

Abstract

Korean guideline for nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced peptic ulcer was previously developed under co-work with Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research and Korea Society of Gastroenterology at 2009. However, previous guideline lacked evidence-based developmental process although it was made by sufficient review of previous related articles and consensus of expert opinions, and the revision of the guideline has not been implemented since 2009. Here, we formed a guideline development committee for drug-induced peptic ulcer under Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research at 2017, and developed statements including 4 for NSAID, 3 for aspirin and other antiplatelet agent and 2 for anticoagulants through de novo process based on evidence based medicine such as literature search, meta-analysis and modified by Delphi method. The primary target of this guideline is adult patients taking long-term NSAID, aspirin or other antiplatelet agent and anticoagulant. The revised guideline was drafted and revised to reflect the opinions of external experts, and aimed to provide relevant clinicians optimal guidelines for management and prevention of drug-induced peptic ulcer and its complications..

Key words: peptic ulcer; non-steroidal anti-inflammatory drug; aspirin; antiplatelet agent; anticoagulants; guideline

1 서론

2 우리나라는 전 세계에서 가장 급속하게 인구고령화가 진행되는 사회로서 골관절염과
3 같은 근골격계 질환이나 뇌심혈관계 질환과 같은 만성 질환의 유병률과 이에 따른 개인과 사회의
4 재정 부담이 급격하게 증가하고 있다.^{1,2} 뿐만 아니라, 만성 질환의 주요 치료 약제로서
5 비스테로이드소염제, 아스피린이나 기타 항혈소판제 또는 항응고제의 지속 사용이 증가하면서
6 일선 진료 현장에서 소화성 궤양과 같은 위장관 손상이나 출혈 등의 약제에 의한 위장관
7 부작용을 빈번하게 경험하고 있다.³ 과거 대규모의 무작위 대조군 연구에서는
8 비스테로이드소염제의 사용군에서 증상을 동반하는 궤양은 2.7~4.5%, 출혈이나 천공과 같은 주요
9 합병증은 1.0~1.5%로 보고되었고,⁴⁻⁷ 아스피린의 경우 clopidogrel과 같은 다른 항혈소판제와 병합
10 투여될 때 가장 강력한 위장관 출혈의 위험인자로 분석되었다.^{8,9} 국내에서 1995년부터
11 2005년까지의 상부위장관질환의 유병률을 조사한 다기관 코호트 연구에서는 헬리코박터 감염은
12 유의하게 감소한 반면, 소화성 궤양과 위궤양의 유병률은 유의하게 증가하였고 십이지장 궤양의
13 유병률은 유의한 차이가 없었는데, 이는 고령화에 따른 비스테로이드소염제나 아스피린과 같은
14 약제의 사용이 증가함에 따른 것으로 해석된다.¹⁰ 또한, 최근 국내의 후향적 연구에서는 고령과
15 주요 만성질환의 동반 여부가 비스테로이드소염제 장기 사용에 의한 소화성 궤양 천공의 유의한
16 위험 인자로서 분석되었다.¹¹ 요약하면, 약제 연관 소화성궤양은 고령의 주요 만성 질환을 동반한
17 환자에서 호발하며 출혈이나 천공과 같은 심각한 합병증으로 발전할 수 있으므로, 이의 임상적
18 특성과 적절한 치료와 예방을 위한 진료지침의 재정이 시급한 실정이다.

약제 연관 소화성궤양의 임상 진료 지침은 과거 북미와 일본에서 재정되어 발표된 바 있고,¹²⁻¹⁴ 국내의 경우에도 2009년 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 연구학회와 대한소화기학회가 주축이 되어 비스테로이드소염제 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 진료지침 보다는 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 기반으로 하여 근거에 기반한 권고안을 도출하기로 하였다.

이번 임상지침은 비스테로이드소염제, 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. 본 임상지침의 목적은 약제 연관 소화성궤양의 위험인자를 정리하고 비스테로이드소염제, 아스피린이나 기타 항혈소판제, 항응고제를 장기간 투약하는 환자에서 약제와 관련된 소화성 궤양 및 합병증의 치료와 예방을 위한 적절한 지침을 제공하는 것이다. 이를 통하여 일선 진료 현장에서 임상 의사들의 의사결정에 도움을 주고, 소화기내과뿐만 아니라 비스테로이드소염제, 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 임상진료에 대한 기준을
제시하여 의료서비스의 예측성을 높이고 치료 선택에 도움을 주고자 하였다.

임상진료지침 개발 과정

1. 임상진료지침 위원회의 구성 및 다학제 참여

임상진료지침 위원회는 세 군으로 구성되었는데, 개발운영위원회는 학회 회장 및
임원진을 중심으로 지침개발의 전략과 방향을 수립하고, 관련 위원장을 선임하였으며, 예산을
검토하고 승인하였다. 또한 지침 개발에 있어 이해당사자들을 조정하고 편집의 독립성을
유지하도록 감독하였다.

진료지침 개발위원회는 대한상부위장관·헬리코박터학회 산하에 소화성궤양
임상진료지침 위원회를 두어 위원장(김병욱), 간사(주문경), 11명의 위원(김범진, 김준성, 박재명,
박찬혁, 방창석, 안지용, 양효준, 이봉은, 이정훈, 정혜경, 조유경) 및 2명의 방법론 전문가(김현정,
신인순)로 구성되었다. 본 지침은 외부의 재정적 후원 없이 학회 자체의 예산으로 개발되었으며,
개발에 참여한 모든 위원은 이해상충이나 잠재적인 이해관계 여부가 없음을 서면으로 제출하여
편집의 독립성을 유지하고자 하였다. 감수위원회는 3인의 위원으로 구성되었고 외부평가를

1 위하여 지침의 개발에 참여하지 않은 2인의 전문가가 동료평가를 시행하였다. 또한
2 대한소화기학회, 대한심장학회, 대한병리학회, 대한위암학회, 대한소화기영양학회,
3 대한개원내과의사회의에서 진료 지침 개발에 함께 참여하였다.

4 2017년 6월 14일에 첫 모임을 개최한 이래 2018년 8월까지 총 12차례의 위원회의,
5 2차례의 워크숍, 1차례의 Delphi 투표를 진행하여 11개의 권고안을 도출하였다. 방법론 전문가를
6 섭외하여 ‘임상진료지침 개정 준비와 문헌 검색(2017년 7월 12일)’, ‘Review Manager(Revman, the
7 Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark)를 활용한 문헌의 질평가(2017년 12월 21일)’의
8 주제로 워크숍을 실시하여 진료지침 개발의 방법론에 대한 교육을 병행하였다.

9

10 2. 임상진료지침 개발 과정

11 2009년에 대한소화기학회와 대한 *Helicobacter* 및 상부위장관 에서 마련한 NSAID 연관
12 소화성궤양 관련 가이드라인을 검토하였고,¹⁵ 소화성궤양의 진단과 치료 등의 내용 중
13 비스테로이드소염제, 아스피린이나 아스피린 이외의 항혈소판제 또는 항응고제에 의한
14 소화성궤양 및 합병증의 치료와 예방에 대한 지침을 개발하기로 하였다. 또한, 이전 진료지침이
15 근거중심의 임상 진료지침이라기 보다는 전문가 의견에 가까웠다는 지적에 따라 핵심 질문을
16 새로이 선정하고 체계적인 문헌 검색과 질평가를 통하여 핵심 질문에 대한 권고안을 도출하는
17 직접 개발 방식(de novo development)으로 진행하고, 전문가 개인 의견은 최대한 배제하기로
18 하였다.

1) 핵심질문의 선정

진료지침의 권고안을 작성하기 위한 핵심 임상질문을 PICO(Population, Intervention, Comparison, Outcome)의 원칙하에 선정하였다. P는 비스테로이드소염제, 저용량 아스피린, 항혈소판제, 항응고제 등의 약제에 의한 소화성궤양 환자, I는 항궤양 약제, 헬리코박터 제균 치료 등의 중재, C는 특정 중재와 비교되는 비교군, O는 중재의 결과로 정의하여 핵심질문 및 조사표로 작성하였고, 이를 토대로 체계적 문헌 검색을 시행하였다 (Appendix I).

