 지침을 개발하기로 하였다. 또한, 이전 진료지침이 근거 중심의 임상 진료지침이라기보다는 전문가 의견에 가까웠다는 지적에 따라 핵심 질문을 새로이 선정하고 체계적인 문헌 검색과 질 평가를 통하여 핵심 질문에 대한 권고안을 도출하는 직접 개발 방식으로 진행하고, 전문가 개인 의견은 최대한 배제하기로 하였다.

1) 핵심 질문의 선정

임상 진료지침의 주제에 대한 핵심 질문의 선정은 임상 진료지침 위원회의 전 위원이 참여하여 1차적으로 선정하였고 국외의 가이드라인과 국내의 현실을 고려하여 최종적으로 확정하였다. 각 권고안 별로 핵심 임상질문을 population, intervention, comparison, outcome (PICO)의 원칙하에 선정하였고, 이를 토대로 체계적 문헌 검색을 시행하였다(Appendix 1).

2) 문헌 검색

1987년 1월부터 2017년 11월까지 출간된 논문을 대상으로 국내외의 데이터베이스(MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library의 세 가지 bibliographic database와 검색엔진으로 KoreaMed)를 활용하여 문헌을 검색하였다. 검색어로 population에 해당하는 비스테로이드 소염제, 아스피린, 항혈소판제, 항응고제, 소화성궤양 관련 색인단어와 intervention에 해당하는 양성자 펌프 억제제, 미소프로스톨, 히스타민 2 수용체 차단제, *H. pylori* 제균 치료 관련 색인단어의 조합으로 검색하였다(Appendix 2). 문헌 선정 기준으로 1) 18세 이상 성인을 대상으로 한 연구; 2) 원저만을 포함하였고, 중설, 사설, 편지, 단편 보고서, 강의록, 증례, 초록 등은 제외하였다. 해당 검색어를 문헌정보 전공자인 도서관 사서에게 제공하여 검색을 의뢰하였고, 교차 검색을 통하여 중복 문헌을 제외하였다. 문헌의 제목과 초록을 바탕으로 선정/제외 기준에 부합하지 않는 문헌들을 1차 선별하여 제외한 후에, 남은 문헌들에 대해 전문을 정독하여 선정/제외 기준에 부합하는 문헌을 최종 선정하였다. 복수의 논문 심사자 간의 의견 조율을 통하여 의견을 일치시키되, 조율되지 않은 경우에는 개발위원회에서 논의하여 최종 결정하였다.

3) 문헌의 질 평가 및 메타분석

선정된 문헌의 질은 무작위 연구의 경우 Cochrane Collaboration's Tool for Assessing the Risk of Bias,²⁰ 비 무작위 연구의 경우 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies (RoBANS)²¹ 체계를 통하여 평가하였다. 복수의 평가자가 독립적으로 평가하였으며, 평가자 간의 의견이 불일치할 경우에는 토의를 통하여 최종 결론을 합의하거나 제3자의 의견 중재에 의하여 최종 결정을 하였다. 특정 중재에 의해 결과에 미치는 영향은 각각 교차비, 상대위험비로 95% CI와 같이 제시하였고 Revman (version 5.3.3) 및 Comprehensive Meta-analysis Software 3.0 (Biostat, Englewood, NJ, USA) 프로그램을 이용하였다. 각각의 메타분석의 결과를 Forest plot을 통하여 요약하였고 연구들의 출판 편향 여부는 funnel plot을 통하여 확인하였다. 이질성 여부는 I^2 test를 통하여 확인하였고 다음의 식으로 계산하였다: I^2 (%) = $100 \times (Q - df) / Q$. 여기서 Q는 chi-squared statistic, df는 degree of freedom을 나타내며 I^2 값은 0부터 100% 사이에 존재하는데, 25% 미만인 경우 동질성이 크고, 50%는 중간 정도, 75% 이상이면 이질성이 크다고 판단하였다.

4) 권고안 도출, 권고 강도 및 근거 수준의 결정

메타분석 결과를 바탕으로 최초로 11개의 권고안을 작성하였으며, 이 중 6개는 비스테로이드 소염제, 3개는 아스피린, 2개는

항응고제 관련 권고안이다. 권고 강도 및 근거 수준은 grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE; <http://www.gradeworkinggroup.org>) 방법을 이용하였고, 권고 강도는 강하게 권고(strong for), 약하게 권고(weak for), 강하게 권고하지 않음(strong against), 약하게 권고하지 않음(weak against), 불충분함(insufficient)의 다섯 단계(Table 1)로, 근거 수준은 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)의 네 단계로 분류하였고(Table 2), 이후 다음의 기준으로 근거수준의 하향 및 상향을 고려했다. 무작위 배정 비교시험의 경우 1) 비뿔림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뿔림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급 하향조정하였고, 관찰 연구의 경우 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양반응 관계가 있거나, 3) 교란변수가 효과 추정의 확신도를 높이는 경우 근거수준을 상향조정하였다.²² 권고 강도는 근거수준 뿐 아니라 효과의 크기(이득과 이해의 저울질), 환자의 선호도와 가치, 자원의 이용, 근거수준의 국내 적용 가능성 등을 고려하여 결정하였다. 개발위원회 위원들은 개입의 바람직한 결과와 바람직하지 않은 결과 사이의 균형, 근거의 질, 환자 가치와 선호도, 타당성, 이득과 위해요인 등을 고려하여 직접 대면회의 또는 이메일을 통한 논의를 통하여 권고안의 문구와 강도를 결정하였다.

5) 권고안 합의 및 채택

임상지침 개발위원회에서 도출한 권고안은 관련 약제의 주 사용자 집단을 대표하는 학회 전문가들을 초빙하여 Modified Delphi 기법을 이용하여 채택하였다. 대한상부위장관·헬리코박터학회 전·현직 회장, 현직 총무이사, 학술이사 및 학술위원, 대한소화기학회, 대한심장학회, 대한병리학회, 대한위암학회, 대한소화기영양학회, 대한개원내과의사회를 대표하는 임원이 패널로 참여하였다. 투표 전에 패널들에게 권고 문안과 근거 문건을 전자우편으로 발송하여 미리 내용을 읽고 독립적으로 판단할 수 있도록 하였다. 투표 당일에는 임상지침 개발위원회 위원들이 권고안과 근거 및 권고 강도와 근거 수준을 설명하고 발표가 끝나면 전자식 키패드를 이용해 무기명 투표를 진행하였다. 합의 정도는 5점 리커트 척도를 이용하여 다음과 같이 분류하였다: 1) 전적으로 동의함, 2) 대체로 동의함, 3) 일부 동의함, 4) 대체로 동의하지 않음, 5) 전적으로 동의하지 않음, 6) 잘 모르겠음. 1번과 2번을 합하여 동의한 수가 전체 투표 인원의 3분의 2 이상인 경우에 권고안에 합의한 것으로 하였다. 각 권고안에 대한 투표를 시행한 직후에 권고안을 지지하는 근거의 검토, 이득과 이해에 대한 패널 간의 토의를 진행하였다. 1차 투표 결과 9개 권고안이 통과되어 채택되었고, 통과되지 못한 2개의 권고안은 수정 후 2차 온라인 투표를 시행하였으나 투표 인원의 3분의 2 이상의 동의를 얻지 못하여 기각되었다. 최종적으로 9개 권고안에 대하여 합

Table 1. Strength of Recommendation

Strength of recommendation	Interpretation
Strong for	The benefit of the intervention is greater than the harm and the level of evidence is high, which is strongly recommended in most clinical situations.
Weak for	The benefit of the intervention may vary depending on the clinical situation of the intervention or the patient/social value, and is recommended to be used selectively or conditionally.
Strong against	The harm of the intervention is greater than the benefit and the level of evidence is high or the size of effectiveness is unclear and the level of evidence is low, which is recommended not to be used.
Weak against	The harm of the intervention may vary depending on the clinical situation of the intervention or the patient/social value, and is recommended not to be used selectively or conditionally.
Insufficient	Evidence to judge the size of effectiveness of the intervention or the level of evidence is insufficient, and it is not possible to decide whether or not to recommend until further research evidence is accumulated.

Table 2. Level of Evidence

Quality level	Interpretation
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

의한 것으로 결정하였다.

6) 외부평가

임상 진료지침 운영위원회에서 선정한 각 권고안별 책임자가 핵심 질문 및 권고안 도출 과정, 문헌 근거, 회의록 등을 참고하여 세부 내용에 대한 원고를 작성하였다. 작성된 초안의 객관적인 검증을 위하여 임상 진료지침 개발위원회의에서 작성한 원고는 개발에 직접 참여하지 않은 소화성궤양 관련 소화기분야의 전문가 2인(백광호, 최기돈)의 동료평가를 받았다. 동료평가에서 지적된 사항들은 2차 내부 논의 과정을 통해 수정, 반영하였다.

전문가 집단에 의한 외부 검토를 위하여 2018년 12월 2일에 개최된 2018 대한상부위장관·헬리코박터학회 추계심포지엄 및 PG Course에서 소화기내과 전문의로 구성된 학회 회원 및 비회원 200명을 대상으로 합의된 9개의 권고안과 각각 2개의 권고안에 대한 내용을 모두 포함하는 진료지침 초안을 발표하였고 개방형 공개토론을 통해 의견을 취합하였다. 각각 2개의 권고안(비스테로이드 소염제 장기간 투약 환자에서 미스포로스톨의 예방 효과, 비스테로이드 소염제 장기간 투약 환자에서 히스타민 2 수용체 차단제의 예방 효과)의 근거가 되는 연구들이 대부분 오래전에 수행되었고 실제 임상 현장에서 잘 사용되지 않는 약제라는 의견을 반영하여 본 임상 진료지침의 최종 권고안으로 채택하기에는 적절하지 않음을 다시 확인하였다.

7) 임상 진료지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성

본 지침은 외부의 어떠한 재정적 후원도 없이 학회 자체의 예산으로 개발되었으나, 본 임상 진료지침 개발위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회와 독립적으로 운영되었고, 임상 진료지침 개발의 전 과정에서 재원의 출처, 재정지원으로 인해 학회로부터 진료지침의 내용이나 지침 개발 과정에 직, 간접적인 혹은 잠재적인 어떠한 영향도 받지 않았다. 개발에 참여한 모든 위원은 이해상충이나 잠재적인 이해관계 여부가 없음을 확인하기 위하여 1) 최근 2년 동안 지침 개발 내용과 연관된 주제로 1,000만 원 이상의 후원 혹은 사례금을 받고 자문을 한 경우, 2) 특정기관 혹은 제약회사의 자금 지원을 받아 연구를 수행한 경력이 있는 경우, 3) 지침 개발 내용과 관련된 기관으로부터 제공받은 주식지분과 같은 경제적 이익에 대한 권리를 제공받은 경우, 4) 지침 개발 내용과 관련된 기관에서 공식 또는 비공식적인 직함을 제공받은 경우, 5) 지침 개발 내용과 관련된 약에 대한 지적재산권 소유 여부를 조사하였고 상충되는 혹은 잠재적인 이해관계가 없음을 확인하였다. 위의 사항을 서면으로 제출하여 편집의 독립성을 유지하고자 하였고, 실제로 본 진료지침 개발에 참여하는 동안

본 진료지침과 관련하여 어떠한 이해 상충 관계도 발생하지 않았다.

8) 임상 진료지침의 보급과 확산 및 향후 갱신 방법

본 진료지침은 2020년 6월 대한의학회의 인증을 받아 임상 진료지침 정보센터에 수록되었다. 한편, 대한소화기학회지 및 국제 소화기학 관련 의학잡지에 게재하고, 학회 홈페이지, 트위터, 페이스북을 통해 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 내려받아 사용할 수 있도록 하고자 한다. 또한 내과학회 홈페이지에 등록하여 홍보하고, 요약본으로 구성된 소책자 등으로 제작하여 향후 학회 행사를 통하여 적극적으로 배포하고자 한다. 본 임상 진료지침을 배포 후 약제 연관 소화성궤양과 관련이 있는 학술단체의 보수 교육 세미나, 보건의료 종사자의 인력 교육, 환자 및 보호자를 위한 의학 지식의 보급, 각 급의 의료기관과 요양기관의 환자 치료와 요양을 위한 근거 자료로 활용할 계획이다.

본 진료지침의 시행 여부에 대한 적절한 감독 및 평가를 위하여 향후 대한상부위장관·헬리코박터학회 회원을 대상으로 권고안의 시행 여부에 대한 설문조사를 시행하여 결과를 학회 홈페이지에 공표할 예정이다. 또한, 대한상부위장관·헬리코박터학회 학술위원회와 연구관리위원회에서는 향후 비스테로이드 소염제, 아스피린이나 기타 항혈소판제 또는 항응고제 등의 세부 분야의 연구 결과와 추후 발간되는 외국의 임상 진료지침을 모니터링 할 예정이고 새로운 연구 결과가 축적되어 권고안의 추가나 변경이 필요하다고 판단되면 학회 산하 임상지침 개정위원회를 구성하여 매 3-5년마다 개정할 예정이다.

본 론

1. 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양 및 합병증의 고위험 인자는 고령, 궤양의 과거력, 고용량의 비스테로이드 소염제 투약 및 아스피린, 항혈소판제, 항응고제 혹은 스테로이드의 병용 투약이다. 비스테로이드 소염제를 투약하는 환자의 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 환자의 과거력과 투약력을 확인할 것을 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 낮음

전문가 의견: 전적으로 동의함(74%), 대체로 동의함(22%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

비스테로이드 소염제를 투약하는 환자에서 소화성궤양 및 합병증의 위험인자는 무작위 배정 연구 결과의 이차 분석이나 여러 관찰 연구에서 보고되었다.²³⁻²⁸ 비스테로이드 소염제 복용 환자에서 소화성궤양과 이로 인한 합병증 발생의 연관인자를

분석한 Laine 등²⁸의 전향적 연구에서는 65세 이상의 고령, 소화성궤양의 과거력, 저용량 아스피린 병용 투여가 주요 연관 인자라고 하였다. 비스테로이드 소염제 연관성 위병증의 위험인자를 분석한 Lee 등²⁶의 후향적 코호트 연구에서는 60세 이상의 고령이 가장 중요한 위험인자였다. García Rodríguez 등²⁴의 환자-대조군 연구에서는 상부위장관 출혈의 과거력 이외에 고령, 흡연, 소화성궤양의 과거력, 항응고제 혹은 스테로이드 병용 투여 등이 비스테로이드 소염제를 복용하는 환자에서 상부위장관 출혈의 위험인자임을 확인하였다. 소화성궤양 출혈의 여러 위험인자 중에서는 이전 소화성궤양 합병증의 과거력이 가장 위험도가 높았으며(상대위험도[95% CI], 13.5 [10.3-17.7]), 여러 종류의 비스테로이드 소염제 투약(상대위험도[95% CI], 9.0 [5.7-14.2]), 항응고제 병용(상대위험도[95% CI], 6.4 [2.8-14.6]), 합병증이 동반되지 않은 소화성궤양 과거력(상대위험도[95% CI], 6.1 [5.1-7.3]) 순이었다. 또한, 비스테로이드 소염제 투약 시 소화성궤양 출혈위험도는 연령에 따라 증가하여, 50대, 60대, 70대의 소화성궤양 출혈의 상대위험도(95% CI)는 25-49세와 비교 시, 각각 1.6 (1.4-2.0), 3.1 (2.5-3.7), 5.6 (4.6-6.9)으로 증가하였다.²⁴ 일반적으로 고령일수록 비스테로이드 소염제를 매일 규칙적으로 복용하는 경향이 크기 때문에 고령이 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양의 유의한 위험인자인 것으로 생각된다.²⁹

따라서 비스테로이드 소염제를 투약하는 환자의 연령이 높을수록, 소화성궤양의 과거력이 있거나 고용량의 비스테로이드 소염제를 사용하는 경우, 아스피린, 항혈소판제, 항응고제 혹은 스테로이드 등의 약제를 병용하는 경우에 소화성궤양 및 합병증의 위험이 증가한다. 임상 의사는 이를 이해하고 예방하려는 노력이 필요하다.

2. 장기간의 비스테로이드 소염제 투약 시작 전에 소화성궤양 및 합병증 예방을 위해 H. pylori 감염 검사 및 제균 치료를 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 높음
 전문가 의견: 전적으로 동의함(88%), 대체로 동의함(0%), 일부 동의함(8%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(4%)
 이득: 소화성궤양 및 합병증의 예방 효과
 위해: 항생제 내성 H. pylori 균주의 증가
 H. pylori 제균에 따른 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양 발생률 감소 효과에 대한 무작위 배정 연구는 총 6건이 검색되었다(Supplementary Fig. 1).³⁰⁻³⁵ 전체적으로 H. pylori 제균 치료에 의하여 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양의 발생은 유의하게 감소하였다(공동위험비[pooled risk ratio] [95% CI] 0.54, [0.31-0.94]) (Supplementary Fig. 2). 그러나

이러한 효과는 비스테로이드 소염제의 노출력에 따른 하위집단 분석(subgroup analysis)에서는 차이가 있어, 비스테로이드 소염제 초치료 환자군에서는 소화성궤양 발생 감소 효과가 큰 반면(공동위험비[95% CI] 0.27, [0.14-0.53]) (Supplementary Fig. 3),³⁰⁻³² 비스테로이드 소염제를 장기간 복용한 환자군에서는 유의한 효과가 없었다(공동위험비[95% CI] 0.92, [0.58-1.46]) (Supplementary Fig. 4).³³⁻³⁵ 한편, H. pylori 제균 치료에 따른 소화성궤양 관련 합병증의 예방 효과에 있어서도 비스테로이드 소염제의 노출력에 의한 차이가 있어, 소화성궤양의 과거력이 있는 비스테로이드 소염제의 초치료 환자에서는 H. pylori 제균 치료에 의해서 출혈 등의 합병증이 유의하게 감소한 반면,³¹ 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 naproxen 장기 복용자에서 H. pylori 제균 치료만 시행한 군과 제균 치료 없이 오메프라졸(omeprazole) 유지군을 6개월간 추적 관찰하였을 때 재출혈의 비율은 제균군에서 유의하게 높았다(제균군 18.8% vs. 오메프라졸군 4.4%; 절대 차 14.4% [95% CI], [4.4-24.4], p=0.005).³⁶ 요약하면 비스테로이드 소염제 투약을 시작하는 환자에서 H. pylori 감염 검사 및 제균 치료를 시행할 것을 권고한다. 그러나 항생제 내성 H. pylori 균주의 증가는 전 세계적인 현상으로,³⁷ 일부 지역에서는 과거에 비해서 아목시실린(amoxicillin), 클라리스로마이신(clarithromycin) 및 퀴놀론(quinolon)계 항생제 내성균주가 유의하게 증가하고 있으므로 치료 약제를 선택할 때 고려해야 한다.³⁸

3. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자의 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 저용량 투약을 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 높음
 전문가 의견: 전적으로 동의함(78%), 대체로 동의함(18%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)
 이득: 소화성궤양 및 합병증에 대한 예방 효과
 위해: 양성자 펌프 억제제의 장기 사용에 따른 잠재적 부작용(골절, 폐렴, 클로스트리듐 디피실레 감염, 전해질 불균형 등)
 양성자 펌프 억제제 병용 투약을 통한 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양의 발생 위험 감소 효과를 분석한 무작위 배정 연구는 총 9건이 검색되었다(Supplementary Fig. 5).^{32,39-46} 소화성궤양 발생에 대한 공동위험비(95% CI)는 투약 기간이 12주 미만인 경우, 12주에서 24주 사이, 24주 이상인 경우 각각 0.29 (0.17-0.49), 0.46 (0.19-1.14), 0.23 (0.17-0.49)으로, 비스테로이드 소염제에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약할 경우 비스테로이드 소염제만 투약하는 것에 비해 소화성궤양 발생 위험이 54-76% 감소하였다(Supplementary Fig. 6).
 양성자 펌프 억제제 용량에 따른 소화성궤양 예방 효과의

차이를 비교하기 위한 하위집단 분석에서는, 표준용량으로 투약하였던 연구가 5건, 저용량(유지용량)으로 투약하였던 연구가 8건 있었다(Supplementary Fig. 7). 표준용량 투약 시 공동위험비[95% CI]는 0.56 [0.31-1.00], 저용량 투약 시 공동위험비[95% CI]는 0.19 [0.12-0.30]였다(Supplementary Fig. 7). 저용량의 양성자 펌프 억제제만으로도 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양의 예방 효과가 있었고, 표준용량이 저용량에 비해 소화성궤양 예방 효과면에서 우월하다고 볼 만한 근거는 없었다. 양성자 펌프 억제제의 종류에 따른 하위집단 분석에서는 하위집단 별 개별 연구 수가 부족하여 확실한 결론을 내리기에 근거가 충분하지 않으나, 양성자 펌프 억제제의 종류에 따라 예방 효과에 유의한 차이가 있는 것으로 보이지는 않는다(Supplementary Fig. 8).

양성자 펌프 억제제의 흔한 부작용으로는 설사, 오심, 구토, 복통, 두통 등이 있으나 대부분 증상이 경미하여 특별한 치료 없이 호전되는 경과를 보인다.⁴⁷ 그러나 양성자 펌프 억제제는 식전 복용해야 하는 약물로 환자의 약물 순응도가 떨어지는 단점이 있고,⁴⁸ 최근 양성자 펌프 억제제 장기 사용에 따른 다양한 부작용이 보고되고 있어 이에 대한 주의가 필요하다. 여러 관찰 연구들에서 골절,⁴⁹ 폐렴,⁵⁰ 클로스트리듐 디피실레 (*C. difficile*) 감염,⁵¹ 전해질 불균형,⁵² 신장 질환,⁵³ 치매,⁵⁴ 심근경색,⁵⁵ 소장세균과다증⁵⁶ 등에서 양성자 펌프 억제제 투약과의 연관성이 보고되었다. 하지만 대부분의 연구가 근거 수준이 높지 않고, 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양의 고위험 환자에게는 양성자 펌프 억제제 병용 투약의 위해보다 이득이 더 크다.⁵⁷ 다만, 양성자 펌프 억제제의 잠재적 위험 가능성을 고려하여 비스테로이드 소염제 장기 투약의 필요성을 환자의 임상 증상을 기준으로 주기적으로 재평가하고, 비스테로이드 소염제의 중단이 가능한 경우, 혹은 양성자 펌프 억제제의 장기 사용 중 골절, 폐렴, 클로스트리듐 디피실레 감염, 전해질 불균형 등의 잠재적 부작용이 발생한 경우 양성자 펌프 억제제 투약 중단을 고려해 보아야 한다.

양성자 펌프 억제제 투약을 통한 비스테로이드 소염제 연관 소화성궤양 예방 효과는 편향 위험이 크지 않은 무작위 배정 연구를 통해 입증되었다. 양성자 펌프 억제제 24주 이상 투약에 따른 궤양 예방 효과를 본 일부 연구에서 이질성이 발견되기는 하였으나, 이들 개별 연구 모두에서 양성자 펌프 억제제의 유의한 궤양 예방 효과가 확인되었다. 12주 미만 및 12주에서 24주 사이에 투약하는 경우에는 연구 간 이질성은 발견되지 않는 등 일관적인 결과를 보였다. 양성자 펌프 억제제 장기 투약 시 이로 인한 잠재적 위험 가능성은 있으나, 비스테로이드 소염제 연관 소화성궤양의 고위험 환자에게는 양성자 펌프 억제제 투약으로 얻을 수 있는 소화성궤양 및 합병증 예방 편익이 위해보다 더 크다. 이상의 결과를 종합하

여 비스테로이드 소염제를 장기간 투약해야 하는 소화성궤양의 고위험 환자에게는 소화성궤양 및 이로 인한 합병증의 발생 위험을 낮추기 위해 저용량의 양성자 펌프 억제제를 병용 투여를 권고한다. 다만, 양성자 펌프 억제제의 용량에 따라 소화성궤양 예방 효과 크기가 차이가 없었다는 점은 직접 비교 연구가 부족하여 하위집단에 대한 메타분석을 통해 도출한 결과이며, 용량별 분석이 다양한 종류의 양성자 펌프 억제제에 대해 모두 충분히 이뤄지지 못하는 못하였다. 또한, 표준용량의 양성자 펌프 억제제 장기 사용이 저용량의 양성자 펌프 억제제 장기 사용에 비해 위해가 크다고 단정짓기는 어렵다. 따라서 소화성궤양 예방을 위해 일차적으로는 저용량의 양성자 펌프 억제제를 고려하되, 임상적 필요에 따라 표준용량의 양성자 펌프 억제제를 사용해 볼 수도 있다.

