

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der Medizinischen Hochschule Hannover

**Niedrige Raten einer Infektion mit *Helicobacter pylori*
bei Transplantationspatienten mit gastroduodenaler Ulkuskrankheit**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
in der Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

Thea Thiele aus Eschwege

Hannover 2017

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am: 12.07.2018

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. Christopher Baum

Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. med. Thomas von Hahn

1. Referent: PD Dr. med Moritz Kleine

2. Referentin: Prof'in Dr. rer. nat. Christine Josenhans

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2018

Prüfungsausschuss:

Vorsitz: Prof. Dr. med. Benno Ure

1. Prüfer: PD Dr. med. Heiko Sorg

2. Prüfer: Prof. Dr. med. Jens Vogel-Claussen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1-5
2. Diskussion	6-12
3. Zusammenfassung und Ausblick	13
4. Literaturverzeichnis	14-17
5. Lebenslauf	18
6. Erklärung nach § 2. Abs. 2. Nrn. 6 und 7 der Promotionsordnung	19
7. Danksagung	20
8. Die Autoren	21
9. Publikation	22-28

1. Einleitung

Die gastroduodenale Ulkuskrankheit ist mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 10 % eine relativ häufige Erkrankung in Deutschland. Definiert wird diese Erkrankung durch einen umschriebenen Defekt der Magen- (Ulcus ventriculi) oder Duodenalschleimhaut (Ulcus duodeni), der mindestens bis in die Lamina muscularis mucosae reicht.

Prädilektionsstellen für das Ulcus ventriculi finden sich im Antrum, insbesondere präpylorisch und an der kleinen Kurvatur, sie können aber ubiquitär im Magen auftreten. Insbesondere bei atypischer Lokalisation des Ulkus muss auch an ein Magenkarzinom gedacht werden, das sich hinter bis zu 5 % aller Ulzera des Magens verbirgt. Ulcera duodeni sind in den überwiegenden Fällen im Bulbus duodeni lokalisiert, meist innerhalb der ersten 3 cm des Bulbus distal des Pylorus [15].

Als führende ulzerogene Risikofaktoren gelten die Infektion mit dem gramnegativen, helixförmigen, mikroaerophilen Bakterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sowie die chronische Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR). Die Inzidenz der Erkrankung, wie auch die Häufigkeit der Magenschleimhautbesiedlung mit *H. pylori*, steigt proportional zum Lebensalter an. Auch der sozioökonomische Status und genetische Faktoren haben Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Besiedlung mit *H. pylori* [11, 22].

Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch über Körperflüssigkeiten wie Speichel, Stuhl oder Magensaft, wobei der genaue Mechanismus zurzeit noch unklar ist [11].

Während nur 5% der Kinder mit *H. pylori* besiedelt sind finden sich im Alter von 60 Jahren Durchseuchungsraten von 69-90% [11]. Auch der flächendeckende Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen, sowie die verbreitete Einnahme von NSAR tragen zur insgesamt erhöhten Ulkusprävalenz bei Patienten über 60 Jahren bei [24]. Werden zusätzlich zu den NSAR noch Glucocortikoide verabreicht, steigt das Ulkusrisiko bis zu 15-fach an [21].

In Deutschland, wie auch in anderen westlichen Ländern, ist in den letzten Jahren ein stetiger Rückgang *H. pylori*-assoziierter Ulzera zu verzeichnen, was unter anderem mit steigenden Hygienestandards sowie dem ausgedehnten Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und Antibiotika zusammenhängt [3].

Dennoch bleibt *H. pylori* auch hierzulande vorerst der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung eines *Ulcus ventriculi* oder *duodeni*. Insgesamt werden etwa 50-80% aller *Ulcera duodeni* und etwa 70% aller *Ulcera ventriculi* durch eine Infektion mit *H. pylori* verursacht [6, 15, 19, 30]. Klinische Relevanz hat zudem, dass eine langfristige Besiedlung mit *H. pylori* neben dem Risiko einer gastroduodenalen Ulkuserkrankung auch mit einem erhöhten Lebenszeitrisiko für MALT-Lymphome und Magenkarzinome assoziiert ist [3, 7, 11].

Die klinische Manifestation einer Ulkuserkrankung variiert sehr stark von völlig asymptomatischen Verläufen, die als Zufallsbefund entdeckt werden, über dyspeptische Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen bis hin zu Fällen von schweren gastrointestinalen Blutungen oder Ulkuserkrankung mit nachfolgender Peritonitis [17].

Es gibt verschiedene Methoden, eine aktuelle *H. pylori*-Infektion im klinischen Alltag nachzuweisen. Zu den nicht-invasiven zählen Harnstoff-Atemtest und Stuhl-Antigentest, zu den invasiven zählen die histologische Untersuchung entnommener Biopsien sowie die kulturelle Erregeranzucht, der Urease-Test oder eine PCR aus Magenbiopsien [11].

Leitliniengemäß sollte bei einem *H. pylori* positiven *Ulcus ventriculi* oder *duodeni* eine Eradikationstherapie durchgeführt werden.

Zu den weiteren empfohlenen Therapieindikationen zählen ein gastrales MALT-Lymphom, sowie bei Nachweis von *H. pylori* ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens (Stadium I-II), eine idiopathische thrombozytopenische Purpura, ein M. Menetrier oder

eine lymphozytäre Gastritis. Ebenso sollte bei Patienten mit Ulkusanamnese vor einer Dauertherapie mit ASS/NSAR oder einer Ulkusblutung während einer solchen Therapie eine *H. pylori*-Besiedlung eradiziert werden, um das Risiko weiterer Ulzera zu senken. Bei dyspeptischen Beschwerden, unklarer Eisenmangelanämie, einer asymptomatischen *H. pylori*-Infektion oder vor einer Dauertherapie mit ASS/NSAR ohne Ulkusanamnese kann eine Therapie unter einer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Nebenwirkungen einer Eradikationstherapie treten zwar bei bis zu einem Viertel aller behandelten Patienten auf, gehen in der Regel aber nicht über passagere gastrointestinale Beschwerden hinaus. Da eine dauerhafte Besiedlung des Magens mit *H. pylori* einer der bedeutendsten bekannten Risikofaktoren für die Entstehung des Magenkarzinoms ist, sollte zumindest bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren (Familien- oder Eigenanamnese für Magenkarzinome, Pangastritis/Corpusgastritis, Atrophie/Metaplasie der Magenschleimhaut, PPI-Dauertherapie) für diesen Tumor eine Eradikation auch in asymptomatischen Fällen durchgeführt werden [11].

Im Regelfall wird bei niedrigem Risiko einer primären Clarithromycinresistenz *H. pylori* mit einer Tripeltherapie (French Triple: PPI, Clarithromycin, Amoxicillin; Italian Triple: PPI, Clarithromycin, Metronidazol) über 7-14 Tage behandelt. Die Clarithromycin-Resistenzraten verschiedener *H. pylori*-Stämme variieren von 6% bis zu 37% mit einer hohen Prävalenz in süd- und osteuropäischen Ländern und liegen hierzulande bei etwa 11%. Bei einem erhöhten Risiko für eine solche Clarithromycinresistenz sowie als alternative Erstlinientherapie kann auch eine Quadrupeltherapie (Bismuthkaliumsalz, PPI, Tetracyclin, Metronidazol) über 10 Tage zur Eradikation eingesetzt werden. Sollten zwei Eradikationsversuche scheitern wird eine Resistenztestung mit nachfolgender gezielter Antibiotikatherapie empfohlen [11].

Zu den seltenen ulzerogenen Risikofaktoren, die im klinischen Alltag meist eine untergeordnete Rolle spielen, zählen virale Infektionen mit Herpes Simplex Virus (HSV)

oder Cytomegalievirus (CMV) insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, das Zollinger-Ellison-Syndrom, der Morbus Crohn mit gastraler Beteiligung, Chemotherapie, Bestrahlung, verschiedene Medikamente (z.B. Mycophenolatmofetil, Clopidogrel), chronisches Nierenversagen, Leberzirrhose, Vaskulitiden und Hyperparathyreoidismus [4, 12, 16, 18, 25, 27].

