

Hyvä Kollega

■ Mitä tulee monien kollegoiden kysymykseen GastroPanelin tuottamasta hyödystä ja kustannuksista verrattuna nykykäytäntöön, esitän seuraavaa. Vaikka verinäytteestä tehtävän GastroPanelin käyttö on lisääntymässä myös Suomessa, meillä edelleenkin dyspepsian ja helikobakteeri-infektion diagnostiikkaan ja hoitoon suositellaan ns. kaksiportaista seulontamenetelmää, jossa sovelletaan ”testaa ja hoida”-strategiaa ja kokeillaan happopumpun esto (PPI)-lääkitystä. Tämän suosituksen mukaan helikobakteeri tutkitaan ensisijaisesti hengitystestillä tai toissijaisesti ulosteen antigeenitestillä (taulukossa 13C- urea breath test or stool antigen test). Jos löydös on positiivinen, potilas saa häättöhoiton ja hoitovaste kontrolloidaan. Helikobakteeri-negatiiviselle potilaalle kokeillaan PPI-lääkitystä. Tämä erityisesti ruotsalaisen pörssiyrityksen Orexo AB:n hengitystestiä (Diabact UBT) voimakkaasti Suomessa markkinoiva suositus (1,2) ei ole turvallinen.

Hengitystestiin ja ulosteen antigeenitestiin liittyviä vakavia lääketieteellisiä ja eettisiä ongelmia

■ Hengitys- ja ulosteen antigeenitestit antavat jopa 40-50% vääriä negatiivisia tuloksia, jos potilaalla on a) atrofisen gastriitti, b) MALT lymfooma tai c) vuotava peptinen haavatauti tai d) jos potilasta parhaillaan hoidetaan antibiooteilla tai PPI-lääkkeillä (3 - 6).

Hengitys- ja ulosteen antigeenitestit antavat vääriä negatiivisia tuloksia juuri niissä tapauksissa, joissa potilaalta tulee löytää helikobakteeri-infektio ja jotka on hoidettava mm. atrofiseen gastriittiin liittyvän mahalaukun syöpä-riskin vuoksi.

Hengitys- ja ulosteen antigeenitestit eivät ilmaise atrofista gastriittia, minkä löytäminen on tärkeää erityisesti siksi, että atrofisen gastriitti saattaa olla matkalla mahalaukun syöväksi. Siksi jokainen helikobakteeri-positiivinen henkilö, jolla on atrofisen gastriitti, on lähetettävä gastrokopiaan ja tarvittavaan hoitoon. Vaikka helikobakteerin häättöhoito antibiooteilla ja PPI-lääkkeillä onnistuisikin, siitä huolimatta atrofisesta gastriitista pidemmälle edenneiden syövän esiasteiden (intestinaalinen metaplasia, dysplasia) on todettu etenevän mahalaukun syöväksi.

Viime aikoina tehdyt seurantatutkimukset helikobakteerin häättöhoiton merkityksestä estää mahalaukun syöpää ovat olleet pettymyksiä, mutta ovat antaneet uutta merkittävää tietoa. On ilmennyt, että häättöhoito ei estäkään syöpää sellaisilla potilailla, joilla on jo pitkälle edennyt atrofisen gastriitti (ja saman aikainen syövän esiastemuutos - dysplasia). Sen sijaan häättöhoito näyttää tehokkaalta sellaisilla potilailla, joilla gastriitti ei vielä ole atrofisen. Nämä havainnot korostavat atrofisen gastriitin diagnostiikan merkitystä silloin kun häättöhoitoa harkitaan syövän ehkäisyä. Atrofista gastriittia sairastavat on ohjattava gastrokopiaan (syövän esiasteiden toteamiseksi ja hoitamiseksi), kun sen sijaan ei-atrofista gastriittia sairastavat voidaan todennäköisesti häättöhoitaa turvallisesti ilman tähytystä (Sipponen ja Graham 2006, Kuipers ja Sipponen 2006).

HUS:ssa on meneillään tutkimus, jossa selvitetään mm. kuinka monella mahalaukun syöpään sairastuneella on todettu (ilmeisesti vain hengitystestillä) ja häättöhoitettu helikobakteeri-infektio ennen syövän ilmaantumista. Ennakkotieto tästä tutkimuksesta viittaa siihen, että merkittävällä osalla mahasyöpäpotilaista häättöhoito on annettu muutama vuosi ennen syövän toteamista. Häättöhoito ei ole estänyt syövän kehittymistä ilmeisestikään sellaisilla potilailla, joilla on ollut häättöhoitoa annettaessa pitkälle kehittynyt atrofisen gastriitti, ja mahdollisesti samanaikaisesti syövän esiaste (tai ”varhaissyöpä”). Samaa osoittaa Kiinasta äskettäin tehty ns. Wong-tutkimus. Myös professori Timo Kosusen äskettäin abstraktina julkaistu tutkimus Suomessa häättöhoiton saaneiden potilaiden kohdalla osoittaa, että uusia mahasyöpätapauksia ilmaantuu jopa usean vuoden jälkeen vaikka potilas on saanut onnistuneen häättöhoiton.

■ Työterveyslääkäri Leena Järvisen hoitama eräs tapaus on esimerkki siitä, että helikobakteerin onnistunut häättöhoito voi johtaa alkuvaiheessa olevan atrofisen gastriitin hitaaseen, vuosia kestäväan parantumiseen, jos helikobakteeri-infektio ja sen aiheuttama atrofisen gastriitti on diagnosoitu oikein ja ajoissa (17). Kun tämän dyspepsiapotilaan hoidossa alussa seurattiin kaksiportaista menetelmää, helikobakteeri-infektio ei löytynyt hengitystestillä eikä PPI-lääkekokeilu parantanut potilaan vaivoja (itse asiassa potilaan mahalaukku oli lähes hapoton!). Myöhemmin tehty gastrokopiakaan ei paljastanut muun kuin keskivaikean korpuksen atrofisen gastriitin ja siksi potilas sai diagnosoiksi autoimmuunitaudin aiheuttaman korpusatrofian. Tämän jälkeen potilas hakeutui sattumalta GastroPanel-tutkimukseen, jossa löytyi helikobakteeri-infektio ja pitkälle edennyt korpuksen atrofisen gastriitti. Potilas sai häättöhoiton ja sen jälkeen niin GastroPanelilla kuin histologiallakin todettiin atrofian olevan parantumassa.