1) 비스테로이드 소염제 장기간 투약 환자에서 미소프로스톨의 예방 효과

비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양에 대한 미소프로스톨의 예방 효과는 총 12건의 무작위 배정 연구에서 보고되었다(Supplementary Fig. 9).⁵⁸⁻⁶⁹ 비스테로이드 소염제에 미소프로스톨을 병용 투약할 경우 비스테로이드 소염제만 투약하는 것에 비해 소화성궤양 발생 위험이 55-74% 감소하였고(Supplementary Fig. 10), 이는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약할 때와 비슷한 수준이었다. 비스테로이드 소염제 투약 기간에 따라, 12주 이전, 12주에서 24주 사이, 24주 이상의 시점에서의 소화성궤양 예방 효과는 각각 7건, 5건, 2건의 연구에서 보고되었고, 공동위험비(95% CI)는 각각 0.31 (0.20-0.47), 0.26 (0.18-0.38), 0.45 (0.26-0.41)로, 투약 기간이 길어지더라도 소화성궤양의 예방 효과에는 유의한 차이가 나타나지 않았다.

미소프로스톨의 용량에 따른 하위집단 분석에서, 미소프로스톨 400-600 µg의 효과를 보고하였던 8건의 연구에서는 공동위험비가 0.32 (95% CI 0.22-0.47)였고, 미소프로스톨 800 µg의 효과를 보고하였던 5건의 연구에서 역시 공동위험비가 0.32 (95% CI 0.22-0.47)로 미소프로스톨 용량별 소화성궤양의 예방 효과는 차이가 없었다(Supplementary Fig. 11). 이상의 결과를 종합하여 비스테로이드 소염제를 장기간 투약해야 하는 소화성궤양 발생의 고위험 환자에게 미소프로스톨을 병용 투약해 볼 수 있다. 다만, 미소프로스톨은 소화기계 부작용을 일으킬 수 있음을 염두에 두어야 한다. 비스테로이드 소염제 투약자에서 미소프로스톨의 효과와 부작용을 분석한 이전의 메타분석에서 설사, 복통, 오심의 발생 위험이 위약에 비해 미소프로스톨에서 각각 36%, 36%, 26% 증가함을 보고하였다.⁷⁰ 또한, 미소프로스톨 복용 시 부작용으로 인하여 복용을 중단해야 했던 경우가 위약에 비해 41% 증가하였다.⁷⁰

미소프로스톨의 소화기계 부작용과 낮은 약제 순응도를 감안할 때 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양의 고위험 환자에서 소화성궤양 예방을 위해 일차적으로는 양성자 펌프 억제제를 선택하되, 양성자 펌프 억제제를 투약하기 어려운 경우 미소프로스톨 사용을 고려할 수 있다.

임상 진료지침 개발위원회는 “비스테로이드 소염제 장기 투약하는 고위험 환자에서 소화성궤양 및 이로 인한 합병증을 예방하기 위해 미소프로스톨 400-600 µg 투약을 권고한다(권고 강도: 약하게 권고, 근거 수준: 높음)”는 권고안을 작성하여 1차 및 2차 투표를 시행하였으나 모두 3분의 2 이상의 동의를 얻지 못하여 최종적으로 권고안으로 채택하지 않았다.

2) 비스테로이드 소염제 장기간 투약 환자에서 히스타민 2 수용체 차단제의 예방 효과

히스타민 2 수용체 차단제의 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양 예방 효과를 분석한 무작위 배정 연구는 총 7건이 있었다(Supplementary Fig. 12).⁷¹⁻⁷⁷ 비스테로이드 소염제에 히스타민 2 수용체 차단제를 병용 투약할 경우 비스테로이드 소염제만 투약하는 것에 비해 소화성궤양 발생 위험이 33-68% 감소하였다(Supplementary Fig. 13). 히스타민 2 수용체 차단제 병용 투약은 소화성궤양 예방에 유의한 효과가 있었으나, 이는 양성자 펌프 억제제 또는 미소프로스톨을 병용 투약하는 것에 비해 효과의 크기가 상대적으로 작았다.

비스테로이드 소염제 투약 기간에 따라, 12주 전, 12주에서 24주 사이, 24주 이상의 시점에서의 히스타민 2 수용체 차단제의 소화성궤양 예방 효과는 각각 2건, 2건, 5건의 연구에서 보고되었고, 공동위험비(95% CI)는 각각 0.32 (0.16-0.64), 0.67 (0.45-1.02), 0.51 (0.41-0.64)이었다(Supplementary Fig. 13). 하위집단 별 연구의 수가 적고 연구에 포함된 대상자 수가 적어 확실한 결론을 내리기는 어렵지만, 2주 및 4주 투약 시점에서의 예방 효과를 본 Frank 등⁷² 및 Hudson 등⁷⁶의 연구에서는 위험비가 각각 0.26 (95% CI 0.09-0.74), 0.37 (95% CI 0.15-0.95)로 효과의 크기가 크게 나타난 것에 비해, 12주에서 24주 사이 및 24주 이상의 결과를 보고한 다른 연구에서는 공동위험비(95% CI)가 각각 0.67 (0.45-1.02), 0.51 (0.41-0.64)로 효과의 크기가 상대적으로 작았다. 이는 히스타민 2 수용체 차단제 반복 투여 시 위산 분비 억제 효과가 감소하는 빠른 내성(tachyphylaxis) 때문일 가능성이 있다. 파모티딘(famotidine) 20 mg 혹은 오메프라졸(omeprazole) 20 mg을 투약한 후 위산 분비 억제 효과를 비교한 연구에서 위내 산도(intra-gastric pH)가 4 초과인 시간의 분율이 투약 1일째에는 각각 파모티딘 46.9%, 오메프라졸 44.6%로 비슷하였으나, 투약 3일째에는 각각 35.7%, 57.2%, 투약 7일째에는 각각 33.6%, 63.1%, 투약 14일째에는 각각 31.4%, 63.4%로

파모티딘의 위산 분비 억제 효과가 빠르게 낮아짐을 보고하였다.⁷⁸ 히스타민 2 수용체 차단제의 빠른 내성에 대한 연구를 분석한 종설에 따르면 대부분의 연구에서 히스타민 2 수용체 차단제는 짧게는 투약 2일째, 길게는 2주 이내에 빠른 내성을 보였다.⁷⁹ 일부 연구에서 투약 4주째에 빠른 내성을 보인 연구도 있었으나 해당 연구는 투약 1일째와 투약 4주 후 위내 산도를 비교하여 빠른 내성 발현을 보고하였던 연구로, 사실상 대부분의 경우에서 2주 이내에 빠른 내성이 발생하는 것으로 생각된다. 다만 히스타민 2 수용체가 빠른 내성을 보인다 하더라도 위산 분비 효과가 완전히 사라지는 것은 아니고, 비스테로이드 소염제와 히스타민 2 수용체를 24주 이상 투약하였던 연구에서도 히스타민 2 수용체의 소화성궤양 예방 효과가 있었으므로 양성자 펌프 억제제 혹은 미소프로스톨을 투약하기 어려운 환자에게 히스타민 2 수용체 사용을 고려해 볼 수 있다.

히스타민 2 수용체 차단제 용량에 따른 하위집단 분석에서는 표준용량의 효과를 분석하였던 연구가 4건, 고용량(두 배 용량)의 효과를 분석하였던 연구가 5건 있었으며, 공동위험비 [95% CI]는 각각 0.59 (0.40-0.87), 0.50 (0.40-0.63)으로 예방 효과에서 차이를 보이지 않았다(Supplementary Fig. 14).

임상 진료지침 개발위원회는 “비스테로이드 소염제를 장기 투약하는 고위험 환자에서 소화성궤양 및 이로 인한 합병증을 예방하기 위해 히스타민 2 수용체 차단제 표준용량 투약을 권고한다(권고 강도: 약하게 권고, 근거 수준: 높음)”는 권고안을 작성하여 1차 및 2차 투표를 시행하였다. 그러나 모두 3분의 2 이상의 동의를 얻지 못하여 최종적으로 권고안으로 채택하지 않았다.

4. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 심혈관계 질환의 위험도를 고려하여 약제를 선택한다. 심혈관계 질환 위험성이 낮은 경우 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 비스테로이드 소염제 중에서 선택적 cyclooxygenase-2 차단제 사용을 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 높음

전문가 의견: 전적으로 동의함(40%), 대체로 동의함(36%), 일부 동의함(16%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(4%), 잘 모르겠음(4%)

이득: 소화성궤양 및 합병증에 대한 큰 예방 효과

위해: 심혈관계 부작용의 증가 가능성

비스테로이드 소염제 중에서, 비선택적 cyclooxygenase (COX) 차단제와 선택적 COX-2 차단제 간의 소화성궤양 발생 위험을 비교한 무작위 배정 연구는 총 22건이 검색되었다(Fig. 1).⁸⁰⁻¹⁰¹ 선택적 COX-2 차단제를 투약하는 것이 비선택적 COX 차단제를 투약하는 것에 비해 소화성궤양 발생 위험

이 73-80% 감소하였다(Fig. 2). 선택적 COX-2 차단제를 사용하는 것의 소화성궤양 예방 효과는 비선택적 COX 차단제에 양성자 펌프 억제제 혹은 미소프로스톨을 병용 투약하는 것과 비슷한 정도이다. 비선택적 COX 차단제에 대한 선택적 COX-2 차단제의 소화성궤양 예방 효과에 있어 투약 기간에 따른 하위집단 분석 결과를 보면, 12주 이전, 12에서 24주 사이, 24주 이상의 시점에서 공동위험비(95% CI)는 각각 0.17 (0.08-0.36), 0.27 (0.23-0.33), 0.25 (0.20-0.31)로 투약 기간에 상관없이 선택적 COX-2 차단제의 소화성궤양 예방 효과가 확인되었다(Fig. 2).

선택적 COX-2 차단제 사용과 비선택적 COX 차단제에 양성자 펌프 억제제 병용 투약 간 소화성궤양 예방 효과를 비교한 무작위 배정 일대일(head-to-head) 임상시험은 1건 있었는데(Supplementary Fig. 15), 이 연구에서는 선택적 COX-2 차단제를 사용하는 것이 비선택적 COX 차단제에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약 하는 것에 비해 소화성궤양 예방에 우월한 경향을 보이기는 하였으나 통계적 유의성은 없었다(위험비[95% CI], 0.70 [0.42-1.18]) (Supplementary Fig. 16).¹⁰²

소화성궤양 발생 위험을 낮추기 위해 비스테로이드 소염제

중에서 선택적 COX-2 차단제를 사용하는 전략은 추가 약제 병용 투약 없이 소화성궤양 위험을 낮출 수 있다는 점에서 양성자 펌프 억제제나 미소프로스톨 병용 투약 전략에 비해 유리하다. 또한, 선택적 COX-2 차단제의 흔한 부작용으로 비특이적 복통, 설사 및 소화불량 등이 보고되었으나 비특이적 비스테로이드 소염제에 비하여 증상이 경미하고 부작용으로 약제를 중단하는 비율이 유의하게 낮았다.⁸³ 그러나 선택적 COX-2 차단제가 심혈관계 부작용의 위험성을 올릴 수 있어 심혈관계 질환의 고위험 환자에서는 사용에 주의가 필요하다. 선택적 COX-2 차단제의 심혈관계 부작용에 대한 메타분석 결과에 따르면 비선택적 COX 차단제에 비해 선택적 COX-2 차단제가 심근경색의 위험도를 53% 올리며, 통계적 유의성은 없었으나 혈관 사건(vascular event)의 위험도를 올리는 경향을 보였다(위험비 1.16; 95% CI 0.97-1.36).¹⁰³ 따라서, 소화성궤양의 고위험 환자에게 비스테로이드 소염제를 투약하는 경우, 심혈관계 질환의 위험성이 낮다면 소화성궤양 및 합병증 예방을 위하여 비스테로이드 소염제로 선택적 COX-2 차단제를 사용해 볼 수 있다.

선택적 COX-2 차단제의 비스테로이드 소염제 연관 소화

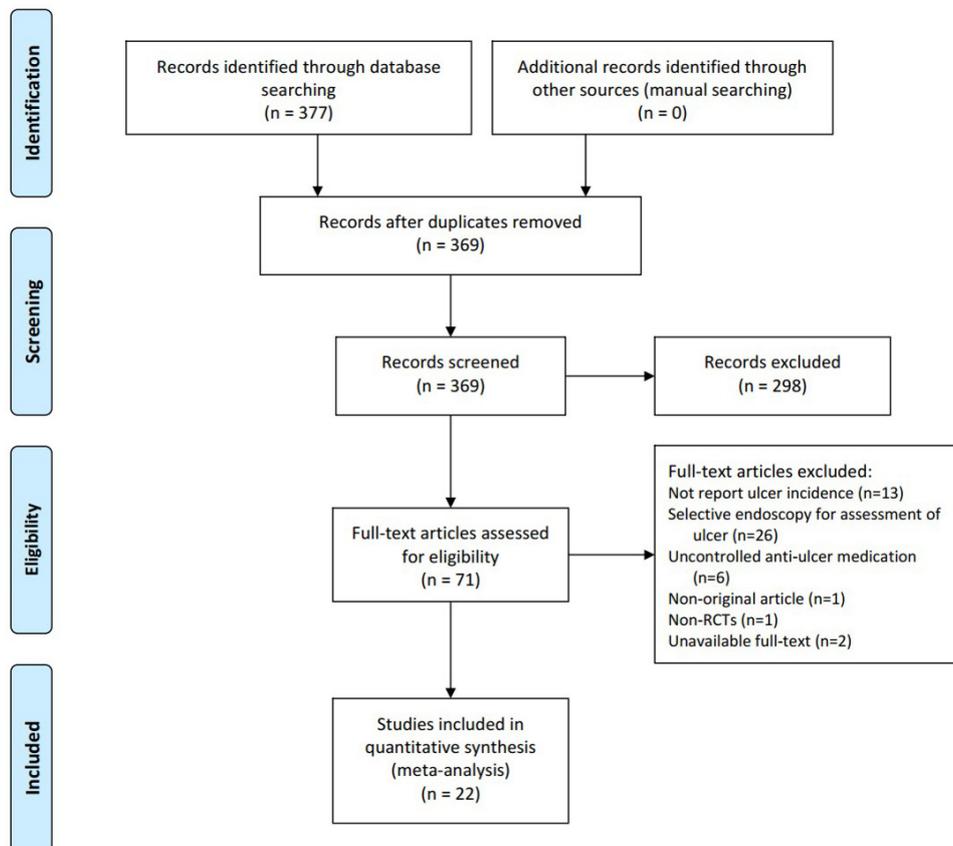


Fig. 1. Flowchart of study selection for the preventive effect of peptic ulcers by cyclooxygenase-2 inhibitor in NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; RCT, randomized controlled trial.

성궤양 예방 효과는 편향 위험이 크지 않은 무작위 배정 연구를 통해 입증되었으며, 선택적 COX-2 억제제를 12주에서 24주 사이 및 24주 이상 투약 시 일반적인 궤양 예방 효과를 보였다. 심혈관계 질환 위험성이 있는 경우 선택적 COX-2 억제제 사용으로 심혈관계 부작용이 증가할 잠재적 위험이 있으나, 심혈관계 질환 위험성이 낮은 비스테로이드 소염제 연관 소화성궤양의 고위험 환자에게는 비선택적 COX 억제제 사용에 비해 선택적 COX-2 억제제 사용으로 얻을 수 있는 소화성궤양 및 합병증 예방 편익이 위해보다 더 크기 때문에 선택적 COX-2 억제제 투약은 높은 근거 수준으로 강하게 권고한다.

1) 비스테로이드 소염제 장기 투약 환자에서 소화성궤양 및 합병증 예방 전략

비스테로이드 소염제 장기 투약 환자에서 소화성궤양 및 합병증 예방 전략은 위장관계 위험도와 심혈관계 위험도를 함께 고려하여 정할 수 있다(Table 3). 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양 및 합병증의 위험도가 낮고 심혈관계 질환 위험도도 낮은 경우에는 비스테로이드 소염제로 비선택적 COX 차단제를 사용하고 별도의 약제를 병용 투약할 필요는 없다. 고령이나 소화성궤양 발생의 위험인자는 없더라도, 심혈관계 질환 위험도가 높은 경우에는 아스피린, 항혈소판제 혹은 항응고제 등 투약이 필요한 경우가 많고 이로 인한 소화성궤양 및 연관된 출혈 위험이 증가할 수 있으므로 비스테로이드 소염제 투약 시 양성자 펌프 억제제 병용 투약이 필요하다. 만

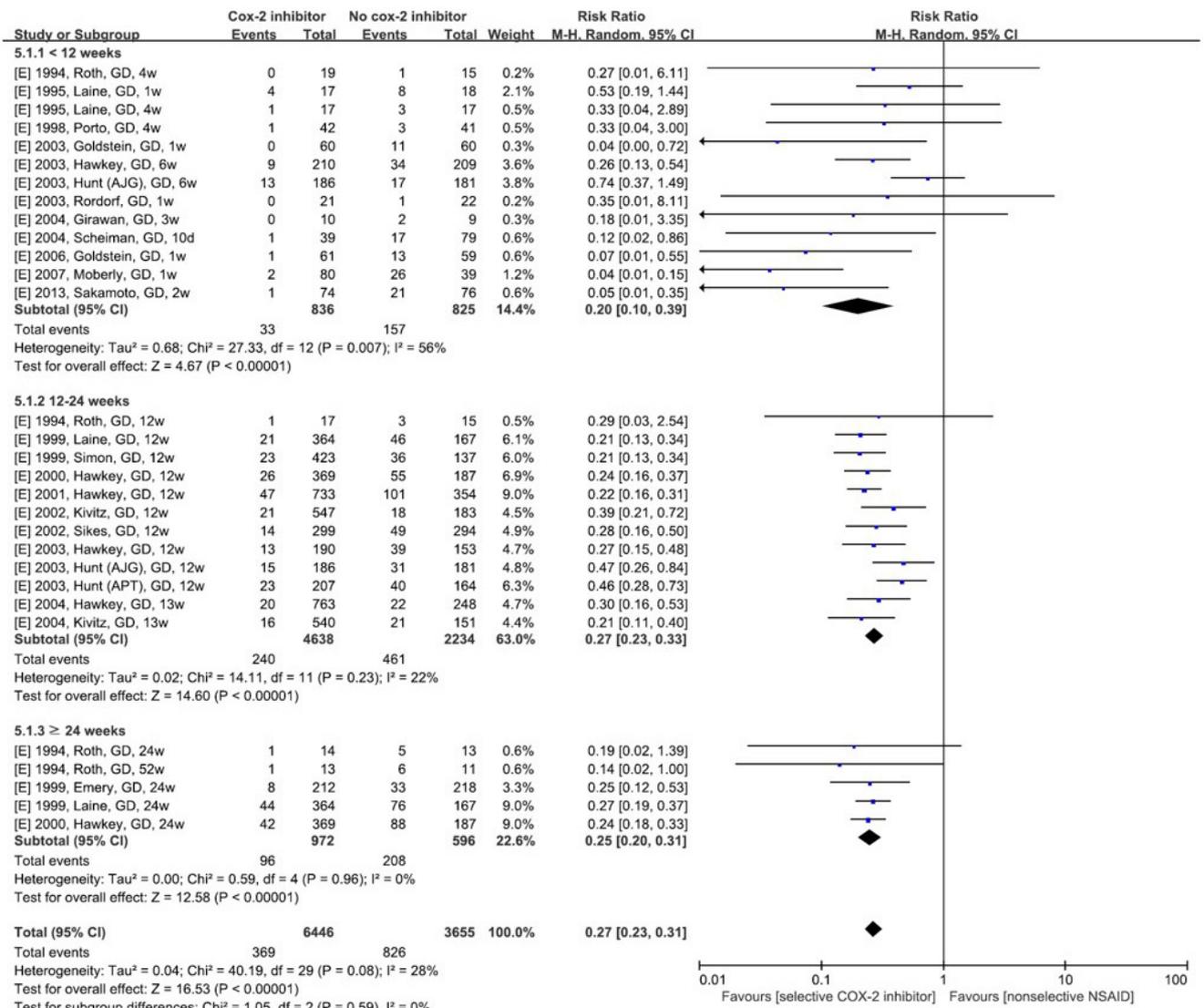


Fig. 2. Prevention effect of selective COX-2 inhibitors for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users. Forest plot, COX-2 vs. placebo (subgroup analysis by assessment timing). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; COX-2, cyclooxygenase-2.

약, 위장관계 위험도는 높지만 심혈관계 위험도는 낮은 경우 비스테로이드 소염제로 선택적 COX-2 차단제를 사용할 수 있다. 선택적 COX-2 차단제를 사용하는 대신, 비선택적 COX 차단제를 사용하면서 양성자 펌프 억제제를 병용하는 것으로도 비슷한 정도의 예방 효과를 보일 수 있다.

끝으로 위장관계 위험도도 높고 심혈관계 위험도도 높은 경우에는 가능하다면 비스테로이드 소염제 사용을 피하는 것이 좋다. 하지만 비스테로이드 소염제를 사용할 수밖에 없는 경우에는 비선택적 COX 차단제를 사용하면서 양성자 펌프 억제제 병용 투약을 권고한다. 만약 양성자 펌프 억제제 병용 투약도 어려운 경우에는 설사 등의 소화기계 부작용에 유의하면서 미소프로스톨을 병용 투약해보거나 소화성궤양 예방 효과는 다소 낮지만 히스타민 2 수용체 차단제 투약을 고려해 볼 수 있다.

5. 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 *H. pylori* 제균 치료를 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 낮음

전문가 의견: 전적으로 동의함(33%), 대체로 동의함(46%), 일부 동의함(21%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

이득: 소화성궤양 및 출혈의 예방 효과

위해: 항생제 내성 *H. pylori* 균주의 증가

저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 *H. pylori* 제균 치료에 의한 소화성궤양 및 합병증의 감소 효과를 고찰한 연구는 총 2건(Supplementary Fig. 17)으로, 한 건의 무작위 배정 연구와 한 건의 전향적 코호트가 검색되었다.^{36,104} Chan 등³⁶은 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 복용자를 대상으로 소화성궤양 치료 후 제균 치료 단독군과 제균 치료 없이 오메프라졸을 유지한 군을 비교하였을 때 재출혈의 빈도

Table 3. Recommendations of NSAID Use according to the Risk of NSAID-induced Ulcer and Cardiovascular Disease

		Risk of NSAID-induced ulcer or complication	
		Low	High
			- Old age - Peptic ulcer history - Use of high dose of NSAID - Concomitant use of aspirin, anti-platelet agent, anticoagulant, or steroid
Risk of cardiovascular disease	Low	Use non-selective COX inhibitors	1. Use selective COX-2 inhibitors, or 2. Add proton pump inhibitors to non-selective COX inhibitors
	High ^a	Add proton pump inhibitors to non-selective COX inhibitors	1. Avoid NSAIDs, if possible 2. Add proton pump inhibitors to non-selective COX inhibitors, if NSAIDs cannot be stopped

NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; COX, cyclooxygenase.