Bei Patienten nach Organtransplantationen könnte diesen selteneren Risikofaktoren allerdings eine größere Bedeutung bei der Entwicklung gastroduodenaler Ulzera zukommen. Im Rahmen großer Operationen, Traumata oder langer Intensivaufenthalte kann es zudem zu sogenannten „Stressulzera“ kommen, wobei der genaue Pathomechanismus der Entstehung *H. pylori*-negativer Ulzera ohne vorherige Einnahme von NSAR weitgehend unklar ist [15].

Allerdings gibt es bisher nur wenige und sehr widersprüchliche Daten über die Ätiologie gastroduodenaler Ulzera bei transplantierten Patienten [2, 14, 26, 27, 29, 31].

Einige Studien legen nahe, dass die Raten *H. pylori*-assoziiertes Ulzera nach Transplantation beispielsweise durch den verstärkten Einsatz von Antibiotika und PPI im Rahmen der Transplantation und während der anschließenden intensivmedizinischen Behandlung sinken [27, 31], wohingegen andere Studien zu dem Schluss kommen, dass die *H. pylori*-Raten identisch bleiben [1, 8, 17, 20, 28] oder sogar ansteigen [14].

Insgesamt scheinen transplantierte Patienten aber häufiger schwere Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen im Rahmen der Ulkuserkrankung zu entwickeln [10, 24].

Das primäre Ziel dieser Studie war also, die Rolle von *H. pylori* in der Ätiologie der gastroduodenalen Ulkuserkrankung bei Patienten nach Transplantation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne vorherige Transplantation zu evaluieren und mögliche klinische Konsequenzen daraus abzuleiten.

Die hier verwendeten Daten wurden retrospektiv aus Patientenakten extrahiert.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen 2006 und 2013 in der Endoskopieabteilung der Medizinischen Hochschule Hannover die Diagnose eines Ulcus ventriculi oder duodeni erhalten haben und in diesem Rahmen mithilfe von histopathologischer Untersuchung, Urease-Test und/oder *H. pylori*-Antigen-Stuhltest auf *H. pylori* getestet worden sind. Ausschlusskriterien waren Ulzera, die in der nachfolgenden histopathologischen Begutachtung als maligne identifiziert wurden sowie eine unzureichende Datenlage.

2. Diskussion

Im Studienzeitraum zwischen 2006 und 2013 wurde bei 366 Patienten in der Endoskopieabteilung unserer Klinik die Diagnose einer gastroduodenalen Ulkuskrankheit via Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) gestellt. 44 dieser Patienten hatten zuvor eine Organ- oder Knochenmarkstransplantation erhalten. Die transplantierten Patienten waren im Durchschnitt jünger als die Patienten in der Kontrollgruppe (median 56,5 Jahre vs. 64 Jahre) und häufiger in stationärer Behandlung (98% vs. 83%). In beiden Gruppen überwog das männliche Geschlecht. Lokalisation und Schwere der Ulkusblutung (nach Forrest-Klassifikation) waren nahezu identisch in beiden Gruppen.

Obwohl *H. pylori* der führende Faktor in der Pathogenese gastroduodenaler Ulzera in der Allgemeinbevölkerung ist, waren nur insgesamt 23% der Patienten, bei denen im Studienzeitraum an unserer Universitätsklinik die Diagnose einer Ulkuskrankheit gestellt wurde, *H. pylori*-positiv. Insbesondere bei Patienten, die im Vorfeld der Diagnose eine Organ- oder Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, fanden sich mit nur 7% verglichen mit den 26% in der Kontrollgruppe sehr niedrige Raten an *H. pylori*-assoziierten Ulzera. Alle 88 Patienten mit *H. pylori*-positiven Ulzera hatten ein histologisch eindeutiges Bild einer B-Gastritis in den zeitgleich entnommenen Magenbiopsien, 84 dieser Patienten wiesen einen zusätzlich positiven *H. pylori*-Nachweis in einem anderen Testverfahren (Urease-Test, *H. pylori*-Antigen-Stuhltest) auf.

Zwei Faktoren könnten diese Ergebnisse erklären:

Erstens handelt es sich bei Transplantationspatienten um ein sehr stark vorbehandeltes Patientenkollektiv. In nahezu allen Fällen wird im Rahmen einer Transplantation eine peri- oder postoperative Antibiotikaphylaxe und/oder -therapie durchgeführt. Auch die nachfolgende starke Immunsuppression erfordert nicht selten den Einsatz von Antibiotika bei erhöhter Infektanfälligkeit. Insbesondere beim repetitiven Einsatz von

Breitspektrumantibiotika oder bei einer antimikrobiellen Kombinationstherapie beispielsweise bei Infekten mit zunächst unklarem Fokus könnte eine vorbestehende Besiedlung mit *H. pylori* somit unbeabsichtigt eradiziert worden sein.

Auch der verstärkte Einsatz von PPI bei diesen Patienten zum Beispiel additiv zur Therapie mit NSAR in der postoperativen Schmerztherapie oder auf der Intensivstation zur Stressulcusprophylaxe könnte zu den niedrigeren Raten *H. pylori*-positiver Ulzera beigetragen haben.

Diese These unterstützt, dass sowohl die Raten von Antibiotikatherapien zum Zeitpunkt der Diagnose oder unmittelbar davor als auch die von PPI-Therapien in der Gruppe der transplantierten Patienten signifikant höher waren.

Zweitens spielen im Vergleich zur Normalbevölkerung andere Risikofaktoren z.B. Langzeitintensivaufenthalte, schwere Begleiterkrankungen, HSV oder CMV-Infektionen sowie der Einsatz von Glukocorticoiden und anderen Medikamenten eine größere Rolle im Hinblick auf das Ulkusrisiko bei diesen Patienten verglichen mit der Normalbevölkerung.

Unsere Transplantationsgruppe schließt fünf Patienten nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation ein. Zwar gibt es wichtige Unterschiede zwischen stammzelltransplantierten Patienten und Patienten nach solider Organtransplantation wie beispielsweise die Tatsache, dass eine Immunsuppression nach Stammzelltransplantation nur für einen kurzen Zeitraum durchgeführt wird. Beide Patientengruppen haben jedoch bezüglich unserer Fragestellung ähnliche Voraussetzungen unter anderem lange Intensivaufenthalte, Immunsuppression nach Transplantation oder im Rahmen einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), multiple und wiederholte Antibiotikatherapien, sowie vermehrt PPI-Therapien.

Keiner der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation hatte ein *H. pylori*-positives Ulkus, sodass trotz der geringen Patientenzahl die Vermutung naheliegt, dass auch bei diesen Patienten, wie bei den übrigen transplantierten Patienten, andere ulzerogene Risikofaktoren jenseits von *H. pylori* eine übergeordnete Rolle spielen, auch wenn die Gruppe der fünf stammzelltransplantierten Patienten viel zu klein ist, um valide Aussagen treffen zu können.

Eine deutliche ätiologische Zuordnung zu einer GvHD-Gastritis mit einem Ulkus ließ sich nur bei einem Patienten aus dieser Gruppe treffen.

Wenn man hingegen nur die Patienten analysiert, die aus anderen Gründen abseits einer Transplantation zum Beispiel wegen einer rheumatologischen Grunderkrankung oder chronisch entzündlichen Darmerkrankung immunsuppressiv behandelt werden zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Raten *H. pylori*-positiver Ulzera im Vergleich zu Patienten ohne Immunsuppression (21% vs. 26%). Dies lässt vermuten, dass die im Rahmen dieser Studie beobachteten Effekte nicht durch die Immunsuppression zu erklären sind. Allerdings muss bedacht werden, dass die Stärke der Immunsuppression sowohl innerhalb als auch zwischen beiden Gruppen erheblich variiert.