Vastaavia tapauksia on lukuisia, joista yhtenä esimerkkinä on 67-vuotias naishenkilö, joka on vuosia potent dyspepsiatyypisiä vaivoja. Joulukuussa 2004 ja lokakuussa 2005 tehdyissä gastrokoppioissa oli todettu mahalaukun limakalvo terveeksi (ei atrofiaa). Potilas on pitkään saanut PPI-läkitystä. Elokuussa 2006 huolellisesti tehdyllä gastrokopialla potilaalta löytyi krooninen korpusatrofia. Tämän diagnoosin vahvisti GastroPanel, jolla sys-

kuussa 2006 löytyi keskivaikea korpuksen atrofinen gastriitti. Tässäkin tapauksessa, kuten myös edellisessä, potilas oli saanut pitkään PPI-lääkitystä, vaikka hänellä oli korpusatrofiasta johtuva hapoton mahalaukku. Korpusatrofiaa poteville potilaille PPI-lääkekokeilu tai erityisesti pitkäaikainen PPI-hoito voi olla kohtalokasta mm. siksi, että mahdollisen mahalaukun syövän parannettavissa olevien esiasteiden (atrofinen gastriitti, intestinaalinen metaplasia ja dysplasia) diagnoosi ja hoito viivästyvät.

Gastroenterologian erikoislääkäriin, dosentti Anna-Liisa Karvosen mukaan Suomessa arvioidaan 200 - 300 henkilön kuolevan vuosittain maha-pohjukais-suolen haavan vuotoon tai sen seurannaisvaikutuksiin (Karvonen, Vatsavaivaa - Milloin tutkimuksiin, Mehiläinen, Terveystieteiden tutkimuskeskus, 3 - 2006, sivut 8-9).

Maha- ja pohjukais-suolihaavataudin (peptinen haavatauti) aiheuttaa useimmiten helicobakteeri-infektio. Kuten edellä esitin, hengitystestillä ja ulosteen antigeenitestillä helicobakteeri-infektion löytyminen usein epäonnistuu. Samoin näillä helicobakteeritesteillä ei saada tietoa mm. siitä, onko potilaalla mahalaukun antrum-osan atrofinen gastriitti, mikä yhdessä helicobakteeri-infektion kanssa lisää voimakkaasti peptisen haavataudin riskiä. Tämän johdosta peptisen haavataudin riski, syy ja diagnoosi voi jäädä selvittämättä, mikä saattaa olla merkittävä syy em. vuotokuolemiin, yhdessä NSAID lääkkeiden kanssa.



Barry Marshall ja Osmo Suovaniemi GastroPanelin esittelyosastolla Turussa pidetyssä Gastroenterologiyhdistys ry:n 50-vuotisjuhla-kokouksessa 7.- 8.9.2006. GastroPanel liittyy vuoden 2005 Nobel palkintoon helicobakteeri-infektion aiheuttamasta mahalaukun tulehduksesta (gastriitti), joka voi edetä atrofiseksi gastriitiksi. Nobel palkinnon saajat, professorit Robin Warren ja Barry Marshall, ovat olleet mukana GastroPaneliin liittyvässä perustutkimuksessa.

■ Olisi tutkimisen arvoista mm. se, kuinka moni näistä kuolemista voitaisiin estää käyttämällä GastroPanelia, jonka serologinen IgA&IgG-vasta-aineiden helicobakteeritesti löytää luotettavasti helicobakteeri-infektion (3 - 6) ja muilla GastroPanelin biomarkkereilla löytyy atrofinen gastriitti ja siihen liittyvät riskit (www.gastropanel.net):

1. Pepsinogeeni I (PG I) sekä PG I:n ja PG II:n suhde ilmaisevat mahalaukun korpuksen limakalvon atrofisen gastriitin (rauhaskato ja siitä johtuva toimintahäiriö), joka on sitä vaikeampi mitä pienempi nämä arvot ovat. Korpuksen atrofisen gastriitti aiheuttaa mahalaukun syövän ja B12-vitamiinivajeen riskin. B12-vitamiinivaje voi johtaa mm. dementiaan, depressioniin ja polyneuropatioihin sekä korkeaan homokysteiniinipitoisuuteen elimistössä, minkä puolestaan uskotaan olevan riippumaton riskitekijä verisuonten kalkkeutumiseen sekä aivo- ja sydänverisuonitukoksille.

2. Jos potilaalla on korpuksen atrofinen gastriitti tai hän käyttää PPI-lääkkeitä, mahalaukku on vähähappoinen tai hapoton ("ei happoa ei haavaa"). Vähähappoiseen mahalaukkuun liittyy kuitenkin voimakkaasti kohonnut mahalaukun syövän riski. Tämän lisäksi vähähappoisessa mahalaukussa suun bakteerit kolonisoituvat ja tuottavat ravinnon hiilihydraateista karsinogeenistä asetraldehydiä.

3. Gastriini-17 ilmaisee mahalaukun antrumien limakalvon atrofisen gastriitin, joka on sitä vaikeampi mitä pienempi on gastriini-17:n pitoisuus. Mikäli potilaalla on helicobakteeri-infektio ja matala gastriini-17, mahalaukun syövän ja peptisen haavataudin riski on lisääntynyt merkittävästi.

4. Mikäli potilaalla ei ole helicobakteeri-infektioita, matala gastriini-17 viittaa runsaaseen hapon (HCl) eritykseen, mikä voi aiheuttaa ruokatorven refluksitautien vaikeita komplikaatioita (erosiivinen esofagiitti ja Barrettin ruokatorvi). Korpuksen lisääntyneeseen hapon eritykseen viittaa myös kohonnut pepsinogeeni I:n pitoisuus.