2) 문헌 검색

1987년 1월부터 2017년 11월까지 출간된 논문을 대상으로 국내외의 데이터베이스(MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library의 세가지 국외 bibliographic database와 국내 검색엔진으로 KoreaMed)를 활용하여 문헌을 검색하였다. 검색어로 population에 해당하는 비스테로이드소염제, 아스피린, 항혈소판제, 항응고제, 소화성궤양 관련 색인단어와 intervention에 해당하는 양성자펌프억제제, 미소프로스톨, 히스타민2 수용체 차단제, 헬리코박터 제균치료 관련 색인단어의 조합으로 검색하였다 (Appendix II). 문헌 선정기준으로 1) 18세 이상 성인을 대상으로 한 연구; 2) 원저인 경우만을 포함하였고, 1) 종설; 2) 사설, 편지, 단편 보고서, 강의를; 3) 증례 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. 논문 심사자간 의견 조율을 통하여 의견을 일치시키되, 조율되지 않은 경우에는 개발위원회에서 논의하여 최종 결정하였다.

3) 문헌의 질평가 및 메타분석

선정된 문헌의 질은 무작위 연구의 경우 Cochrane Collaboration's Tool for Assessing the Risk of Bias,²⁰ 비무작위 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 합의하였다. 특정 중재에 의해 결과에 미치는 영향은 각각 교차비, 상대위험비로 95%의 신뢰구간과 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 9개의 권고안을 작성하였으며 이 중 4개는 비스테로이드소염제, 3개는 아스피린, 2개는 항응고제 관련 권고사항이었다. 권고 강도 및 근거 수준은 GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <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 단계로(Table 1), 근거 수준은 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)의 네 단계로 분류하였다(Table 2).²²

5) 권고안 합의 및 채택

임상지침 개발위원회에서 도출한 권고안은 관련 약제의 주 사용자 집단을 대표하는 학회 전문가들을 초빙하여 델파이 기법을 이용하여 채택하였다. 대한상부위장관·헬리코박터학회의 전·현직 임원 및 위원, 대한소화기학회, 대한심장학회, 대한병리학회, 대한위암학회, 대한소화기영양학회, 대한개원내과의사회의 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 무기명투표를 진행하였다. 합의 정도는 5-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. 1)번과 2)번을 합하여 동의한 수가 전체 투표 인원의 3분의 2 이상인 경우에 권고안에 합의한 것으로 하였다.

1 1차 투표 결과 9개 권고안이 통과되어 채택되었고, 통과되지 못한 2개의 권고안은 수정 후 2차
2 온라인 투표를 시행하였으나 투표 인원의 3분의 2 이상의 동의를 얻지 못하여 기각되었다.
3 최종적으로 9개 권고안에 대하여 합의한 것으로 결정하였다.

4

5 **6) 외부평가**

6 진료지침 초고를 완성한 후 방법론 전문가인 신인순 위원이 AGREE II (the Appraisal of
7 Guidelines for Research & Evaluation II process)의 기준에 근거한 초안 평가를 실시하여 미비한
8 부분을 수정 후 재평가하였다. 작성된 초안의 객관적인 검증을 위하여 임상진료지침
9 개발위원회에서 작성한 원고는 개발에 직접 참여하지 않은 소화성 궤양 관련 소화기분야의
10 전문가 2인(백광호, 최기돈)에게 동료평가를 시행하였다.

11 전문가 집단에 의한 외부 검토를 위하여 2018년 12월 2일에 개최된 2018
12 대한상부위장관·헬리코박터학회 추계심포지엄 및 PG Course에서 진료지침을 발표한 후
13 공개토론을 통해 의견을 취합하였다.

14

15 **7) 진료지침의 보급과 확산 및 향후 갱신 방법**

16 본 진료지침을 Korean Journal of Gastroenterology에 게재하고, 학회 홈페이지, 트위터, 페
17 이스북을 통해 보급하고자 한다. 또한 내과학회 홈페이지에 등록하여 홍보하고, 소책자 등으로 제
18 작하여 향후 학회 행사를 통하여 적극적으로 배포하고자 한다.

또한 향후 비스테로이드소염제, 아스피린이나 기타 항혈소판제, 또는 항응고제 등의 세부 분야에 새로운 연구결과가 축적되어 지침의 추가나 변경이 필요하다고 판단되면 매 3-5년 마다 개정할 예정이다.

본론

1. 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 및 합병증의 고위험 인자는 고령, 궤양의 과거력, 고용량의 비스테로이드소염제 투약 및 아스피린, 항혈소판제, 항응고제, 혹은 스테로이드의 병용 투약이다. 비스테로이드소염제를 투약하는 환자의 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 환자의 과거병력과 약물복용력을 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%)

비스테로이드소염제를 투약하는 환자에서 소화성궤양 및 합병증의 위험인자는 무작위배정연구 결과의 이차 분석이나 여러 관찰 연구에서 보고되었다.²³⁻²⁸ 비스테로이드소염제 복용 환자에서 소화성궤양과 이로 인한 합병증 발생의 연관인자를 분석한 Laine 등의 전향적 연구에서는, 65세 이상의 고령, 소화성궤양의 과거력, 저용량 아스피린 병용 투여가 주요 연관인자라고 하였다.²⁸ NSAID 연관성 위병증의 위험인자를 분석한 Lee 등의 후향적

코호트연구에서는 60세 이상의 고령이 가장 중요한 위험인자였다.²⁵ Garcia Rodriguez 등의 환자-대조군 연구에서는 상부위장관 출혈의 과거력 이외에 고령, 흡연, 소화성궤양의 과거력, 항응고제, 혹은 스테로이드 병용 투여 등이 NSAID 복용자에서 상부위장관 출혈의 위험인자임을 확인하였다.²⁴ 소화성궤양 출혈의 여러 위험인자 중에서는 이전 소화성궤양 합병증의 과거력이 가장 위험도가 높았으며 (상대위험도 [95% 신뢰구간], 13.5 [10.3–17.7]), 여러 종류의 비스테로이드소염제 투약 (상대위험도 [95% 신뢰구간], 9.0 [5.7–14.2]), 항응고제 병용 (상대위험도 [95% 신뢰구간], 6.4 [2.8–14.6]), 합병증이 동반되지 않은 소화성궤양 과거력 (상대위험도 [95% 신뢰구간], 6.1 [5.1–7.3]) 순이었다. 또한, 비스테로이드소염제 투약 시 소화성궤양 출혈 위험도는 연령에 따라 증가하여, 50대, 60대, 70대의 소화성궤양 출혈의 상대위험도 (95% 신뢰구간)는 25–49세와 비교시, 각각 1.6 (1.4–2.0), 3.1 (2.5–3.7), 5.6 (4.6–6.9)으로 증가하였다.²⁴ 일반적으로 고령일수록 비스테로이드소염제를 매일 규칙적으로 복용하는 경향이 크기 때문에 고령이 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 유의한 위험인자인 것으로 생각된다.²⁹

따라서, 비스테로이드소염제를 투약하는 환자의 연령이 높을수록, 소화성궤양의 과거력, 고용량의 비스테로이드소염제, 아스피린, 항혈소판제, 항응고제, 혹은 스테로이드 등의 약제를 병용하는 경우에 소화성궤양 및 합병증의 위험이 증가함을 이해하고 이를 예방하려는 노력이 필요하다.

2. 장기간의 비스테로이드소염제 투약 시작 전에 소화성궤양 및 합병증 예방을 위해
소화성궤양의 과거력이 있는 경우 헬리코박터 감염 검사 및 제균치료를 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%)

헬리코박터 제균에 따른 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 발생을 감소 효과에 대한
무작위배정 연구는 총 6건이 검색되었다 (Supplementary Fig. 1).³⁰⁻³⁵ 전체적으로 헬리코박터
제균치료에 의하여 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 발생은 유의하게 감소하였다
(공동위험비(pooled risk ratio) 0.54, 95% 신뢰구간 0.31-0.94) (Supplementary Fig. 2). 그러나, 이러한
효과는 비스테로이드소염제의 노출력에 따른 하위집단 분석(subgroup analysis)에서는 차이가
있어, 비스테로이드소염제 초치료 환자군에서는 소화성궤양 발생 감소 효과가 큰 반면
(공동위험비 0.27, 95% 신뢰구간 0.14-0.53) (Supplementary Fig. 3),³⁰⁻³² 비스테로이드소염제를
장기간 복용한 환자군에서는 유의한 효과가 없었다 (공동위험비 0.92, 95% 신뢰구간 0.58-1.46)
(Supplementary Fig. 4).³³⁻³⁵ 한편, 헬리코박터 제균치료에 따른 소화성궤양 관련 합병증의 예방
효과에 있어서도 비스테로이드소염제의 노출력에 의한 차이가 있어, 소화성궤양의 과거력이 있는
비스테로이드소염제의 초치료 환자에서는 헬리코박터 제균 치료에 의해서 출혈 등의 합병증이
유의하게 감소한 반면,³¹ 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 naproxen 장기 복용자에서
헬리코박터 제균군과 omeprazole 유지군을 6개월간 추적 관찰하였을 때 재출혈의 비율은
제균군에서 유의하게 높았다 (제균군 18.8% vs. omeprazole군 4.4%; 절대 차 14.4%, 95%
신뢰구간 4.4-24.4, $P=0.005$).³⁶ 현재 국내 건강보험 급여 기준은 반흔기를 포함한 소화성궤양

환자에서 보험 급여를 인정하므로³⁷ 비스테로이드소염제 투약을 시작하는 환자에서 소화성궤양의
과거력을 확인하고 헬리코박터 감염 검사 및 제균 치료를 시행할 것을 권고하였다.