Die multivariate Analyse identifizierte die PPI-Therapie als den einzigen signifikant bleibenden Risikofaktor für *H. pylori*-negative Ulzera. Daneben gab es einen Trend für den Transplantationsstatus, der allerdings keine statistische Signifikanz in der multivariaten Analyse erreichen konnte. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass die Gruppe der transplantierten Patienten in unserer Studienpopulation relativ klein ist.

Es ist bekannt, dass PPI falsch negative Ergebnisse im Urease-Test für *H. pylori* erzeugen können, indem sie sowohl das Verteilungsmuster des Bakteriums in der Magenschleimhaut vom Antrum in den Corpus verschieben als auch insgesamt die Aktivität von *H. pylori* senken [9, 11, 13, 23].

Im Rahmen von elektiven ÖGDs werden Patienten aus diesem Grund angewiesen, die PPI Medikation zwei Wochen vor der Untersuchung abzusetzen, um diese falsch negativen Ergebnisse zu verhindern [15].

Da die obere gastrointestinale Blutung, die bei 41% der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten zur Erstdiagnose des Ulkus führte, aber einen gastroenterologischen Notfall darstellt, war dieses Vorgehen in diesen Fällen nicht praktikabel. Zudem kann auch eine akute gastrointestinale Blutung selbst zu falsch negativen Ergebnissen im Urease-Test führen [11].

Bei der gesonderten Betrachtung der Daten aller Patienten ohne vorausgegangene Therapie mit PPI fällt auf, dass auch dort die Raten an *H. pylori*-positiven Ulzera bei transplantierten Patienten signifikant niedriger waren als in der Vergleichsgruppe. Auch insgesamt blieben die Raten *H. pylori*-positiver Ulzera im Vergleich zu den aus der Literatur bekannten Daten für die Normalbevölkerung relativ niedrig.

Dies weist darauf hin, dass der Einsatz von PPI zwar zu unseren Ergebnissen beigetragen hat, aber nicht der einzige Faktor sein kann, der die niedrigen Raten von *H. pylori*-positiven Ulzera bei unseren Patienten erklärt.

Vielmehr scheint die Vorselektion der Patienten in einem tertiären Versorgungszentrum bei der Erklärung unserer Beobachtungen eine größere Rolle zu spielen. So werden die klassischen unkomplizierten Fälle der gastroduodenalen Ulkuserkrankung häufiger von ambulant tätigen Gastroenterologen oder in Kliniken der Regelversorgung diagnostiziert und behandelt, während die schweren Fälle so wie auch Patienten mit multiplen Vor- und Begleiterkrankungen und damit auch oftmals ausgedehnten vorangegangenen Therapien mit Antibiotika und PPI eher in einer Universitätsklinik vorstellig werden.

Im Hinblick auf Komplikationen fanden sich in der Transplantationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Todesfälle im Zusammenhang mit der Ulkuserkrankung, das heißt

innerhalb des Krankenhausaufenthalts der primären Ulkusdiagnose (11% vs. 2%). Der überwiegende Anteil der Todesfälle wurde durch ein Multiorganversagen verursacht, welches durch die gastrointestinale Blutung beschleunigt oder verstärkt wurde. Eine Perforation führte nur bei einem Transplantationspatienten zum Tode. Es lässt sich aber auch wegen der rein retrospektiven Datenerhebung nicht endgültig ermitteln, ob die vermehrten Todesfälle bei den transplantierten Patienten mit der Schwere der Ulkuskrankheit selbst oder mit der allgemein schweren Grunderkrankung zusammenhängen.

Einige in der Vergangenheit durchgeführte Studien mit vergleichbaren Fragestellungen sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Akatsu et al. [2] verglichen die Raten der in Magenbiopsien nachgewiesenen *H. pylori*-Infektionen bei 29 Patienten jeweils bevor und nachdem sie einer Lebertransplantation unterzogen wurden.

Die *H. pylori*-Infektionsraten sanken von 50% in der präoperativen Phase auf 5,6% postoperativ. Telkes et al. [27] untersuchten im Rahmen von ÖGDs 543 Patienten nach erfolgter Nierentransplantation, wobei sie zwar eine hohe Prävalenz gastroduodenaler Ulzera detektierten, aber keine Korrelation von *H. pylori* zu diesen Ulzera feststellen konnten. Hier lagen die Raten an *H. pylori*-positiven Ulzera bei 21%.

Ueda et al. [29] verglichen eine Reihe vorhandener Studien zur *H. pylori*-Prävalenz bei Nierentransplantierten. Die Raten der Infektion mit *H. pylori*, ermittelt durch verschiedene Testverfahren (Urease-Test, Histologie, Serologie, Atemtest), variierten von 29% bis 70%.

Andere Studien wiederum kamen zu einem genau gegenteiligen Ergebnis im Sinne eines Anstiegs der Durchseuchungsrate mit *H. pylori* nach Transplantation und führten dies vor allem auf die Effekte der immunsuppressiven Therapie zurück: Hruby et al. [14] beschrieben eine höhere *H. pylori*-Prävalenz bei Nierentransplantierten (62%) im Vergleich zu Dialysepatienten (34,6%) und einer Kontrollgruppe (43,6%), die alle dyspeptische Beschwerden aufwiesen, allerdings bei einer insgesamt niedrigen Rate von

inflammatorischen Läsionen (Gastritis, Erosionen, Ulzera) bei den transplantierten Patienten.

Der größte Teil der verfügbaren Studien zu diesem Thema zeigte aber keine signifikante Differenz bezüglich der *H. pylori*-Raten von transplantierten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die meisten, in diese Studien eingeschlossenen Patienten erst lange nach der Transplantation in ambulanter Behandlung ein Ulkus entwickelten und sich die ulzerogenen Risikofaktoren somit wieder weitgehend denen der Normalbevölkerung angeglichen haben könnten.

Telkes et al. [27] konnten in ihrer Studie zeigen, dass die „vulnerable Phase“ zum Auftreten eines Ulkus bei transplantierten Patienten in den ersten drei Monaten unmittelbar nach der Transplantation angesiedelt ist. Passend dazu zeigte sich auch in unserer Studie, dass die Hälfte aller Ulzera bei den transplantierten Patienten im ersten Jahr nach der Operation auftraten. Dies stützt die Vermutung, dass die postoperative Phase inklusive der intensivmedizinischen Behandlung, der erheblichen körperlichen Belastung und der starken Immunsuppression am meisten zu den hier erhobenen Ergebnissen beigetragen hat.

Bei näherer Betrachtung der Studienlage zu diesem Thema sollte beachtet werden, dass sich die meisten Studien auf die *H. pylori*-Durchseuchungsrate bei Patienten nach Transplantation beziehen, nicht primär auf das Auftreten und die Ätiologie der Ulzera bei dieser Patientengruppe und sich damit nur eingeschränkt zum Vergleich mit unserer Untersuchung eignen.

Die größte Limitation unserer Studie ist wohl die rein retrospektive Datenerhebung. Durch diese war es im Einzelfall nicht immer möglich genaue Angaben zur anamnestischen NSAR-Medikation zu erheben, vor allem im Falle einer Selbstmedikation. Auch die relativ kleine Gruppe der transplantierten Patienten mit sehr heterogenen Krankheitsbildern erschwert die Interpretation der Ergebnisse.

Dennoch weisen die in dieser Studie erhobenen Daten darauf hin, dass sogar im Fall einer akuten Ulkusblutung eine Eradikationstherapie erst erfolgen sollte, wenn *H. pylori* mit einem geeigneten Testverfahren detektiert wurde.

Im klinischen Setting, insbesondere bei starken Ulkusblutungen oder unzureichendem Gerinnungsstatus, entscheidet sich der Endoskopiker manchmal bewusst dagegen, Biopsien zu entnehmen, weshalb eine Testung auf *H. pylori* nur mit zeitlicher Verzögerung stattfinden kann.

