



Biohit Oyj: B₁₂-VITAMIINIPUUTOKSEN SYY TULEE DIAGNOSOIDA ENNEN HOITOKOKEILUJA

Suomen Lääkärilehdessä on virinnyt monen vuoden tauon (1) jälkeen vilkas keskustelu B₁₂-vitamiinin ympärillä (2,3,4,5). Keskustelun käynnistäneessä katsausartikkelissa (2) sekä sen kirvoittamissa puheenvuoroissa (3,4,5) on käsitelty B₁₂-vitamiinipuutoksen laboratoriodiagnostiikkaa, hoitoa sekä vitamiinin puutoksen seurauksia.

Tässä keskustelussa yllättävää on ollut se, että osaksi diagnostiikkaa on ehdotettu otettavaksi mukaan hoitokokeilu (3), jossa B₁₂-vitamiinin puutteen syiden tarkemman selvittelyn asemesta ehdotetaan kokeiltavaksi 1mg B₁₂-vitamiinia lihakseen 1–2 viikon välein x3 (3). Ajatuksen lähtökohdista lienee se, että aktiivisen B₁₂-vitamiinin määräytyminen ei aina anna yksiselitteistä tulosta (3) tai sen käyttö ei ole kustannustehokasta nimenomaan seulonnassa (4). Ottamatta tässä tarkemmin kantaa eri B₁₂-vitamiinitestien keskinäiseen paremmuuteen, jota on hiljattain käsitelty myös muualla (6) kuin Suomen Lääkärilehden katsausartikkelissa (2), on aihetta korostaa B₁₂-vitamiinin puutoksen yleisyyttä ja siihen liittyvien potentiaalisesti vakavien seurausten riskiä erityisesti vanhusväestössä (6,7). Äskettäin Suomessa ja Virossa tehdyn, tehostetun palveluasumisen yksiköissä asuviin ikäihmisiin (n=209; keski-ikä 82 vuotta) kohdennetun vertailututkimuksen perusteella aktiivisen B₁₂-vitamiinin puutos (tutkimushetkellä) oli selvästi yleisempää Virossa (23,3 %) kuin Suomessa (3,8 %). Tämä selittyy sillä, että 92 % kaikista B₁₂-puutoksista (23/25) Virossa oli jäänyt aiemmin diagnosoimatta, kun vastaava osuus Suomen aineistoissa oli vain 23,5 % (4/17), jota sitäkin on pidettävä hälyttävän korkeana (8). Luvut osuvat varsin hyvin yksin Stablerin NEJM:ssä 2013 esittämiin arvioihin siitä, että 20 % eläkeikäisistä sairastaa B₁₂-vitamiinin puutosta (9), ja osin ylittävät myös aiemmin Suomessa raportoidut arviot B₁₂-vitamiinin puutteen yleisyydestä (1,7,10).

Aktiivisen B₁₂-vitamiinin määrittäminen

Suomen Lääkärilehden katsausartikkelissa ”B₁₂-vitamiinin puutteen parempaan diagnostiikkaan” Loikas ym. markkinoivat aktiivisen B₁₂-vitamiinin määräytystä (tutkimusnumero 1142 ja tutkimuslyhenne S-B₁₂-TC2) (2). Epäilemättä B₁₂-vitamiinin puutteen varhainen toteaminen on tärkeää, jotta pystytään estämään etenkin sen aiheuttamat vakavat neurologiset komplikaatiot (6). Tällöin korostuu paitsi luotettava diagnostiikka (mukaan lukien puutoksen syiden selvittely) myös B₁₂-vitamiinin puutoksen suhteen riskiryhmässä olevien henkilöiden tunnistaminen ennakkolta. Tämä jos mikä on primaaripreventiota parhaimmillaan, joka kaikissa olosuhteissa on kustannustehokkaampaa kuin ilmenneiden tautien varhaishoitoaminen (sekundaaripreventio), puhumattakaan niiden hoitamisesta (3,4,5). Koska tämä näkökohta on käydyssä keskustelussa jäänyt kokonaan vaille huomiota, on syytä muistuttaa siitä, että B₁₂-vitamiinin puutos kaikkine seurauksineen on todellakin sairausryhmä, joka olisi estettävissä kunhan riskiryhmät tunnistetaan ennakkolta (1,6,10).