^aAspirin, anti-platelet agent, or anticoagulant users for prevention of serious cardiovascular events.

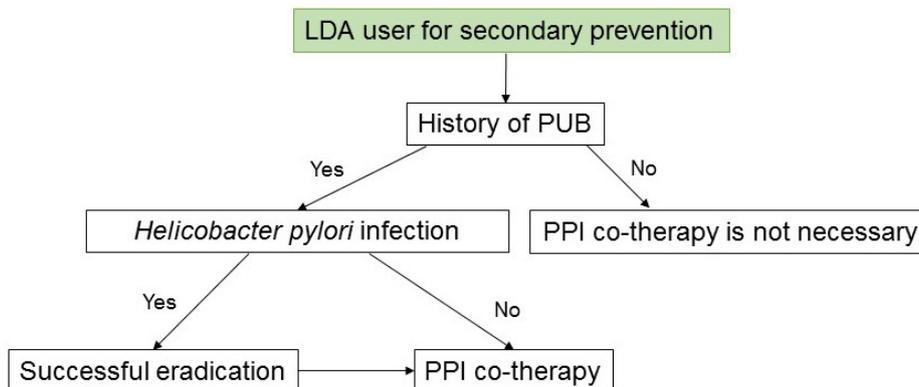


Fig. 3. Therapeutic algorithm for low dose aspirin users with a history of peptic ulcer bleeding. LDA, low dose aspirin; PUB, peptic ulcer bleeding; PPI, proton pump inhibitor.

는 제균군 1.9%, 오메프라졸군 0.9%로 유의한 차이가 없음을 보고하였다(절대 차 1.0%, [95% CI -1.9 to 3.9], $p>0.05$). 한편, 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 장기 복용 환자들을 대상으로 *H. pylori* 제균군, *H. pylori* 음성군, 평균 위험군의 3개의 코호트로 나누어 10년간 장기 추적한 코호트 연구의 결과를 보면, 저용량 아스피린만 복용하거나 항궤양 약제를 병용하는 경우 재출혈의 빈도는 *H. pylori* 제균군과 평균 위험군 간에 유의한 차이가 없었다(아스피린만 복용하는 경우 *H. pylori* 제균군: 0.97, [95% CI 0.53-1.80]; 평균 위험군 0.66, [95% CI 0.38-0.99]).¹⁰⁴ 그러나, 저용량 아스피린과 함께 항혈소판제나 항응고제 등을 병용하는 경우 재출혈의 빈도는 *H. pylori* 제균군에서 평균 위험군에 비하여 유의하게 높았으나(재출혈 발생률비 7.01, [95% CI 2.25-21.89]), 이 환자군에서 양성자 펌프 억제제 등 항궤양제를 같이 병용하는 경우 재출혈 발생률비는 5.96 (95% CI 0.62-57.34)으로 낮아졌다.¹⁰⁴ 한편, *H. pylori* 제균 치료 후 양성자 펌프 억제제 유지의 필요성에 대한 무작위 배정 연구의 결과를 보면, 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 복용자에서 제균 치료 후 관찰군과 란소프라졸(lansoprazole) 유지군으로 무작위 배정하여 12개월간 관찰하였고 출혈 등 소화성궤양 합병증의 재발은 관찰군에서 14.8%, 란소프라졸 유지군에서 1.6%로 란소프라졸을 유지하는 것이 소화성궤양 합병증을 유의하게 낮추는 것을 보고하였다(공동위험비 10.6, [95% CI 1.3-86.1], $p=0.008$).¹⁰⁵

이상을 종합하면 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 장기 복용자에서 *H. pylori* 제균 치료는 출혈 등의 소화성궤양 합병증의 재발을 감소시키는 데 유용하나, 항혈소판제나 항응고제 등 궤양 출혈을 증가시키는 약제를 병용하는 경우에는 제균 치료 이후에도 양성자 펌프 억제제 등의 항궤양 약제의 유지가 필요하다(Fig. 3). 근거가 되는 문헌의 수가 부족하고, 하나의 무작위 대조군 연구에서 제균 치료 단독군이 양성자 펌프 억제제 유지군에 비하여 재출혈 방지의 효과가 월등하지 않았으므로 높은 근거수준을 제시하기에는 근거의 정확성, 일관성 등의 항목에서 하향조정 될 필요가 있으나, 저용량 아스피린의 장기 복용자에서 소화성궤양 및 출혈의 과거력이 있는 경우 *H. pylori* 감염 검사 및 제균 치료에 의한 환자의 이득이 위해보다 클 것으로 판단하여 이를 최종적으로 권고한다.

6. 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 병용 투약을 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 중등도

전문가 의견: 전적으로 동의함(44%), 대체로 동의함(48%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의

하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

이득: 소화성궤양 및 합병증에 대한 예방 효과

위해: 낮은 약물 순응도, 양성자 펌프 억제제의 장기 사용에 따른 잠재적 부작용(골절, 폐렴, 클로스트리듐 디피실레 감염, 전해질 불균형 등)

저용량 아스피린(75-325 mg/day)의 장기 투약이 필요한 소화성궤양의 과거력이 있는 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하였을 때 소화성궤양의 재발과 합병증을 예방하는 효과를 분석한 무작위 배정 연구는 총 7건이 있었다(Supplementary Fig. 18).¹⁰⁵⁻¹¹¹ 검색된 7건의 연구를 메타분석 하였을 때 전체 조사 대상자는 5,181명(아스피린과 양성자 펌프 억제제를 병용 투약한 군 3,112명, 아스피린 단독 또는 아스피린과 대조 약물을 투여하였던 비교군 2,069명)이었으며, 약제 투약 기간은 12주에서 72주 사이였다. 양성자 펌프 억제제의 병용 투약은 비교군에 비해 소화성궤양의 발생을 83% 감소시켰고(위험비 0.17, [95% CI 0.12-0.25], $p<0.00001$) (Supplementary Fig. 19A), 위험도 차이는 -0.13 ([95% CI -0.17 to -0.08], $p<0.00001$)으로 치료에 필요한 수(number needed to treat, NNT)는 7.7명이었다(Supplementary Fig. 19B).

소화성궤양을 위궤양(Supplementary Fig. 20), 십이지장 궤양(Supplementary Fig. 21) 그리고 궤양 출혈군(Supplementary Fig. 22)으로 분류하여 하위집단 분석을 하였을 때 양성자 펌프 억제제의 병용 투약은 비교군에 비해 위궤양, 십이지장 궤양, 궤양 출혈의 발생을 각각 78% (위험비 0.22, [95% CI 0.13-0.35], $p<0.00001$), 91% (위험비 0.09, [95% CI 0.03-0.25], $p<0.00001$), 83% (위험비 0.17, [95% CI 0.07-0.45], $p<0.0003$) 감소시켰고, 위험도 차이는 각각 -0.11 ([95% CI -0.16 to -0.06], $p<0.0001$, NNT: 9.1), -0.04 ([95% CI -0.06 to -0.02], $p<0.0001$, NNT: 25), -0.03 ([95% CI -0.08 to -0.01], $p<0.10$)이었다. 분석 결과를 요약하면 아스피린을 장기 복용하는 소화성궤양의 과거력이 있는 환자에서 양성자 펌프 억제제의 병용 투약은 소화성궤양 및 출혈의 발생을 유의하게 감소시켰다.

하지만 아스피린을 복용하는 소화성궤양의 과거력이 있는 모든 환자에게 양성자 펌프 억제제를 병용 투약할 것인지는 장기간 약제 투여에 따른 이득과 위해를 고려하여 임상적으로 평가되어야 한다. 메타분석에 포함된 연구들은 소화성궤양을 3 mm 이상의 점막상해 혹은 결손으로 정의하고 있는데, 이는 임상적으로는 크게 유의하지 않은 미란이나 경미한 소화성궤양 환자의 상당수가 연구에 포함되었을 가능성을 시사한다. 또한 Lai 등¹⁰⁵은 소화성궤양 합병증의 과거력이 있는 환자에게 위약을 투여하였을 때 란소프라졸 병용 투약군에 비해 궤양 합병증 발생의 위험비(hazard ratio)가 9.6배([95% CI 1.2-76.1], $p=0.008$, 1.6% vs. 14.8%)임을 보고하였지만, 소화성궤양 합병증이 있었던 10명의 환자 중 4명에서 *H. pylori*

감염이 있었고, 또 다른 2명에서는 아스피린과 비스테로이드 소염제를 동시 투약하고 있었다. 따라서 장기간 아스피린을 복용하면서 소화성궤양의 과거력이 있는 경우 소화성궤양의 중증도에 따라 양성자 펌프 억제제 병용 여부를 결정하는 것이 바람직하며, 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 아스피린 장기 복용 환자 중 소화성궤양이 재발하는 경우나 아스피린 외 항혈소판제나 항응고제를 동시 투약 받고 있는 환자¹⁰⁴ 등에서는 주치의의 임상적 판단에 따라 양성자 펌프 억제제 병용 투약을 권고한다.

7. 소화성궤양 출혈 환자에서 주요 심혈관계 질환으로 아스피린의 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 아스피린을 재투약하는 것을 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 증거 수준: 중등도
 전문가 의견: 전적으로 동의함(74%), 대체로 동의함(26%), 일부 동의함(0%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)
 이득: 주요 심혈관계 질환에 의한 사망의 감소 효과
 위해: 재출혈의 가능성

항혈소판제를 복용하고 있는 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생한 경우 항혈소판제를 다시 시작하는 적절한 시점에 관한 문헌 연구는 매우 부족하다. 아스피린 복용 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생한 경우 아스피린의 유지 치료와 중단에 따른 소화성궤양의 재출혈 위험과 심혈관 및 뇌혈관 합병증 위험을 비교한 무작위 배정 임상시험 연구는 총 1건만이 검색되었다(Supplementary Fig. 23).¹¹² 이 연구에서는 심혈관 혹은 뇌혈관 질환으로 인하여 저용량 아스피린을 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생해 이에 대한 내시경 지혈 치료가 이루어진 뒤, 아스피린을 8주간 중단하는 경우와 아스피린을 지혈 치료 후 즉시 재시작하여 8주간 유지하는 것을 비교하였다. 그 결과 아스피린을 지속하는 경우 30일까지의 소화성궤양 재출혈 위험이 통계적으로 유의하지는 않았으나 2배가량 증가하는 결과를 보였다(아스피린 유지군 10.3% vs. 중단군 5.4%; 절대 차 4.9%; [95% CI -3.6 to 13.4]). 그러나 아스피린

을 유지하는 경우 8주까지의 전체 사망률이 유의하게 감소하였고(아스피린 유지군 1.3% vs. 중단군 12.9%; 절대 차 11.6%; [95% CI 3.7-19.5]), 주요 사망 원인은 심혈관, 뇌혈관 및 위장관 원인이었다. 하나의 연구 결과로 높은 근거수준을 제시하기에는 근거의 정확성, 일관성 등의 항목에서 하향조정될 필요가 있으나, 핵심적 결과인 사망에 대한 위험의 감소가 월등하게 크므로 중증도의 근거 수준으로 간주하였다.

일본 및 미국 소화기내시경학회에서도 소화성궤양 출혈에 대하여 내시경 지혈 치료가 이루어진 후 가능한 빨리 아스피린을 재투약 하도록 권고하고 있다.^{14,113} 예외적으로, 유럽 소화기내시경학회에서는 고위험 소화성궤양 출혈 환자(활동성 출혈, 노출 혈관, 부착 혈괴)의 경우에 3일간 아스피린을 중단 하도록 권고하였다.¹¹⁴ 이는 위에서 언급된 연구에서 아스피린 지속군에서 재출혈이 대부분은 출혈 3일 이내에 발생하였기 때문이다.¹¹² 따라서, 소화성궤양 출혈 환자에서 주요 심혈관계 질환으로 아스피린의 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 아스피린을 재투약하는 것을 권고하였다.

클로피도그렐을 포함한 티에노피리딘(thienopyridine) 계열 항혈소판제를 복용하는 환자나, 두 종류의 항혈소판제제 치료 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생한 경우 약제의 재투약 시점을 권고할 수 있는 무작위 배정 임상시험 연구는 검색되지 않았다. 따라서 이에 관한 권고는 아스피린에 준하였고, 이에 관하여 추가 연구가 발표되면 해당 권고사항의 개정이 필요하다(Table 4).

8. 소화성궤양 출혈 환자에서 항응고제 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 항응고제를 가능한 빨리 재투약 하는 것을 권고한다. 재투여 시기는 환자의 출혈위험도와 항응고제 투여의 중요도를 고려하여 결정한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 등급: 매우 낮음
 전문가 의견: 전적으로 동의함(67%), 대체로 동의함(29%), 일부 동의함(4%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

Table 4. Recommendation of Restarting Antiplatelet Agents according to the Classification of Medicine

Patents	Antiplatelet agents	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
Antiplatelet use for secondary prophylaxis of known cardiovascular disease	Aspirin	Restart after endoscopic hemostasis	Strong	High
	Other agents (e.g. P2Y ₁₂ receptor inhibitor)	Restart after endoscopic hemostasis	Strong	Low
	Dual antiplatelet therapy (DAPT)	Restart aspirin after endoscopic hemostasis. Early cardiology consultation for resuming the second antiplatelet agent.	Strong	Low

이득: 혈전증과 사망률의 감소 효과

위해: 재출혈의 가능성

항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈 후 항응고제를 언제 어떻게 다시 시작할 것인가에 대해서는 근거 연구가 거의 없고 기존 가이드라인에서 전문가 의견에 기초하여 언급하고 있다(Supplementary Fig. 24). 미국 소화기내시경학회 가이드라인,¹¹³ 유럽 소화기내시경학회 가이드라인,¹¹⁴ 아시아태평양 가이드라인¹¹⁵에서는 항응고제의 재투약시점을 결정하는 데 환자 상태, 항응고 치료의 중요성, 출혈 궤양병변의 특징, 효과적인 지혈 치료 여부, 재출혈의 위험도 등을 종합적으로 고려하여 다학제접근 할 것을 권고하고 있다. 심장내과 의사는 심방세동, 심부정맥혈전증 환자에서 혈전색전증의 위험도를 평가하고, 내시경 의사는 위장관 재출혈 위험을 평가한다. 원칙적으로 항응고제의 장기 복용이 필요한 궤양출혈 환자는 출혈 소화성궤양에 대한 지혈술 후, 재출혈 위험이 낮다면 항응고제를 가능한 빨리 재투여할 것을 권고한다.

현재 유럽 소화기내시경학회 가이드라인,¹¹⁴ 아시아태평양 가이드라인¹¹⁵은 와파린(warfarin)과 연관된 중증 소화성궤양 출혈에서 와파린의 길항작용을 위해 비타민 K (vitamin K)를 사용할 것을 권고하고 있다. 소화성궤양의 지혈 후에 와파린의 재사용 시점에 대해서는 와파린을 빨리 재시작하는 것이 혈전합병증을 감소시켰다는 후향 연구가 있다.¹¹⁶ 적절한 재사용 시점을 결정하기 위해 환자별로 혈전위험도를 평가해야 한다. 다양한 혈전위험도 환자들을 포함한 후향적 연구들^{117,118}에서 와파린을 7일 이후 30일 이내에 다시 시작한 경우 재출혈 위험을 높이지 않고 혈전증과 사망률을 감소시켰지만 출혈 후 7일 내에 시작한 경우는 경우는 재출혈이 2배 증가하였다. 특히 와파린을 사용하는 환자에 출혈 시 길항작용을 위한 약제를 투여하였다면 다시 충분한 항응고효과가 나타나기까지 시간이 걸리기 때문에 아시아태평양 가이드라인¹¹⁵에서는 소화성궤양 지혈 후 혈전색전증의 고위험군에서 와파린을 출혈 후 3일 이내에 재투여하고 혈전증의 고위험군 환자에서 헤파린 가교치료(bridge therapy)를 시행할 것을 권고하고 있다 (Table 5).^{115,119,120} 유럽 소화기내시경학회 가이드라인¹¹⁴은 각 환자별로 와파린의 재개시점을 결정해야 하며 가능한 출혈 후 7일에서 15일 사이에 와파린을 재개하는 것을 권고하고

있다. 헤파린 가교치료를 대해서는 언급하지 않았다.¹¹⁴ 아시아태평양 가이드라인¹¹⁵에서 헤파린 가교치료를 위해서 저분자량 헤파린(low-molecular-weight heparin)보다 미분획 헤파린(unfractionated heparin) 정맥 투여를 권고하는데 미분획 헤파린은 반감기가 정맥 투여 후 1-2시간으로 짧아 만약 재출혈이 일어나면 빨리 투여를 중단할 수 있기 때문이다.

소화성궤양 출혈 환자에서 직접경구항응고제(direct oral anticoagulants, DOAC)의 관리는 출혈의 중증도, DOAC의 마지막 용량을 복용한 시간, 신장기능, 투여된 약제의 약동학적 특징에 따라 달라질 수 있다. 현재의 아시아태평양 가이드라인에서 DOAC 사용과 연관된 상부위장관 출혈 시 DOAC의 짧은 반감기를 고려하여, 일시적으로 DOAC을 중단할 것을 권고한다.¹¹⁵ 비타민 K는 DOAC의 길항작용이 없으므로 출혈 시 사용되지 않는다. 중증 출혈로 활력징후가 불안정할 경우 DOAC을 복용하지 3시간이 지나지 않았다면, DOAC 투여 3시간 후 혈장 농도가 최대에 이르기 때문에 활성탄(activated charcoal) 투여를 고려한다. 다비가트란(dabigatran) 사용과 연관된 중증 출혈에서는 이다루시주맙(idarucizumab)을 사용할 것을 권고하고 있다. DOAC을 복용하는 환자에서 길항제가 필요한 경우는 흔하지 않으며 대부분 항응고 효과가 사라질 때까지 기다리면서 보존적 치료를 지속할 수 있다. 내시경 지혈이 끝난 후 DOAC의 재사용 시점에 대해서는 미국 소화기내시경학회 가이드라인,¹¹³ 유럽 소화기내시경학회 가이드라인,¹¹⁴ 영국 소화기학회 및 유럽 소화기내시경학회 가이드라인¹²¹에서는 권고안을 제시하지 않았으며, 아시아태평양 가이드라인에서는 지혈 3일 이내에, 가능한 빠른 시기에 DOAC을 다시 시작할 것을 권고하고 있다. DOAC의 반감기는 12시간 정도로 짧아, 신기능이 저하된 환자를 제외하면, DOAC을 중단한지 3일 내에 체내에 남아있는 항응고효과는 최소한으로 떨어지기 때문이다. DOAC 재시작 시점까지 헤파린 가교치료를 대해서 가이드라인에 따라 차이가 있다. 아시아태평양 가이드라인¹¹⁵에서는 DOAC의 1-4시간으로 빠른 작용 시간을 고려하여 가교치료를 권고하지 않았다. 반면, 유럽 소화기내시경학회 가이드라인¹¹⁴에서는 DOAC을 치료 용량으로 바로 재사용하는 것보다, 미분획 헤파린이나 저분자량 헤파린으로 가교치료를 하다가 궤양의 재출혈 위험이 사라지면 DOAC를 치료 용량으로

Table 5. Indications of Heparin Bridging for Temporary Discontinuation of Warfarin¹¹³

Non-valvular atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score >5 ^a
Metallic mitral valve
Prosthetic valve with atrial fibrillation
<3 months after VTE
Severe thrombophilia (protein C or protein S deficiency, antiphospholipid syndrome)

VTE, venous thromboembolism.

^aCHA2DS2-VASc, congestive heart failure (1 point), hypertension (1 point), age ≥75 years (2 points), diabetes mellitus (1 point), stroke, transient ischemic attack, or thromboembolism (2 points), vascular disease (1 point), age 65-74 years (1 point), female sex (1 point).^{117,118}

바로 재투약 할 것을 권고한다.

이상을 요약하면, 항응고제의 장기 복용 중 발생한 소화성 궤양 출혈 환자에서 항응고제의 재투여 시기나 방법에 대한 무작위 대조 연구 등의 근거는 매우 부족하나, 현재 여러 가이드라인의 권고안 및 전문가 의견을 고려하여 궤양 출혈 환자에서 항응고제 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 항응고제를 재투약하는 것을 권고한다. 재투여 시기와 방법은 환자의 출혈위험도와 투여된 항응고제의 종류 및 약동학적 특징, 환자의 혈전색전증 위험도를 고려하여 결정한다(Table 6).^{115,122,123}

9. 항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 투약을 권고한다.

권고 강도: 약하게 권고, 증거 수준: 낮음
 전문가 의견: 전적으로 동의함(38%), 대체로 동의함(46%),

일부 동의함(16%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

이득: 상부위장관 출혈의 예방 효과

위해: 낮은 약물 순응도, 양성자 펌프 억제제의 장기 사용에 따른 잠재적 부작용(골절, 폐렴, 클로스트리듐 디피실레 감염, 전해질 불균형 등)

항궤양 약제 병용 투약을 통해 항응고제 연관 위장관 출혈의 발생 위험 효과를 분석한 총 6건의 후향적 코호트 연구(3건의 환자-대조군 연구¹²⁴⁻¹²⁶와 3건의 관찰 연구¹²⁷⁻¹²⁹)가 체계적 문헌 고찰을 통해 검색되었다(Supplementary Fig. 25). 와파린과 연관된 상부위장관 출혈에 대한 공동위험비는 0.56 ([95% CI 0.38-0.83], I^2 0%)으로 양성자 펌프 억제제를 사용할 경우 약제를 사용하지 않았을 때와 비교하여 상부위장관 출혈 발생 위험이 44% 감소하는 것으로 분석되었다(Supplementary Fig. 26).

이러한 상부위장관 출혈에 대한 효과는 히스타민 2 수용체 차단제에서는 확인이 되지 않았으며(공동위험비 0.97,

Table 6. Thrombotic Risk according to Cardiac Events¹¹³

Thrombotic risk category	Cardiac events
Very high	ACS or PCI <6 weeks
High	ACS or PCI 6 weeks-6 months ago
Moderate to low	ACS or PCI >6 months ago; stable coronary artery disease

New generation drug-eluting stents and bare metal stents carry similar thrombotic risks. The risk is highest within the first 6 weeks of PCI. The risk remains high from 6 weeks to 6 months, then remains constant thereafter.^{120,121}
 ACS, acute coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention.

Table 7. Summary of the Statements of the Clinical Guidelines for Drug-induced Peptic Ulcers

권고안	권고 등급	근거 수준
1. 비스테로이드 소염제 관련 소화성궤양 및 합병증의 고위험인자는 고령, 궤양의 과거력, 고용량의 비스테로이드 소염제 투약 및 아스피린, 항혈소판제, 항응고제 혹은 스테로이드의 병용 투약이다. 비스테로이드 소염제를 투약하는 환자의 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 환자의 과거력과 투약력을 확인할 것을 권고한다.	강하게 권고	낮음
2. 장기간의 비스테로이드 소염제 투약 시작 전에 소화성궤양 및 합병증 예방을 위해 소화성궤양의 과거력이 있는 경우 <i>H. pylori</i> 감염 검사 및 제균 치료를 권고한다.	강하게 권고	높음
3. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자의 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 저용량 투약을 권고한다.	강하게 권고	높음
4. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 심혈관계 질환의 위험도를 고려하여 약제를 선택한다. 심혈관계 질환 위험성이 낮은 경우 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 비스테로이드 소염제 중에서 선택적 cyclooxygenase-2 차단제 사용을 권고한다.	강하게 권고	높음
5. 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 <i>H. pylori</i> 제균 치료를 권고한다.	강하게 권고	낮음
6. 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 병용 투약을 권고한다.	강하게 권고	중등도
7. 소화성궤양 출혈 환자에서 주요 심혈관계 질환으로 아스피린의 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 아스피린을 재투약하는 것을 권고한다.	강하게 권고	중등도
8. 소화성궤양 출혈 환자에서 항응고제 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 항응고제를 가능한 빨리 재투약하는 것을 권고한다. 재투여 시기는 환자의 출혈위험도와 항응고제 투여의 중요도를 고려하여 결정한다.	강하게 권고	매우 낮음
9. 항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 투약을 권고한다.	약하게 권고	낮음

[95% CI 0.52-1.81]) (Supplementary Fig. 27), 재발성 상부 위장관 출혈을 결과 변수로 설정한 1개의 연구를 제외한 하위집단 분석에서도 동일하게 양성자 펌프 억제제에서만 상부위장관 출혈 발생 위험이 감소하는 것으로 분석되었다(양성자 펌프 억제제: 공동위험비 0.59, [95% CI 0.37-0.95], 히스타민 2 수용체 차단제: 공동위험비 0.78, [95% CI 0.38-1.64]) (Supplementary Fig. 28).