**3. 비스테로이드소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자의 소화성궤양 및 합병증을
예방하기 위해 양성자펌프억제제 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: 양성자펌프억제제의 장기사용에 따른 잠재적 이상반응 (골절, 폐렴,
클로스트리디움 디피실 감염, 전해질 불균형 등)

양성자펌프억제제 병용 투약을 통한 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 발생 위험
감소 효과를 분석한 무작위배정연구는 총 9건이 검색되었다 (Supplementary Fig. 5).^{32,38-45}
소화성궤양 발생에 대한 공동위험비는 투약 기간이 12주 미만인 경우, 12-24주 인 경우, 24주
이상인 경우 각각 0.29 (0.17-0.49), 0.46 (0.19-1.14), 0.23 (0.17-0.49)로, 비스테로이드소염제에
양성자펌프억제제를 병용 투약할 경우 비스테로이드소염제만 투약하는 것에 비해 소화성궤양
발생 위험이 54-76% 감소하였다 (Supplementary Fig. 6).

양성자펌프억제제 용량에 따른 소화성궤양 예방의 효과 차이를 비교하기 위한 하위집단 분석에서는, 표준용량으로 투약했던 연구가 5건, 저용량(유지용량)으로 투약했던 연구가 8건 있었다 (Supplementary Fig. 7). 표준용량 투약 시 공동위험비 (95% 신뢰구간)는 0.56 (0.31–1.00), 저용량 투약 시 공동위험비 (95% 신뢰구간)는 0.19 (0.12–0.30)이었다 (Supplementary Fig. 7). 저용량의 양성자펌프억제제만으로도 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 예방 효과가 있었고, 표준용량이 저용량에 비해 소화성궤양 예방 효과 면에서 우월하다고 볼 만한 근거는 없었다. 양성자펌프억제제의 종류에 따른 하위집단 분석에서는, 하위집단 별 개별연구 수가 부족하여 확실한 결론을 내리기에는 근거가 충분하지 않으나, 양성자펌프억제제의 종류에 따라 예방효과에 유의한 차이가 있는 것으로 보이지는 않는다 (Supplementary Fig. 8).

이상의 결과를 종합하여, 비스테로이드소염제를 장기간 투약해야 하는 소화성궤양의 고위험 환자에게는 소화성궤양 및 이로 인한 합병증의 발생 위험을 낮추기 위해 저용량의 양성자펌프억제제를 병용 투여를 권고한다. 다만, 최근 양성자펌프억제제 장기 사용에 따른 다양한 이상반응이 보고되고 있어 이에 대한 주의가 필요하다. 여러 관찰 연구들에서 골절,⁴⁶ 폐렴,⁴⁷ 클로스트리디움 디피실 감염,⁴⁸ 전해질 불균형,⁴⁹ 신장 질환,⁵⁰ 치매,⁵¹ 심근경색,⁵² 소장세균과다증식⁵³ 등에서 양성자펌프억제제 투약과의 연관성이 보고되었다. 하지만, 대부분의 연구가 근거 수준이 높지 않고, 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 고위험 환자에게는 양성자펌프억제제 병용 투약의 위해보다 이득이 더 크다.⁵⁴ 다만, 양성자펌프억제제의 잠재적 위험 가능성을 고려하여, 비스테로이드소염제 장기 투약의 필요성을 주기적으로 재평가하고, 비스테로이드소염제의 중단이 가능한 경우 양성자펌프억제제 투약 중단을 고려해 보아야 한다.

비스테로이드소염제 장기간 투약 환자에서 미소프로스톨의 예방 효과

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양에 대한 미소프로스톨의 예방 효과는 총 12건의 무작위배정연구에서 보고되었다 (Supplementary Fig. 9).⁵⁵⁻⁶⁶ 비스테로이드소염제에 미소프로스톨을 병용 투약할 경우 비스테로이드소염제만 투약하는 것에 비해 소화성궤양 발생 위험이 55-74% 감소하였고 (Supplementary Fig. 10), 이는 양성자펌프억제제를 병용 투약할 때와 비슷한 수준이었다. 비스테로이드소염제 투약 기간에 따라, 12주 이전, 12-24주, 24주 이후 시점에서의 소화성궤양 예방 효과는 각각 7건, 5건, 2건의 연구에서 보고되었고, 공동위험비 (95% 신뢰구간)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 효과는 유지되었다.

미소프로스톨의 용량에 따른 하위집단 분석에서, 미소프로스톨 400-600 µg 의 효과를 보고했던 8건의 연구에서는 공동위험비가 0.32 (95% 신뢰구간 0.22-0.47) 이었고, 미소프로스톨 800 µg의 효과를 보고했던 5건의 연구에서 역시 공동위험비가 0.32 (95% 신뢰구간 0.22-0.47)로 미소프로스톨 용량별 소화성궤양의 예방 효과는 차이가 없었다 (Supplementary Fig. 11). 이상의 결과를 종합하여, 비스테로이드소염제를 장기간 투약해야 하는 소화성궤양 발생의 고위험환자에게 미소프로스톨을 병용 투약해 볼 수 있다. 다만, 미소프로스톨은 소화기계 이상반응을 일으킬 수 있음을 염두에 두어야 한다. 비스테로이드소염제 투약자에서 미소프로스톨의 효과와 이상반응을 분석한 이전의 메타분석에서, 설사, 복통, 오심의 발생 위험이 위약에 비해 미소프로스톨에서 각각 36%, 36%, 26% 증가함을 보고하였다.⁶⁷ 또한, 미소프로스톨

1 복용 시 이상반응으로 인하여 복약을 중단해야 했던 경우가 위약에 비해 41% 증가하였다.⁶⁷
2 미소프로스톨의 소화기계 이상반응과 낮은 약제 순응도를 감안할 때, 비스테로이드소염제 관련
3 소화성궤양의 고위험 환자에서 소화성궤양 예방을 위해 일차적으로는 양성자펌프억제제를
4 선택하되, 양성자펌프억제제를 투약하기 어려운 경우 미소프로스톨 사용을 고려할 수 있다.

5 진료지침 개발위원회는 “비스테로이드소염제 장기 투약하는 고위험 환자에서 궤양 및
6 이로 인한 합병증을 예방하기 위해 미소프로스톨 400–600 µg 투약을 권고한다 (권고 강도:
7 약하게 권고, 근거 수준: 높음)”는 권고안을 작성하여 1차 및 2차 투표를 시행하였으나 모두
8 3분의 2 이상의 동의를 얻지 못하여 최종적으로 권고안으로 채택하지 않았다.

9

10 비스테로이드소염제 장기간 투약 환자에서 히스타민2 수용체 차단제의 예방 효과

11 히스타민2 수용체 차단제의 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 예방 효과를 분석한
12 무작위배정연구는 총 7건이 있었다 (Supplementary Fig. 12).⁶⁸⁻⁷⁴ 비스테로이드소염제에 히스타민2
13 수용체 차단제를 병용 투약할 경우 비스테로이드소염제만 투약하는 것에 비해 소화성궤양 발생
14 위험이 33–68% 감소하였다 (Supplementary Fig. 13). 히스타민2 수용체 차단제 병용 투약은
15 소화성궤양 예방에 유의한 효과가 있었으나, 이는 양성자펌프억제제 또는 미소프로스톨을 병용
16 투약하는 것에 비해 효과의 크기가 상대적으로 낮았다.

