



DUODECIMIN PÄIVITETTY KÄYPÄHOITOSUOSITUS - YLÄVATSAVAIVAT JA REFLUKSIOIREET¹ - EI KAIKILTA OSIN PERUSTU TUTKIMUSNÄYTTÖÖN JA SISÄLTÄÄ POTILASTURVALLISUUTTA VAARANTAVIA TUTKIMUS- JA HOITO-OHJEITA

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiayhdistyksen asettama työryhmä on julkistanut Ylävatsavaivat ja refluksioireet-nimisen käypähoitosuosituksen (1), jolla päivitetään aiempi 18.11.2012 julkaistu käypähoitosuositus nimeltään: Ylävatsavaivaisen potilaan tutkiminen ja hoito (2). Päivitetty käypähoitosuositus (1) on sisällöltään lähestulkoon identtinen vuoden 2012 suosituksen (2) kanssa ja sisältää valitettavasti edelleen samat ongelmalliset diagnostiikka-, tutkimus- ja hoitosuositukset, jotka eivät perustu kriittisesti arvioituun tutkimusnäyttöön (3) ja joiden noudattaminen on monessa suhteessa potilasturvallisuutta vaarantavaa.

Seerumin biomerkkiaineiden diagnostinen arvo kiistetään edelleen

Yksi uuden käypähoitosuosituksen ongelmallisimmista kohdista on se, että seerumin biomerkkiaineille ei edelleenkään anneta minkäänlaista diagnostista arvoa, vaikka niiden käyttöä ylävatsavaivoista (dyspepsia) kärsivien potilaiden primaari diagnostiikassa on suositeltu monissa kansainvälisissä suosituksissa jo lähes 10 vuoden ajan (4,5,6). Tämän puute on sitäkin vakavampi, kun tiedetään, että Suomessa on kehitetty lajissaan ainutlaatuinen diagnostinen testi (GastroPanel[®], Biohit Oyj), jolla mahalaukun toiminta ja rakenne pystytään selvittämään luotettavasti verinäytteen avulla hyödyntäen seerumin biomerkkiaineiden herkkiä pitoisuusvaihteluita eri häiriötiloissa (3,7).

Vastoin vankkaa tutkimusnäyttöä ja kansainvälisiä suosituksia (3,4,5,6), käypähoitosuosituksen päivittänyt työryhmä täysin käsittämättömästi tulkitsee näytönasteen edelleen alimmalle eli D-tasolle (ei

tutkimusnäyttöä) ja päätty lausumaan seerumin biomerkkiaineista seuraavaa: **”Seerumin biomarkerien herkkyys löytää refluksioireisten potilaiden mahan limakalvon keskivaikea tai vaikea atrofia lienee vaatimaton, mutta luotettava tutkimusnäyttö tästä puuttuu.”**(1). Tämän väittämän tueksi työryhmä on poiminut kolme yksittäistä artikkelia, jotka kaikki ovat ajalta ennen vuonna 2012 julkaistua edellistä suositusta (2) ja raportoivat muista julkaisuista selkeästi poikkeavia tuloksia (8,9). Näiden yksittäisten valtavirrasta poikkeavien artikkelien käyttö näytönastetta arvioitaessa ei ole mitenkään hyväksyttävää, koska arvioinnin pohjaksi olisi ollut saatavilla tasokkaita meta-analyysyjä (8,9), jotka Duodecimin itse määrittämän käytännön mukaisesti (1,2) edustavat korkeinta näytönastetta A. Molempien meta-analyysien tulokset osoittavat yhtäpitävästi seerumin biomerkkiaineiden diagnostisen tarkkuuden mahan limakalvon atrofisen gastriitin (AG) diagnostiikassa olevan 95%:n luokkaa (8,9), mikä osoittaa **käypähoitosuosituksen**

omaksuman kannan olevan täysin vailla tieteellistä perustaa (8,9).

Seerumin biomarkkerien käyttö ylävatsavaivaisen potilaan lääkeshoidon suunnittelussa

Päivitetysssä käypähoitosuosituksessa (1) on biomerkkiaineiden käyttöön liittyen esitetty myös toinen näytönastearvio, joka kuuluu: **”Seerumin biomarkkereilla ei liene merkitystä dyspepsiapotilaan lääkeshoidon suunnittelussa”** (1). Jopa maalilukolle on selvää, että potilaan reagoiminen mille tahansa hoidolle on yksilöllistä, ja hoitovastetta ylipäättään on äärimmäisen harvoin mahdollista arvioida etukäteen millään mittarilla. Tämä pätee myös potilaiden hoitovasteeseen PPI-lääkitykselle ja helikobakteerin häätöhoitoon, joista vain osa saa lievitystä oireisiinsa. Tätä vastetta on mahdoton etukäteen arvioida (4,6). Tästä syystä missään kansainvälisessä suosituksessa ei seerumin biomerkkiaineiden käyttöä hoidon valinnassa tai hoitovasteen arvioinnissa ole milloinkaan käsitelty (3,4,5,6), vaan koko ajatus on käypähoitotyöryhmän aivan omaa keksintöä sen pyrkiessä osoittamaan biomerkkiaineiden hyödyttömyyttä ylävatsavaivojen diagnostiikassa ja tutkimisessa (1,2).