GastroPanel säästää terveydenhuollon, työnantajien ja potilaiden kustannuksia ja lisää hyvinvointia

■ Dyspepsian diagnostiikan kaksiportaiseen seulontamenetelmään liitetystä tutkimuksista (1,2) kertyy runsaasti kustannuksia, puhumattakaan niistä monin verroin suuremmista kustannuksista ja inhimillisistä kärsimyksistä, joita hoidon puute tai ilman diagnoosia tai väärän diagnoosin perusteella tapahtuva hoito voi aiheuttaa. Hengitystestien hinta erään kaupallisen laboratorion suorittamana on 72,00 €. Neljän viikon PPI-koehoito maksaa 61,60 €. Muita kaksiportaisen menetelmän yhteydessä ehdotettuja tutkimuksia ovat lasko (9,90 €), pieniverenkuvaa (21,40 €), ALAT (16,90 €), laktoosi-intoleranssin geenitesti (54,10 €), keliakiapaneeli (56,20 €) ja ulosteen piilevä veri (23,00 €). Näiden tutkimusten hinta on yhteensä 315,10 €.

Kaksiportaiseen seulontamenetelmään liittyvistä edellä mainituista tutkimuksista ei yksikään anna tietoa siitä, miten dyspepsiapotilaan mahalaukun limakalvo toimii ja mikä on sen tila eli onko limakalvo tosiasiaa terve vai sairas. Hengitystesti tai ulosteen antigeenitesti ei tätä merkittävää jakoa tee. Potilaalla, jolla on negatiivinen hengitystestitulokset, voi olla vaikeasti sairas maha. Negatiivinen hengitystestitulokset saadaan usein potilailla, joilla on vaikea atrofinen gastriitti – siis sairaus, johon liittyy suurin mahalaukun syöpävaara. Atrofisesta gastriitista ja siihen mahdollisesti liittyvistä riskeistä (mahalaukun syöpä, B12-vitamiinivaje ja peptinen haavatauti) samoin kuin ruokatorven refluksitautin komplikaatioista voidaan saada tietoa vain gastroskopiolla ja GastroPanel-tutkimuksella.

GastroPanel-tutkimus voisi usein alkuvaiheessa korvata edellä mainitut tutkimukset tai osan niistä. Lisäksi GastroPanel-tutkimus erottaa toisistaan toiminnalliset ja orgaaniset dyspepsiat (kts. taulukko) ja näin säästää jopa yli puolet dyspepsiapotilaista turhilta gastroskopiailta (noin 300 € / yksi gastroskopia). GastroPanel auttaa kohdistamaan niukkoja ja kalliita endoskopiarekursseja aiempaa oikeammin ja tehokkaammin.

HELAn korvaus GastroPanelin testeistä

■ KELA korvaa lääkärin määräyksestä tehdyistä GastroPanelin testeistä noin 60 €. Kaupalliset laboratoriot laskuttavat GastroPanelin testeistä (pepsinogeeni I ja pepsinogeeni II sekä gastriini-17 ja helikobakteerivasta-aineet) 120 €. – Mikäli Biohitin palvelulaboratorio tekee GastroPanelin testien määritykset, se laskuttaa mm. terveyskeskusta GastroPanelin testeistä ja GastroSoft raportista yhteensä 70 € (www.biohit.fi / Palvelulaboratorio).

GastroPanelin testien määrittämiseen liittyviä kustannuksia terveyskeskuksissa ja sairaaloissa

■ Jos terveyskeskuksessa tai sairaalassa tehdään itse GastroPanelin testien määritykset, testeihin (pepsinogeeni I ja II sekä gastriini-17 ja helikobakteerivasta-aineet) tarvittavat reagenssit maksavat yhteensä noin 30 €. GastroPanelin testien määrittämiseen Biohit toimittaa reagenssit ja myös laitteet ellei laboratoriossa ole jo käytössä mikrolevyjen lukijaa, pesulaitetta ja pipettejä (maksavat yhteensä noin 10 000 € tai ne voi hankkia myös leasingillä).

GastroPanel-keksintö ja sen perustana oleva suomalainen perustutkimus yhdessä helikobakteeri-keksinnön kanssa merkittävä edistysaskel lääketieteessä

■ Australialaiset lääkärit Barry J. Marshall ja J. Robin Warren saivat lääketieteen Nobelpalkinnon vuonna 1982 tekemästään keksinnöstä, jonka mukaan helikobakteeri (*Helicobacter pylori*) -infektio aiheuttaa gastriitin ja peptisen haavataudin (<http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>). Tästä keksinnöstä saatava hyöty käytännön lääketieteessä lisääntyy huomattavasti GastroPanel-keksinnön myötä. Nämä keksinnöt yhdessä edistävät entistä turvallisemman ja kustannustehokkaamman tutkimus- ja hoitokäytännön kehittämistä.

”Testaa ja hoida”-strategian vakavia lääketieteellisiä ja eettisiä ongelmia voidaan yksinkertaisesti ja taloudellisesti korjata korvaamalla sen yhteydessä käytetty hengitystesti (ja ulosteen antigeenitesti) GastroPanelilla, joka antaa runsaasti diagnoosia ja hoitoa tukevaa tietoa (kts. taulukko).

GastroPanelin testien tuloksia tulkitseva GastroSoft-ohjelma perustuu laajoihin kliinisiin tutkimuksiin, joissa potilaat on tutkittu GastroPanelilla ja gastroskopiolla (taulukko, www.gastropanel.net ja www.biohit.com/gastrosoft).

GastroPanel on siis turvallinen ja kustannustehokas dyspepsian, helikobakteeri-infektion ja atrofisen gastriitin sekä siihen liittyvien riskien diagnostiikassa. GastroPanel soveltuu helppokäyttöisyytensä vuoksi myös väestöpohjaiseksi seulontatutkimukseksi, kun halutaan löytää ja hoitaa ajoissa ne potilaat, joilla mahalaukun syövän riski on suuri. GastroPanel-seulonnalla mahasyövistä noin 75% löytyy sellaisessa aikaisessa vaiheessa, että kirurgisen tai endoskooppisen hoidon avulla syöpä voidaan parantaa. Nykyisessä normaalissa kliinisessä hoitokäytännössä tämä prosenttiosuus on alle 20%. Mahalaukun syövän riskin lisäksi vähäoireinen tai useimmiten oireeton atrofinen gastriitti voi aiheuttaa peptisen haavataudin ja B12-vitamiinipuutoksen.