17 비스테로이드소염제 투약 기간에 따라, 12주 전, 12–24주, 24주 이후 시점에서의
18 히스타민2 수용체 차단제의 소화성궤양 예방 효과는 각각 2건, 2건, 5건의 연구에서 보고되었고,

1 공동위험비 (95% 신뢰구간)는 각각 0.32 (0.16–0.64), 0.67 (0.45–1.02), 0.51 (0.41–0.64) 이었다
2 (Supplementary Fig. 13). 하위집단 별 연구의 수가 적고 연구에 포함된 대상자 수가 적어 확실한
3 결론을 내리기는 어렵지만, 2주 및 4주 투약 시점에서의 예방 효과를 본 Frank 등⁶⁹ 및 Hudson
4 등⁷³ 의 연구에서는 위험비가 각각 0.26 (95% 신뢰구간 0.09–0.74), 0.37 (95% 신뢰구간 0.15–
5 0.95)로 효과의 크기가 크게 나타난 것에 비해, 12–24주 및 24주 이후 결과를 보고한 다른
6 연구에서는 공동위험비 (95% 신뢰구간)가 각각 0.67 (0.45–1.02), 0.51 (0.41–0.64)로 효과의
7 크기가 상대적으로 낮았다. 이는 히스타민2 수용체 차단제 반복 투여 시 위산 분비 억제 효과가
8 감소하는 빠른내성(tachyphylaxis) 때문일 가능성이 있다. 파모티딘(famotidine) 20 mg 혹은
9 오메프라졸(omeprazole) 20 mg 을 투약한 후 위산 분비 억제 효과를 비교한 연구에서, 위내
10 산도(intra-gastric pH)가 4 초과인 시간의 분율이 투약 1일째에는 각각 파모티딘 46.9%,
11 오메프라졸 44.6%로 비슷하였으나, 투약 3일째에는 각각 35.7%, 57.2%, 투약 7일째에는 각각
12 33.6%, 63.1%, 투약 14일째에는 각각 31.4%, 63.4%로 파모티딘의 위산 분비 억제 효과가 빠르게
13 낮아짐을 보고하였다.⁷⁵ 히스타민2 수용체 차단제의 빠른 내성에 대한 연구를 분석한 종설에
14 따르면, 대부분의 연구에서 히스타민2 수용체 차단제는 짧게는 투약 2일째, 길게는 2주 이내에
15 빠른내성을 보였다.⁷⁶ 일부 연구에서 투약 4주째에 빠른 내성을 보인 연구도 있었으나, 해당
16 연구는 투약 1일째와 투약 4주 후 위내 산도를 비교하여 빠른 내성 발현을 보고하였던 연구로,
17 사실상 대부분의 경우에서 2주 이내에 빠른내성이 발생하는 것으로 생각된다. 다만, 히스타민2
18 수용체가 빠른내성을 보인다고 하더라도 위산 분비 효과가 완전히 사라지는 것은 아니고,
19 비스테로이드소염제와 히스타민2 수용체를 24주 이상 투약했던 연구에서도 히스타민2 수용체의

1 소화성궤양 예방효과가 있었으므로, 양성자펌프억제제 혹은 미소프로스톨을 투약하기 어려운
2 환자에게 히스타민2 수용체 사용을 고려해 볼 수 있다.

3 히스타민2 수용체 차단제 용량에 따른 하위집단 분석에서는, 표준용량의 효과를
4 분석했던 연구가 4건, 고용량(두배용량)의 효과를 분석했던 연구가 5건 있었으며, 공동위험비 (95%
5 신뢰구간)는 각각 0.59 (0.40–0.87), 0.50 (0.40–0.63) 으로 예방효과에서 차이를 보이지 않았다
6 (Supplementary Fig. 14).

7 진료지침 개발위원회는 “비스테로이드소염제를 장기 투약하는 고위험 환자에서 소화성
8 궤양 및 이로 인한 합병증을 예방하기 위해 히스타민2 수용체 차단제 표준용량 투약을 권고한다
9 (권고 강도: 약하게 권고, 근거 수준: 높음)”는 권고안을 작성하여 1차 및 2차 투표를
10 시행하였으나 모두 3분의 2 이상의 동의를 얻지 못하여 최종적으로 권고안으로 채택하지 않았다.

11

12 **4. 비스테로이드소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 심혈관계 질환의 위험도를**
13 **고려하여 약제를 선택한다. 심혈관계 질환 위험성이 낮은 경우 소화성궤양 및 합병증을 예방하기**
14 **위해 비스테로이드소염제 중에서 선택적 cyclooxygenase-2 차단제 사용을 권고한다.**

15 **권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 높음**

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

18 이득: 소화성궤양 및 합병증에 대한 큰 예방 효과

1 위해: 심혈관계 질환의 위험 증가 가능성

2 비스테로이드소염제 중에서, 비선택적 cyclooxygenase(COX) 차단제와 선택적 COX-2
3 차단제 간의 소화성궤양 발생 위험을 비교한 무작위배정연구는 총 22건이 검색되었다 (Fig. 1).⁷⁷⁻
4 ⁹⁸ 선택적 COX-2 차단제를 투약하는 것이 비선택적 COX 차단제를 투약하는 것에 비해
5 소화성궤양 발생 위험이 73–80% 감소하였다 (Fig. 2). 선택적 COX-2 차단제를 사용하는 것의
6 소화성궤양 예방 효과는 비선택적 COX 차단제에 양성자펌프억제제 혹은 미소프로스톨을 병용
7 투약하는 것과 비슷한 정도이다. 선택적 COX-2 차단제 사용과 비선택적 COX 차단제에
8 양성자펌프억제제 병용 투약 간 소화성궤양 예방 효과를 비교한 무작위배정 일대일(head-to-head)
9 임상시험은 1건 있었는데 (Supplementary Fig. 15), 이 연구에서는 선택적 COX-2 차단제를
10 사용하는 것이 비선택적 COX 차단제에 양성자펌프억제제를 병용 투약 하는 것에 비해
11 소화성궤양 예방에 우월한 경향을 보이기는 하였으나 통계적 유의성은 없었다 (위험비 [95%
12 신뢰구간], 0.70 [0.42–1.18]; Supplementary Fig. 16).⁹⁹

13 비선택적 COX 차단제에 대한 선택적 COX-2 차단제의 소화성궤양 예방 효과에서, 투약
14 기간에 따른 하위집단 분석 결과를 보면, 12주 이전, 12–24주, 24주 이후 시점에서, 공동위험비
15 (95% 신뢰구간)는 각각 0.20 (0.10–0.39), 0.27 (0.23–0.33), 0.25 (0.20–0.31)로 투약 기간에 상관
16 없이 선택적 COX-2 차단제의 소화성궤양 예방 효과가 확인되었다 (Fig. 2).

17 소화성궤양 발생 위험을 낮추기 위해 비스테로이드 소염제 중에서 선택적 COX-2
18 차단제를 사용하는 전략은 추가 약제 병용 투약 없이 소화성궤양 위험을 낮출 수 있다는 점에서

양성자펌프억제제나 미소프로스톨 병용 투약 전략에 비해 유리하나, 선택적 COX-2 차단제가 심혈관계 이상반응 위험성을 올릴 수 있어 심혈관계 질환의 고위험 환자에서는 사용에 주의가 필요하다. 선택적 COX-2 차단제의 심혈관계 이상반응에 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% 신뢰구간, 0.97–1.36]).¹⁰⁰ 따라서, 소화성궤양의 고위험 환자에게 비스테로이드소염제를 투약하는 경우, 심혈관계 질환의 위험성이 낮다면 소화성궤양 및 합병증 예방을 위하여 비스테로이드소염제로 선택적 COX-2 차단제를 사용해 볼 수 있다.

비스테로이드소염제 장기 투약 환자에서 소화성궤양 및 합병증 예방 전략

비스테로이드소염제 장기 투약 환자에서 소화성궤양 및 합병증 예방 전략은 위장관계 위험도와 심혈관계 위험도를 함께 고려하여 정할 수 있다 (Table 3). 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 및 합병증의 위험도가 낮고 심혈관계 질환 위험도도 낮은 경우에는 비스테로이드소염제로 비선택적 COX 차단제를 사용하고 별도의 약제를 병용 투약할 필요는 없다.

고령이나 소화성궤양 과거력, 고용량의 비스테로이드소염제 사용 등의 위험인자는 없더라도, 심혈관계 질환 위험도가 높은 경우에는 아스피린, 항혈소판제, 혹은 항응고제 등

투약이 필요한 경우가 많고 이로 인한 소화성궤양 혹은 이로 인한 출혈의 위험이 올라갈 수 있으므로 비스테로이드소염제 투약 시 양성자펌프억제제 병용 투약이 필요하다.

만약, 위장관계 위험도는 높지만 심혈관계 위험도는 낮은 경우 비스테로이드소염제로 선택적 COX-2 차단제를 사용할 수 있다. 선택적 COX-2 차단제를 사용하는 대신, 비선택적 COX 차단제를 사용하면서 양성자펌프억제제를 병용 투약하는 것도 비슷한 정도의 예방 효과를 보일 수 있다.