각 개별 연구를 살펴보면 기존에 환자 개인이 갖고 있는 위장관 출혈의 위험인자에 따라 양성자 펌프 억제제로 인한 상부위장관 출혈의 발생 위험 감소 효과가 다르고,^{124,126,128,129} 위산분비 억제 효과가 상대적으로 낮은 히스타민 2 수용체 차단제에서 이런 효과를 보이지 않는 것으로 미루어 궤양출혈의 고위험군의 연구집단 내 등록 여부 및 정도에 따라 효과 크기의 강도가 결정될 것으로 추측된다. 하지만 비스테로이드 소염제나 아스피린과 달리 항응고제는 궤양유발약제가 아니라 는 것과 항응고제로 인한 위장관 출혈의 기전이 정확히 알려져 있지 않다는 것을 주지해야 한다. 또한 양성자 펌프 억제제의 용량과 기간에 대한 권고를 확정할 만한 증거가 없으며 와파린의 경우 CYP3A4 대사효소를 양성자 펌프 억제제와 공유하고 있고 CYP2C19 다형성(polymorphism)에 따라 병용투약 시 와파린 농도를 상승시킬 수 있음을 고려해야 한다.¹³⁰⁻¹³³

와파린 이외의 항응고제는 2건의 다비가트란 연관 위장관 출혈 연구가 포함되었는데,^{127,128} 이 연구는 상부위장관 출혈 인지 하부위장관 출혈인지 구별할 수 없었고, 항궤양 약제 또한 양성자 펌프 억제제와 히스타민 2 수용체 차단제를 구별할 수 없었다. 다비가트란 연관 위장관 출혈에 대한 공동 위험비는 0.78 ([95% CI 0.44-1.37], I^2 81.8%)로 항궤양 약제에 의한 위장관 출혈 발생 위험 감소가 확인되지 않았다 (Supplementary Fig. 29).

경구 응고인자 Xa 저해제(xabans)의 경우 양성자 펌프 억제제와 상호작용이 임상적으로 문제가 되지 않는다는 최근의 연구 결과들이 보고되었지만,^{131,134,135} 직접 트롬빈 저해제인 다비가트란의 경우 상호작용의 가능성이 있는 것으로 보고되고 있어 주의가 필요하다.¹³⁶⁻¹³⁸ 또한 와파린의 경우와 마찬가지로 양성자 펌프 억제제의 용량과 기간에 대한 권고를 확정할 만한 증거가 없다.

이상의 결과를 종합하여 항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 투약을 권고한다. 다만 와파린과 양성자 펌프 억제제의 병용투약 시 면밀한 프로트롬빈 타임(prothrombin time)의 추적 검사와 와파린의 용량 조절이 필요하며, DOAC의 경우 양성자 펌프 억제제의 투약을 권고할 만한 증거가 부족하다. 본 분석에 등록된 연구의 개수가 적고 모두 후향적 연구임을 고려할 때 증거수준과 권고수준이 낮으며, 무작위 대조군 연구

가 가능한 주제이기 때문에 확증적인 결론을 내리기 어렵다. 이상의 권고안을 Table 7에 정리하였다.

결론

국내 인구의 고령화와 주요 만성 질환 유병률의 증가로 인하여 약제 연관 소화성궤양 및 합병증의 발생이 지속적으로 증가할 것으로 예측되며, 이는 특히 고령환자의 건강을 심각하게 위협하고 사망률을 높일 수 있을 뿐 아니라 국가적으로 의료 비용의 막대한 손실을 가져올 가능성이 있다.¹³⁹ 이에 약제 연관 소화성궤양 환자에서 임상적 상황에 맞는 적절한 치료 방침을 제시하고 이를 널리 보급하는 작업은 의료 발전의 측면 뿐만 아니라 건강증진을 통한 사회 공익의 추구에도 부합하는 매우 가치 있는 일이라고 할 수 있다. 향후에도 약제 연관 소화성궤양의 임상적 특징 및 최적의 치료에 대한 주요 문헌 근거들을 추가로 검색, 고찰하여 급변하는 의료환경 변화에 발맞추는 임상지침의 개정 작업이 필요하다.

감사의 글

본 진료지침 개정에서 체계적 문헌고찰을 위해 핵심 질문 별로 일차 문헌검색을 해주신 고려대학교 의학도서관 이은주 선생님, 고려대학교 구로병원 내과 현명한 선생님, 가톨릭대학교 성의교정 의학도서관 김나진, 이승재 선생님, 동료 평가를 통해 원고 검토 및 조언을 주신 한림대학교 의과대학 내과 학교실 백광호 교수님, 울산대학교 의과대학 내과학교실 최기돈 교수님, 진료지침 워크샵에서 강의 및 조언을 해주시고 권고안 초안의 방법론에 대한 고찰 및 교정을 담당해주신 고려대학교 의과대학 김현정 교수님, 대한의학회 임상 진료지침 연구사업단 신인순 박사님께 깊은 감사의 말씀을 드립니다.

REFERENCES

1. Jhun HJ, Sung NJ, Kim SY. Knee pain and its severity in elderly Koreans: prevalence, risk factors and impact on quality of life. *J Korean Med Sci* 2013;28:1807-1813.
2. Lee JH, Lim NK, Cho MC, Park HY. Epidemiology of heart failure in Korea: present and future. *Korean Circ J* 2016;46:658-664.
3. Shim YK, Kim N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2016; 67:300-312.
4. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-249.
5. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for

- osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528.
 7. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-674.
 8. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
 9. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2226-2232.
 10. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
 11. Yang YJ, Bang CS, Shin SP, et al. Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea. *World J Gastroenterol* 2017;23: 2566-2574.
 12. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-738.
 13. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:481-496.
 14. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:177-194.
 15. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, et al. Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:309-317.
 16. Kim SG, Kim JG, Shin SK, et al. Guidelines of diagnosis for peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:279-284.
 17. Cheung DY, Jung HY, Song HJ, et al. Guidelines of treatment for non-bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54:285-297.
 18. Chung IK, Lee DH, Kim HU, et al. Guidelines of treatment for bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54:298-308.
 19. Kim JH, Moon JS, Jee SR, et al. Guidelines of treatment for peptic ulcer disease in special conditions. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:318-327.
 20. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA. Chapter 8: assessing the risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions: The Cochrane collaboration*. Chichester: John Wiley & Sons, 2011.
 21. 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.
 22. Kim SY, Choi MY, Shin SS, et al. NECA's handbook for clinical practice guideline developer version 1.0. Seoul: National Evidence-based healthcare Collaborating Agency, 2015.
 23. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-1670.
 24. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-772.
 25. Lee HL, Han DS, Kim JB, et al. Importance of age and other risk factors in NSAID-induced gastropathy. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:246-251.
 26. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55: 1731-1738.
 27. Kobata Y, Yajima H, Yamao J, Tanaka Y, Fukui H, Takakura Y. Risk factors for the development of gastric mucosal lesions in rheumatoid arthritis patients receiving long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the efficacy of famotidine obtained from the FORCE study. *Mod Rheumatol* 2009;19: 629-636.
 28. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1240-1248.
 29. Milder TY, Lipworth WL, Williams KM, Ritchie JE, Day RO. "It looks after me": how older patients make decisions about analgesics for osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:1280-1286.
 30. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-979.
 31. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
 32. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002;51: 329-335.
 33. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet* 1998; 352:1016-1021.
 34. Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:799-805.
 35. de Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of

- Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007;12:477-485.
36. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Ekström P, Carling L, Wetterhus S, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-758.
 40. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:43-47.
 41. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-140.
 42. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Dig Liver Dis* 2000;32:201-208.
 43. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users—a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:829-836.
 44. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-710.
 45. Desai JC, Sanyal SM, Goo T, et al. Primary prevention of adverse gastroduodenal effects from short-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by omeprazole 20 mg in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2008;53:2059-2065.
 46. Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T; Esomeprazole NSAID Preventive Study Group. Randomised clinical trial: esomeprazole for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcers in Japanese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:115-125.
 47. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:366-372.
 48. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018;154:302-318.
 49. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-771.
 50. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120-2128.
 51. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784-790.
 52. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e112558.
 53. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:545-553.
 54. Tai SY, Chien CY, Wu DC, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2017;12:e0171006.
 55. Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One* 2015;10:e0124653.
 56. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483-490.
 57. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
 58. Bolten W, Gomes JA, Stead H, Geis GS. The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:753-758.
 59. de Melo Gomes JA. The safety of Arthrotec in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis: an assessment of the upper gastrointestinal tract by endoscopy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1992;96:23-31.
 60. Verdickt W, Moran C, Hantzschel H, Fraga AM, Stead H, Geis GS. A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:85-91.
 61. Bardhan KD, Bjarnason I, Scott DL, et al. The prevention and healing of acute non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal mucosal damage by misoprostol. *Br J Rheumatol* 1993;32:990-995.
 62. Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993;119:257-262.
 63. Henriksson K, Uribe A, Sandstedt B, Nord CE. *Helicobacter pylori* infection, ABO blood group, and effect of misoprostol on gastroduodenal mucosa in NSAID-treated patients with rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci* 1993;38:1688-1696.
 64. Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeh J, Bruyn GA, Woods EM, Geis GS. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treat-

- ment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:881-885.
65. Roth SH, Tindall EA, Jain AK, et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med* 1993;153:2565-2571.
 66. Agrawal NM, Van Kerckhove HE, Erhardt LJ, Geis GS. Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. *Dig Dis Sci* 1995;40:1125-1131.
 67. Piette F, Teillet L, Naudin R, Boichot D, Capron MH. Efficacy of misoprostol in the prophylaxis of gastroduodenal lesions induced by short-term nonsteroidal antiinflammatory drug therapy in elderly patients. A multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:259-266.
 68. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. *Arthrosc Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol* 1998; 25:1602-1611.
 69. Agrawal NM, Caldwell J, Kivitz AJ, et al. Comparison of the upper gastrointestinal safety of Arthrotec 75 and nabumetone in osteoarthritis patients at high risk for developing nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers. *Clin Ther* 1999;21:659-674.
 70. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4): CD002296.
 71. Roth SH, Bennett RE, Mitchell CS, Hartman RJ. Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Double-blind long-term evaluation. *Arch Intern Med* 1987;147: 1798-1801.
 72. Frank WO, Wallin BA, Berkowitz JM, et al. Reduction of indomethacin induced gastroduodenal mucosal injury and gastrointestinal symptoms with cimetidine in normal subjects. *J Rheumatol* 1989;16:1249-1252.
 73. Levine LR, Cloud ML, Enas NH. Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1993;153:2449-2454.
 74. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-1439.
 75. ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:347-351.
 76. Hudson N, Taha AS, Russell RI, et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997; 112:1817-1822.
 77. Laine L, Kivitz AJ, Bello AE, Grahn AY, Schiff MH, Taha AS. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:379-386.
 78. Miner PB Jr, Allgood LD, Grender JM. Comparison of gastric pH with omeprazole magnesium 20.6 mg (Prilosec OTC) o.m. famotidine 10 mg (Pepcid AC) b.d. and famotidine 20 mg b.d. over 14 days of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:103-109.
 79. McRorie JW, Kirby JA, Miner PB. Histamine2-receptor antagonists: rapid development of tachyphylaxis with repeat dosing. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:57-62.
 80. Laine L, Sloane R, Ferretti M, Cominelli F. A randomized double-blind comparison of placebo, etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production. *Gastrointest Endosc* 1995;42:428-433.
 81. Roth SH, Bennett R, Caldron P, Mitchell C, Swenson C, Koepp R. A longterm endoscopic evaluation of patients with arthritis treated with nabumetone vs naproxen. *J Rheumatol* 1994;21: 1118-1123.
 82. Porto A, Reis C, Perdigoto R, Gonçalves M, Freitas P, Macciocchi A. Gastroduodenal tolerability of nimesulide and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Current Therapeutic Research* 1998;59:654-665.
 83. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-2111.
 84. Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology* 1999;117:776-783.
 85. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-1928.
 86. Hawkey C, Laine L, Simon T, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. Arthritis Rheum* 2000;43:370-377.
 87. Hawkey CJ, Laine L, Harper SE, et al. Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1593-1601.
 88. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002;51:530-537.
 89. Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, Kent JD, Recker DP, Verburg KM. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14: 1101-1111.
 90. Goldstein JL, Kivitz AJ, Verburg KM, Recker DP, Palmer RC, Kent JD. A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:125-132.
 91. Hawkey CJ, Laine L, Simon T, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut* 2003;52:820-826.
 92. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725-1733.

93. Hunt RH, Harper S, Callegari P, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:201-210.
94. Rordorf C, Kellett N, Mair S, et al. Gastroduodenal tolerability of lumiracoxib vs placebo and naproxen: a pilot endoscopic study in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:533-541.
95. Girawan D, Abdurachman SA, Djumhana A, Roslia J, Pramudiyo R. Comparison of endoscopic gastric mucosa features after administration of piroxicam to meloxicam and their correlation with dyspepsia symptoms in elderly patient with knee osteoarthritis. *Acta Med Indones* 2004;36:202-206.
96. Hawkey CC, Svoboda P, Fiedorowicz-Fabrycy IF, et al. Gastro-duodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1804-1810.
97. Kivitz AJ, Nayiager S, Schimansky T, Gimona A, Thurston HJ, Hawkey C. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers associated with lumiracoxib compared with ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1189-1198.
98. Scheiman JM, Cryer B, Kimmey MB, Rothstein RI, Riff DS, Wolfe MM. A randomized, controlled comparison of ibuprofen at the maximal over-the-counter dose compared with prescription-dose celecoxib on upper gastrointestinal mucosal injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:290-295.
99. Goldstein JL, Aisenberg J, Lanza F, et al. A multicenter, randomized, double-blind, active-comparator, placebo-controlled, parallel-group comparison of the incidence of endoscopic gastric and duodenal ulcer rates with valdecoxib or naproxen in healthy subjects aged 65 to 75 years. *Clin Ther* 2006;28:340-351.
100. Moberly JB, Harris SI, Riff DS, et al. A randomized, double-blind, one-week study comparing effects of a novel COX-2 inhibitor and naproxen on the gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2007;52:442-450.
101. Sakamoto C, Kawai T, Nakamura S, Sugioka T, Tabira J. Comparison of gastroduodenal ulcer incidence in healthy Japanese subjects taking celecoxib or loxoprofen evaluated by endoscopy: a placebo-controlled, double-blind 2-week study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:346-354.
102. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-1043.
103. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227-1237.
104. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013;144:528-535.
105. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
106. Sugano K, Matsumoto Y, Itabashi T, et al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term low-dose aspirin therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol* 2011;46:724-735.
107. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart* 2011;97:797-802.
108. Sanuki T, Fujita T, Kutsumi H, et al. Rabeprazole reduces the recurrence risk of peptic ulcers associated with low-dose aspirin in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a prospective randomized active-controlled trial. *J Gastroenterol* 2012;47:1186-1197.
109. Sugano K, Choi MG, Lin JT, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014;63:1061-1068.
110. Whellan DJ, Goldstein JL, Cryer BL, et al. PA32540 (a coordinated-delivery tablet of enteric-coated aspirin 325 mg and immediate-release omeprazole 40 mg) versus enteric-coated aspirin 325 mg alone in subjects at risk for aspirin-associated gastric ulcers: results of two 6-month, phase 3 studies. *Am Heart J* 2014;168:495-502.e4.
111. Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, et al. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:780-795.
112. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
113. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
114. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-a46.
115. Chan FKL, Goh KL, Reddy N, et al. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut* 2018;67:405-417.
116. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012;172:1484-1491.
117. Lee JK, Kang HW, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract* 2012;66:64-68.
118. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:662-668.
119. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual partic-

- ipant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
120. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;109:45-51.
 121. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48:c1.
 122. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 Suppl 2:e326S-e350S.
 123. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-1472.
 124. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of anti-secretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507-515.
 125. Massó González EL, García Rodríguez LA. Proton pump inhibitors reduce the long-term risk of recurrent upper gastrointestinal bleeding: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:629-637.
 126. Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011;141:71-79.
 127. Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF, Gehi AK, Fang G. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy* 2015;35:560-568.
 128. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015;149:586-95.
 129. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016;151:1105-1112.e10.
 130. Sugano K. How do we manage serious gastrointestinal adverse events associated with anti-thrombotic therapy?. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:5-8.
 131. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:1708-1713b.
 132. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol* 2011;153:379-385.
 133. Hata M, Shiono M, Akiyama K, et al. Incidence of drug interaction when using proton pump inhibitor and warfarin according to cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) genotype in Japanese. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:45-50.
 134. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
 135. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
 136. Kuwayama T, Osanai H, Ajioka M, et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2017;33:619-623.
 137. Bolek T, Samoš M, Stančiaková L, et al. The impact of proton pump inhibition on dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Ther* 2019;26:e308-e313.
 138. Bolek T, Samoš M, Škorňová I, et al. Proton pump inhibition in patients treated with novel antithrombotic drugs: should we worry about thrombosis?. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;72:71-76.
 139. Hyun KR, Kang S, Lee S. Population aging and healthcare expenditure in Korea. *Health Econ* 2016;25:1239-1251.

Appendix 1. Clinical Key Questions

-
1. 비스테로이드 소염제 투약 환자에서 소화성궤양 및 합병증의 고위험인자는 무엇인가?
 2. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 환자에서 헬리코박터 제균 치료는 소화성궤양 및 합병증을 예방하는가?
 3. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 양성자 펌프 억제제 병용투약은 소화성궤양 및 합병증을 예방하는가?
 4. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 미소프로스톨 병용투약은 소화성궤양 및 합병증을 예방하는가?
 5. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 히스타민 2 수용체 차단제 병용투약은 소화성궤양 및 합병증을 예방하는가?
 6. 비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 비선택적 비스테로이드 소염제를 선택적 cyclooxygenase-2 차단제로 바꾸는 것은 소화성궤양 및 합병증을 예방하는가?
 7. 소화성궤양의 과거력이 있는 저용량 아스피린 장기 복용 환자에서 헬리코박터 제균 치료는 궤양 및 출혈을 예방하는가?
 8. 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 장기 복용 환자에서 양성자 펌프 억제제 병용투약은 궤양 및 출혈을 예방하는가?
 9. 아스피린을 장기 복용하는 소화성궤양 출혈 환자에서 아스피린을 언제 재투약하는가?
 10. 항응고제를 장기 복용하는 소화성궤양 출혈 환자에서 항응고제를 언제 재투약하는가?
 11. 항응고제를 복용하는 소화성궤양 출혈의 고위험군 환자에서 항궤양 약제의 병용투약은 상부위장관 출혈을 예방하는가?
-

Appendix 2. Selection of Search Terms

Headings	Selection of search terms	
	Mesh	PubMed entry terms
NSAID	"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]	Antiinflammatory Agents, Non Steroidal; Antiinflammatory Agents, Nonsteroidal; Agents,; Nonsteroidal Antiinflammatory; Nonsteroidal Antiinflammatory Agents; Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents; Agents, Nonsteroidal Anti-Inflammatory; Anti-Inflammatory Agents, Nonsteroidal; Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents; NSAIDs; Anti; Inflammatory Agents, Nonsteroidal; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents; Agents, Non-Steroidal Anti-Inflammatory; Non Steroidal Anti Inflammatory Agents; Aspirin-Like Agents; Agents, Aspirin-Like; Aspirin Like Agents; Analgesics, Anti-Inflammatory; Analgesics, Anti Inflammatory; Anti-Inflammatory Analgesics; Anti-Rheumatic Agents, Non-Steroidal; Agents, Non-Steroidal Anti-Rheumatic; Anti Rheumatic Agents, Non Steroidal; Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents; Antirheumatic Agents, Non-Steroidal; Agents, Non-Steroidal Antirheumatic; Antirheumatic Agents, Non Steroidal; Non-Steroidal Antirheumatic Agents
	"Cyclooxygenase 1"[Mesh]	Cyclo-Oxygenase I; Cyclo Oxygenase I; Prostaglandin H Synthase-1; Prostaglandin H Synthase 1; COX-1 Prostaglandin Synthase; COX 1 Prostaglandin Synthase Prostaglandin Synthase, COX-1; Synthase, COX-1 Prostaglandin; Cyclooxygenase-1
	"Cyclooxygenase 2"[Mesh]	Cyclo-Oxygenase II; Cyclo Oxygenase II; PTGS2; PGHS-2; Prostaglandin H Synthase-2; Prostaglandin H Synthase 2; COX-2 Prostaglandin Synthase; COX 2 Prostaglandin Synthase; Prostaglandin Synthase, COX-2; Synthase, COX-2 Prostaglandin; Cyclooxygenase-2
	"Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh]	Inhibitors, Cyclooxygenase 2; Cyclooxygenase-2 Inhibitors; Inhibitors, Cyclooxygenase-2; Coxibs; COX-2 Inhibitors; COX 2 Inhibitors; Inhibitors, COX-2; COX2 Inhibitors; Inhibitors, COX2
	"Cyclooxygenase Inhibitors"[Mesh]	Inhibitors, Cyclo-Oxygenase; Inhibitors, Cyclo Oxygenase; Inhibitors, Cyclooxygenase; Prostaglandin Synthesis Antagonists; Antagonists, Prostaglandin Synthesis; Inhibitors, Prostaglandin-Endoperoxide Synthase; Inhibitors, Prostaglandin Endoperoxide Synthase; Prostaglandin Endoperoxide Synthase Inhibitors; Prostaglandin Synthase Inhibitors; Cyclo-Oxygenase Inhibitors; Cyclo Oxygenase Inhibitors; Inhibitors, Prostaglandin Synthase
	"Ibuprofen"[Mesh]	I.V. Solution, Ibuprofen; Ibuprofen, (+-)-Isomer; Ibuprofen, (R)-Isomer; Ibuprofen, (S)-Isomer; Ibuprofen, Aluminum Salt; Aluminum Salt Ibuprofen; Ibuprofen, Calcium Salt; Calcium Salt Ibuprofen; Ibuprofen, Copper (2+) Salt; Ibuprofen, Magnesium Salt; Magnesium Salt Ibuprofen; Salt Ibuprofen, Magnesium; Ibuprofen, Potassium Salt; Potassium Salt Ibuprofen; Ibuprofen, Sodium Salt; Salt Ibuprofen, Sodium; Sodium Salt Ibuprofen; Ibuprofen, Zinc Salt; Salt Ibuprofen, Zinc; Zinc Salt Ibuprofen; Ibuprofen-Zinc; Ibuprofen Zinc; IP-82; IP 82; IP82; Motrin; Nuprin; Rufen; Salprofen; Trauma-Dolgit Gel; Trauma Dolgit Gel; TraumaDolgit Gel; Brufent
	"Naproxen"[Mesh]	Methoxypropioicin; MNPA; Anaprox; Naprosin; Naprosyn; Proxen; Synflex; Aleve; Naproxen Sodium; Sodium, Naproxen
	"Diclofenac"[Mesh]	Diclophenac; Dicrofenac; Dichlofenal; Diclofenac Sodium; Sodium Diclofenac; Diclofenac, Sodium; Diclonate P; Feloran; Voltarol; Novapirina; Orthofen; Ortofen; Orthophen; SR-38; SR 38; SR38; Voltaren; Diclofenac Potassium; GP-45,840; GP 45,840; GP45,840
	"Indomethacin"[Mesh]	Indometacin; Amuno; Indocid; Metindol; Indomet 140; Indomethacin Hydrochloride; Hydrochloride, Indomethacin; Osmosin; Indocin
	"Ketoprofen"[Mesh]	Benzoylhydratropic Acid; 2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid; Profenid; Alrheumum; Orudis; 19,583 RP; RP, 19,583; RP-19583; RP 19583; RP19583; Alrheumat
	"nabumetone" [Supplementary Concept]	Nabumeton; 4-(6-methoxy-2-naphthyl)-2-butanone; Arthrxan; BRL 14777; Gen-Nabumetone; Listran; Relafen; Relif; Relifex; Mebutan; Rhoxal-nabumetone; Apo-Nabumetone; Nabucox
	"oxaprozin" [Supplementary Concept]	4,5-diphenyl-2-oxazolepropionic acid; Danoprox; Wy-21,743; Dayrun; Rhoxal-oxaprozin; Apo-Oxaprozin; Daypro
	"Piroxicam"[Mesh]	CP-16171; CP 16171; CP16171; Feldene
	"Celecoxib"[Mesh]	4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide; Celebrex; SC 58635; 58635, SC; SC-58635; SC58635
	"parecoxib" [Supplementary Concept]	N-(((5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl)sulfonyl)propanamide; N-(((Me-P)-P)S)P; parecoxib sodium; N-(((5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl)sulfonyl)propanamine, sodium salt; Dynastat