GastroPanel ilmoittaa väestön ikääntyessä kansantaudiksi kehittymässä olevan B12 vitamiinivajeen riskin

■ Sipposen ym. tutkimuksissa on käynyt ilmi sairaus, joka näyttää koskevan jopa 10%:ia iäkkäitä ihmisiä Suomessa. Tämä sairaus on B12-vitamiinin vaje, joka johtuu diagnosoimattomasta mahalaukun korpusosan atrofisesta gastriitista. Atrofisen gastriitin seurauksena ns. sisäisen tekijän eritysväheneminen, että ruuan mukana tuleva B12-vitamiini ei imeydy ja henkilö sairastuu vitamiinin puutokseen. B12-vitamiinivajeen on katsottu liittyvän mm. dementian, depression ja ääreishermostovaurioiden syntyyn (www.b12.com). B12-vitamiinin puutos saa aikaan

homokysteiniin lisääntymisen elimistössä, minkä arvellaan olevan riippumaton riskitekijä verisuonten kalkkeutumiseen sekä sydän- ja aivoverisuonitukoksille (www.homocysteine.com / kts. mm. Geography).

B12-vitamiinipuutos ja sen syyt ovat korjattavissa, jos nämä henkilöt vain tunnustetaan, mutta näin ei useinkaan tapahdu tällä hetkellä. Voi vain arvioida kuinka paljon sairauksia voitaisiin ehkäistä tai lievittää, jos korpuksen atrofisen gastriitin vuoksi B12-vitamiinipuutukseen altistuneet seniorikansalaiset (osa potilaista on tosin alle 50 vuotiaitakin) löydetään GastroPanelilla tai gastroskopiolla ja hoidetaan oikein.

GastroPanelista saavat huötystä yleislääkäreiden lisäksi monet erikoislääkäritkin

■ GastroPanelin antamasta tiedosta (kts. taulukko) hyötyvät erityisesti terveyskeskus- ja työterveyslääkärit, jolle eturintaman lääkärikunnalle GastroPanel on ensisijaisesti tarkoitettu. Kuten edellä esitetystä ilmenee, GastroPanelista olisi hyötystä myös monelle erikoislääkärille, kuten dementian alkuperää pohtivalle psykiatrille tai aivoinfarktin syitä hakevalle neurologille. Eikä haitaksi olisi vaikka kardiologi ottaisi huomioon, mitä korpusatrofiasta saattaa seurata. Kirurgin tai sisätautilääkärin ulkuspotilaalla on useimmiten helicobakteeri-infektio ja sen aiheuttama antrum atrofisen gastriitti, joka voi kehittyä mahalaukun syöväksi.

Gastroenterologeille GastroPanel tuo lisää juuri sellaisia potilaita, jotka kipeästi tarvitsevat gastroskopian. Tämän lisäksi gastroenterologi saa tiedon GastroPanel-tuloksista mm. siitä, missä päin (korpus tai antrum tai molemmat) atrofisen gastriitti sijaitsee ja mitä riskejä potilaalla saattaa olla. Gastroskopiassa tähytystä tekevä lääkäri, ilman GastroPanel tutkimusta, on oikein otettujen biopsianäytteiden ja patologin oikean tulkinnan varassa, jos hän haluaa oikean diagnoosin mahalaukun limakalvon tilasta ja toiminnasta.

GastroPanel-tutkimusta seuraavaan gastroskopiaan tulisi yhdistää laktoosi-intoleranssin ja helicobakteerin biopsianäytteistä löytyvät testit (Biohitin H. pylori - ja hypolaktasia-pikatestit, Kuokkanen ym. 2006). Näin gastroskopiolla tuotetaan enemmän tietoa vatsavaivoja kärsivästä potilaasta ja lisäksi säästetään potilasta ja terveydenhuollon kustannuksia.

At an early stage	The stochastic GastroSoft report states:	¹³ C - urea breath test or Stool antigen testreport:
The diagnosis for		
Functional vs. organic dyspepsia.	YES	NO
When GastroPanel indicates the gastric mucosa is healthy, the dyspepsia complaints are often caused by functional dyspepsia or another disease not involving the gastric mucosa		
H. pylori infection (gastritis)	YES	NOT RELIABLE (1)
Atrophic gastritis (damaged and severely dysfunctional gastric mucosa) and the probabilities of different conditions affecting the mucosa of the gastric corpus or antrum or both (normal, gastritis or atrophic gastritis)	YES	NO
The risks (related to atrophic gastritis) of		
Gastric cancer	YES	YES/NO (2)
Vitamin B12 deficiency	YES	NO
Peptic ulcer disease	YES	YES/NO (3)
The risks of the complications of		
Gastroesophageal reflux disease:		
Esophagitis and Barrett's esophagus	YES (4)	NO
If necessary, a recommendation for		
Gastroscopy and biopsy examination	YES	NO
Treatment of <i>H. pylori</i> infection	YES	YES/NO (5)
Determination of vitamin B12 and homocysteine	YES	NO
Follow-up examination to monitor		
the incidence of atrophic gastritis	YES	NO
the healing of the <i>H. pylori</i> infection	YES	YES
the healing of atrophic gastritis	YES	NO

(1) The ¹³C- urea breath - and stool antigen tests give **false negative results** if the patient has **a) atrophic gastritis** (a risk of gastric cancer and peptic ulcer disease and vitamin B12 deficiency and related diseases, such as dementia, depression and polyneuropathies as well as atherosclerosis, strokes and heart attacks) or **b) MALT lymphoma** or **c) bleeding peptic ulcer disease** or **d) if the patient is currently receiving antibiotics or PPIs** (proton pump inhibitors).

(2) The risk of gastric cancer is very low without atrophic gastritis in corpus, antrum or both. But in some cases, a *H. pylori* infection without histologically observable atrophic gastritis may be associated with gastric cancer and peptic ulcer disease.

(3) No peptic ulcer disease with corpus atrophy (no acid, no ulcer). The risk of peptic ulcer disease is very low without antrum atrophy.

(4) High pepsinogen I (over 120 ug / l) and high pepsinogen I and II ratio I (over 10) and low gastrin-17 (below 2 umol / l) indicate high acid (HCl) output and risks for the complications of gastroesophageal reflux disease.