Unsere Daten unterstreichen, dass besonders bei Transplantationspatienten, auf eine probatorische Eradikationstherapie, die auch in den Leitlinien nicht empfohlen wird, verzichtet werden sollte, da die Raten *H. pylori*-positiver Ulzera erstaunlich niedrig sind.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten lassen vermuten, dass sich die Ätiologie der gastroduodenalen Ulkuskrankheit bei transplantierten Patienten stark von der unterscheidet, die für die Normalbevölkerung bekannt und in der Literatur beschrieben ist.

Vor allem fällt hierbei auf, dass die Rate *H. pylori*-positiver Ulzera auffallend niedrig ist und andere ulzerogene Risikofaktoren z.B. Intensivaufenthalte oder Medikamente eine größere Rolle spielen.

Diese Daten sollten in der klinischen Entscheidungsfindung bei der Behandlung von transplantierten Patienten mit gastroduodenaler Ulkuskrankheit berücksichtigt werden.

Da es sich bei unserer Studienpopulation von transplantierten Patienten, wenngleich aus einem großen Transplantationszentrum, um eine relativ kleine Gruppe handelt, bleibt zu klären, ob sich diese Daten auch in größeren prospektiven Studien reproduzieren ließen.

Auch bleibt zu klären, ob sich diese Erkenntnisse auf andere stark medikamentös vorbehandelte Patientengruppen z.B. im onkologischen oder rheumatologischen Bereich übertragen ließen.

4. Literaturverzeichnis

- [1]. **Abu Farsakh NA Rababaa M, Abu Farsakh H** Symptomatic, endoscopic and histological assessment of upper gastrointestinal tract in renal transplant recipients. [Journal] // Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology . - 2001. - S. 20(1): 9-12..
- [2]. **Akatsu T Yoshida M, Kawachi S et al.** Consequences of living-donor liver transplantation for upper gastrointestinal lesions: high incidence of reflux esophagitis. [Journal] // Digestive diseases and sciences. - 2006. - S. 51(11): 2018-2022..
- [3]. **Amieva MR El-Omar EM.** Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. [Journal] // Gastroenterology. - 2008. - S. 134(1): 306-323..
- [4]. **Bunchorntavakul A Atsawarungrangkit C** Prevalence of asymptomatic gastroduodenal lesions and Helicobacter pylori infection in kidney transplant candidates. [Journal] // Journal of the Medical Association of Thailand, Chotmaihet thangphaet. - 2014. - S. 97 Suppl 11: S.62-68..
- [5]. **Calvet X.** Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. [Journal] // Gastroenterology clinics of North America. - 2015. - S. 44(3): 507-518..
- [6]. **Charpignon C Lesgourgues B, Pariente A et al.** Peptic ulcer disease: one in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. [Journal] // Alimentary pharmacology & therapeutics. - 2013. - S. 38(8): 946-954..
- [7]. **Chiba T Seno H, Marusawa H, Wakatsuki Y, Okazaki K.** Host factors are important in determining clinical outcomes of Helicobacter pylori infection. [Journal] // Journal of gastroenterology. - 2006. - S. 41(1): 1-9..
- [8]. **Davenport A Shallcross TM, Crabtree JE, Davison AM, Will EJ, Heatley RV.** Prevalence of Helicobacter pylori in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. [Journal] // Nephron. - 1991. - S. 59(4): 597-601..
- [9]. **Dickey W Kenny BD, McConnell JB** Effect of proton pump inhibitors on the detection

of Helicobacter pylori in gastric biopsies. [Journal] // Alimentary pharmacology & therapeutics . - 1996. - S. 10(3): 289-293..

[10]. Fidan C Kirnap M, Akdur A et al. Postoperative gastrointestinal bleeding after an orthotopic liver transplant: a single-center experience. [Journal] // Experimental and clinical transplantation.. - 2014. - S. 12 Suppl 1: 159-161..

[11]. Fischbach W Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W et al Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit DGVS S2k-Leitlinie [Journal]. - 2016.

[12]. Garcia-Pajares F Santos-Santamarta F, Fernandez-Fontecha E et al. Severe anemia, gastric ulcer, pneumonitis and cholangitis in a liver transplant patient: multiple organic dysfunction and one etiology: a case report. [Journal] // Transplantation proceedings. - 2015. - S. 47(1): 136-138..

[13]. Hagiwara T Mukaisho K, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Proton pump inhibitors and helicobacter pylori-associated pathogenesis. [Journal] // Asian Pacific journal of cancer prevention. - 2015. - S. 16(4): 1315-1319..

[14]. Hruby Z Myszka-Bijak K, Gosciniak G et al. Helicobacter pylori in kidney allograft recipients: high prevalence of colonization and low incidence of active inflammatory lesions. [Journal] // Nephron . - 1997. - S. 75(1): 25-29..

[15]. Koop Irmtraud (Hrsg.) Gastroenterologie compact [Buch]. - [s.l.] : Thieme, 2009. - 2. Auflage : S. 103-106.

[16]. Lin CC Hu HY, Luo JC et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. [Journal] // Alimentary pharmacology & therapeutics. - 2013. - S. 38(9): 1119-1128..

[17]. Logan AJ Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Jurewicz WA. Upper gastrointestinal complications after renal transplantation: a 3-yr sequential study. [Journal] // Clinical transplantation . - 2002. - S. 16(3): 163-167..

[18]. Longo Dan und Fauci Anthony S Harrison's Gastroenterology and Hepatology

[Buch]. - [s.l.] : Mc Graw Hill Education, 2013. - 2nd Edition : S. 128-147.

[19]. Musumba C Jorgensen A, Sutton L et al. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. [Journal] // Alimentary pharmacology & therapeutics. - 2012. - S. 36(1): 48-56.

[20]. Ozgur O Boyacioglu S, Ozdogan M, Gur G, Telatar H, Haberal M. Helicobacter pylori infection in haemodialysis patients and renal transplant recipients. [Journal] // Nephrology, dialysis, transplantation. - 1997. - S. 12(2): 289-291..

[21]. Piper JM Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. [Journal] // Annals of internal medicine . - 1991. - S. 114(9): 735-740..

[22]. Pounder RE Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. [Journal] // Alimentary pharmacology & therapeutics . - 1995. - S. 9 Suppl. 2: 33-39..

[23]. Saniee P Shahreza S, Siavoshi F. Negative Effect of Proton-pump Inhibitors (PPIs) on Helicobacter pylori Growth, Morphology, and Urease Test and Recovery after PPI Removal - An In vitro Study. [Journal] // Helicobacter . - 2015.

[24]. Sarkio S Halme L, Kyllonen L, Salmela K. Severe gastrointestinal complications after 1515 adult kidney transplantations. [Journal] // Transplant international. - 2004. - S. 17 (9) 505-510..

[25]. Sarkio S Rautelin H, Kyllonen L, Honkanen E, Salmela K, Halme L. Should Helicobacter pylori infection be treated before kidney transplantation? [Journal] // Nephrology, dialysis, transplantation.. - 2001. - S. 16(10): 2053-2057..

[26]. Teenan RP Burgoyne M, Brown IL, Murray WR. Helicobacter pylori in renal transplant recipients. [Journal] // Transplantation . - 1993. - S. 56(1): 100-103..

[27]. Telkes G Peter A, Tulassay Z, Asderakis A. High frequency of ulcers, not

associated with *Helicobacter pylori*, in the stomach in the first year after kidney transplantation. [Journal] // Nephrology, dialysis, transplantation. - 2011. - S. 26(2): 727-732.

[28]. Troppmann C Papalois BE, Chiou A et al. Incidence, complications, treatment, and outcome of ulcers of the upper gastrointestinal tract after renal transplantation during the cyclosporine era. [Journal] // Journal of the American College of Surgeons . - 1995. - S. 180(4): 433-443.

[29]. Ueda Y Chiba T. *Helicobacter pylori* in solid-organ transplant recipients. [Journal] // Current opinion in organ transplantation. - 2008. - S. 13(6): 586-591..