끝으로, 위장관계 위험도도 높고 심혈관계 위험도도 높은 경우에는, 가능하다면 비스테로이드소염제 사용을 피하는 것이 좋다. 하지만, 비스테로이드소염제를 사용할 수 밖에 없는 경우에는 비선택적 COX 차단제를 사용하면서 양성자펌프억제제 병용 투약을 권고한다. 만약, 양성자펌프억제제 병용 투약도 어려운 경우에는 설사 등의 소화기계 이상반응에 유의하면서 미소프로스톨을 병용 투약해보거나 소화성궤양 예방 효과는 다소 낮지만 히스타민2 수용체 차단제 투약을 고려해 볼 수 있다.

5. 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 헬리코박터 제균치료를 권고한다.

권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 중등도

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

저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 헬리코박터 제균치료에 의한 소화성궤양 및 합병증의 감소 효과를 고찰한 연구는 총 3건이 있었는데 (Supplementary Fig. 17), 두 건의 무작위배정 연구와 한 건의 전향적 코호트 연구가 있었다.^{36,101,102} Chan 등은 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 복용자를 대상으로 소화성궤양 치료 후 제균치료 단독군과 제균치료 없이 omeprazole을 유지한 군을 비교하였을 때 재출혈의 빈도는 제균군 1.9%, omeprazole 군 0.9%로 유의한 차이가 없음을 보고하였다 (절대 차 1.0%, 95% 신뢰구간 -1.9-3.9, $P>0.05$).³⁶ 한편, 헬리코박터 제균치료 후 양성자 펌프 억제제 유지의 필요성에 대한 무작위배정 연구의 결과를 보면, 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 복용자에서 제균 치료 후 관찰군과 lansoprazole 유지군으로 무작위 배정하여 12개월간 관찰하였고 출혈 등 소화성궤양 합병증의 재발은 관찰군에서 14.8%, lansoprazole 유지군에서 1.6%로 lansoprazole을 유지하는 것이 소화성궤양 합병증을 유의하게 낮춤을 보고하였다 (공동위험비 10.6, 95% 신뢰구간 1.3-86.1, $P=0.008$).¹⁰² 그러나, 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 장기 복용 환자들을 대상으로 헬리코박터 제균군, 헬리코박터 음성군, 평균 위험군의 3개의 코호트로 나누어 10년간 장기 추적한 코호트 연구의 결과를 보면, 저용량 아스피린만 복용하거나 항궤양 약제를 병용하는 경우 재출혈의 빈도는 헬리코박터 제균군과 평균 위험군간에 유의한 차이가 없었다 (아스피린만 복용하는 경우 재출혈 발생률비: 1.47, 95% 신뢰구간 0.75-3.38; 항궤양 약제를 병용하는 경우 재출혈 발생률비: 0.70, 95% 신뢰구간 0.13-3.81). 또한 저용량 아스피린과 함께 항혈소판제나 항응고제 등을 병용하는 경우 재출혈의 빈도는 헬리코박터 제균군에서 평균 위험군에 비하여 유의하게 높았으나 (재출혈 발생률비: 7.01, 95% 신뢰구간 2.25-21.89), 이 환자군에서 양성자

1 펌프 억제제 등 항궤양제를 같이 병용하는 경우 재출혈 발생률은 5.96 (95% 신뢰구간 0.62-
2 57.34)으로 낮아졌다.¹⁰¹ 이상을 종합하면, 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린
3 장기 복용자에서 헬리코박터 제균 치료는 출혈 등의 소화성궤양 합병증의 재발을 감소시키는데
4 유용하나 항혈소판제나 항응고제 등 궤양 출혈을 증가시키는 약제를 병용하는 경우에는 제균
5 치료 이후에도 양성자펌프억제제 등의 항궤양 약제의 유지가 필요하다고 하겠다 (Fig. 3). 또한
6 국내의 경우 헬리코박터 감염 및 위암의 호발 지역임을 감안할 때,¹⁰³ 저용량 아스피린의
7 장기복용자에서 소화성궤양 및 출혈의 과거력이 있는 경우 헬리코박터 감염 검사 및 제균 치료가
8 필요하다.

10 **6. 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 경우**
11 **궤양 및 출혈을 예방하기 위해 양성자펌프억제제 병용 투약을 권고한다.**

12 **권고 강도: 강하게 권고, 근거 수준: 중등도**

13 **전문가 의견:** 전적으로 동의함(44%), 대체로 동의함(48%), 일부 동의함(4%), 대체로
14 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

15 저용량 아스피린(75-325mg/day)의 장기 투약이 필요한 소화성궤양의 과거력이 있는
16 환자에서 양성자펌프억제제를 병용 투약하였을 때 소화성궤양의 재발과 합병증을 예방하는
17 효과를 분석한 무작위배정연구는 총 7건이 있었다 (Supplementary Fig. 18).^{102,104-109} 검색된 7건의
18 연구를 메타분석하였을 때 전체 조사대상자는 5,181명(아스피린과 양성자펌프억제제를 병용

1 투약한 군 3,112명, 아스피린 단독 또는 아스피린과 대조 약물을 투여하였던 비교군
2 2,069명)이었으며, 약제 투약 기간은 12주-72주였다. 양성자펌프억제제의 병용 투약은 비교군에
3 비해 소화성궤양의 발생을 83% 감소시켰고 [위험비 0.17, 95% 신뢰구간 0.12 to 0.25, $P<0.00001$]
4 (Supplementary Fig. 19A), 위험도 차이는 -0.13 (95% 신뢰구간 -0.17 to -0.08, $P<0.00001$)으로
5 number needed to treat(NNT)은 7.7명이었다 (Supplementary Fig. 19B). 소화성궤양을 위궤양
6 (Supplementary Fig. 20A, 20B), 십이지장 궤양 (Supplementary Fig. 21A, 21B), 그리고 궤양 출혈군
7 (Supplementary Fig. 22A, 22B)으로 분류하여 하위집단 분석을 하였을 때 양성자펌프억제제의 병용
8 투약은 비교군에 비해 위궤양, 십이지장 궤양, 궤양 출혈의 발생을 각각 78% (위험비 0.22, 95%
9 신뢰구간 0.13 to 0.35, $P<0.00001$), 91% (위험비 0.09, 95% 신뢰구간 0.03 to 0.25, $P<0.00001$), 83%
10 (위험비 0.17, 95% CI 0.07 to 0.45, $P<0.0003$) 감소시켰고, 위험도 차이는 각각 -0.11 (95% 신뢰구간
11 -0.16 to -0.06, $P<0.0001$, NNT: 9.1), -0.04 (95% 신뢰구간 -0.06 to -0.02, $P<0.0001$, NNT: 25), -0.03
12 (95% 신뢰구간 -0.08 to -0.01, $P<0.10$)이었다. 분석 결과를 요약하면 아스피린을 장기 복용하는
13 소화성궤양의 과거력이 있는 환자에서 양성자펌프억제제의 병용 투약은 소화성궤양 및 출혈의
14 발생을 유의하게 감소시켰다.

15 하지만 아스피린을 복용하는 소화성궤양의 과거력이 있는 모든 환자에게
16 양성자펌프억제제를 병용 투약할 것인가에 대해서는 장기간 약제 투여에 따른 이득과 위해를
17 고려하여 임상적으로 평가되어야 한다. 메타분석에 포함된 연구들은 소화성 궤양을 3 mm 이상의
18 점막상해 혹은 결손으로 정의하고 있는데, 이는 임상적으로는 크게 유의하지 않은 미란이나
19 경미한 소화성궤양 환자의 상당수가 연구에 포함되었을 가능성을 시사한다. 또한 Lai 등은

1 소화성궤양 합병증의 과거력이 있는 환자에게 위약을 투여하였을 때 lansoprazole 병용 투약군에
2 비해 궤양 합병증 발생의 위험비(hazard ratio)가 9.6배 (95% 신뢰구간 1.2-76.1, P=0.008, 1.6% vs.
3 14.8%)임을 보고하였지만, 소화성궤양 합병증이 있었던 10명의 환자 중 4명에서 헬리코박터
4 감염이 있었고, 또 다른 2명에서는 비스테로이드소염제를 동시 투약하고 있었다.¹⁰² 따라서
5 소화성 궤양의 과거력이 있는 환자들 중 소화성궤양의 중증도에 따라 양성자펌프억제제 병용
6 투약을 권고하는 것이 필요하고, 문헌에 근거하였을 때 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는
7 환자에서 양성자펌프억제제 병용 투약을 권고하는 것이 임상적으로 적절하다고 보여진다. 한편
8 아스피린을 장기 복용하는 중 소화성궤양이 재발하는 경우나 아스피린 외 항혈소판제나
9 항응고제를 동시 투약받고 있는 환자¹⁰¹ 등에서 주치의의 임상적 판단에 따라 양성자펌프억제제
10 병용 투약을 고려할 수 있다.