Atrofinen gastriitti on useimmiten syy B₁₂-vitamiinin puutteeseen

Bioteknologia-yhtiö Biohit Oyj:n kehittämällä yksinkertaisella veritestillä (GastroPanel) voidaan luotettavasti osoittaa atrofinen gastriitti

(AG), joka on B₁₂-vitamiinin puutteen tärkein aiheuttaja (1,10). AG:n osuutta B₁₂-vitamiinin puutoksen tärkeimpänä aiheuttajana on kylä käsitelty syntymekanismeista myöten Loikaksen ym. katsausartikkelissa (2), eikä siihen ole tarpeen tässä mennä yksityiskohtaisesti. Kokonaan vaille mainintaa jää myös käydyssä keskustelussa (3-5) kuitenkin se, miten luotettavasti *Helicobacter pylori* (HP) -infektion tai autoimmuunitaudin aiheuttama AG olisi diagnosoitavissa non-invasiivisella veritestillä ilman, että tutkittavaa tarvitsee lähettää gastrokopiaan. Käytännön syistä (riittämätön kapasiteetti) ja kustannustensa takia gastrokopiaa ei voi suositella AG:n seulontatutkimukseksi, kun taas non-invasiivinen GastroPanel soveltuu erinomaisesti paitsi AG:n myös HP infektion (AG:n aiheuttaja) seulontatestiksi, kuten arvoaltainen kansainvälinen asiantuntijapaneeli on suosituksessaan todennut (12). Huolellisesti kontrolloidussa, koepaloin varmennetussa tutkimuksessa GastroPanel-testin kyky löytää keskivaikaa/vaikaa AG on ROC-arvolla mitattuna luokkaa 0.970 (PGI-merkkiaine; 30 µg/l raja-arvolla), ja 0.950 PGI/PGII-suhde (3.0 raja-arvolla) (13). Vastaaaviin suoritusarvoihin pystyy vain harva testi, ei edes aktiivinen B₁₂-vitamiinin määräytyminen (4).

GastroPanel ja aktiivisen B₁₂-vitamiinin määräytyksen primaaripreventioon

Nykyisen tiukan budjetin aikoina ja erityisesti potilasturvallisuuden huomioiden ei ole perusteita unohtaa, kuten on äskettäin tapahtunut (2-5), suositella aktiivisen B₁₂-vitamiinin mittausten lisäksi kustannustehokasta runsaasti tietoa antavaa suomalaista GastroPanel-innovaatiota myös oireettomien henkilöiden testaukseen aina, kun on olemassa mahdollisuus, että henkilö kuuluu B₁₂-vitamiinin puutoksen suhteen riskiryhmään (1,6,8,10). Lievänkin AG HP-infektion seurauksena on todettu olevan riskitila muun muassa mahasyövän sekä B₁₂-vitamiinin imeytymishäiriön kehittymiselle (12). Toisin kuin vielä lääkäreille tarjotulla ¹³C ureahengitystestillä, joka muun muassa ei löydä HP-infektion aiheuttamaa AG:a, asianmukaisella, potilasturvallisuutta lisäävällä HP-infektion diagnosoinnilla (GastroPanel) ja hoidolla on mahdollista pysäyttää AG:n eteneminen ja jopa parantaa lievä AG (1,10,12). Näin estetään vaikea-asteisen AG:n kehittyminen ja samalla poistetaan B₁₂-vitamiinin imeytymishäiriön tärkein aiheuttaja (1,2,6,10). Tällöin kyse ei ole hoitokokeilusta osana diagnostiikkaa vaan puhtaasti primaaripreventiosta, jolla estetään B₁₂-vitamiinin puutoksen kehittyminen vuosia ennen kuin sille tavallisin altistava syy (AG) on vasta patogeeniesinsä alkutaipaleella.