[30]. Varia D. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer among dyspeptic patients. [Journal] // Internal and emergency medicine. - 2015. - S. 10(7): 763-764..

[31]. Yildiz A Besisik F, Akkaya V et al. *Helicobacter pylori* antibodies in hemodialysis patients and renal transplant recipients. [Journal] // Clinical transplantation . - 1999. - S. 13(1 Pt 1): 13-16..

5. Lebenslauf

Thea Thiele

geboren am 16.06.1992 in Eschwege

Schulische Ausbildung:

1998-2002	Struthschule Eschwege
2002-2008	Brüder-Grimm-Schule Eschwege
2008-2011	Oberstufengymnasium Eschwege

Universitäre Ausbildung:

2011-2017	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)
-----------	--

August 2013	1. Staatsexamen (Physikumsäquivalenz)
Oktober 2016	2. Staatsexamen
November 2017	3. Staatsexamen

Praktisches Jahr:

November 2016 – Oktober 2017	1. Terial: Neurologie (MHH) 2. Terial: Innere Medizin (Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH) 3. Terial: Chirurgie (Zentralkrankenhaus Bozen, Italien)
---------------------------------	---

Beruflicher Werdegang:

Seit 01/2018	Assistenzärztin der Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH (Direktor: Prof. Dr. R.E. Schmidt)
--------------	---

Sprachkenntnisse: Deutsch, Englisch

Publikationen:

03/2017	<i>Very low rates of Helicobacter pylori infection in organ transplant recipients presenting with peptic ulcer disease, Acta Gastro-Enterologica Belg.</i>
---------	--

Hannover, den 20.07.2018

Thea Thiele

6. Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nrn. 6 und 7

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Niedrige Raten einer Infektion mit Helicobacter pylori bei Transplantationspatienten mit gastroduodenaler Ulkuskrankheit“

an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover unter Betreuung von Prof. Dr. Thomas von Hahn und Prof. Dr. Tim Lankisch ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ergebnisse der Dissertation wurden im März 2017 in der Acta Gastro-Enterologica belgica publiziert.

Hannover, den 16.05.2017

Thea Thiele

7. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei den folgenden Personen bedanken, ohne die diese Doktorarbeit nicht zustande gekommen wäre.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Thomas von Hahn für sein großes Engagement bei der Betreuung und sein allzeit offenes Ohr bei allen Höhen und Tiefen dieser Arbeit. Ich danke ihm insbesondere für seine konstruktive Kritik und die Motivation in zahllosen Gesprächen.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Tim Lankisch für die Einführung in diese Thematik, die Hilfe bei der Veröffentlichung der Arbeit und die freundliche Betreuung insbesondere in der Anfangsphase.

Ich danke besonders meinen Freundinnen Lisa und Anna-Lena für die gründliche Durchsicht dieser Arbeit. Ebenso danke ich Sophia für die vielfältige emotionale Unterstützung nicht nur bei diesem Projekt.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie dafür, dass sie mich immer vollkommen unterstützt und an mich geglaubt hat.

8. Die Autoren

Thea Thiele: Konzeption und Anpassung des Projekts, Erhebung der klinischen Daten, statistische Auswertung und Interpretation, Anfertigung des Manuskripts zur Veröffentlichung.

Thomas von Hahn: Hilfe bei Erhebung, Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts. Hilfe bei Ethikantrag.

Tim Lankisch: Projektinitialisierung, Beratung bei der Erhebung und Auswertung der klinischen Daten. Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Michael P. Manns: Hilfe bei der Initialisierung und Durchführung des Projekts. Beratende Tätigkeit bei Projektdurchführung.

9. Publikation

Es folgt nach §3, Abschnitt 3 der Promotionsordnung der Originalartikel, der dieser Dissertation zugrunde liegt, welcher im März 2017 in der *Acta Gastro-Enterologica Belgica* veröffentlicht wurde.

Very low rates of *Helicobacter pylori* infection in organ transplant recipients presenting with peptic ulcer disease

T. Thiele^{1,2}, M. P. Manns^{1,2}, T. O. Lankisch^{1,2}, T. von Hahn^{1,2}

(1) Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany ; (2) German Center for Infection Research (DZIF) – Hannover-Braunschweig Site.

Abstract

Background : Leading causative factors of peptic ulcer disease (PUD) in the general population are infection with *Helicobacter pylori* (HP) and exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). We hypothesized that this may be different in transplant recipients given increased exposure of immunosuppressive and anti-microbial drugs.

Methods : We performed a retrospective single center analysis of all patients presenting with PUD to the endoscopy unit at a tertiary care and transplant center in Germany between 2006 and 2013. PUD was diagnosed by upper endoscopy. HP was identified by biopsy and histology. Organ transplant recipients were compared to non-transplant recipients (control group).

Results : 366 patients with PUD were identified in the study period. 12% (44/366) had previously received an organ transplant. 7% (3/44) of transplant recipients were found to be positive for HP compared to 25% (81/322) in the control group ($p=0.007$). Even when excluding patients taking proton-pump-inhibitors (PPI) from the analysis rates were similar with 30% (65/214) of the ulcers being HP positive in the control group compared to 14% (1/7) in transplant recipients ($p=0.006$). Furthermore, in the transplant recipient group rates of being in intensive care, concurrent PPI and concurrent antibiotic medication were significantly higher than in the control group.

Conclusions : Organ transplant recipients with PUD have lower rates of *Helicobacter pylori* positivity compared to the general population. (*Acta gastroenterol. belg.*, 2017, 80, 25-30).

Key words : endoscopy, helicobacter pylori, immunosuppression, peptic ulcer, proton-pump-inhibitors, transplantation.

Introduction

Peptic ulcer disease (PUD) is a common affection of the upper gastrointestinal (GI) tract in both transplanted and non-transplanted patients. Although the ulcers are usually detected and treated early enough to prevent complications such as severe bleeding and perforation both do occur occasionally and can be life-threatening. In organ transplant recipients severe complications seem to occur more frequently.

Worldwide most cases of gastroduodenal ulcers are associated with an infection with the gram-negative, helix-shaped, microaerophilic bacteria *Helicobacter pylori* (HP). More than half of the world's adult population is colonized with HP. In inverse correlation with socioeconomic status the prevalence of HP-infections in developing countries is significantly higher than in developed ones (90% vs. 20% in adulthood). Worldwide up to 70% of all gastric and 95% of the duodenal ulcers

are thought to be due to HP infection. In recent years, prevalence of HP infection has been decreasing while use of NSAIDs especially low-dose aspirin has been on the rise in the western world cases leading to a relative increase in non-HP associated PUD, yet HP still remains being the most important risk factor causing at least 46-60% of all PUD cases. Furthermore, HP-infection is associated with a higher risk of developing gastric adenocarcinoma or mucosa-associated lymphatic tissue (MALT) lymphoma. Another important risk factor for developing PUD is regular intake of acetylsalicylic acid or non-steroidal-anti-inflammatory drugs (NSAID) such as ibuprofen. Additional exposure to glucocorticoids further increases risk to up to 15-fold. Other risk factors for PUD include age more than sixty years, smoking, viral infection with cytomegalovirus (CMV) or herpes simplex virus (HSV), inflammatory bowel disease (IBD) especially Crohn's disease, chemotherapy, radiation therapy, other drugs (mycophenolate-mofetil, clopidogrel), chronic renal failure, hepatic cirrhosis, α 1-antitrypsin-deficiency, hyperparathyroidism, vasculitis, gastrinoma, and polycythaemia vera.

There are only limited data available about the etiology of ulcers in post-transplant patients and previous studies have shown inconsistent results. Some suggest that the prevalence of HP decreases in patients after undergoing organ transplantation possibly as a consequence of the increased use of antibiotics and PPI in this group while other studies have shown an increased rate of HP infection or no difference at all. Our aim was to evaluate the role of HP in the etiology of PUD in patients after organ transplantation compared to non-organ transplant recipients.