11

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

14 **권고 강도: 강하게 권고, 증거 수준: 낮음**

15 **전문가 의견:** 전적으로 동의함(74%), 대체로 동의함(26%), 일부 동의함(0%), 대체로
16 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

17 항혈소판제를 복용하고 있는 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생한 경우 항혈소판제를 다시
18 시작하는 적절한 시점에 관한 문헌 연구는 매우 부족한 상황이다. 아스피린 복용 환자에서

소화성궤양 출혈이 발생한 경우 아스피린의 유지 치료와 중단에 따른 소화성궤양의 재출혈 위험 및 심혈관 및 뇌혈관 합병증 위험을 비교한 무작위배정 임상시험 연구는 총 1건만이 검색되었다 (Supplementary Fig. 23).¹¹⁰ 이 연구에서는 심혈관 혹은 뇌혈관 질환으로 인하여 저용량 아스피린을 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생해 이에 대한 내시경 지혈치료가 이루어진 뒤, 아스피린을 8주간 중단하는 경우와 아스피린을 지혈치료 후 즉시 재시작하여 8주간 유지하는 것을 비교하였다. 그 결과 아스피린을 지속하는 경우 30일까지의 소화성궤양 재출혈 위험이 통계적으로 유의하지는 않았으나 2배 가량 증가하는 결과를 보였다 (아스피린 유지군 10.3% vs. 중단군 5.4%; 절대 차 4.9%; 95% 신뢰구간 -3.6 - 13.4). 그러나 아스피린을 유지하는 경우 8주까지의 전체 사망률이 유의하게 감소하는 결과를 보고하였고 (아스피린 유지군 1.3% vs. 중단군 12.9%; 절대 차 11.6%; 95% 신뢰구간 3.7-19.5), 주요 사망 원인이 심혈관, 뇌혈관, 및 위장관 원인이었다. 따라서, 소화성궤양 출혈 환자에서 주요 심혈관계 질환으로 아스피린의 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 아스피린을 재투약하는 것을 권고하였다.

일본 및 미국 소화기 내시경 학회에서도 소화성궤양 출혈에 대하여 내시경 지혈치료가 이루어진 후 가능한 빨리 아스피린을 재투약하도록 권고하고 있다.^{14,111} 예외적으로, 유럽소화기내시경학회에서는 고위험 소화성궤양 출혈 환자(활동성 출혈, 노출 혈관, 부착 혈괴)의 경우에 3일간 아스피린을 중단하도록 권고하였다.¹¹² 이는 위에서 언급된 연구에서 아스피린 지속군에서 재출혈이 대부분은 출혈 3일 이내에 발생하였기 때문이다.¹¹⁰

Clopidogrel을 포함한 thienopyridine 계열 항혈소판제를 복용하는 환자나, 두 종류의

항혈소판제제 치료 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생한 경우 약제의 재투약 시점을 권고할 수 있는 무작위배정 임상시험 연구는 검색되지 않았다. 따라서 이에 관한 권고는 아스피린에 준하여 권고하도록 하였고, 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 재투약하는 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%)

항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈 후 항응고제를 언제 어떻게 다시 시작할 것인가에 대해서는 근거연구가 거의 없다 (Supplementary Fig. 24). 미국소화기내시경학회 가이드라인,¹¹¹ 유럽소화기내시경학회 가이드라인,¹¹² 아시아태평양 가이드라인¹¹³에서는 항응고제의 재투약시점을 결정하는데 환자 상태, 항응고제치료의 중요성, 출혈 궤양병변의 특징, 지혈 치료가 효과적인가, 재출혈의 위험도 등을 종합적으로 고려하여 다학제접근 할 것을 권고하고 있다. 심장내과의사는 심방세동, 심부정맥혈전증환자에서 혈전증의 재발위험도를 평가하고, 내시경의사는 위장관 재출혈의 위험을 평가한다. 출혈성 소화성궤양을 지혈하고 2차

1 (second look) 내시경을 시행하는 것이 재출혈 위험도를 평가하는데 도움이 된다. 원칙적으로
2 항응고제의 장기 복용이 필요한 궤양출혈환자는 소화성 궤양이 효과적으로 지혈된 후, 재출혈
3 위험이 낮다면 항응고제를 가능한 빨리 재투여할 것을 권고한다.

4 현재 유럽소화기내시경학회 가이드라인¹¹², 아시아태평양 가이드라인¹¹³ 은 와파린과
5 연관된 중증 소화성궤양 출혈에서 와파린의 길항작용을 위해 vitamin K를 사용할 것을 권고하고
6 있다. 소화성궤양의 지혈 후에 와파린의 재사용 시점에 대해서는 와파린을 빨리 재시작하는 것이
7 혈전합병증을 감소시켰다는 후향 연구가 있다.¹¹⁴ 적절한 재사용시점을 결정하기 위해 환자별로
8 혈전위험도를 평가하여야 한다. 다양한 혈전위험도 환자들을 포함한 후향적 연구들에서^{115,116}
9 와파린을 7-30 일내 다시 시작한 경우 재출혈 위험을 높이지 않고 혈전증과 사망율을
10 감소시켰지만 출혈 후 7일 내에 시작한 경우는 경우는 재출혈이 2배 증가하였다. 출혈성
11 소화성궤양의 지혈 후 초기 재출혈 위험도는 3일 후 감소한다. 특히 와파린 사용하는 환자에서
12 출혈 시 길항작용을 위한 약제를 투여했다면 다시 충분한 응고효과가 나타나기까지 시간이
13 걸리기 때문에 아시아태평양 가이드라인¹¹³에서는 소화성궤양 지혈 후 혈전색전증의 고위험군에서
14 와파린을 출혈후 3일에 재투여하고 혈전증의 고위험군 환자에서 헤파린 브릿지치료를 시행할
15 것을 권고하고 있다 (Table 5^{113,117,118}). 유럽소화기내시경학회 가이드라인¹¹²은 각 환자별로
16 와파린의 재개시점을 결정하여야 하며 대부분 환자에서 출혈 후 7-15일 사이에 와파린을
17 재개하는 것을 권고하고 있다. 헤파린 브릿지치료에 대해서는 언급하지 않았다.¹¹² 아시아태평양
18 가이드라인¹¹³에서 브릿지치료를 위해서 저분자량헤파린보다 unfractionated heparin 정맥투여를
19 권고하는데 unfractionated heparin은 반감기가 정맥투여 후 1-2 시간으로 짧아 만약 재출혈이

1 일어나면 빨리 투여를 중단할 수 있기 때문이다. Direct oral anticoagulants(DOAC)을 복용하는
2 환자에서 급성 소화성궤양 출혈의 치료는 출혈의 중증도, DOAC 의 마지막용량을 복용한 시간,
3 신장기능, 투여된 약제의 약동학적 특징에 따라 달라질 수 있다. 현재의 여러 가이드라인에서
4 DOAC 사용과 연관된 상부위장관 출혈 시 DOAC의 짧은 반감기를 고려하여, 일시적으로
5 DOAC을 중단한다. Vitamin K는 DOAC의 길항작용이 없으므로 출혈 시 사용되지 않는다. 중증
6 출혈로 활력증후가 불안정할 경우 DOAC 을 복용한지 3시간이 지나지 않았다면, DOAC이 투여
7 3시간 후 혈장 농도가 최대에 이르기 때문에 activated charcoal 투여를 고려한다. Dabigatran
8 사용과 연관된 중증출혈에서는 idarucizumab을 사용할 것을 권고하고 있다. DOAC 연관출혈에서
9 항응고제 길항제의 사용이 필요한 경우도 있지만 대부분의 위장관 출혈은 항응고효과가 사라질
10 때까지 기다리면서 보존적 치료로 가능하다. DOAC의 치료용량에서 위장관출혈이 있었다면 낮은
11 치료용량으로 줄이는 것을 고려할 필요가 있다. 내시경 지혈이 끝난 후 DOAC의 재사용시점에
12 대해서는 미국소화기내시경학회 가이드라인,¹¹¹ 유럽소화기내시경학회 가이드라인,¹¹²
13 영국소화기학회 및 유럽소화기내시경학회 가이드라인¹¹⁹ 모두 특별한 권고안이 없다.
14 아시아태평양 가이드라인에서 브리지치료 없이 DOAC을 빨리, 지혈 후 3일 이내에 다시 시작할
15 것을 권고하고 있다. DOAC의 반감기는 12시간 정도로 짧아, 신기능이 저하된 환자를 제외하면,
16 DOAC을 중단한지 3일 내에 체내에 남아있는 항응고효과는 최소한으로 떨어지기 때문이다.
17 DOAC 재시작 시점까지 브리지 치료에 대해서 가이드라인에 따라 차이가 있다. 아시아태평양
18 가이드라인¹¹³에서는 지혈 후 3일이내에 DOAC을 다시 시작하고 DOACs의 작용시작시간이 복용
19 후 1-4시간 지나면 나타나므로 브리지치료는 필요하지 않다. 유럽소화기내시경학회

1 가이드라인¹¹²은 DOAC을 치료용량으로 바로 재사용하는 것보다, 헤파린 브리지치료를 하거나
2 저분자량 헤파린 (low molecular heparin)을 점차 증량하다가, 궤양의 재출혈 위험이 사라지면
3 DOAC를 치료용량으로 바로 재투약할 것을 권고한다. 즉 현재의 여러 가이드라인에서는 궤양
4 출혈 환자에서 항응고제 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 항응고제를
5 재투약하는 것을 권고한다. 재투여 시기와 방법은 환자의 출혈위험도와 투여된 항응고제의 종류
6 및 약동학적 특징, 환자의 혈전색전증 위험도를 고려하여 결정한다 (Table 6^{113,120,121}).