Appendix 2. Continued

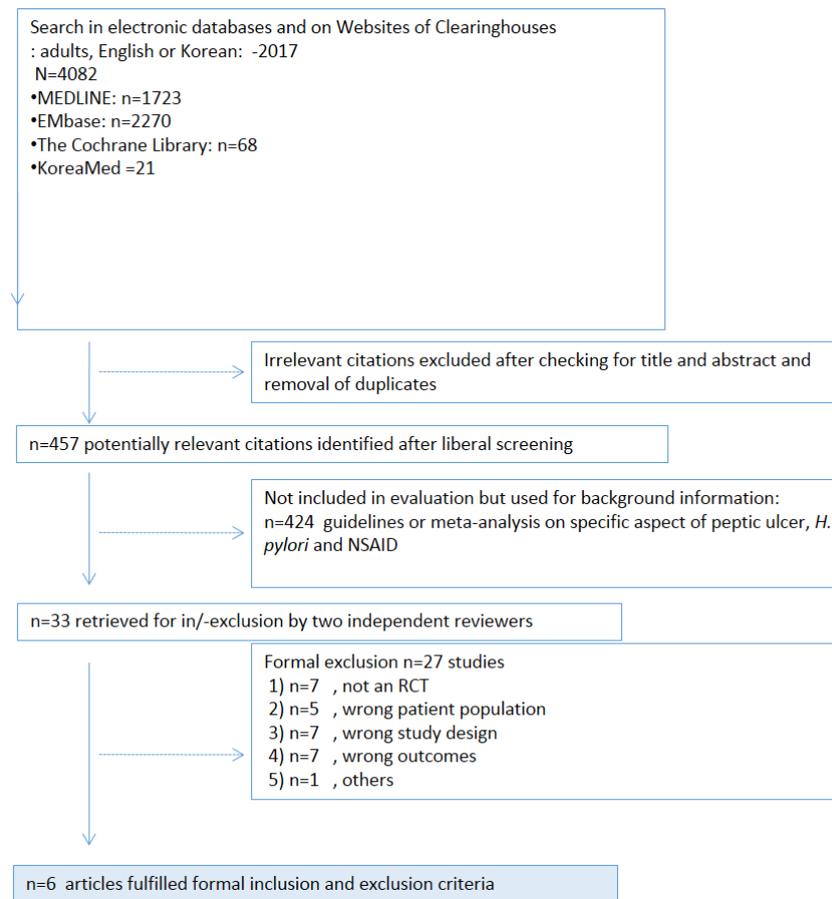
Headings	Selection of search terms	
	Mesh	PubMed entry terms
	"etoricoxib" [Supplementary Concept]	L-791456; MK 0663; MK-0663; Arcoxia
	"tenoxicam" [Supplementary Concept]	4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno(2,3-e)-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide; Ro 12-0068; Ro-12-0068; Reutenox; Artriunic; Novo-Tenoxicam; Mobiflex; Tilcotil; Apo-Tenoxicam
	"meloxicam" [Supplementary Concept]	Reumoxicam; meloxicam; Movalis; Uticox; Mobic; Mobicox; Mobec; Masflex; Movicox; Parocin
	"Flurbiprofen"[Mesh]	Fluriproben; 2-Fluoro-alpha-methyl-(1,1'-biphenyl)-4-acetic Acid; Flubiprofen; Apo-Flurbiprofen; Apo; Flurbiprofen; BTS-18322; BTS 18322; BTS18322; Cebutid; Dobrofen; E-7869; E 7869; E7869; Flugalin; Flurbiprofen Sodium; Sodium, Flurbiprofen; Froben; Froben SR; Neo Artrol; Novo-Flurprofen; Novo; Flurprofen; Nu-Flurbiprofen; Nu Flurbiprofen; Ocuflen; Ocuflur; ratio-Flurbiprofen; ratio Flurbiprofen; Strefen; Ansaid
	"tiaprofenic acid" [Supplementary Concept]	FC 3001; Flanid; Pierre Fabre brand of tiaprofenic acid; tiaprofenic acid, calcium salt; Nu-Tiaprofenic; Nu-Pharm brand of tiaprofenic acid; PMS-Tiaprofenic; Pharmascience brand of tiaprofenic acid; RU 15060; Surgam; Grünenthal brand of tiaprofenic acid; Florizel brand of tiaprofenic acid; Hoechst brand of; tiaprofenic acid; Surgam SA; Aventis brand of tiaprofenic acid; Apo-Tiaprofenic; Apotex brand of tiaprofenic acid; Novo-Tiaprofenic; Novopharm brand of tiaprofenic acid
	"Diflunisal"[Mesh]	Dolobid; Dolocid; Dolobis; Nu-Diflunisal; Nu Diflunisal; NuDiflunisal; MK-647; MK 647; MK647; Novo; Diflunisal; Novo Diflunisal; NovoDiflunisal; Apo-Diflunisal; Apo Diflunisal; ApoDiflunisal
	"Etodolac"[Mesh]	"Etodolic Acid; Acid, Etodolic; Etodolac, (+)-Isomer; Etodolac, (-)-Isomer; Etodolac, (S)-Isomer; Ultradol; Etodolac, Monosodium Salt, (+)- Isomer; Etodolac, Monosodium Salt, (S)-Isomer; Lodine; Ramodar; AY-24,236; AY 24,236; AY24,236; AY-24236; AY 24236; AY24236; Etodolac, Monosodium Salt"
	"salicylsalicylic acid" [Supplementary Concept]	"disalicylic acid; salsalate; Argesic; Disalcid; Salsitab; Upsher-Smith brand of salicylsalicylic acid; Salflex; salicyl salicylate; Saloxium; Arcylate; Mono-Gesic"
	"Sulindac"[Mesh]	"Apo-Sulin; Apo Sulin; Arthrobid; Clinoril; Arthrocin; Klinoril; Sulindal; Chibret; Kenalin; MK-231MK 231; MK231; Novo-Sundac; Novo Sundac; Nu-Sulindac; Nu Sulinda; Aclin; Copal"
	"Tolmetin"[Mesh]	"Tolectin; Tolmetin Sodium, Anhydrous; Anhydrous Tolmetin Sodium; Tolmetin Sodium Anhydrous; Anhydrous, Tolmetin Sodium; Sodium Anhydrous, Tolmetin; McN-2559; McN 2559; McN2559; Tolmetin Sodium; Sodium, Tolmetin; Tolmetin Sodium, Dihydrate; Dihydrate Tolmetin Sodium"
Cox-2 inhibitor	"Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Mesh]	"Inhibitors, Cyclooxygenase 2; Cyclooxygenase-2 Inhibitors; Inhibitors, Cyclooxygenase-2; Coxibs; COX-2 Inhibitors; COX 2 Inhibitors; Inhibitors, COX-2; COX2 Inhibitors; Inhibitors, COX2"
	"Celecoxib"[Mesh]	"4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide; Celebrex; SC 58635; 58635, SC; SC-58635; SC58635"
	"parecoxib" [Supplementary Concept]	"N-(((5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl)sulfonyl)propanamide; N-(((Me-P)-P)S)P; parecoxib sodium; N-(((5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl)sulfonyl)propanamine, sodium salt; Dynastat"
	"etoricoxib" [Supplementary Concept]	"L-791456; MK 0663; MK-0663; Arcoxia"
	"Cyclooxygenase 2"[Mesh]	"Cyclo-Oxygenase II; Cyclo Oxygenase II; PTGS2; PGHS-2; Prostaglandin H Synthase-2; Prostaglandin H Synthase 2; COX-2 Prostaglandin Synthase; COX 2 Prostaglandin Synthase; Prostaglandin Synthase, COX-2; Synthase, COX-2 Prostaglandin; Cyclooxygenase-2"
PPI	"Proton Pump Inhibitors"[Mesh]	Inhibitors, Proton Pump
	"Dexlansoprazole"[Mesh]	"Lansoprazole, R-Isomer; Lansoprazole, R Isomer; R-Isomer Lansoprazole; 2-((R)-((3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl)methyl)sulfinyl)-1H-benzimidazole; R-Lansoprazole; R Lansoprazole; Dexlansoprazole Sesquihydrate; TAK 390MR;

Appendix 2. Continued

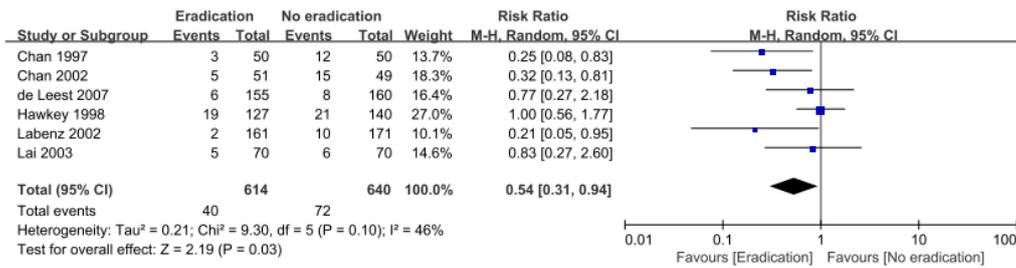
Headings	Selection of search terms	
	Mesh	PubMed entry terms
		TAK390MR; TAK-390MR; TAK-390; TAK 390; TAK390; Dexilant; T-168390; T 168390; T168390"
"Esomeprazole"[Mesh]		"Esomeprazole Sodium; Esomeprazole Strontium; Strontium, Esomeprazole; Esomeprazole Magnesium; Nexium; AstraZeneca Brand of Esomeprazole Magnesium; Esomeprazole Potassium; Esomeprazole Strontium Anhydrous"
"ilaprazole" [Supplementary Concept]		"IY 81149; IY81149; IY-81149"
"Lansoprazole"[Mesh]		"Lansoprazol; 2-(((3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methyl)sulfinyl)benzimidazole; Lansoprazoles; Bamalite; Tecnobio Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Tecnobio Brand; Lansol; Lansoprazole Sodium; Sodium, Lansoprazole; Lanzor; Hoechst Brand of Lansoprazole; Lansoprazole; Hoechst Brand; Prezal; Monolitum; Salvar Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Salvar Brand; Opiren; Almirall Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Almirall Brand; Prevacid; Ogestro; Abbot Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Abbot Brand; TAP Brand of Lansoprazole; Lansoprazole TAP Brand; Pro Ulco; Vinas Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Vinas Brand; Promeco; Promeco Brand of; Lansoprazole; Lansoprazole Promeco Brand; Takepron; Ulpax; Hormona Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Hormona Brand; Zoton; Wyeth Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Wyeth Brand; Lederle Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Lederle Brand; AG 1749; AG-1749; AG1749; Agopton; Ogast; Takeda Brand of Lansoprazole; Lansoprazole Takeda Brand"
"Omeprazole"[Mesh]		"Prilosec; Omeprazole Sodium; Sodium, Omeprazole; H 168-68; H 168 68; H 16868; Omeprazole Magnesium; Magnesium, Omeprazole"
"pantoprazole" [Supplementary Concept]		"SK and F 96022; SKF-96022; SK and F-96022; Protonix; BY 1023; BY-1023; pantoprazole sodium"
"Rabeprazole"[Mesh]		"2-((4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl)-1H-benzimidazole; Dexrabeprazole; E 3810; E3810; Pariet; Rabeprazole Sodium; Sodium, Rabeprazole; 1H-Benzimidazole, 2-(((4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl)methyl)sulfinyl)-, Sodium Salt; Aciphex; LY-307640; LY 307640; LY307640"
Misoprostol	"Misoprostol"[Mesh]	"Novo-Misoprostol; Novo Misoprostol; SC-29333; SC 29333; SC29333; SC-30249; SC 30249; SC30249; Apo-Misoprostol; Apo Misoprostol; Misoprostol, (11beta,13E,16R)-Isomer; Glefos; Misoprostol, (11alpha,13E)-Isomer; Misoprostol, (11alpha,13E,16R)-Isomer; Misoprostol, (11alpha,13Z)-(+)-Isomer; Misoprostol, (11alpha,13E,16S)-Isomer; Misoprostol, (11beta,13E)-(+)-Isomer; Misoprostol, (11beta,13E,16S)-Isomer; Cytotec"
H2-RA	"Histamine H2 Antagonists"[Mesh]	"Receptor Blockaders, H2; Blockaders, Histamine H2 Receptor; Histamine H2 Receptor Blockaders Histamine H2 Blockers; Blockers, Histamine H2; H2 Blockers, Histamine; Receptor Antagonists, Histamine H2; Histamine H2 Receptor Antagonists; Antagonists, Histamine H2; H2 Antagonists, Histamine; H2 Receptor Blockaders; Blockaders, H2 Receptor; Antihistaminics, H2; H2 Antihistaminics"
	"Famotidine"[Mesh]	"YM-11170; YM 11170; YM11170; Pepcid; Famotidine Hydrochloride; MK-208; MK 208; MK208"
	"Cimetidine"[Mesh]	"Biomet; Biomet400; Cimetidine Hydrochloride; Hydrochloride, Cimetidine; Cimetidine HCl; HCl, Cimetidine; Histodil; SK and F-92334; SK and F 92334; SK and F92334; SKF-92334; SKF 92334; SKF92334; Tagamet; Altramet; Eureceptor"
	"Ranitidine"[Mesh]	"Ranitidin; N (2-(((5-((Dimethylamino)methyl)-2-furanyl)methyl)thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenedi amine; Biotidin; Ranisen; Sostril; Zantac; Zantic; AH-19065; AH 19065; AH19065; Ranitidine Hydrochloride; Hydrochloride, Ranitidine"
	"Nizatidine"[Mesh]	"N-(2-(((2-((Dimethylamino)methyl)-4-thiazolyl)methyl)thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenedi amine; LY-139037; LY 139037; LY139037; Axid"
	"lafutidine" [Supplementary Concept]	"N-(4-(4-piperidinylmethyl)pyridyl-2-oxy)butenyl-2-(furfurylsulfinyl)acetamide; N-(4-(4-piperidinylmethyl)pyridyl-2-oxy)-(Z)-butenyl-2-(furfurylsulfinyl)acetamide; FRG-8813; FRG 8813"
Antiplatelet agent	"Aspirin"[Mesh]	"Acetylsalicylic Acid; Acid, Acetylsalicylic; 2-(Acetyloxy)benzoic Acid; Acylpyrin; Aloxiiprimum;

Appendix 2. Continued

Headings	Selection of search terms	
	Mesh	PubMed entry terms
		Colfarit; Dispril; Easprin; Ecotrin; Endosprin; Magneeryl; Micristin; Polopirin; Polopiryna; Solprin; Solupsan; Zorprin; Acetysal"
	"clopidogrel" [Supplementary Concept]	"clopidogrel napadisilate; clopidogrel, (+)(S)-isomer; Iscover; PCR 4099; PCR-4099; clopidogrel-Mepha; SC 25989C; SC 25990C; SR 25989; clopidogrel besylate; clopidogrel besilate; clopidogrel hydrochloride; clopidogrel Sandoz; clopidogrel bisulfate; Plavix"
	"Ticlopidine"[Mesh]	"Ticlopidine Hydrochloride; Hydrochloride, Ticlopidine; Ticlodix; Ticlodone; 53-32C; 53 32C; 5332C; Ticlid"
	"Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]	"Aggregation Inhibitors, Platelet; Inhibitors, Platelet Aggregation; Blood Platelet Antiaggregants; Antiaggregants, Blood Platelet; Platelet Antiaggregants; Antiaggregants, Platelet; Blood Platelet; Aggregation Inhibitors; Platelet Inhibitors; Inhibitors, Platelet; Antiplatelet Agents; Agents, Antiplatelet; Antiplatelet Drugs; Drugs, Antiplatelet; Platelet Antagonists; Antagonists, Platelet; Blood Platelet Antagonists; Antagonists, Blood Platelet"
Anticoagulant	"Rivaroxaban"[Mesh]	"5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide; Xarelto; BAY 59-7939; BAY 59 7939; BAY 597939"
	"edoxaban" [Supplementary Concept]	"N-(5-chloropyridin-2-yl)-N'-((1S,2R,4S)-4-(N,N-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro(1,3)thiazolo(5,4-c)pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl)oxamide; N-(5-chloropyridin-2-yl)-N'-((1S,2R,4S)-4-(N,N-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo(5,4-c)pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl)ethanediamide p-toluenesulfonate monohydrate; DU-176b; DU-176; edoxaban tosylate"
	"Dabigatran"[Mesh]	"N-((2-(((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine; BIBR 1048; Pradaxa; Dabigatran Etxilate; Etxilate, Dabigatran; Dabigatran Etxilate Mesylate; Etxilate Mesylate, Dabigatran; Mesylate, Dabigatran Etxilate"
	"apixaban" [Supplementary Concept]	"BMS 562247; BMS562247; BMS-562247"
	"Warfarin"[Mesh]	"4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one; Apo-Warfarin; Aldocumar; Gen-Warfarin; Warfant; Coumadin; Marevan; Warfarin Potassium; Potassium, Warfarin; Warfarin Sodium; Sodium, Warfarin; Coumadine; Tedicumar"
	"Anticoagulants"[Mesh]	"Anticoagulation Agents; Agents, Anticoagulation; Anticoagulant Agents; Agents, Anticoagulant; Anticoagulant Drugs; Drugs, Anticoagulant; Anticoagulant; Indirect Thrombin Inhibitors; Inhibitors, Indirect Thrombin; Thrombin Inhibitors, Indirect"
Peptic ulcer hemorrhage	"Peptic ulcer"[Mesh]	Peptic Ulcers; Ulcer, Peptic; Ulcers, Peptic; Gastroduodenal Ulcer; Gastroduodenal Ulcers; Ulcer, Gastroduodenal; Ulcers, Gastroduodenal; Marginal Ulcer; Marginal Ulcers; Ulcer, Marginal; Ulcers, Marginal
	"Stomach Ulcer"[Mesh]	Stomach Ulcers; Ulcer, Stomach; Ulcers, Stomach; Gastric Ulcer; Gastric Ulcers; Ulcer, Gastric; Ulcers, Gastric
	"Duodenal Ulcer"[Mesh]	Ulcer, Duodenal; Ulcers, Duodenal; Curling Ulcer; Ulcer, Curling; Curling's Ulcer; Curlings Ulcer
	"Gastrointestinal Hemorrhage"[Mesh]	Hemorrhage, Gastrointestinal; Gastrointestinal Hemorrhages; Hematochezia; Hematochezias
	"Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]	Hemorrhage, Peptic Ulcer; Peptic Ulcer Hemorrhages; Ulcer Hemorrhage, Peptic
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> [Mesh]	<i>Helicobacter</i> ; <i>Gastrospirillum</i> ; <i>Campylobacter pylori</i>



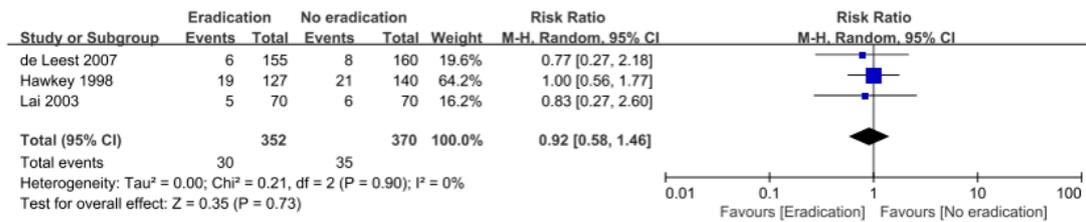
Supplementary figure 1. Flowchart of the study selection for the preventive effect of peptic ulcers by *Helicobacter pylori* eradication in NSAID users. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; RCT, randomized controlled trial.



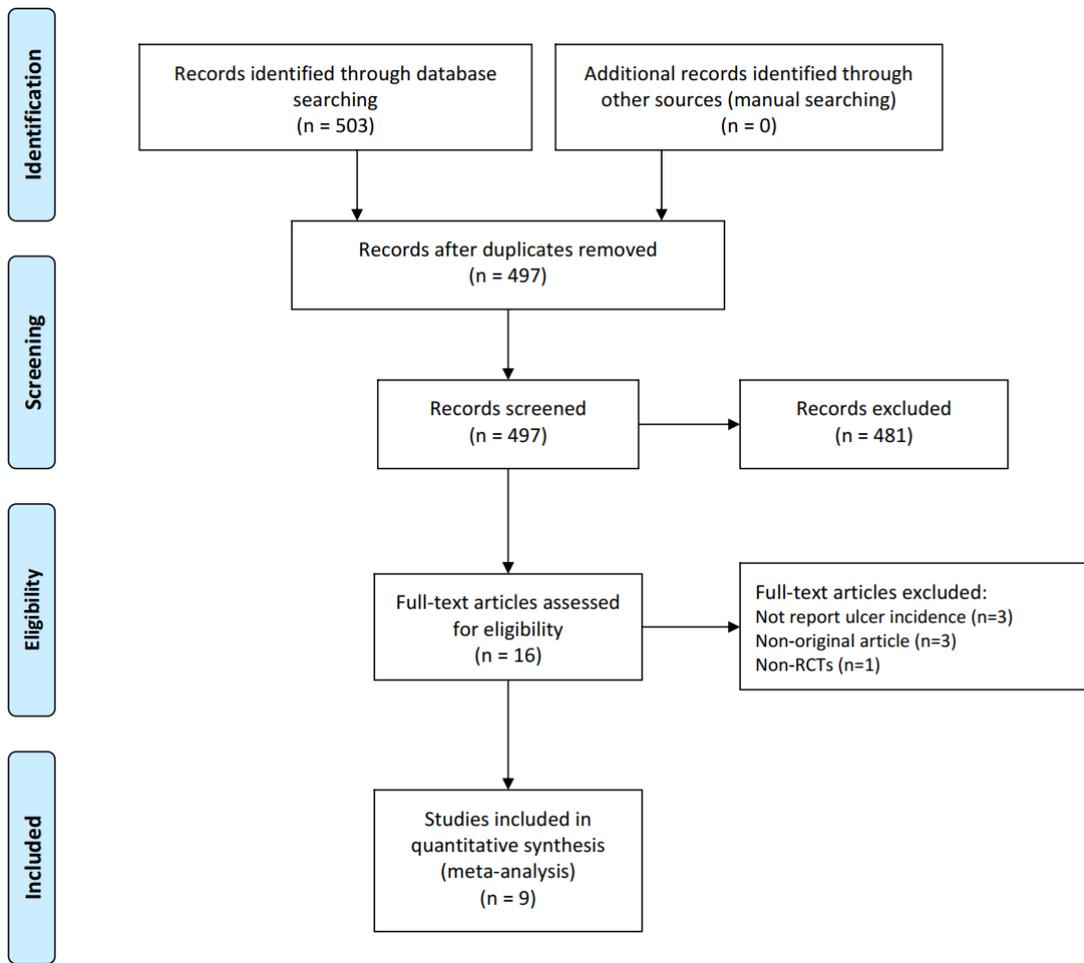
Supplementary figure 2. Preventive effect of peptic ulcers by *Helicobacter pylori* eradication in long-term NSAID users: overall group. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.