(5) When the incidence of *H. pylori*-related atrophic gastritis is monitored, the patient can be offered targeted, safe treatment at the right time. The need for medication and the costs and adverse effects of medication can thus be reduced. If the patient has been diagnosed with peptic ulcer disease (gastric or duodenal ulcer), the *H. pylori* infection has to be treated (6). It should also be treated if the patient has atrophic gastritis. The patient and the doctor may also agree on eradication treatment for other reasons for example when the patient's close relatives have been diagnosed with gastric cancer.

(6) Press Release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine, 3 October 2005 jointly to Barry Marshall and J. Robin Warren for their discovery of "the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease": - "An indiscriminate use of antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori* also from healthy carriers would lead to severe problems with bacterial resistance against these important drugs. Therefore, treatment against *Helicobacter pylori* should be used restrictively in patients without documented gastric or duodenal ulcer disease." <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>

Sipponen P, Jauhonen P, Suovaniemi O. GastroPanel dyspepsian, helicobakteeri-infektion ja atrofisen gastriitin ja siihen liittyvien riskien turvallisen tutkimus- ja hoitokäytännön kehittämiseen. Yksityislääkäri 2005; 6: 95-98 (kts. www.biohit.com / Diagnostics / Literature).



Professorit Pelayo Correa USA:sta, Shu-Dong Xiao ja Pentti Sipponen Suomesta. Professori Xiao'n johtama "Castritis Consensus Workshop" Shanghaissa 15.- 16.9.2006 päätti ottaa GastroPanelin Kiinan terveydenhuollon käyttöön.

Onko GastroPanel tarpeellinen yli 45 -vuotiaiden rutiinitutkimuksena jo käytfössä olevien rutiini- ja pakettitutkimusten lisäksi

■ Tähän kysymykseen vastannee jo edellä sanottu ja seuraava. Suomessa 43 -73-vuotiaiden potilaiden monikeskustutkimuksessa tavanomaisen rutiinin mukaan gastroskopiaan lähetetyille 404 dyspepsiapotilaalle tehtiin gastroskopian lisäksi GastroPanel-tutkimus. Molemmilla tutkimuksilla tulokseksi saatiin, että yli puolella tutkituista oli terve mahalaukun limakalvo ja että noin 12%:lla tutkituista oli keskivaikea tai vaikea-asteinen atrofinen gastriitti korpuksessa, antrumissa tai molemmissa, mikä edellyttää välitöntä gastroskopiaa. Kun käytettiin GastroPanel-tutkimuksessa paastoverinäytteitä, tarkkuus verrattuna gastroskopiaan oli 81% (77-85%) (Väänänen ym. 2003).

Vertailtaessa GastroPanelin ja gastroskopian tuloksia atrofisen gastriitin sulteen on kuitenkin huomattava, että oikean diagnoosin saaminen muutamasta koepalanäytteestä ei aina onnistu eikä ole harvinaista sekään, että samasta potilaasta kaksi eri tutkijaa päätyy eri diagnoosiin. Tulosten laatu on siis riippuvainen hyvin paljon gastroenterologin ja patologin pätevydestä ja huolellisuudesta. Näitä ongelmia ei liity GastroPanel-tutkimukseen, jonka verinäytteestä mitattavat biomarkerit tutkijasta riippumatta antavat objektiivisen tiedon mahalaukun limakalvon tilasta ja toiminnasta. Jos näiden biomarkkereiden pitoisuuksissa on hälyttäviä muutoksia, potilaan jatkotutkimuksena tulee olla huolellinen gastroskopiattutkimus, jossa GastroPanelin antama tieto on suureksi avuksi (Väänänen ym. 2003, Rugge ym. 2002).

Suomalaiseen Setti-tutkimukseen osallistui 23 000 tupakoivaa, 50–65-vuotiasta miestä (6). Tutkimuksen tulosten perusteella on arvioitu, että 250 - 300 mahalaukun syövän aiheuttamaa yli 50-vuotiaiden suomalaisten kuolemantapausta voitaisiin todennäköisesti vuosittain estää. Tämä on mahdollista seulomalla atrofista gastriittia ja siitä johtuvaa mahalaukun syövän riskiä GastroPanel-tutkimuksella ja sen jälkeen tehdyllä gastroskopiattutkimuksella niille, joilla on atrofinen gastriitti. On mahdollista, että seulonnalla löydettyistä syöpätapauksista valtaosa on varhaisvaiheen syöpiä, joiden kohdalla kirurginen hoito on parantava.

On kuitenkin muistettava, että GastroPanel auttaa löytämään (valikoimaan gastroskopiaan ja hoitoon) vain sellaisia mahasyövän riskipotilaita, joiden mahasyöpä etenee atrofisen gastriitin kautta. Osa mahasyövästä kehittyy ilman histologisesti havaittavaa atrofista gastriittia ja pieni osa mahasyövästä on perinnöllisiä. On vielä tutkimatta mm. se, onko GastroPanelin biomarkkereista apua näidenkin syöpätapausten riskien tunnistamisessa ja riskipotilaiden hoidossa (lisää esimerkkejä tutkimusaiheista: www.gastropanel.net / GastroPanel in English / Research Applications).

Suuressa, yli 10 vuotta kestäneessä englantilaisessa endoskopiaseurantatutkimuksessa todettiin mm., että atrofiseen gastriittiin ja siitä seuranneeseen intestinaaliseen metaplasiaan liittyi 11%:n syöpäriski (7). Mahalaukun syövän uskotaan kehittyvän monien muutosvaiheiden kautta (Correa's cascade of gastric carcinogenesis, 18) (8-11).

Suomen Lääkärilehdessä gastroenterologian erikoislääkäri, dosentti Anna-Liisa Karvonen artikkelissaan esittää, että GastroPanel sopii oireettomien potilaiden riskin arviointiin, kun ensisijaisena tavoitteena on mahalaukun syövän varhaisdiagnoosi eli atrofista gastriittia sairastavien seulonta gastroskopiaan (12).

Koska atrofinen gastriitti on vähäoireinen tai useimmiten oireeton, GastroPanel rutiinitutkimuksena kaikille vatsavaivoista kärsiville ja yli 45-vuotiaille lisää potilasturvallisuutta ja vähentää terveydenhuollon kustannuksia.