7

8 **9. 항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을**
9 **예방하기 위해 양성자펌프억제제 투약을 권고한다.**

10 **권고 강도: 약하게 권고, 증거 수준: 낮음**

11 **전문가 의견:** 전적으로 동의함(38%), 대체로 동의함(46%), 일부 동의함(16%), 대체로
12 동의하지 않음(4%), 전적으로 동의하지 않음(0%), 잘 모르겠음(0%)

13 항궤양약제 병용 투약을 통해 항응고제 연관 위장관 출혈의 발생위험 효과를 분석한 총
14 6건(3건의 코호트를 통한 환자-대조군 연구¹²²⁻¹²⁴, 3건의 후향적 코호트 연구¹²⁵⁻¹²⁷)의 후향적
15 연구가 체계적 문헌고찰을 통해 검색되었다 (Supplementary Fig. 25). Warfarin과 연관된
16 상부위장관 출혈에 대한 공동위험비는 0.56 (95% 신뢰구간 0.38–0.83, I² 0%)으로
17 양성자펌프억제제를 사용할 경우 약제를 사용하지 않았을 때와 비교하여 상부위장관 출혈
18 발생위험이 44% 감소하는 것으로 분석되었다 (Supplementary figure 26).

1 이러한 상부위장관 출혈에 대한 효과는 히스타민2 수용체 차단제에서는 확인이 되지
2 않았으며 (공동위험비 0.78, 95% 신뢰구간 0.38-1.64) (Supplementary figure 27), 재발성
3 상부위장관 출혈을 연구결과로 설정한 1개의 연구를 제외한 하위집단 분석에서도 동일하게
4 양성자펌프억제제에서만 상부위장관 출혈 발생위험이 감소하는 것으로 분석되었다
5 (양성자펌프억제제: 공동위험비 0.59, 95% 신뢰구간 0.37-0.95, 히스타민2 수용체 차단제:
6 공동위험비 0.78, 95% 신뢰구간: 0.38-1.64) (Supplementary figure 28).

7 각 개별연구를 살펴보면 기존에 환자 개인이 갖고 있는 위장관 출혈의 위험인자에 따라
8 양성자펌프억제제로 인한 상부위장관 출혈의 발생위험 감소효과가 다르고,^{122,124,126,127} 위산분비
9 억제효과가 상대적으로 낮은 히스타민2 수용체 차단제에서 이런 효과를 보이지 않는 것으로
10 미루어 궤양출혈의 고위험군의 연구집단 내 등록여부 및 정도에 따라 효과크기의 강도가 결정될
11 것으로 추측된다.

12 하지만 비스테로이드소염제나 아스피린과 달리 항응고제는 궤양유발약제가 아니라는 것과
13 항응고제로 인한 위장관 출혈의 기전이 정확히 알려져 있지 않다는 것을 주지해야 한다. 또한
14 양성자펌프억제제의 용량과 기간에 대한 권고를 확정할 만한 증거가 없으며 warfarin의 경우
15 CYP3A4 대사효소를 양성자펌프억제제와 공유하고 있고 CYP2C19 polymorphism에 따라
16 병용투약 시 warfarin 농도를 상승시킬 수 있음을 고려해야 한다.¹²⁸⁻¹³¹

17 Warfarin 이외의 항응고제는 2건의 dabigatran 연관 위장관 출혈 연구가 포함되었는데, 이
18 연구는 상부위장관 출혈인지 하부위장관 출혈인지 구별할 수 없었고, 항궤양약제 또한

양성자펌프억제제와 히스타민2 수용체 차단제를 구별할 수 없었다. Dabigatran 연관 위장관 출혈에 대한 공동위험비는 0.78 (95% 신뢰구간 0.44-1.37, I2 81.8%)로 항궤양약제에 의한 위장관 출혈 발생위험 감소가 확인되지 않았다 (Supplementary figure 29).

경구 factor Xa 저해제(xabans)의 경우 양성자펌프억제제와 상호작용이 임상적으로 문제가 되지 않는다는 최근의 연구결과들이 보고되었지만^{129,132,133} direct thrombin inhibitor인 dabigatran의 경우 상호작용의 가능성이 있는 것으로 보고되고 있어 주의가 필요하다.¹³⁴⁻¹³⁶ 또한 warfarin의 경우와 마찬가지로 양성자펌프억제제의 용량과 기간에 대한 권고를 확정할 만한 증거가 없다.

이상의 결과를 종합하여 항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을 예방하기 위해 양성자펌프억제제 투약을 권고한다. 다만 warfarin과 양성자펌프억제제의 병용투약시 면밀한 prothrombin time의 추적검사와 warfarin의 용량조절이 필요하며, DOAC의 경우 양성자펌프억제제의 투약을 권고할 만한 증거가 부족하다. 본 분석에 등록된 연구의 개수가 적고 모두 후향적 연구임을 고려할 때 증거수준과 권고수준이 낮으며, 무작위대조군 연구가 가능한 주제이기 때문에 확증적인 결론을 내리기 어렵다.

감사의 글

본 진료지침 개정에서 체계적 문헌고찰을 위해 핵심질문 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

1 한림대학교 의과대학 내과학교실 백광호 교수님, 울산대학교 의과대학 내과학교실 최기돈 교수님,
2 진료지침 워크숍에서 강의 및 조언을 해주시고 권고안 초안의 방법론에 대한 고찰 및 교정을
3 담당해주신 고려대학교 의과대학 김현정 교수님, 대한의학회 임상진료지침 연구사업단 신인순
4 박사님께 깊은 감사의 말씀 드립니다.

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

참고문헌

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, 1522 p following 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 G. 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 G. 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 2011; updated 2017 Jun cited 2017 Dec 13 Available from <http://handbookcochraneorg>.
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. 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. *Archives of internal medicine* 1993;153: 1665-1670.
24. Garcia Rodriguez 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. Lanus A, Garcia-Rodriguez 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. *Modern rheumatology* 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 & research* 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. Korean Ministry of Health and Welfare. Expansion of indication for *Helicobacter pylori* eradication. [Internet]. Seoul (KR): Korean Ministry of National Welfare, c2017 [cuted 2017 Dec]. Available from: <http://www.mohw.go.kr/react/index.jsp>.
38. Ekstrom 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.
39. 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. *Italian journal of gastroenterology and hepatology* 1998;30: 43-47.
40. 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.
41. 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. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2000;32: 201-208.
42. 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.
43. 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.
44. 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. *Digestive diseases and sciences* 2008;53: 2059-2065.
45. Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T, Esomeprazole NPSG. 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.
46. 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. *Archives of internal medicine* 2010;170: 765-771.
47. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301: 2120-2128.
48. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Archives of internal medicine* 2010;170: 784-790.
49. 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.
50. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26: 545-553.
51. 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.
52. 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.
53. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical*

- practice journal of the American Gastroenterological Association 2013;11: 483-490.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Verdict 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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. *Digestive diseases and sciences* 1993;38: 1688-1696.
61. 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 treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52: 881-885.
62. 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. *Archives of internal medicine* 1993;153: 2565-2571.
63. Agrawal NM, Van Kerckhove HE, Erhardt LJ, Geis GS. Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. *Digestive diseases and sciences* 1995;40: 1125-1131.
64. Piette F, Teillet L, Naudin R, Boichut 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.
65. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac

- 1 in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial.
- 2 Arthrotec Osteoarthritis Study Group. *J Rheumatol* 1998;25: 1602-1611.
- 3 66. Agrawal NM, Caldwell J, Kivitz AJ, et al. Comparison of the upper gastrointestinal safety of
- 4 Arthrotec 75 and nabumetone in osteoarthritis patients at high risk for developing
- 5 nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulcers. *Clin Ther* 1999;21: 659-
- 6 674.
- 7 67. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers.
- 8 *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002296.
- 9 68. Roth SH, Bennett RE, Mitchell CS, Hartman RJ. Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-
- 10 inflammatory drug gastropathy. Double-blind long-term evaluation. *Archives of internal*
- 11 *medicine* 1987;147: 1798-1801.
- 12 69. Frank WO, Wallin BA, Berkowitz JM, et al. Reduction of indomethacin induced
- 13 gastroduodenal mucosal injury and gastrointestinal symptoms with cimetidine in normal
- 14 subjects. *J Rheumatol* 1989;16: 1249-1252.
- 15 70. Levine LR, Cloud ML, Enas NH. Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients
- 16 taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Archives of internal medicine* 1993;153: 2449-
- 17 2454.
- 18 71. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal
- 19 ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996;334: 1435-1439.
- 20 72. ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB. High-dose ranitidine for the
- 21 prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs.
- 22 *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10: 347-351.
- 23 73. Hudson N, Taha AS, Russell RI, et al. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal
- 24 anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997;112:
- 25 1817-1822.
- 26 74. Laine L, Kivitz AJ, Bello AE, Grahn AY, Schiff MH, Taha AS. Double-blind randomized trials of
- 27 single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric
- 28 and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012;107: 379-386.
- 29 75. Miner PB, Jr., Allgood LD, Grender JM. Comparison of gastric pH with omeprazole
- 30 magnesium 20.6 mg (Prilosec OTC) o.m. famotidine 10 mg (Pepcid AC) b.d. and famotidine
- 31 20 mg b.d. over 14 days of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25: 103-109.
- 32 76. McRorie JW, Kirby JA, Miner PB. Histamine2-receptor antagonists: Rapid development of
- 33 tachyphylaxis with repeat dosing. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5: 57-62.
- 34 77. Laine L, Sloane R, Ferretti M, Cominelli F. A randomized double-blind comparison of placebo,
- 35 etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production. *Gastrointest*
- 36 *Endosc* 1995;42: 428-433.
- 37 78. 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.
79. Porto A, Reis C, Perdigoto R, Gonçalves M, PedroFreitas, AlbertoMacciocchi. Gastroduodenal tolerability of nimesulide and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Current Therapeutic Research* 1998;59: 654-665.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
 92. 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.
 93. Hawkey CC, Svoboda P, Fiedorowicz-Fabrycy IF, et al. Gastroduodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with Ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31: 1804-1810.
 94. 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.
 95. 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004;2: 290-295.
 96. 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.
 97. 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. *Digestive diseases and sciences* 2007;52: 442-450.
 98. 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.
 99. 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.
 100. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103: 1227-1237.
 101. 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.
102. 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.
103. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0, IARC CancerBase No. 11: World Health Organization. Available from: <http://publications.iarc.fr/Databases/IARC-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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 e494.
109. 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.
110. 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.
111. Committee ASoP, Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83: 3-16.
112. 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: a1-46.
113. 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.
114. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Archives of internal medicine* 2012;172: 1484-1491.
115. 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.
116. 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.
117. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373: 1849-1860.
118. 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.
119. 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.
120. 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: e326S-e350S.
121. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310: 1462-1472.
122. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory 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.
123. Masso Gonzalez EL, Garcia Rodriguez LA. Proton pump inhibitors reduce the long-term risk of recurrent upper gastrointestinal bleeding: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28: 629-637.
124. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011;141: 71-79.
125. 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.
126. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2015;149: 586-595 e583.
127. 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 e1110.
128. Sugano K. How do we manage serious gastrointestinal adverse events associated with anti-thrombotic therapy? *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2015;9: 5-8.
129. 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: 1708-1713, 1713a-1713b.
130. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *British journal of haematology* 2011;153: 379-385.
131. 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. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2015;63: 45-50.
132. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363: 2499-2510.
133. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 981-992.
134. 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. *Journal of arrhythmia* 2017;33: 619-623.
135. Bolek T, Samos M, Stanciakova L, et al. The Impact of Proton Pump Inhibition on Dabigatran Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *American journal of therapeutics* 2017.
136. Bolek T, Samos M, Skornova I, et al. Proton Pump Inhibition in Patients Treated With Novel Antithrombotic Drugs: Should We Worry About Thrombosis? *Journal of cardiovascular pharmacology* 2018;72: 71-76.

Figure legends

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

Figure 2. The prevention effect of selective COX-2 inhibitors for gastroduodenal ulcer 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.

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

Supplementary figure legends

Supplementary figure 1. Flowchart of study selection for preventive effect of peptic ulcer 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 ulcer by *Helicobacter pylori* eradication in long-term NSAID users: overall group. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.

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

Supplementary figure 4. Preventive effect of peptic ulcer 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 preventive effect of peptic ulcer by proton pump inhibitors in NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug.

Supplementary figure 6. The prevention effect of proton pump inhibitors for gastroduodenal ulcer 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 ulcer in long-term NSAID users according to 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. The prevention effect of proton pump inhibitors for gastroduodenal ulcer in long-term NSAID users according to type of proton pump inhibitors. 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 preventive effect of peptic ulcer by

misoprostol in NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; RCT, randomized controlled trial.

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

Supplementary figure 11. The prevention effect of misoprostol for gastroduodenal ulcer in long-term NSAID users according to 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 preventive effect of peptic ulcer by histamine 2 receptor antagonist in NSAID users. NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; RCT, randomized controlled trial.

Supplementary figure 13. The prevention effect of H2RA for gastroduodenal ulcer 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. The prevention effect of H2RA for gastroduodenal ulcer in long-term NSAID users according to 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 preventive effect of peptic ulcer 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. The prevention effect for gastroduodenal ulcer 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 preventive effect of complication of peptic ulcer by *Helicobacter pylori* eradication in low dose aspirin users. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

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

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

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

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

Supplementary figure 22. The 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 restarting of antiplatelet agent in antiplatelet user with peptic ulcer bleeding. RCT, randomized controlled trial.

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

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

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). PPI, proton-pump inhibitor; GIB, gastrointestinal bleeding.

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 the 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.

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 the pooled studies (random effect model). GIB, gastrointestinal bleeding.

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.

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

		Risk of NSAID-induced ulcer or complication	
		Low	High
			<ul style="list-style-type: none"> - 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*	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

*Aspirin, anti-platelet agent, or anticoagulant users for prevention of serious cardiovascular events
 NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drug; COX, cyclooxygenase

Table 4. Recommendation of Restarting Antiplatelet Agents according to 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

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

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

*CHA2DS2-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} VTE, venous thromboembolism.

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

1 Table 7. Summary of Statement of Clinical Guidelines for Drug-induced Peptic Ulcer

권고안	권고 등급	근거 수준
1. 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 및 합병증의 고위험 인자는 고령, 궤양의 과거력, 고용량의 비스테로이드소염제 투약 및 아스피린, 항혈소판제, 항응고제, 혹은 스테로이드의 병용 투약이다. 비스테로이드소염제를 투약하는 환자의 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 환자의 과거력과 약물복용력을 확인할 것을 권고한다.	강하게 권고	낮음
2. 장기간의 비스테로이드소염제 투약 시작 전에 소화성궤양 및 합병증 예방을 위해 소화성궤양의 과거력이 있는 경우 헬리코박터 감염 검사 및 제균치료를 권고한다.	강하게 권고	높음
3. 비스테로이드소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자의 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 양성자펌프억제제 저용량 투약을 권고한다.	강하게 권고	높음
4. 비스테로이드소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자에서 심혈관계 질환의 위험도를 고려하여 약제를 선택한다. 심혈관계 질환 위험성이 낮은 경우 소화성궤양 및 합병증을 예방하기 위해 비스테로이드소염제 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 헬리코박터 제균치료를 권고한다.	강하게 권고	중등도
6. 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 양성자펌프억제제 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 낮음

8. 소화성궤양 출혈 환자에서 항응고제 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 항응고제를 가능한 빨리 재투약하는 것을 권고한다. 재투여 시기는 환자의 출혈위험도와 항응고제 투여 강하게 권고 매우 낮음의 중요도를 고려하여 결정한다.

9. 항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을 예방하기 위해 양성자펌프억제제 투약을 권고한다. 약하게 권고 낮음

2

3

4