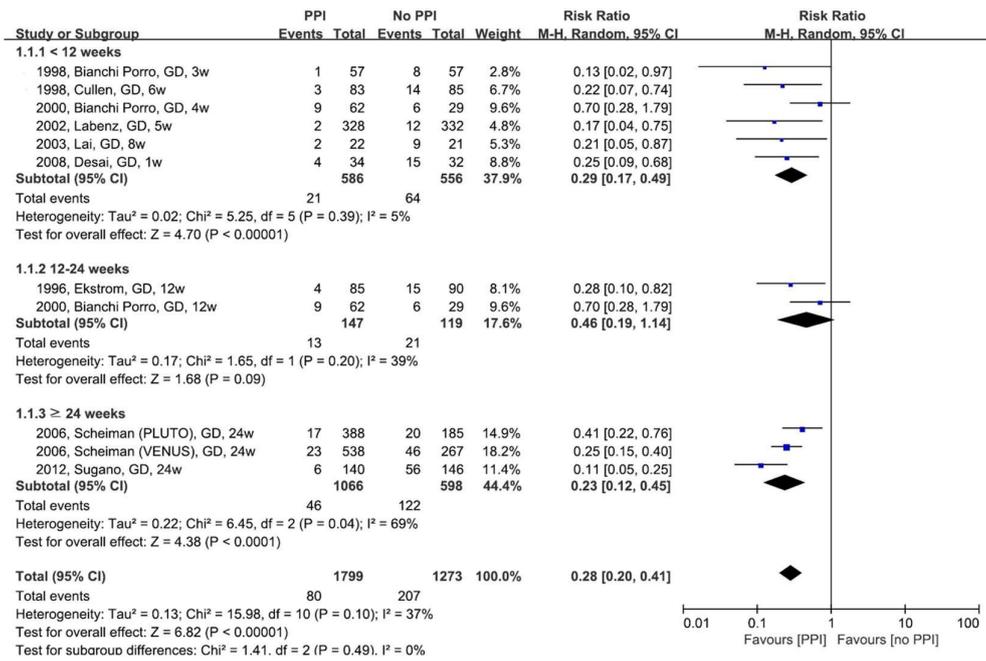
Supplementary figure 3. Preventive effects of peptic ulcers by *Helicobacter pylori* eradication in long-term NSAID users: NSAID-naïve patients. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.



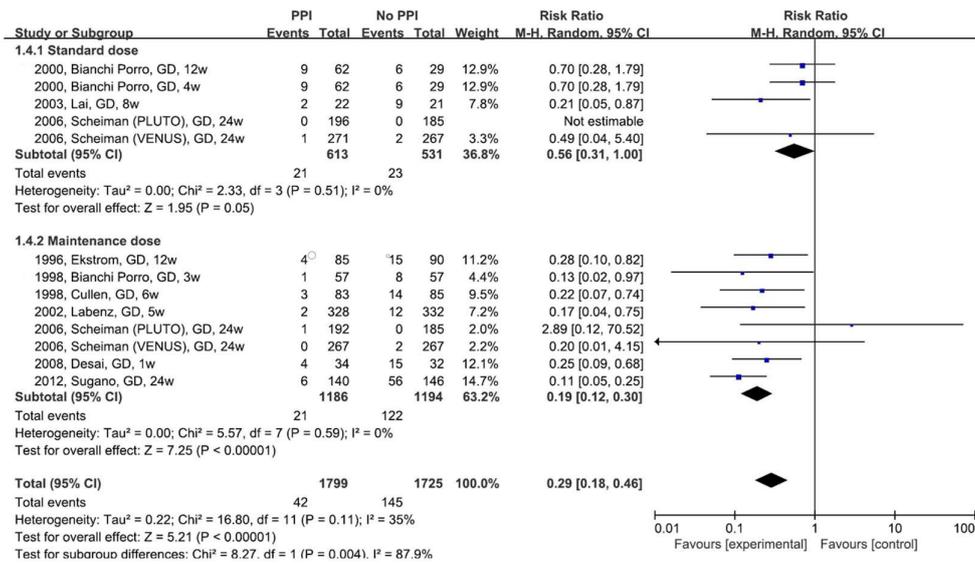
Supplementary figure 4. Preventive effect of peptic ulcers by *Helicobacter pylori* eradication in long-term NSAID users: chronic NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.



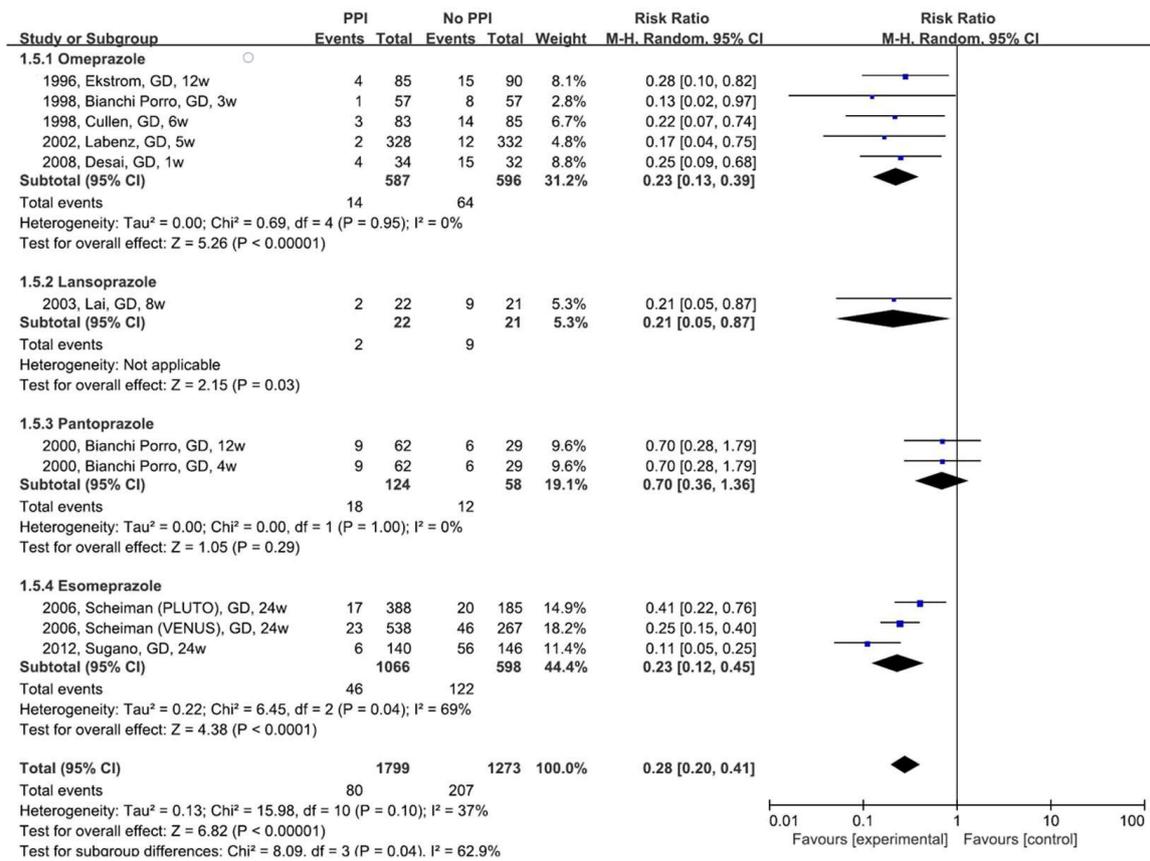
Supplementary figure 5. Flowchart of study selection for the preventive effect of peptic ulcers by proton pump inhibitors in NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.



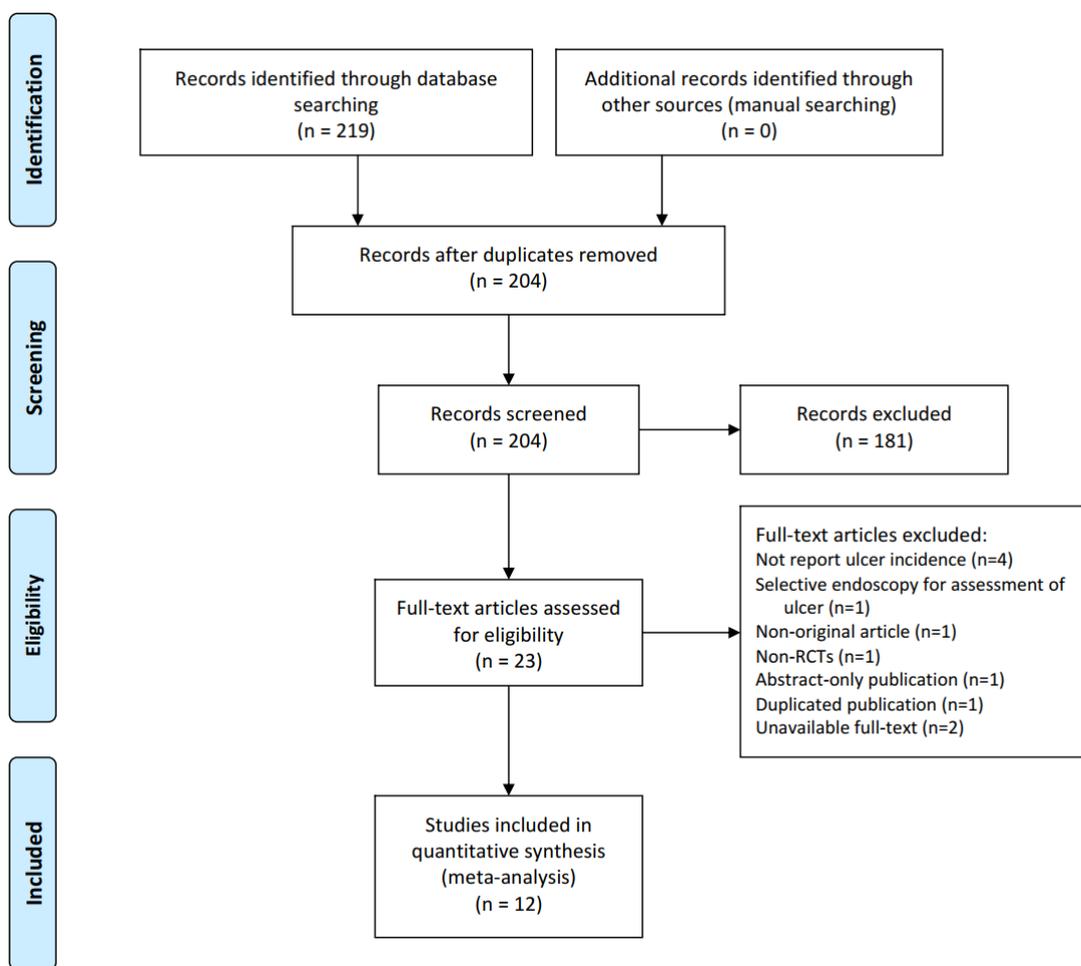
Supplementary figure 6. Prevention effect of proton pump inhibitors for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users. Forest plot, PPI vs. placebo (subgroup analysis by assessment timing). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; PPI, proton-pump inhibitor.



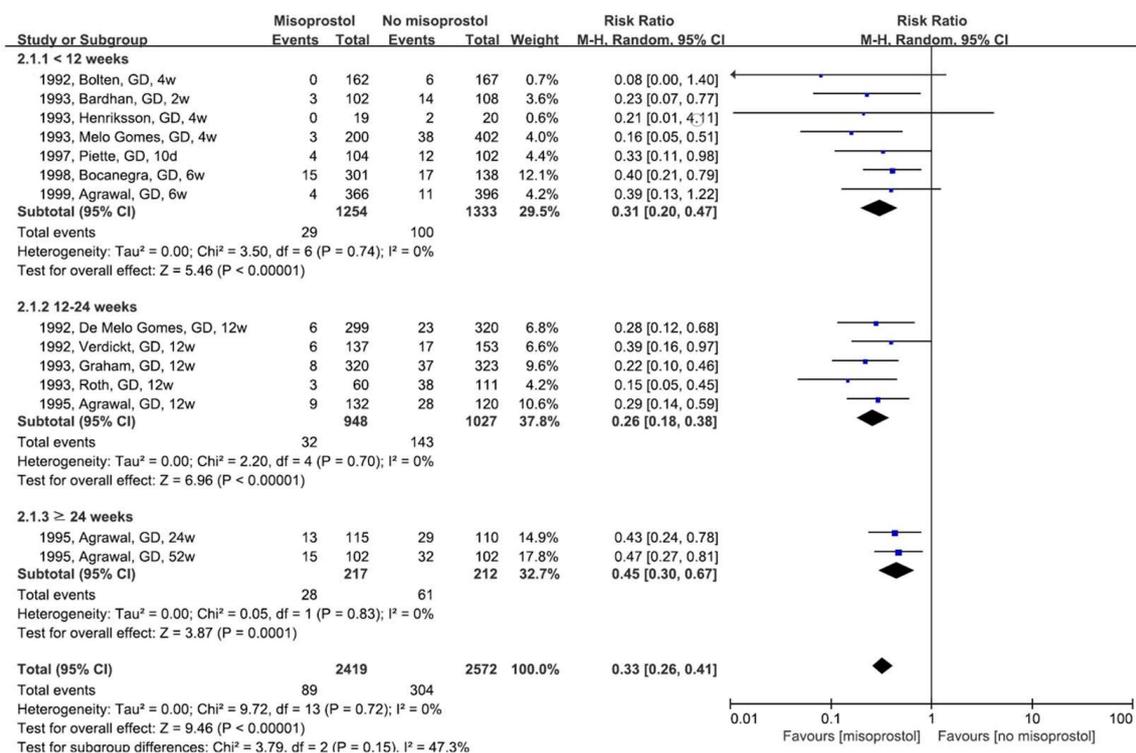
Supplementary figure 7. The prevention effect of proton pump inhibitors for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users according to the dosage of proton pump inhibitors. Forest plot, PPI vs. placebo (subgroup analysis by PPI dosage). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; PPI, proton-pump inhibitor.



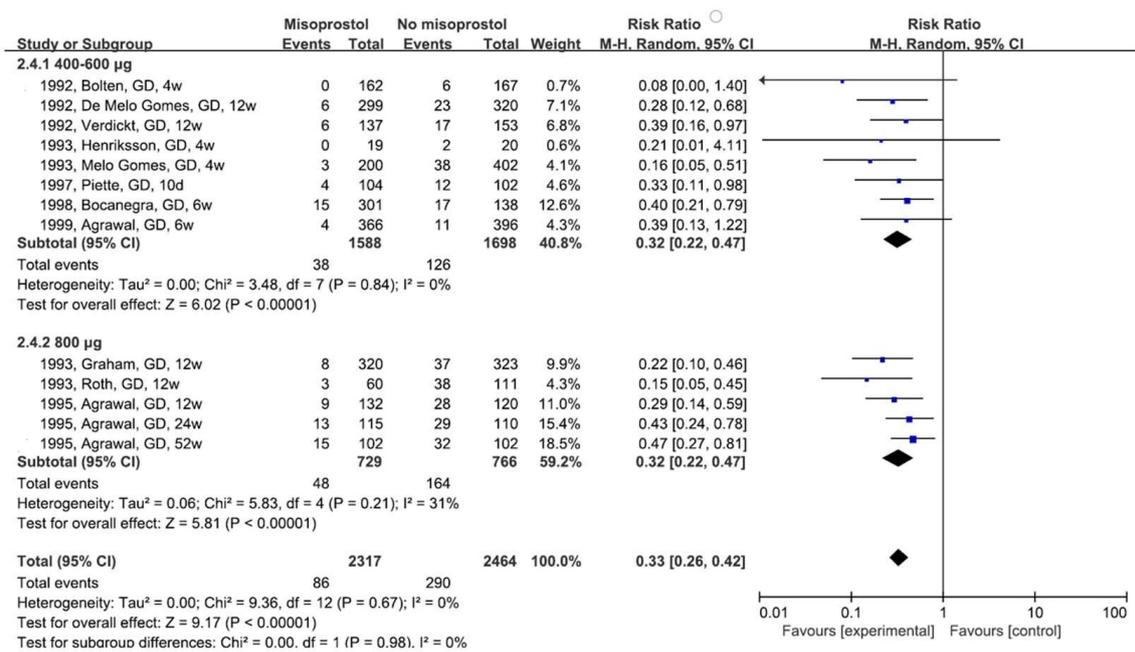
Supplementary figure 8. Prevention effect of proton pump inhibitors for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users according to the type of proton pump inhibitor. Forest plot, PPI vs. placebo (subgroup analysis by type of PPIs). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; PPI, proton-pump inhibitor.



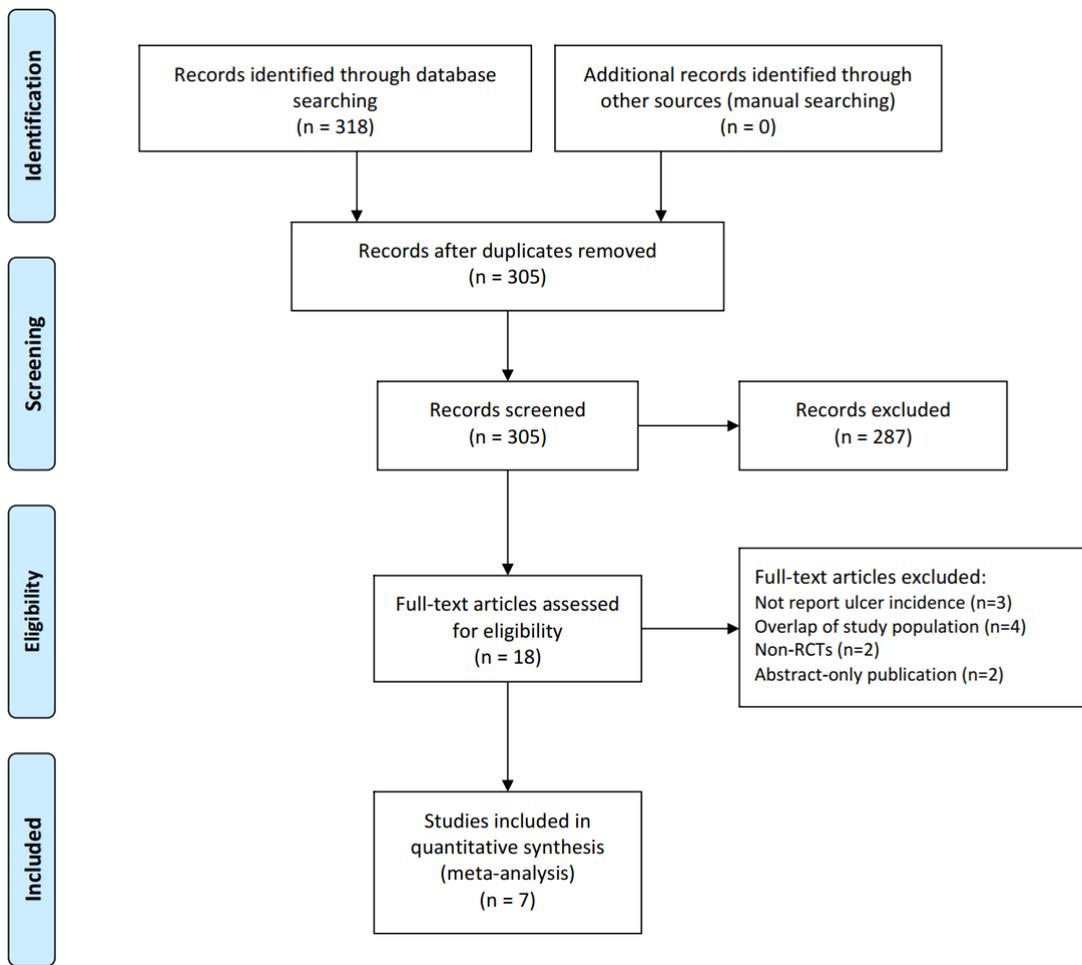
Supplementary figure 9. Flowchart of study selection for the preventive effect of peptic ulcers by misoprostol in NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; RCT, randomized controlled trial.



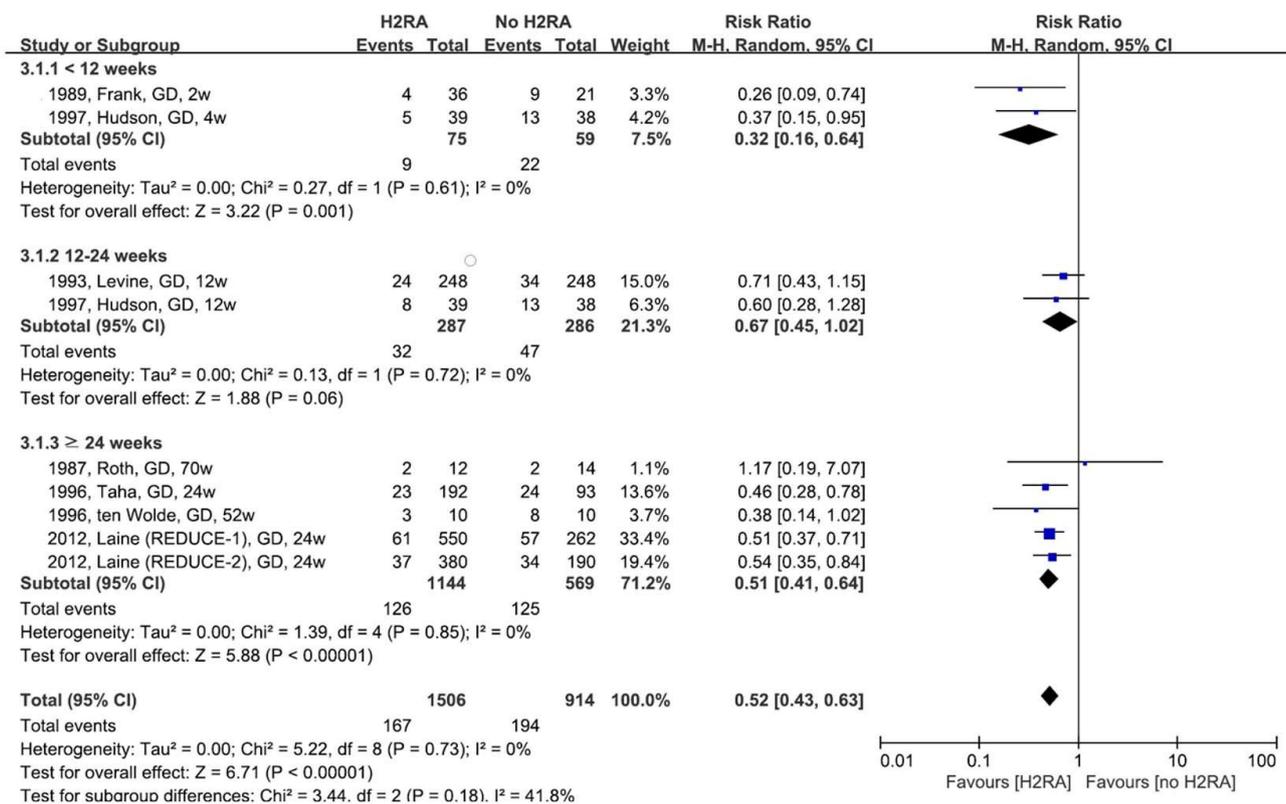
Supplementary figure 10. Prevention effect of misoprostol for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users. Forest plot, Misoprostol vs. placebo (subgroup analysis by assessment timing). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.