Correspondence to : Thomas von Hahn, M.D., Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg Straße 1, 30625 Hannover, Germany.
E-mail : vonHahn.Thomas@mh-hannover.de

Submission date : 17/08/2016
Acceptance date : 23/09/2016

Acta Gastro-Enterologica Belgica, Vol. LXXX, January-March 2017

Materials and methods

Patient cohort and acquisition of clinical data

We performed a retrospective chart-based analysis to identify all patients presenting with PUD to the endoscopy unit at Hannover Medical School, a tertiary care and transplant center in Northern Germany, between 2006 and 2013. PUD was diagnosed by upper endoscopy. All patients with a florid gastric or duodenal ulcer at index endoscopy and any one or more of the following HP tests were included: (1) histology report stating presence or absence of HP organisms; (2) rapid urease test (Pronto Dry urease test, Medical Instruments Corporation GmbH); (3) HP antigen stool test (Ridascreen Femtolab H.pylori, r-biopharm). Patients with malignant ulcers identified by histopathological examination were excluded from the analysis. When presence of HP infection was identified one or more of the above diagnostic assays ulcers were considered HP-positive in this analysis. Additional clinical data were obtained from patient records.

Ethics

The study protocol was approved by the institutional ethics committee.

Statistics

Data were expressed as numbers/percentages or median with range. Non-continuous parameters were analysed by Chi-square test or Fisher's exact test. P-values < 0.05 were considered statistically significant. A multivariate analysis (logistic regression) was performed to identify clinical risk factors for HP positive ulcers. The software used was the SPSS Statistical Package (version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Overall 30,760 upper endoscopies were performed between 2006 and 2013 at Hannover Medical School endoscopy unit and 366 individuals were identified as having PUD. Of these 44 (12%) had undergone solid organ or bone marrow transplantation (BMT) prior to being diagnosed with PUD (transplant recipients) (Table 1). The remaining 322 had not undergone organ transplantation at the time of PUD diagnosis and are here referred to as the control group.

The clinical presentation varied from no symptoms to emergency cases of upper GI bleeding. 161 individuals (41%) had clinical evidence upper GI bleeding in terms of either melena or hematemesis. Other clinical presentations included epigastric pain in 77 (21%), anaemia in 55 (15%) and dyspepsia in 37 (10%) individuals. 40 (11%) of the PUD patients had no ulcer related GI symptoms and underwent upper endoscopy for unrelated reasons. PUD patients were predominately male: 27 of 44 (61%) transplant recipients and 194 of 322 (60%) in the control group. All but one of the transplant recipients (98%) were inpatients at the time of diagnosis, twelve (28%) had been inpatients for more than one month before being diagnosed as having PUD. Of the controls 268 (83%) were in inpatient care but only a minority 18 (7%) had had inpatient status for over one month at the time of the diagnostic upper endoscopy. Within the transplant recipient group twelve out of 44 (27%) had received a liver transplant; another twelve (27%) had received a kidney transplant. The remainder had received a lung, bone marrow, heart transplant or combined organ transplant. More baseline information on the transplant and control group is summarized in Table 1.

In the transplant recipient group three of 44 (7%) were found to be HP-positive and the same three of 44

Table 1. — Baseline patient characteristics

	Transplant recipients (n= 44)	Controls (n= 322)
Sex (%)		
<i>male</i>	27 (61)	194 (60)
<i>female</i>	17 (39)	128 (40)
Age (years)	median 56,5; range 17-73	median 64; range 18-95
Inpatient (%)	43/44 (98)	268/322 (83)
< 7 d	21/43 (49)	206/268 (77)
>7 d <30 d	10/43 (23)	44/268 (16)
> 30 days	12/43 (28)	18/268 (7)
Outpatient (%)	1/44 (2)	54/322 (17)
Tx-organ (%)		
<i>liver</i>	12/44 (27)	n/a
<i>kidney</i>	12/44 (27)	n/a
<i>allogenic SCTx</i>	5/44 (11)	n/a
<i>lung</i>	11/44 (25)	n/a
<i>heart</i>	1/44 (2)	n/a
<i>pancreas+kidney</i>	2/44 (5)	n/a
<i>liver+kidney</i>	1/44 (2)	n/a
Time since Tx (%)		
<1 y	19/44 (43)	n/a
>1y <5y	10/44 (23)	n/a
>5y	15/44 (34)	n/a

Tx-organ, transplanted organ; SCTx, stem cell transplant, Tx, transplantation

Table 2. — Ulcer-relevant characteristics in transplant recipients vs controls

	Transplant recipients (n=44)	Controls (n=322)	p-value
Ulcer localization (%)			
stomach	23/44 (52)	166/322 (52)	0.9286
duodenum	15/44 (34)	107/322 (33)	0.9095
both	5/44 (11)	35/322 (11)	0.9215
anastomosis	1/44 (2)	14/322 (4)	0.5149
Gastritis type (%)			
A	0/44 (0)	1/322 (0.3)	0.7113
B	3/44 (7)	85/322 (26)	0.0044
C	14/44 (32)	106/322 (33)	0.8840
GvHD-gastritis	1/44 (2)	0/322 (0)	0.0068
Ischemic gastritis	0/44 (0)	1/322 (0.3)	0.7113
unclassified gastritis	12/44 (27)	99/322 (31)	0.6383
no gastritis	4/44 (9)	18/322 (6)	0.3595
no histopathology	10/44 (23)	17/322 (5)	<0.0001
PPI therapy (%)	37/44 (84)	108/322 (34)	<0.0001
Risk factors (%)			
Helicobacter pylori	3/44 (7)	81/322 (25)	0.0067
NSAID	9/44 (20)	111/322 (35)	0.0632
ischemic	1/44 (2)	3/322 (0.6)	0.2544
ICU treatment	14/44 (31)	8/322 (2)	<0.0001
Age >60	17/44 (39)	195/322 (61)	0.0057
Steroids	35/44 (80)	26/322 (8)	<0.0001
Mycophenolate	29/44 (66)	1/322 (0.3)	<0.0001
CMV	2/44 (5)	0/322 (0)	0.0001
HSV	0/44 (0)	1/322 (0.3)	0.7113
Clopidogrel	3/44 (7)	20/322 (6)	0.8763
IBD	0/44 (0)	9/322 (3)	0.2615
Chemotherapy	3/44 (7)	15/322 (5)	0.5343
Radiation therapy	0/44 (0)	1/322 (0.3)	0.7113
Other*	16/44 (36)	73/322 (23)	0.0470

P-values were determined significant < 0.05. HP, helicobacter pylori; IS, immunosuppression; Tx, transplant recipient; PPI, proton pump inhibitor; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; ICU, intensive care unit; IBD, inflammatory bowel disease; CMV, cytomegalovirus; HSV, herpes simplex virus. * - other factors include chronic renal failure, cirrhosis, α 1-AT deficiency, hyperparathyroidism, vasculitis, polycythaemia vera

(7%) also showed the histological picture of type B gastritis. The respective numbers in the control group were significantly higher with 81 of 322 PUD patients (25%; $p=0.007$) being HP positive and 85 (26%; $p=0.004$) showing type B gastritis (Table 2, Fig. 1A). A similarly significant difference ($p=0.006$) was observed when patients already on PPI were excluded from the analysis (Fig. 1B). Conversely, looking at all PUD patients post organ transplantation status was associated with being HP negative (Fig. 3). Other differentiating features of the transplant recipient compared to the control group included higher rate of patients in intensive care at time of PUD diagnosis, younger age, higher rate of positivity for cytomegalovirus, and more commonly being on proton pump inhibitor (PPI) therapy (Table 2). Moreover, more than half of the transplant recipients (25 of 44; 57%) took antibiotics at the time of PUD diagnosis compared to only 23 of 322 (7%) of the control-patients. There was no significant difference in exposure to NSAID at the time of PUD diagnosis. Of note, when multivariate analysis was performed on the entire PUD population to identify factors independently associated with being HP-positive only PPI use remained while there was only a sub-significant trend for post organ transplantation status.