Kokonaisvaltaisen ja kustannustehokkaan B₁₂-vitamiinin puutteen turvallisen ennaltaehkäisyn ja diagnostiikan yhteyteen on ehdotettu GastroPanel-innovaatiota AG:n toteamiseen jo 16 vuotta sitten pörssi-yhtiö Biohit Oyj:n vuosikertomuksessa (14). Vuosikymmenien tutkimustyön, monien keksintöjen ja suurten yhteiskuntavastuullisten taloudellisten panostusten tuloksena syntyneen GastroPanelin kaltaisia innovaatioita optimistisesti toivotaan lukuisista lääketieteen tieteellisistä tutkimuksista kohtamaan kansantalouttamme (15, 16).

GastroPanel, ainutlaatuinen *Helicobacter pylori* -testi löytää seuraavat tilat:

1) *Helicobacter pylori* (HP) -infektion (kroonisen gastriitin), joka on mahasyövän ja haavataudin (maha- ja pohjukaissuolihaavan) itsenäinen riskitekijä.

2) HP-infektiosta seuraavan atrofisen gastriitin (AG), joka useimmiten on oireeton, sekä AG:n topografisen paikantamisen joko antrumiin tai korpukseen. HP-infektion lisäksi korpuksen limakalvon AG:n kaikkine komplikaatioineen voi aiheuttaa myös HP-infektioon mahdollisesti liittyvä mahalaukun limakalvon autoimmuunitauti.

2.1) Korpuksen limakalvon AG johtaa haponerityksen vähenemiseen ja lopulta hapottomaan mahaan. Tämä lisää maha- ja ruokatorvisyövän riskiä. AG voi aiheuttaa myös B₁₂-vitamiinin, kalsiumin, magnesiumin ja sinkin imeytymishäiriön. Lisäksi joidenkin lääkkeiden, kuten dipyridamolin, joidenkin rautavalmisteen ja sienilääkkeiden (fluconazoli, itraconazoli), tyroksiinin ja atazanoviirin imeytyminen on häiriintynyt hapottoman mahan seurauksena. Kalsiumin puute voi aiheuttaa osteoporoosia ja B₁₂-vitamiinin puutos puolestaan Alzheimerin tautia, dementiaa, masennusta ja ääreishermoston vaurioita. Vähentynyt haponeritys mahalaukussa voi myös lisätä vakavien infektioiden riskiä mahasuolikanavassa ja hengitysteissä, mukaan lukien giardiaasi, malaria, *Clostridium difficile*, *E. coli* EHEC ja pneumonia.

2.2) Antrum AG lisää haavataudin ja mahasyövän riskiä. Samanaikainen AG korpuksessa ja antrumissa (pangastriitti) on mahasyövän vahvin tunnettu riskitila.

3) HP-infektion myös niillä potilailla, joilla on AG, MALT-lymfooma tai vuotava peptinen haavatauti tai antibiootti- tai PPI-lääkitys. Näissä tapauksissa ¹³C-ureahengitystesti (UBT) tai ulosteen HP-antigeenitesti antavat usein väärän negatiivisen tuloksen, jolloin HP-infektio kaikkine seuraamuksineen jää toteamatta. Hapottomasta mahasta johtuen UBT voi antaa väärän positiivisen tuloksen. Tämän lisäksi UBT ja ulosteen HP-antigeenitesti tai HP-vasta-ainetesti eivät löydä HP-infektion tai autoimmuunitaudin aiheuttamaa AG:a siihen liittyvine riskeineen.

4) Mahalaukun lisääntyneen haponerityksen, joka altistaa ruokatorven refluksitaudille mahdollisine komplikaatioineen. Näitä ovat haavainen ruokatorven tulehdus, Barrettin ruokatorvi ja ruokatorven alaosan syöpä.