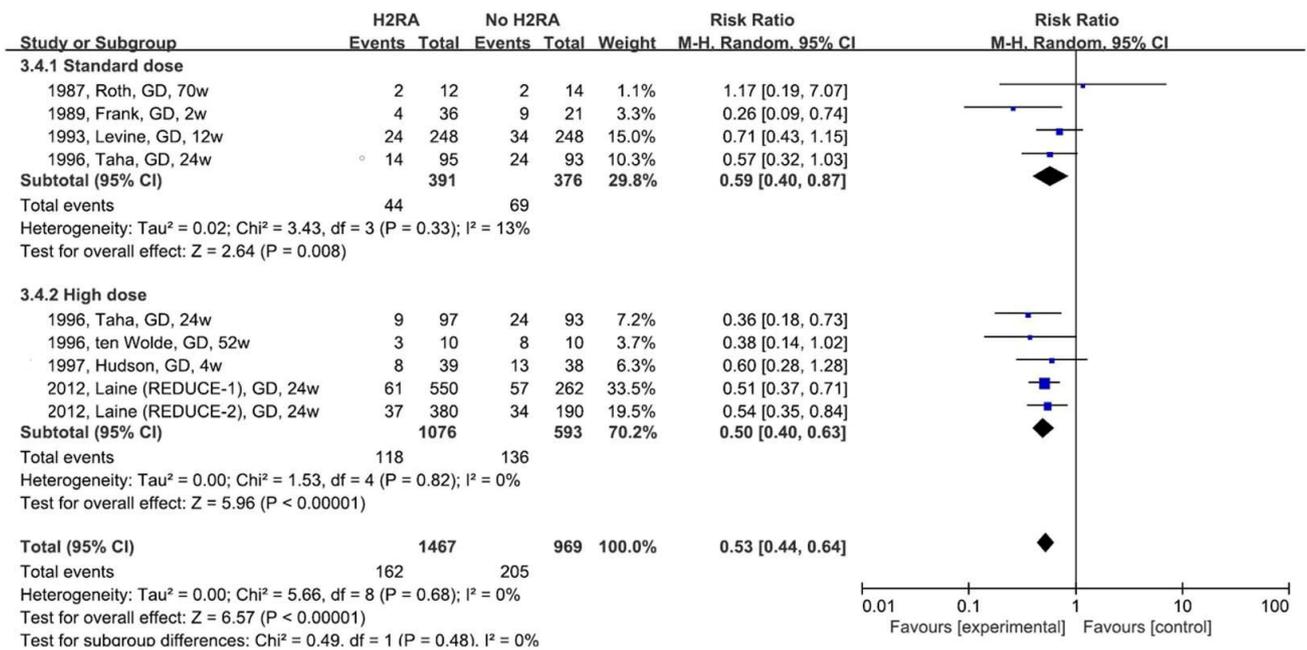
Supplementary figure 11. Prevention effect of misoprostol for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users according to the dosage of misoprostol. Forest plot, Misoprostol vs. placebo (subgroup analysis by misoprostol dosage). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.



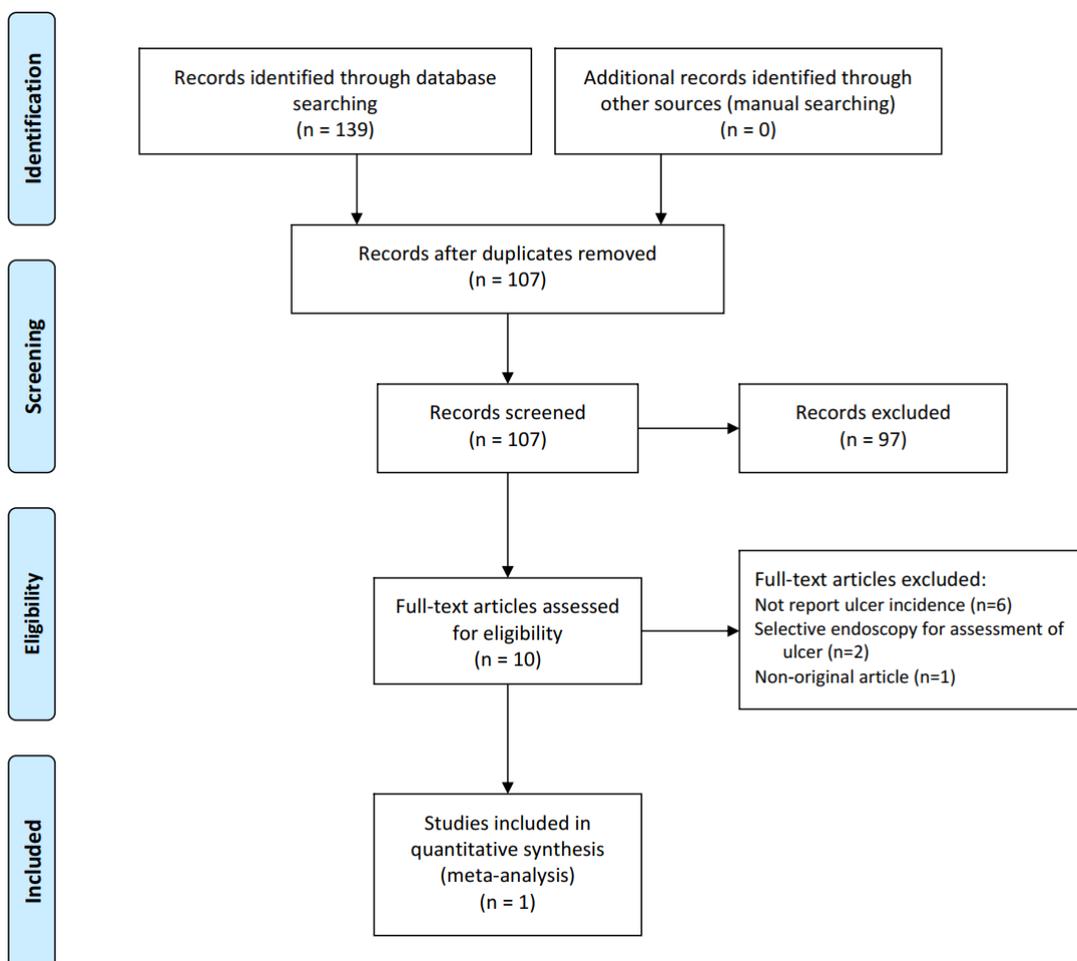
Supplementary figure 12. Flowchart of study selection for the preventive effect of peptic ulcers by histamine 2 receptor antagonists in NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; RCT, randomized controlled trial.



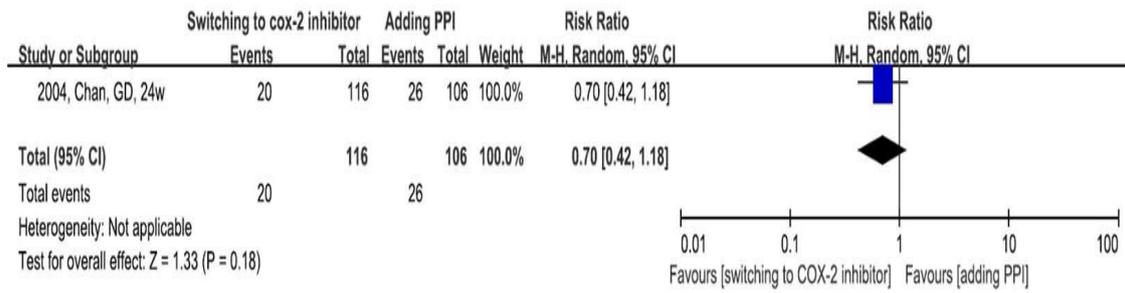
Supplementary figure 13. Prevention effect of H2RA for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users. Forest plot, H2RA vs. placebo (subgroup analysis by assessment timing). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; H2RA, histamin-2 receptor antagonist.



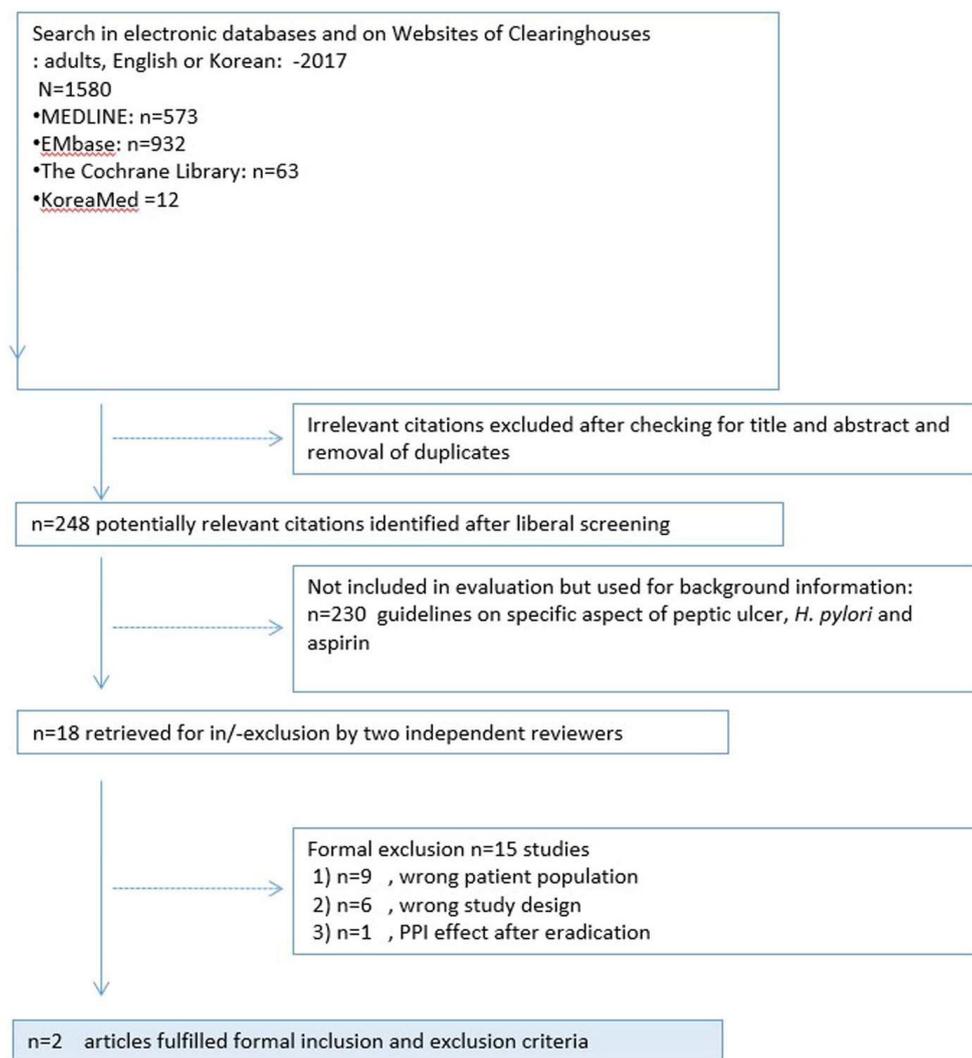
Supplementary figure 14. Prevention effect of H2RA for gastroduodenal ulcers in long-term NSAID users according to the dosage of H2RA. Forest plot, H2RA vs. placebo (subgroup analysis by H2RA dosage). NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; H2RA, H2 receptor antagonist.



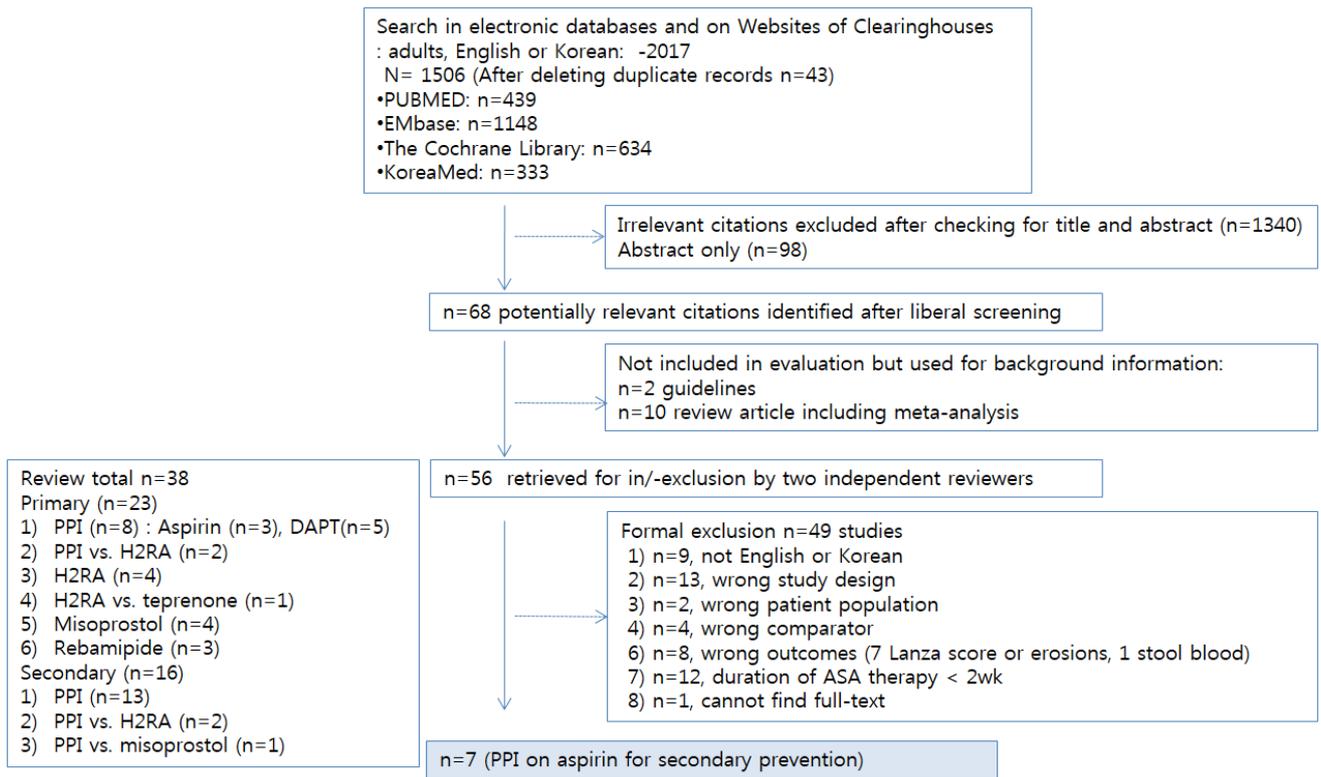
Supplementary figure 15. Flowchart of study selection for the preventive effect of peptic ulcers between selective COX-2 inhibitors and nonselective COX inhibitors plus PPIs in NSAID users. COX, cyclooxygenase; PPI, proton pump inhibitor; NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.



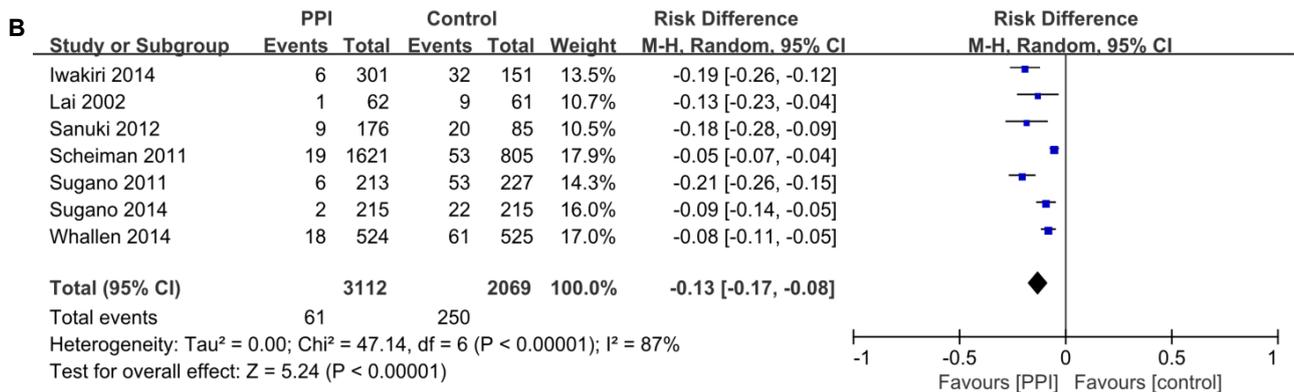
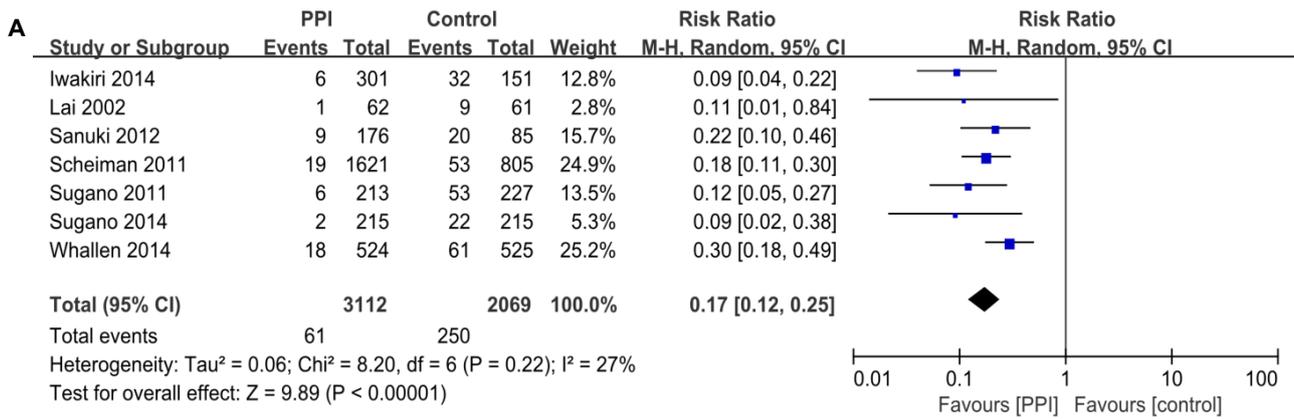
Supplementary figure 16. Prevention effect for gastroduodenal ulcers between selective COX-2 inhibitors and nonselective COX inhibitors plus PPIs. Forest plot, COX-2 vs. nonselective COX + PPI. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; COX, cyclooxygenase; PPI, proton pump inhibitor.



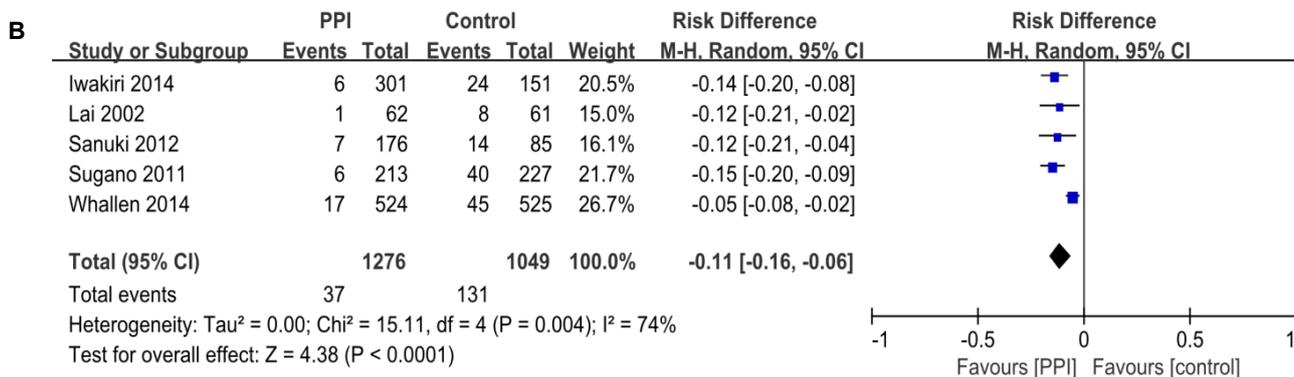
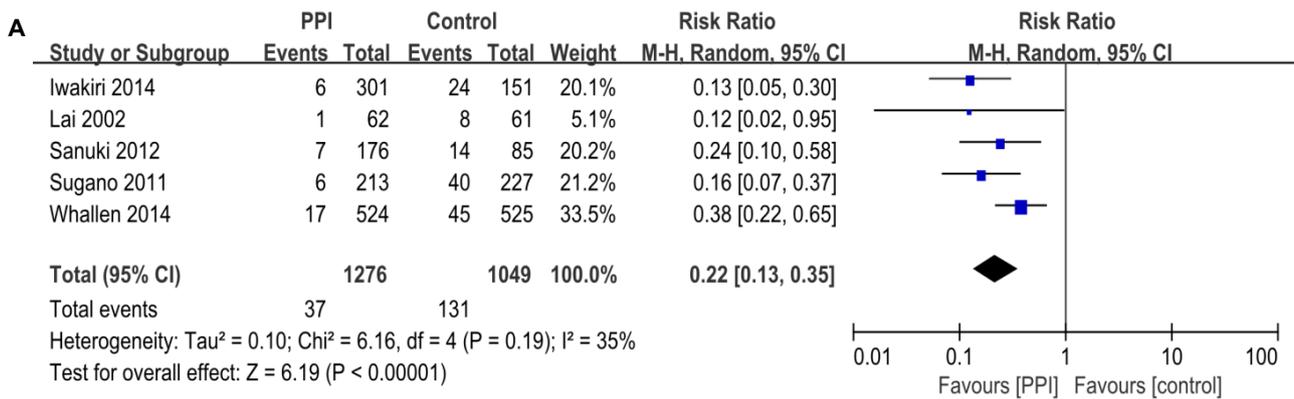
Supplementary figure 17. Flowchart of study selection for the preventive effect of complications of peptic ulcers by *Helicobacter pylori* eradication in low dose aspirin users. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.