The period of time since transplantation in post transplantation PUD patients varied from one month up to 26 years but the majority (43%) of ulcers were detected in the first year after transplantation (Fig. 2A). Forrest class and localization showed an approximately identical distribution in both groups. Slightly more than half of the detected ulcers appeared in the stomach, followed by duodenal ulcers. Eleven percent of the patients in both groups were found to have both gastric and duodenal ulcers (Fig. 2B).

29 patients (8%) of the study population ($n=366$) were under immunosuppressive treatment for reasons other than transplantation - most frequently rheumatoid arthritis (35%), spondyloarthropathies (17%), Crohn's disease (7%), granulomatosis with polyangiitis (7%) or autoimmune hepatitis (7%). Six out of these 29 patients (21%) were found to be HP positive compared to 75 out of 293 patients (26%) without immunosuppressive medication ($p=0.4044$) suggesting that the difference observed between transplanted patients and controls were not due to the effects of immunosuppression.

In the transplant recipient group five patients (11%) died within the same hospital stay the PUD was diagnosed. One of them died of gastric perforation the other four of multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

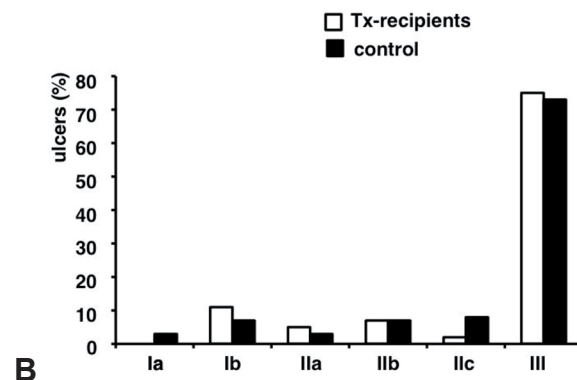
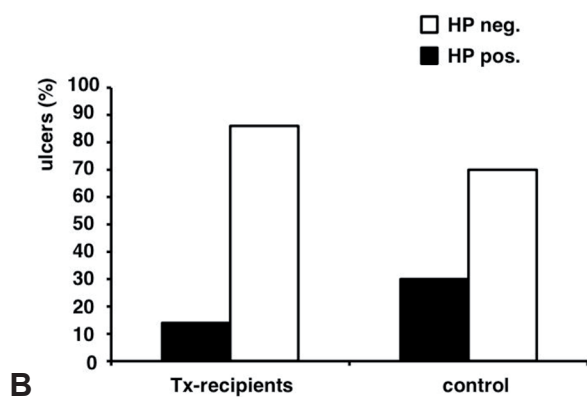
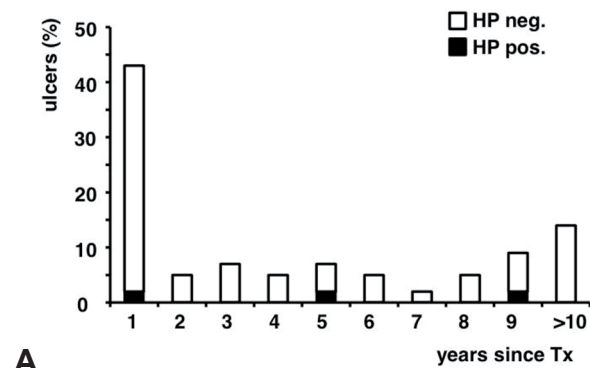
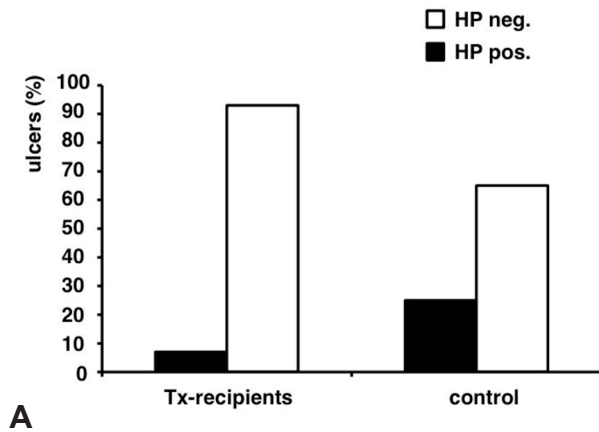


Fig. 1. — HP positive versus HP negative ulcers in transplant recipients (Tx recipients) and in controls. Percentages of HP positive and negative ulcers in (A) all transplant recipients and controls included in this study and (B) in the subgroup without PPI therapy.

Fig. 2. — Characteristics of gastroduodenal ulcers presenting in transplant recipients. (A) Duration from transplantation until PUD diagnosis. (B) Forrest class in transplant recipients compared to controls.

aggravated by GI bleeding. None of them underwent surgery because of the ulcer. Only eight out of 322 (2%) of the control group died within the same hospital stay the PUD was diagnosed. Two of them died in haemorrhagic shock due to intractable Forrest I bleeding; the other six from MODS or respiratory failure. Four patients in the control group underwent surgery (One ulcer excision, one gastrectomy, one whipple duodenectomy and one ulcer repair).

Discussion

While HP plays a leading role in the pathogenesis of PUD in the general population, only 23% of our tertiary care PUD population were HP positive during the study period. Especially in patients who previously had undergone organ transplantation ulcers were found to be HP positive in only 7%. Two factors may explain this finding: first, this is a heavily pre-treated patient population that has likely been exposed to one or more course of antibiotic treatment including broad-spectrum agents. So, HP may have been accidentally eradicated in many

cases. Second, non-HP risk factors like treatment in an intensive care unit, severe comorbidities or exposure to glucocorticoids are more prevalent in this population and hence may contribute more to the burden of PUD compared to the general population. In keeping with this, the exposure to both antibiotics and PPI was found to be significantly higher in the transplant recipient group.

Our transplant group contained five BMT-recipients. Clearly, there are important differences between BMT and solid organ transplant recipients. Yet, both patient populations share the need for immunosuppression in the post-transplant period and the exposure to intensive inpatient care and high likelihood of receiving broad-spectrum and/or multiple class antibiotic treatment as well as PPI. Thus, we considered it justified to analyse them together in this study. Indeed, very low rates of HP positive ulcers were found in both groups albeit the number of BMT-recipients in our study population is low (Fig. 3).

The multivariate analysis identified PPI use to be the only remaining significant risk factor for HP negative ulcers. There was a trend towards transplant status being

associated with HP negative ulcers, but this did not reach statistical significance in the multivariate analysis. This result has to be seen in the context of the still comparatively small group of transplant recipients with PUD included in this study. PPI are known to induce false-negative results in the rapid urease-test for HP by both decreasing the activity of HP and shifting their distribution pattern to the stomach body instead of the antrum. In elective upper endoscopy patients should be instructed to stop PPI treatment two weeks before the appointment to avoid false-negative HP results. Since upper GI bleeding – evidence of which was present in 41% of patients included here – is an emergency this was impracticable in many cases. As expected, when comparing PPI users to patients without PPI treatment the HP rates were overall significantly higher in the PPI naïve group but remained low compared to the rates known from literature for the general non-transplant population. This indicates that the high rate of PPI use in our study population does not account for the low rate of HP positive ulcer. It is likely that rather the patient selection in our tertiary-care center is the explanation for our observation.