GastroPanelilla löytynyt oireellinen helikobakteeri-infektio hoidon jälkeen, atrofisen gastriitti siihen liittyvine riskeineen sekä oireellinen korkea haponeritys ovat gastrokopian indikaatioita.

GastroPanel-innovaatio perustuu gastriittipotilaiden seurantatutkimuksiin, joita on tehty Suomessa ja Virossa (1), ja havaintoon *Helicobacter pylori*in keskeisestä merkityksestä gastriitin ja haavataudin synnyssä, mikä johti Nobel-palkintoon vuonna 2005 (2). Biohitin tutkimus- ja kehitystyön lisäksi GastroPanel-innovaation toteuttamisen tekivät mahdolliseksi mikrolevyjen immunomääritys -analysointimetodit, jotka perustuvat vertikaalimittauskeksintöön (3,4).

1. Sipponen P, Maaros H. Chronic gastritis, Scand J Gastroenterol. 2015 Jun 3; 50(6): 657–667.

2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 323:1311–15. <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>

3. www.biohithealthcare.com/Scientific/Literature/ Suovaniemi O. Automated Instrumentation for Clinical and Research Laboratories. Innovations and development of vertical light beam photometers and electronic pipettes. University of Helsinki 1994; Academic dissertation.

4. www.biohit.fi/Yritys/Historia : Suovaniemi O. Aggressiivinen innovointi- ja patentointistrategia

Kirjallisuutta:

- Sipponen PO, Laxen F, Huotari K, Härkönen M. Atrofiseen gastriittiin liittyvä matala seerumin B₁₂-vitamiinitaso. Suom Lääkäril 2004;59:379-84.
- Loikas S, Paju A, Koskela K, Kouri T. B₁₂-vitamiinin puutteen parempaan diagnostiikkaan. Suom Lääkäril 2016;71:1065–71.
- Soppi E. Hoitokeilu osoittaa B12-vitamiinin puutteen. Suom Lääkäril 2016;71:1436.
- Kaila V. Aktiivinen B₁₂ ei riittävän kustannustehokas seulonnassa. Suom Lääkäril 2016;71:1436.
- Loikas S, Paju A, Koskela K, Kouri T. Kustannushyöty on kokonaisuus. Suom Lääkäril 2016;71:1437-8.
- Syrjänen K. B₁₂-vitamiinin puute. Edelleen alidiagnosoitu monioireisen vanhuksen vaivojen aiheuttaja. Hoivapalvelut 2014;(2):32-4.
- Loikas S, Koskinen P, Irjala K ym. Vitamin B₁₂ deficiency in the aged: a population based study. Age Ageing 2007;36:177-83.
- Aine R, Kahar E, Aitokari K, Salminen J, Eklund C, Paloheimo L, Peetsalu A, Syrjänen K. Atrophic gastritis (AG) and its clinical sequels among elderly people in Finland and Estonia. A comparative study using GastroPanel and B12-vitamin testing of the residents in assisted-housing facilities. J Aging Res Clin Pract 2016; Painossa.
- Stabler S. Vitamin B₁₂ deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-60.
- Sipponen P, Laxen F, Huotari K, Härkönen M. Prevalence of low vitamin B₁₂ and high homocysteine in serum of elderly male population: Association with atrophic gastritis and helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 2003;38:1209-16.
- Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tun-turi-Hihnala H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandström R, Ristinkankare M, Jussila A, Sipponen P. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:885-91.
- Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K, Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2012;47:136-47.
- Syrjänen KJ, Sipponen P, Härkönen M, Peetsalu A, Korpela S. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:102-4.
- www.biohit.fi/Sijoittajat/Vuosikertomus 2000, sivu 23: kuva ja teksti, www.biohit.fi/lisatietoja
- Pakkala E. Hus tiivistää yritys yhteistyötä. Medi uutiset 20.5.2016 NRO 19.
- www.gastropanel.com/fi/kustannushyoty/gastropanelilla-saavutettavat-kustannussaastot-seulonnassa