GastroPanel-tutkimus edistää sekä peptisen haavataudin että ruokatorven refluksitaudin ja sen komplikaatioiden riskiä seulovien tutkimusten kehittämistä (13). GastroPanel on myös hyödyllinen B12-vitamiinipuutoksen riskin seulonnassa (14). GastroPanel on kustannustehokas mm. siksi, että se antaa viitteitä korkean prevalenssin taudeista ja niihin liittyvistä riskeistä. Maapallon väestössä dyspepsiaa esiintyy 20-40%:lla, helikobakteeri-infektiota keskimäärin yli 50%, atrofista gastrittiä jopa 25%, peptistä haavatautia 5 - 10%, B12 vitamiinivajetta erityisesti yli 60-vuotiailla 10% tai sen ylikin ja mahalaukun syöpää 0,1 - 1.0 tai joillakin alueilla enemmänkin. Ruokatorven refluksitautia sairastaa keskimäärin 25% väestöstä.

GastroPanelin maailmanlaajuiset evaluaatiot, hyväksynnät ja käytön laajeneminen

■ Viime vuosien kuluessa GastroPanelin soveltuvuutta on tutkittu jo noin 40 000 potilaalla eri puolilla maailmaa. GastroPanelille on kliiniseen käyttöön markkinointilupa mm. kaikissa EU-maissa, Venäjällä, Ukrainassa, Kiinassa ja Kanadassa. USA:ssa FDA-lupahakemus ja sen vaatimia lisätutkimuksia samoin kuin vastaava menettely Japanissa on meneillään.

GastroPanel-tutkimuksen käyttöönotto dyspepsian primaaridiagnostiikassa samoin kuin helikobakteerin ja atrofisen gastriitinkin diagnostiikassa on meneillään eri puolilla maailmaa. Monet palvelulaboratoriot tekevät GastroPanel-tutkimuksia. Maailman suurin palvelulaboratorio, amerikkalainen Quest Diagnostics on runsas vuosi sitten ottanut UK:ssa ohjelmaansa GastroPanel-tutkimuksen. Johtavat italialaiset gastroenterologian asiantuntijat kirjoittivat GastroPanelia koskevan oppaan (DiMario ym. 2004), joka maailman johtavan PPI-lääkkeitä markkinoivan AstraZenecan toimesta jaettiin 35 000 yleislääkärille Italiassa. Tämän oppaan tavoite on, että dyspepsia-tyyppisistä vaivoista kärsiville tehdään GastroPanel-tutkimus primaaritutkimuksena perusterveydenhuollossa. GastroPanel-tutkimus, anamnestisten tietojen ja kliinisten tutkimustulosten kanssa, ohjaa dyspepsiapotilaan mahdollisiin jatkotutkimuksiin oikein perustein, sekä lopulta oikeaan diagnoosiin ja oikeaan hoitoon (www.biohit.com / Diagnostics / Literature).

Shanghaissa Kiinan terveydenhuollon huippuasiantuntijat ja mielipidejohtajat järjestivät 15. - 16. syyskuuta, 2006 "Gastritis Consensus Workshopin", jonka puheenjohtajana oli mm. Kiinan terveysministeriössä toimiva professori Shu-Dong Xiao. Työryhmään oli kutsuttu 67 luennoitsijaa ja muita osanottajia eri puolelta Kiinaa. Työryhmään oli kutsuttu ainoina ulkomaalaisina tämän alan uranuurtajat, USA:sta professori Pelayo Correa (Correa's cascade of carcinogenesis, 18) ja Suomesta professori Pentti Sipponen (atrofinen gastriitti, mahalaukun syöpä). Professoreiden Xiaon, Correen ja Sipposen sekä monien kiinalaisten professoreiden luentoihin ja kannanottoihin liittyi GastroPanelin käyttö ja siitä saatava hyöty. GastroPanel on jo aiemmin saanut maahantuontiluvan Kiinaan ja em. työryhmä päätti ottaa GastroPanelin käyttöön Kiinan terveydenhuollossa.

GastroPanel lisää endoskopiaresurssien ja PPI-lääkkien täsmäkäyttöä

■ Professori Correa 15. - 16.9 Shanghaissa käydyissä keskusteluissa korosti mm. sitä, että GastroPanelin käyttö ei vähennä gastrokopioiden tarvetta, vaan päinvastoin, se kohdistaa niitä oikein, gastrokopiaa tarvitseviin potilaisiin. Lisäksi GastroPanel-tutkimus kasvattaa gastrokopioiden tarvetta, koska se löytää hengitystestiä useammin ja varmemmin helikobakteeri-infektion ja sen lisäksi helikobakteeri-infektion (harvoin autoimmuunitaudin) aiheuttaman atrofisen gastriitin ja siihen liittyvät riskit (korpuksen atrofinen gastriitti: mahalaukun syöpä ja B12 vitamiinivaje, antrumien atrofinen gastriitti: mahalaukun syöpä ja peptinen haavatauti). GastroPanelin atrofialöydös edellyttää gastrokopiaa ja sen tuloksen mukaista hoitoa.

GastroPanel löytää usein gastrokopiavarmistuksen vaativia ruokatorven refluksitaudin komplikaatioiden riskejä myös oireettomilta ihmisiltä (noin kolmasosalla refluksitautia sairastavista ei ole oireita - siitäkään huolimatta, vaikka refluksitauti olisikin jo johtanut vaikeaan esofagiittiin ja Barrettin ruokatorveen). GastroPanel lisää PPI-lääkkeiden oikeaa ja eettistä käyttöä, mihin lääkeyritykset ovat pyrkimässäkin. Näin ollen myös PPI-lääkeyritykset ja potilaat hyötyvät GastroPanelista.

Suomalaisen käypä hoito-suosituksen päivittäminen GastroPanelilla

■ Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n asettama työryhmä on antanut helikobakteeri-infektion diagnostiikasta ja hoidosta käypä hoito-suosituksen vuonna 2002, jolloin GastroPanel ei vielä ollut laajemmin tunnettu Suomessa. Nyt kun GastroPanel on koeteltu ja hyväksi havaittu eri puolilla maailmaa, niin ei liene mitään estettä, etteikö GastroPanelia voida ottaa Suomessa helikobakteeri-infektion käypä hoito-suosituksen "testaa ja hoida"-strategian testiksi. Näin toimimalla edistetään näyttöön perustuvaa hoitoa, mikä nykyisen käypä hoito-suosituksen "testaa ja hoida"-strategialla ei toteudu (15,16). Käypä hoito-suosituksen uudistuksella voidaan vähentää turhia tutkimuksia, pitkiä hoitoaikoja, inhimillistä kärsimystä ja terveydenhuollon kustannuksia.