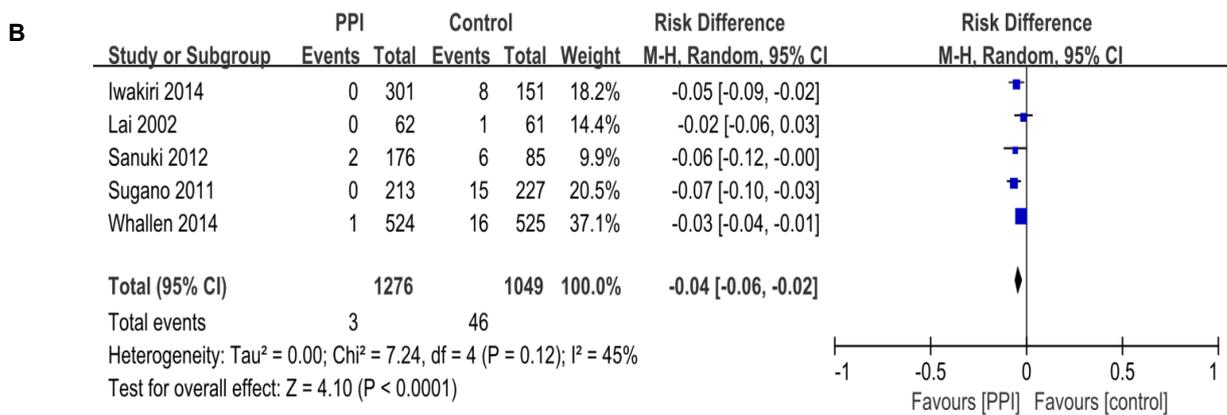
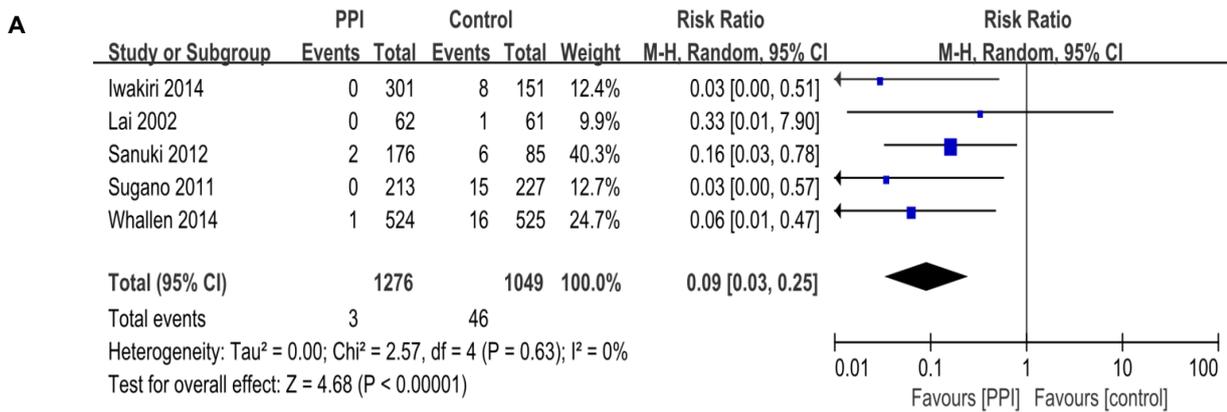
Supplementary figure 18. Flowchart of study selection for the preventive effect of complication of peptic ulcer by proton pump inhibitors in long-term aspirin users. PPI, proton pump inhibitor; DAPT, dual antiplatelet therapy; H2RA, H2 receptor antagonist.



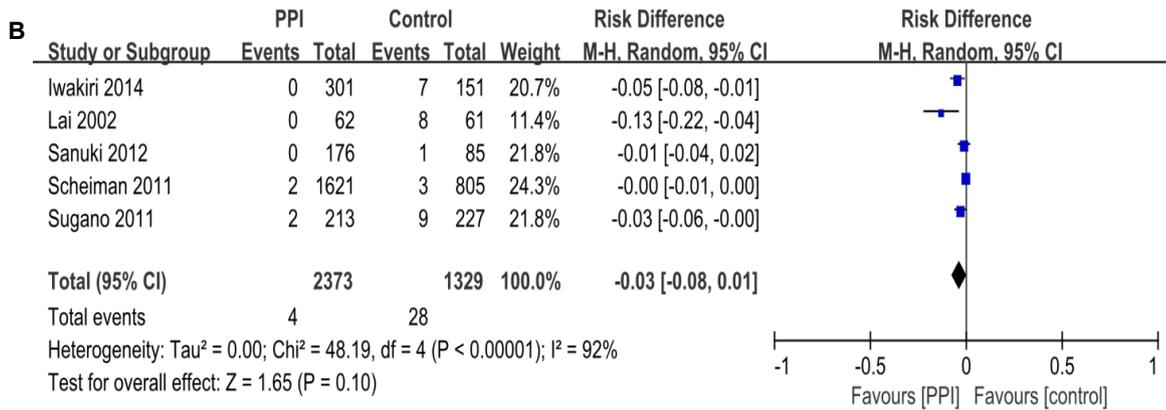
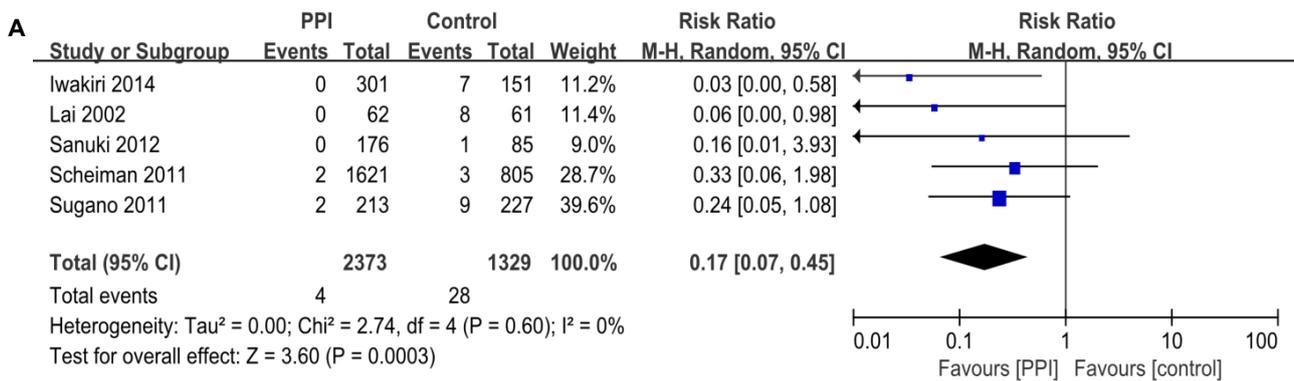
Supplementary figure 19. Preventive effect of proton pump inhibitors for peptic ulcers in long-term aspirin users. (A) Odds ratio. (B) Risk difference.



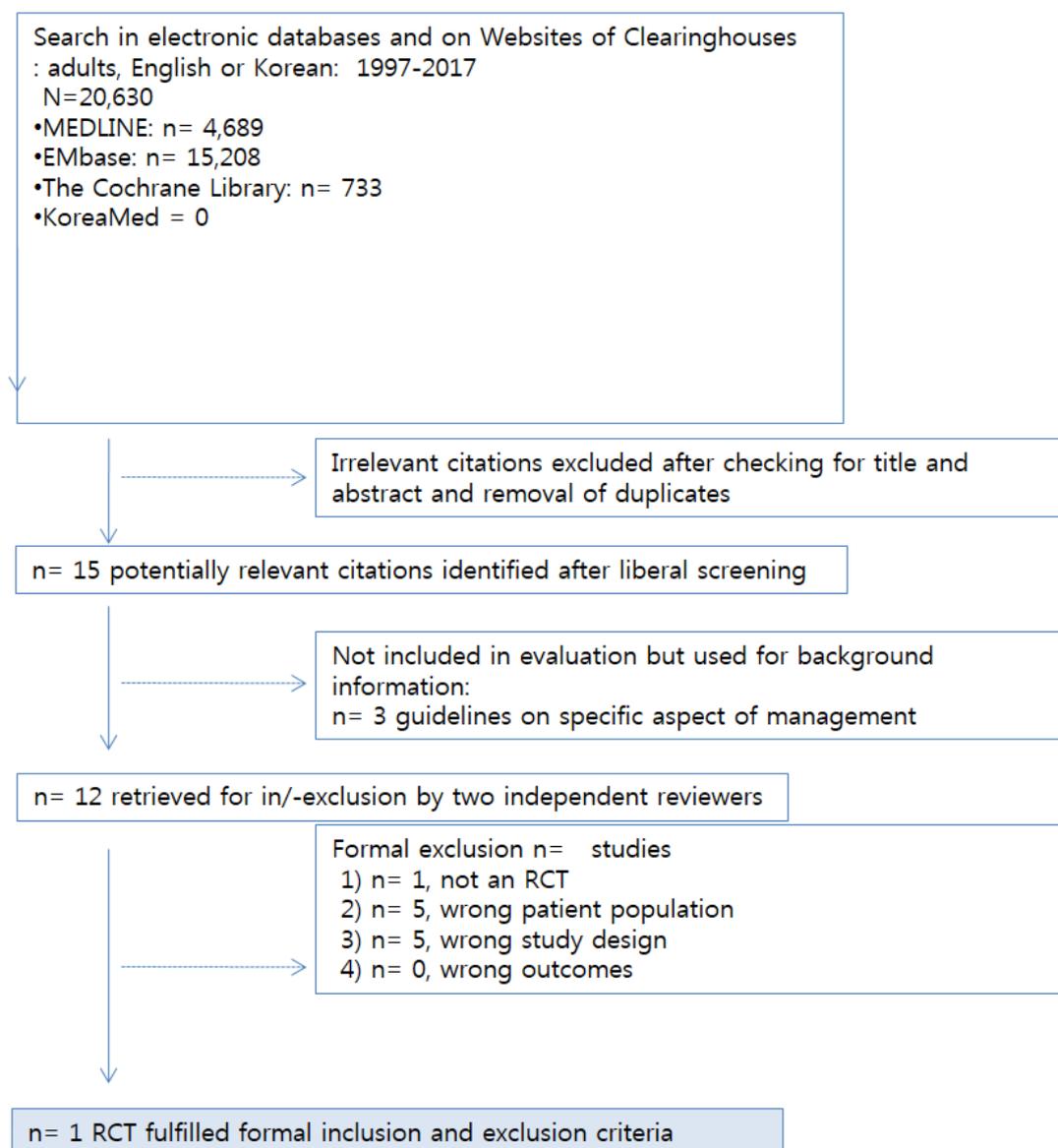
Supplementary figure 20. Preventive effect of proton pump inhibitors for gastric ulcers in long-term aspirin users. (A) Odds ratio. (B) Risk difference.



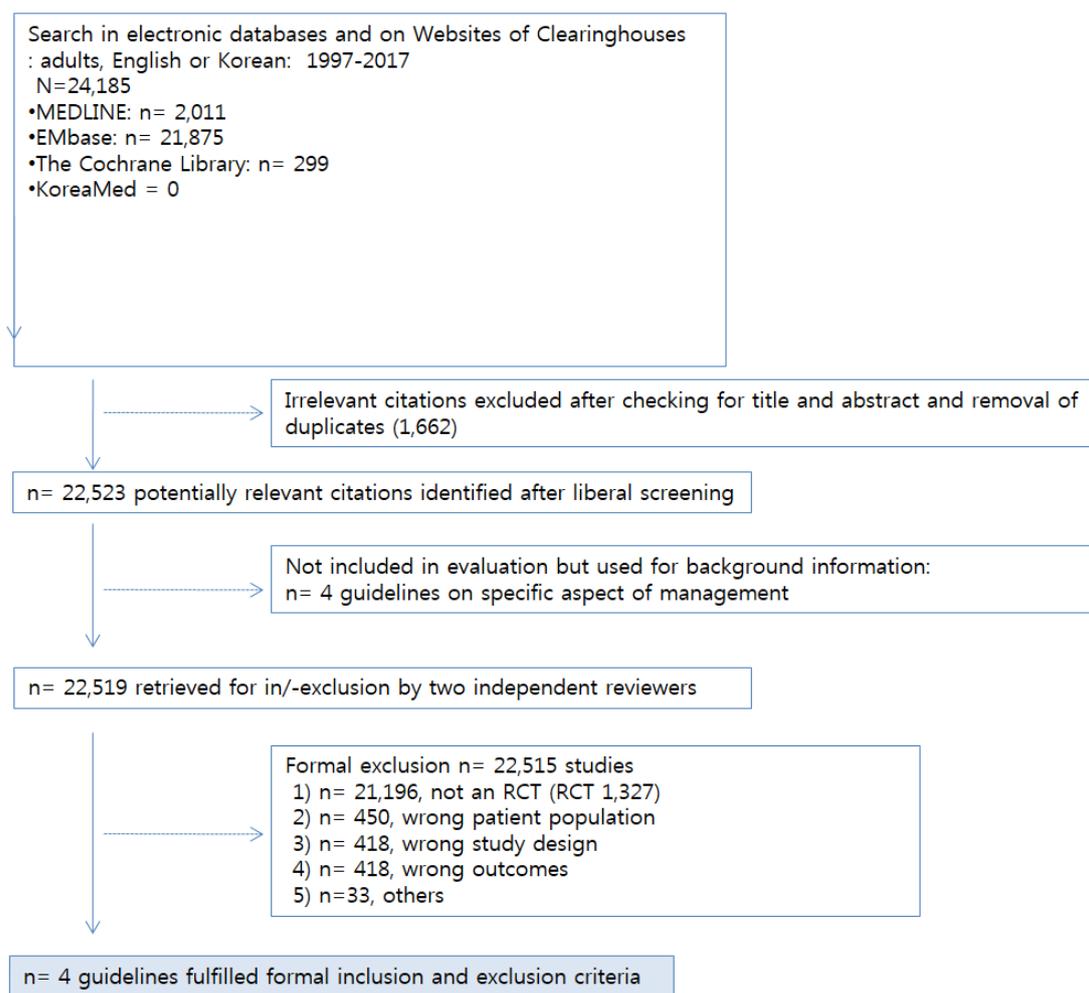
Supplementary figure 21. Preventive effect of proton pump inhibitors for duodenal ulcers in long-term aspirin users. (A) Odds ratio. (B) Risk difference.



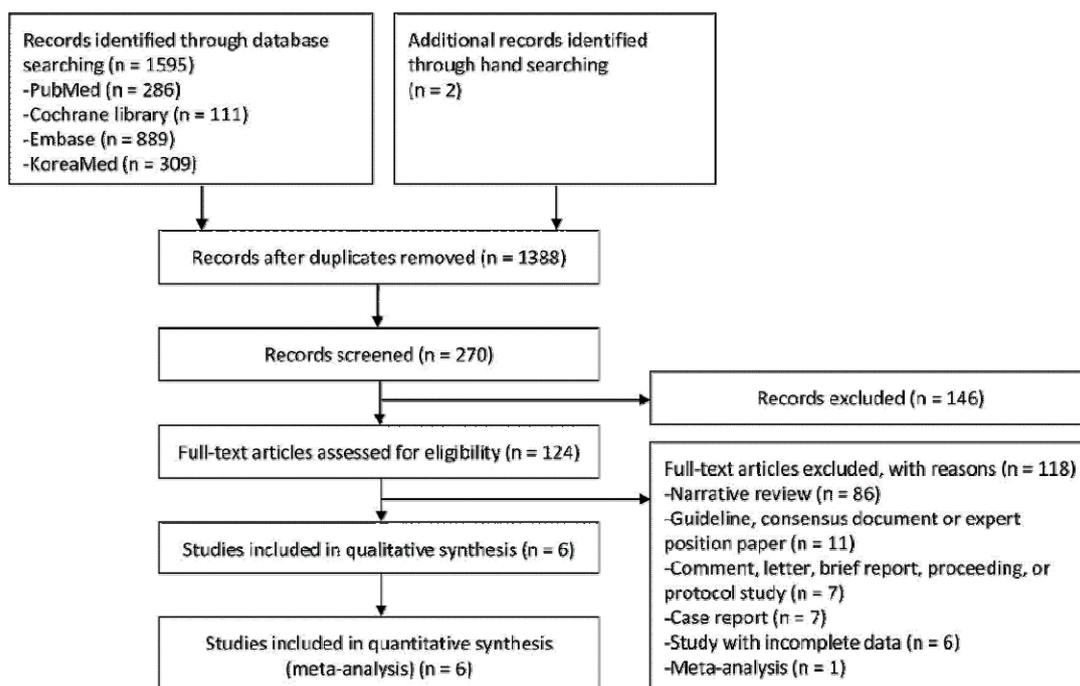
Supplementary figure 22. Preventive effect of proton pump inhibitors for peptic ulcer bleeding in long-term aspirin users. (A) Odds ratio. (B) Risk difference.



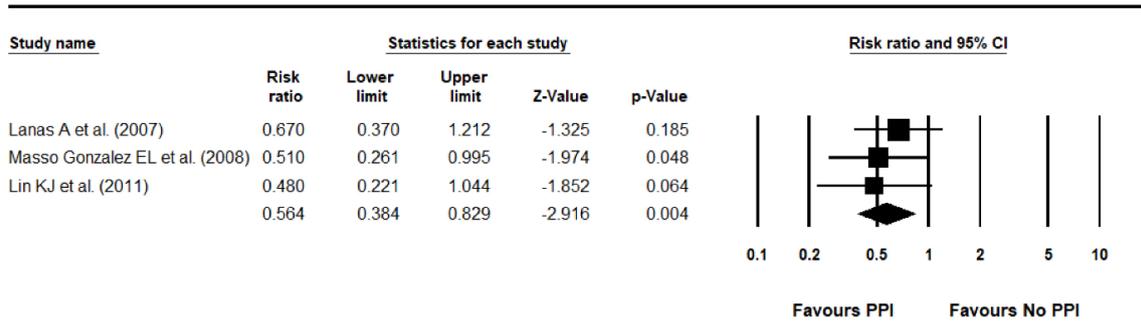
Supplementary figure 23. Flowchart of study selection for the restarting of antiplatelet agents in antiplatelet users with peptic ulcer bleeding.



Supplementary figure 24. Flowchart of guideline selection for the restarting of anticoagulants in long-term anticoagulant users with peptic ulcer bleeding. RCT, randomized controlled trial.

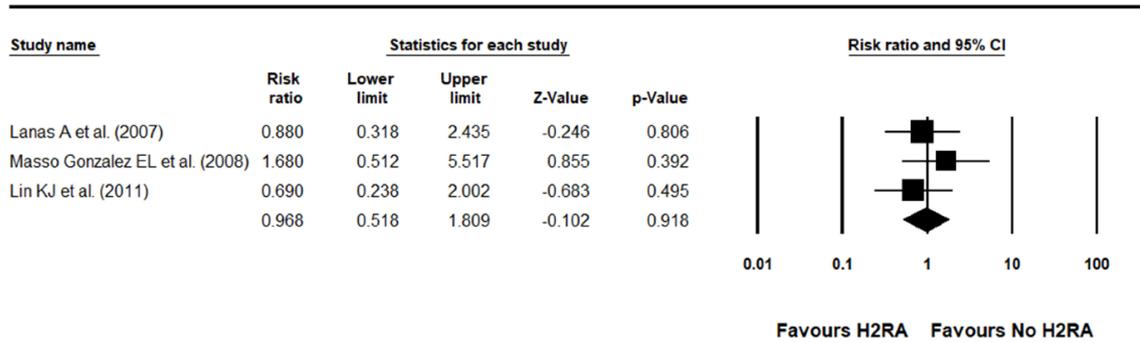


Supplementary figure 25. Flowchart of study selection for the preventive effect of peptic ulcer bleeding by a combination of antiulcer agents in anticoagulant users.



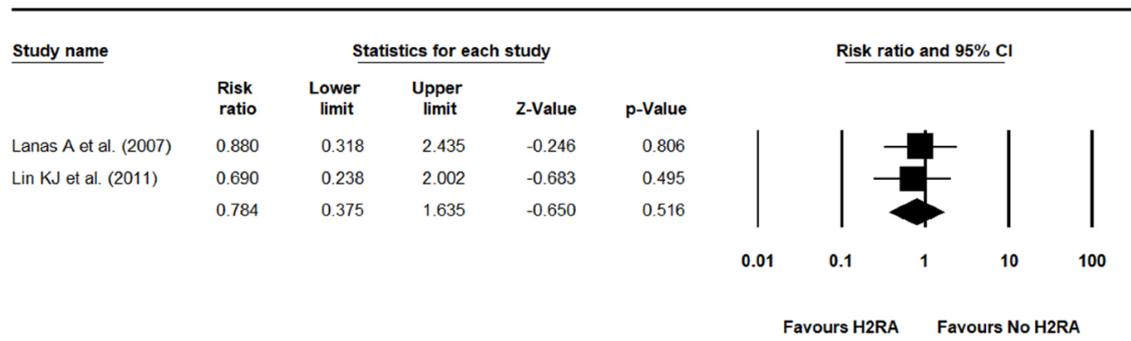
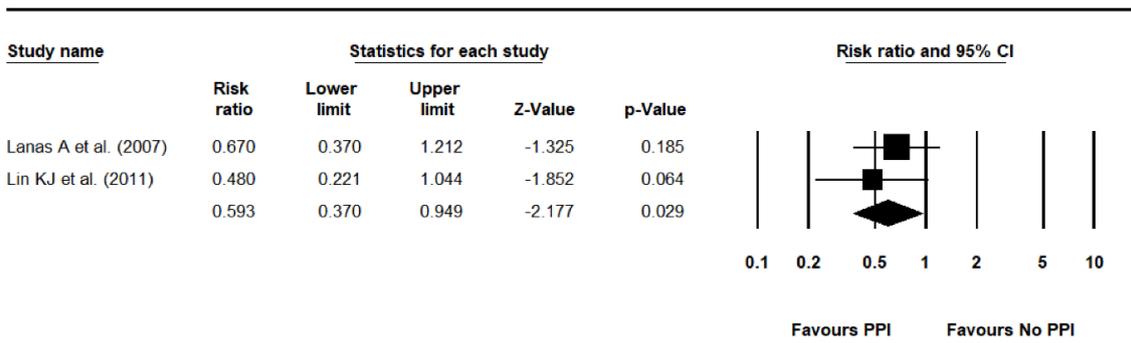
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.577$, $df = 2$ ($P = 0.749$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = -2.916$ ($P = 0.004$)

Supplementary figure 26. Proton pump inhibitor and dicumarinics-related upper gastrointestinal bleeding. The size of each square is proportional to the study's weight. Diamond is the summary estimate from the pooled studies (random effect model).

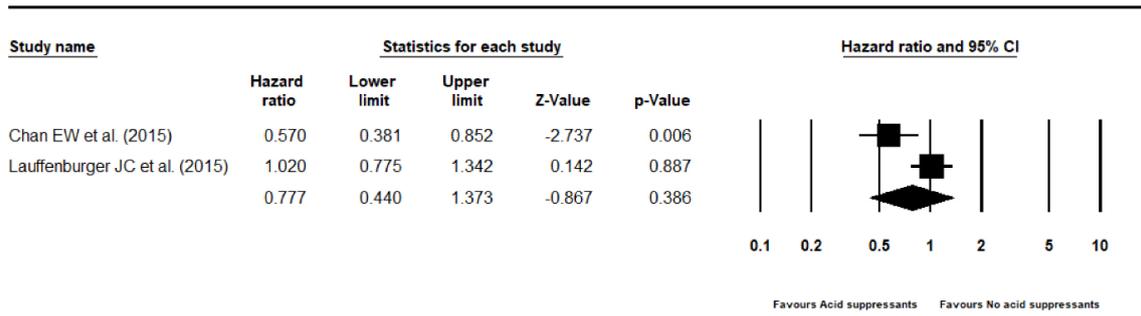


Heterogeneity: $\chi^2 = 1.248$, $df = 2$ ($P = 0.536$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = -0.102$ ($P = 0.918$)

Supplementary figure 27. Histamine 2 receptor antagonist and dicumarinics-related upper gastrointestinal bleeding. The size of each square is proportional to the study's weight. Diamond is the summary estimate from pooled studies (random effect model). H2RA, histamin-2 receptor antagonist; GIB, gastrointestinal bleeding.



Supplementary figure 28. Sensitivity analysis according to the modifier. Upper panel: PPI and dicumarinics-related upper GIB excluding study by Massó González EL et al. Lower panel: H2RA and dicumarinics-related upper GIB excluding study by Massó González EL et al. The size of each square is proportional to the study's weight. Diamond is the summary estimate from the pooled studies (random effect model). PPI, proton-pump inhibitor; H2RA, histamin-2 receptor antagonist; GIB, gastrointestinal bleeding.



Heterogeneity: $\chi^2 = 5.483$, $df = 1$ ($P = 0.019$); $I^2 = 81.761\%$
 Test for overall effect: $Z = -0.867$ ($P = 0.386$)

Supplementary figure 29. Acid suppressants on dabigatran-related gastrointestinal bleeding. The size of each square is proportional to the study's weight. Diamond is the summary estimate from pooled studies (random effect model). GIB, gastrointestinal bleeding.