Some previously performed studies showed similar results. Akatsu et al. compared the rates of HP infection identified by gastric biopsy in 29 cases of patients both before and after undergoing liver transplantation. HP infection rates decreased from 50% in the preoperative patients to 5.6% postoperatively. Telkes et al. performed upper endoscopies in 543 kidney transplant recipients and found a high frequency of ulcers in this patient group but no correlation between HP and PUD and low HP rates (21%) in gastric biopsies. Ueda et al. compared some previously performed trials about HP incidence in kidney transplant recipients. HP positivity rates detected by rapid urease test, histology, serology or breath tests ranged from 29% to 70%. Other studies showed higher rates of HP in transplant recipients and linked this result to the immunosuppressive medication taken by these patients: Hruby et al. described a higher HP prevalence in kidney transplant recipients (62%) compared to dialysis patients (34.6%) and control patients (43.6%) all presenting with dyspepsia but an overall low prevalence of active inflammatory lesions in transplant recipients. Most studies were performed on kidney transplant recipients showed no difference in HP rates compared to the normal population. A reason for this could be that many patients included were outpatients long-term after transplantation. Telkes et al. described in their study population of kidney transplant recipients that the most vulnerable period for developing PUD is the first three months after undergoing transplantation. In line with this, in our study population nearly half of all ulcers in transplant recipients occurred in the first year after surgery.

Even in the setting of a bleeding ulcer HP eradication is not recommended unless its presence has been detected by appropriate testing. However, in clinical practice especially in the setting of severe bleeding endoscopists may opt against taking biopsies and thus clarification

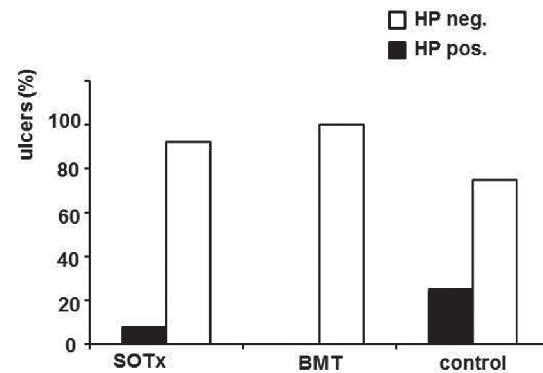


Fig. 3. — Percentages of HP positive versus HP negative ulcers in solid organ transplant recipients (SOTx), in bone marrow transplant recipients (BMT) and in controls

of HP status may be delayed. Our data, underscore that especially in a population of transplant recipients there is no case for empiric eradication since the rates of HP positive ulcers are surprisingly low.

In summary, our data indicate that the etiology of PUD in patients after organ transplantation is different from what is known for the general population. Most notably, HP positivity is rare and other etiological factors predominate. This data may inform clinical decision making in the care of transplant recipients. Whether the findings can be generalized to other heavily pretreated inpatient populations will need to be clarified in future studies.

References

- FIDAN C., KIRNAP M., AKDUR A. *et al.* Postoperative gastrointestinal bleeding after an orthotopic liver transplant: a single-center experience. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 2014, **12** Suppl 1: 159-161.
- SARKIO S., HALME L., KYLLONEN L., SALMELA K. Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2004, **17**(9): 505-510.
- AMIEVA M.R., EL-OMAR E.M. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology*, 2008, **134**(1): 306-323.
- POUNDER R.E., NG D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 1995, **9** Suppl 2: 33-39.
- CHARPIGNON C., LESGOURGUES B., PARIENTE A. *et al.* Peptic ulcer disease: one in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2013, **38**(8): 946-954.
- VAIRA D. Changing prevalence of Helicobacter pylori infection and peptic ulcer among dyspeptic patients. *Internal and emergency medicine*, 2015, **10**(7): 763-764.
- MUSUMBA C., JORGENSEN A., SUTTON L. *et al.* The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2012, **36**(1): 48-56.
- CHIBA T., SENO H., MARUSAWA H., WAKATSUKI Y., OKAZAKI K. Host factors are important in determining clinical outcomes of Helicobacter pylori infection. *Journal of gastroenterology*, 2006, **41**(1): 1-9.
- PIPER J.M., RAY W.A., DAUGHERTY J.R., GRIFFIN M.R. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of internal medicine*, 1991, **114**(9): 735-740.

10. SARKIO S, RAUTELIN H, KYLLONEN L, HONKANEN E, SALMELA K, HALME L. Should Helicobacter pylori infection be treated before kidney transplantation? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2001; **16**(10) : 2053-2057.
11. BUNCHORNTAVAKUL C., ATSAWARUNGRUANGKIT A. Prevalence of asymptomatic gastroduodenal lesions and Helicobacter pylori infection in kidney transplant candidates. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 2014, **97** Suppl 11 : S62-68.
12. GARCIA-PAJARES F., SANTOS-SANTAMARTA F., FERNANDEZ-FONTECHA E. *et al.* Severe anemia, gastric ulcer, pneumonitis and cholangitis in a liver transplant patient: multiple organic dysfunction and one etiology : a case report. *Transplantation proceedings*, 2015, **47**(1) : 136-138.
13. LIN C.C., HU H.Y., LUO J.C. *et al.* Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2013, **38**(9) : 1119-1128.
14. TELKES G., PETER A., TULASSAY Z., ASDERAKIS A. High frequency of ulcers, not associated with Helicobacter pylori, in the stomach in the first year after kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2011, **26**(2) : 727-732.
15. AKATSU T., YOSHIDA M., KAWACHI S. *et al.* Consequences of living-donor liver transplantation for upper gastrointestinal lesions : high incidence of reflux esophagitis. *Digestive diseases and sciences*, 2006, **51**(11) : 2018-2022.
16. HRUBY Z., MYSZKA-BIJAK K., GOSCINIAK G. *et al.* Helicobacter pylori in kidney allograft recipients: high prevalence of colonization and low incidence of active inflammatory lesions. *Nephron*, 1997, **75**(1) : 25-29.
17. TEENAN R.P., BURGOYNE M., BROWN I.L., MURRAY W.R. Helicobacter pylori in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1993, **56**(1) : 100-103.
18. UEDA Y., CHIBA T. Helicobacter pylori in solid-organ transplant recipient. *Current opinion in organ transplantation*, 2008, **13**(6) : 586-591.
19. YILDIZ A., BESISIK F., AKKAYA V. *et al.* Helicobacter pylori antibodies in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Clinical transplantation*, 1999, **13**(1 Pt 1) : 13-16.
20. ABU FARSAKH N.A., RABABAA M., ABU FARSAKH H. Symptomatic, endoscopic and histological assessment of upper gastrointestinal tract in renal transplant recipients. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 2001, **20**(1) : 9-12.
21. DAVENPORT A., SHALLCROSS T.M., CRABTREE J.E., DAVISON A.M., WILL E.J., HEATLEY R.V. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. *Nephron*, 1991, **59**(4) : 597-601.
22. LOGAN A.J., MORRIS-STIFF G.J., BOWREY D.J., JUREWICZ W.A. Upper gastrointestinal complications after renal transplantation : a 3-yr sequential study. *Clinical transplantation*, 2002, **16**(3) : 163-167.
23. OZGUR O., BOYACIOGLU S., OZDOGAN M., GUR G., TELATAR H., HABERAL M. Helicobacter pylori infection in haemodialysis patients and renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 1997, **12**(2) : 289-291.
24. TROPFMANN C., PAPALLOIS B.E., CHIOU A. *et al.* Incidence, complications, treatment, and outcome of ulcers of the upper gastrointestinal tract after renal transplantation during the cyclosporine era. *Journal of the American College of Surgeons*, 1995, **180**(4) : 433-443.
25. DICKEY W., KENNY B.D., McCONNELL J.B. Effect of proton pump inhibitors on the detection of Helicobacter pylori in gastric biopsies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 1996, **10**(3) : 289-293.
26. HAGIWARA T., MUKAISHO K., NAKAYAMA T., HATTORI T., SUGIHARA H. Proton pump inhibitors and helicobacter pylori-associated pathogenesis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2015, **16**(4) : 1315-1319.
27. SANIEE P., SHAHREZA S., SIAVOSHI F. Negative Effect of Proton-pump Inhibitors (PPIs) on Helicobacter pylori Growth, Morphology, and Urease Test and Recovery after PPI Removal - An In vitro Study. *Helicobacter*, 2015.
28. CALVET X. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterology clinics of North America*, 2015, **44**(3) : 507-518.