Nykyisen käypä hoito-suosituksen päivittämistä odoteltaessa jokaisella lääkärillä on nyt mahdollisuus oman harjontansa mukaan välttää edellä kuvattuja vakavia lääketieteellisiä ja eettisiä ongelmia, mihin vuodelta 2002 peräisin oleva käypä hoito-suositus ei aseta esteitä – päinvastoin, se ehdottaa parasta mahdollista diagnostiikkaa ja hoitoa (kts. työryhmän ”Vastuun rajaus”). Uusien ja aiempaa turvallisempien tutkimusmenetelmien hyväksikäyttöön myös yli miljoonalla dyspepsiatyyppisistä ylävatsavaivoista kärsivällä suomalaisella on oikeus. Tämä voidaan toteuttaa yksinkertaisesti ja terveydenhuollon kustannuksia säästämällä oikean diagnoosin ja sen mukaisen hoidon tueksi runsaasti tietoa antavaa GastroPanel-tutkimusta ”testaa ja hoida”-strategian testinä helicobakteerin hengitystestin tai ulosteen antigeenitestin sijasta (kts. taulukko).

”Vastuun rajaus

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvedoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omaa arviota yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta ja hoidosta hoitopäätöksiä tehtäessä.”

The European Helicobacter Pylori Study Group

■ Euroopan vuoden 2005 helicobakteerityöryhmän (The European Helicobacter Pylori Study Group) kokouksen (The Maastricht 3-2005, josta ei ole vielä julkaistu virallista raporttia) puheenjohtaja, professori Peter Malfertheiner kertoi minulle muutama kuukausi sitten, että helicobakteerin serologisen testin arvo tunnustetaan ja hengitystestin (ja myös ulosteen antigeenitestin) heikkoudet ja ongelmat tunnetaan. Malfertheiner kertoi, että siitä huolimatta hengitystestiä suositellaan ja käytetään vieläkin laajalti, koska sen markkinointi ja myynti eri tahojen toimesta on ollut ja on edelleenkin erittäin massiivista ja monia mielipidejohtajina ja konsultteina toimivia palkitsevaa. Malfertheinerin mukaan ”testaa ja hoida”-strategiaa voitaisiin nyt kehittää korvaamalla sen yhteydessä käytetty hengitystesti (ja ulosteen antigeenitesti) GastroPanelilla.

Vuoden 2005 lääketieteen Nobel-palkinnon saaneen Barry Marshall'in arvostus suomalaista gastriitti-tutkimusta kohtaan

■ Professori Marshall antaa suuren arvon professori Max Siuralan suomalais-eestiläisen työryhmän ja hänen yhteistyökumppaninsa professori Pentti Sipposen urauurtavalle työlle, mikä osaltaan oli suunnannäyttävä hänen ja hänen työtoverinsa, professori Robin Warrenin Nobel-palkinnon arvoiselle keksinnölle 1982 (<http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>). GastroPanel-keksintö täydentää näitä saavutuksia ja tekee mahdolliseksi aiempaa tehokkaammin niiden hyödyntämisen käytännön lääketieteessä (www.gastropanel.net). Luonnollisesti Barry Marshall toivoo, että tämä työ jatkuu ja sen tulokset hyödynnyttyään myös Suomessa lääketieteen kehittämisessä. Barry Marshallille annettiin Max-Siurala palkinto gastroenterologien juhla kokouksessa (Suomen Gastroenterologiyhdistys ry.: n 7.- 8.9.2006 pidetty 50-vuotisjuhla kokous Turun Messu- ja kongressikeskuksessa. Teemana: ”Gastroenterologian saavutuksia ja tulevaisuuden näkyviä”).

OSMO SUOVANIEMI
Professori, LKT
Biohit Oyj:n toimitusjohtaja
osmo.suovaniemi@biohit.com
www.biohit.com

Viitteet:

1. Färkkilä M, Miten dyspepsia tulisi hoitaa, Duodecim 2004; 120: 2537– 42
2. Färkkilä M, Kaksiportainen menetelmä seuloa dyspepsia sairastavat, Wyeth News to Doctors 2005
3. In the two-stage screening method, the 13C urea breath test is recommended as the primary test for detecting Helicobacter pylori infections. This test is nevertheless only reliable when Helicobacter pylori infection is fresh and the number of bacteria is high. Its sensitivity decreases significantly if the number of bacteria is small. For this reason, the 13C urea breath test gives false negative results in more than 50% of patients with Helicobacter pylori infection and severe atrophic gastritis of the stomach mucosa (Kokkola et al., 1998, 2002). If the patient is on PPI medication, the 13C urea breath test gives a false negative result in almost 40% of cases. Bismuth-containing medicines and antibiotics further increase the number of false results. In these cases, too, a serological antibody test gives more reliable results than the 13C urea breath test (Graham et al. 2002, 2003, Gatta et al. 2004). The 13C urea breath test alone does not detect atrophic gastritis, and in addition, the false negative result means that the Helicobacter pylori infection and therefore also the atrophic gastritis are left untreated. These problems do not occur when the Helicobacter pylori test is performed using a serological antibody test (Kokkola et al. 1998, 2002), particularly when GastroPanel, in addition to its serological IgG&IgA H. pylori antibody test, includes biomarkers indicating the presence of atrophic gastritis in the stomach mucosa (pepsinogen I and the ratio of pepsinogen I and II: atrophic gastritis in the corpus; gastrin-17: atrophic gastritis in the antrum).
4. Kokkola A., Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Kosunen TU. Diagnosis of Helicobacter pylori- infection in Patients with Atrophic Gastritis: Comparison of Histology, 13C Urea Breath Test, and serology. Scnd J Gastroenterol 2000;25:138-141. - ”Conclusions: H. pylori infection would

have been missed in most patients with atrophic gastritis without the analysis of *H. pylori* antibodies. Therefore, in patients with atrophic gastritis, the use of serology is encouraged in diagnosing *H. pylori* infection.”

5. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Positive result in serology indicates active *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis. *J Clin Microbiol.* 1998; 36 (6) 1808-10. -“In patients with atrophic corpus gastritis, positive serology results may indicate an ongoing infection in spite of negative 13C-UBT and histology results.”
6. Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al. Serum Levels of Amidated Gastrin-17 and Pepsinogen I in Atrophic Gastritis: An Observation Case-Control Study, *Scand J Gastroenterol* 2002;37:785-791
7. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant lesions. *Gut* 2002;50:378-81.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180
9. Zagari RM, Nicolini G, Casanova S, et al. Diagnosis of atrophic gastritis in the general population based upon a combination of three non invasive tests, *Gut* 2002; 51 (suppl 11): A39.
10. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I. A Multicenter Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 885-891
11. Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, et al. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: A comparative study, *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 297-301
12. Karvonen AL, Ylävatsavaivan diagnostiikkaa: pitääkö aina tähytää ?, *Suomen Lääkärelehti* 44/2005;60:4487 – 4490.
13. Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, et al. Patients with Barrett’s esophagus show low circulating levels of gastrin-17, *World J Gastroenterol* 2005; 11(38): 5988-5992
14. Sipponen P, Laxen F, Huotari K, et al. Prevalence of Low Vitamin B12 and High Homocysteine in Serum in an Elderly Male Population: Association with Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* infection, *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1209-1216
15. Salaspuro M. Ovatko “testaa ja hoida”-strategian haitat hyötyä suuremmat, *Duodecim* 2005;8:852-853
16. Salaspuro M. Dyspepsian kaksipuolisen seulontamenetelmän markkinointi on ennenaikaista, *Duodecim* 2005;121:1191-3
17. Järvinen L. Tapausselostus: GastroPanel – uusi ase dyspepsian hoidon kehittämiseen, *Yksityislääkäri* 2005; 2: 94 – 98
18. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740[Abstract]. - Kts. myös [www.google.com /search: Correa’s cascade](http://www.google.com/search:Correa's%20cascade).

Kirjallisuutta

Di Mario F, Franze A, Cavallaro LG. Non-Invasive Diagnosis for Gastric Diseases. *One Global Medicine s.r.l.*2004; 1-48, [www.biohit.com / Literature / Dignostics](http://www.biohit.com/Literature/Diagnostics); 2004 Books

DiMario F, Cavallaro LG, Liatopoulou A, ym. Accuracy of “serological gastric biopsy” in a cohort dyspeptic patients, Poster presentation at the DDW 2005, May 15-18, in Chigago, IL, USA

Färkkilä M, Miten dyspepsiaa tulisi hoitaa, *Duodecim* 2004; 120: 2537– 42

Gatta L, Perna F, Ricci C, ym. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath test and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829

Graham KS, Graham DY. Contemporary Diagnosis and Management of *H. pylori* – Associated Gastrointestinal Diseases, Published by Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, 2002

Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1005-9.

Jauhonen P. Kajaanin dyspepsiatutkimuksesta henkilökohtainen tiedonanto 2005

Järvinen L. Tapausselostus: GastroPanel – uusi ase dyspepsian turvallisen hoidon kehittämiseen, *Yksityislääkäri* 2005; 2: 94 – 98

Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, ym. Positive result in serology indicates active *Helicobacter pylori*- infection in patients with atrophic gastritis. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (6):1808-10148.

Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P ym. Diagnosis of *Helicobacter pylori*- infection in Patients with Atrophic Gastritis: Comparison of Histology, 13C Urea Breath Test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 25:138-141

Kuokkanen M, Myllyniemi M, Vauhkonen M, Kääriäinen I, Karesvuori S, Linnala A, Härkönen M, Järvelä I, Sipponen P. A biops-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2006;38(7):708-712.

Manes G, Menchise A, deNucci C. Empirical prescribing for dyspepsia: a randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118 – 1123

Nurgalieva Z, El-Zimaity H, Graham D, ym. Gastric atrophy in North America: Histology vs. Non-invasive testing, Poster presentation at the DDW 2005, May 15-18, in Chigago, IL, USA

Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, ym. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: A comparative study, *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 297-301

Rugge M, Correa P, Dixon MF. ym. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1-12

Salaspuro M. Ovatko “testaa ja hoida”-strategian haitat hyötyä suuremmat, *Duodecim* 2005;8:852-853

Salaspuro M. Dyspepsian kaksipuolisen seulontamenetelmän markkinointi on ennenaikaista, *Duodecim* 2005;121:1191-3

Sipponen P, Härkönen M, Alanko A. Atrofisen gastritiin toteaminen verinäytteestä. *Suomen Lääkärelehti* 2001; 38: 3833 - 3839

Sipponen P, Ranta P, Helske T, ym. Serum Levels of Amidated Gastrin-17 and Pepsinogen I in Atrophic Gastritis: An Observation Case-Control Study, *Scand J Gastroenterol* 2002 (7): 785 –

Sipponen P, Laxen F, Huotari K, ym. Prevalence of Low Vitamin B12 and High Homocysteine in Serum in an Elderly Male Population: Association with Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* infection, *Scand J Gastroenterol* 2003; 12: 1209 –

Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, ym. Patients with Barrett’s esophagus show low circulating levels of gastrin-17, *World Gastroenterol* 2005, in press

Talley NJ, Vakil N, Delaney G, ym. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (10): 913-918

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, ym. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Eng J Med* 2001; 345:784-789

Varis K, Sipponen P, Laxen F ym. the Helsinki Gastritis Study Group, Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia, *Scand J Gastroenterol* 2000; 9: 950-956

Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, ym. Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I. A Multicenter Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 885-891

Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Long-term safety of proton pump inhibitors: risks of gastric neoplasia and infections. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:29-38

Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, ym. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant lesions. *Gut* 2002;50:378-81.

Wyeth Uutiset lääkäreille. Kaksipuolainen menetelmä seuloo dyspepsiaa sairastavat. *Wyeth* 2005;4.

Zagari RM, Nicolini G, Casanova S, ym. Diagnosis of atrophic gastritis in the general population based upon a combination of three non invasive tests, *Gut* 2002; 51 (suppl 11): A39.