Helikobakteeridiagnostiikka perustuu uudessakin suosituksessa vanhentuneisiin testeihin

Käypähoitosuosituksen (1) yksi keskeinen ongelma-kohta liittyy edelleen helikobakteeri-infektion diagnostiikkaan. Uudessa suosituksessa se oli esitetty seuraavasti: **”Helikobakteeri-infektio voidaan todeta kajoamattomalla testillä tai gastroskopiolla. Suositeltavia kajoamattomia testejä sekä primaaridiagnostiikassa että hoitotuloksen selvittämisessä ovat ulosteen antigeenimääritys (SAT). Helikobakteerin IgG-vasta-ainetestistä on myös herkkä testi, mutta sen ongelmana on, että infektion parantumisen jälkeen vasta-aineet jäävät positiiviseksi kuukausien tai jopa vuosien ajaksi (1). Serologisen tutkimuksen tekeminen on suositeltavaa, jos epäillä primaaritestauksen tulosta vääräksi negatiiviseksi (esim. äskettäinen PPI- tai antibioottilääkitys tai vaikea-asteinen atrofisen gastritiitti).”**

Aiempaan käypähoitosuositukseen (2) verrattuna oleellisin muutos on se, että paljon kritisoitu 13C urea hengitystesti (UBT) on nyt jätetty pois helikobakteeri-infektion primaaridiagnostiikassa, mutta esiintyy kuitenkin edelleen testinä, jolla kontrolloidaan häätöhoitoa tulos (1). UBT:n ja SAT:n vakavista puutteista on ilmestynyt viime vuosien aikana lukuisia kriittisiä katsausartikkeleita (10,11), joissa on yksityiskohtaisesti esitetty ne lukuisat kliiniset

tilat, joissa sekä UBT että SAT voivat antaa vääriä negatiivisia tuloksia, jopa 40%:a tapauksista (10,11).

Vakuuttavasta tutkimusnäytöstä huolimatta ainoa muutos aiempaan suositukseen on UBT testin poistaminen primaaridiagnostisten testien joukosta. Tärkeää on myös tiedostaa se, että väriiden negatiivisten ja -positiivisten tulosten lisäksi UBT ja SAT eivät löydä AG:a monine riskeineen, kuten esimerkiksi mahasyöpä ja B12-vitamiinin vaje (10,11). **Näistä potilasturvallisuutta vaarantavista ongelmista** ei kerrota kummassakaan käypähoitosuosituksessa (1,2) mitään samoin kuin ei myöskään suositusten laatijoiden lähipiiriin kuuluvan mielihopevaikuttajan laatimassa katsauksessa vuodelta 2004 (12). Samoin vaille huomiota ovat jääneet aiheeseen liittyvät potilasturvallisuutta edistämään pyrkivät kotimaiset katsaukset (13,14)

Käypähoitosuosituksen lause: **”Serologisen tutkimuksen tekeminen on suositeltavaa, jos epäillä primaaritestauksen tulosta vääräksi negatiiviseksi (esim. äskettäinen PPI- tai antibioottilääkitys tai vaikea-asteinen atrofisen gastritiitti)”** (1), on monessa suhteessa mielenkiintoinen. Tämä lausuma on käypähoitosuosituksen laatijoiden kannalta ongelmallinen kahdessa suhteessa: 1) suluissa esitetty kertoo sen, että suosituksen laatijat tiedostavat UBT ja SAT -testien (=primaaridiagnostiikka) potentiaaliset virhelähteet, mutta tästä huolimatta suosittelivat SAT-testiä tähän käyttöön, sekä 2) eivät kerro, millä testillä nämä potentiaaliset väärät negatiiviset tulokset voidaan todeta. Koska **ainoa olemassa oleva testi, joka tähän pystyy**, on Biohit Oyj:n GastroPanel® testi (7,8,10,11), sen mainitseminen myöskin tässä yhteydessä (sen lisäksi, että sen käyttökelpoisuus erikseen kielletään), on vakuuttava osoitus käypähoitotyöryhmän asenteellisyydestä ja lähtökohtaisesti negatiivisesta suhtautumisesta kotimaiseen GastroPanel® innovaatioon (www.biohit.fi/lisatietoja; www.biohit.fi/Uutiset: Helikobakteeri-infektion turvallinen diagnostiikka).

Ulosteen piilevän veren testaamista ei suositella

Päivitetyn käypähoitosuosituksen yksi ongelma-kohta liittyy arvioon, jonka mukaan: **”Ulosteen piilevän veren testaaminen oireisilla potilailla ei ole järkevää, koska negatiivinen testi ei sulje vuotoa pois. Luotettavaa tutkimustietoa asiasta ei kuitenkaan ole”**(1). Käytetty kirjallisuusviite (15) on sama, johon tässä yhteydessä vedottiin jo vuoden 2012 suosituksessa (2). Tämä on käsittämätöntä, koska kyseinen tutkimus ei edes käsittele oireisten potilaiden diagnostiikkaa, vaan tutkimus on puhtaasti suolistosyvän seulontatutkimus oireettomilla potilailla (15).

Viitatussa tutkimuksessa käsitellään **oireettomia potilaita**, joilla ulosteen piilevän veren osoittava Hemoccult-II testi oli positiivinen, mutta kolonoskopia ei paljastanut mitään poikkeavaa (15). Käypähoitosuosituksen edellä siteeratusta kommentissa puolestaan ei suositella piilevän veren osoittamista **oireisilla potilailla**. Ainoa paikkansa pitävä kommentti tässä kohdassa on se, että ”negatiivinen testi ei sulje vuotoa pois”. Viimemainittu selittyy sillä, että piilevän veren osoittamiseen käytetty testi Hemoccult-II on epäherkkä ja epätarkka vanhanaikainen guajakki-pohjainen testi, joka ei myöskään ole spesifinen ihmisen verelle. Tämän vuoksi se antaa sekä vääriä positiivisia että vääriä negatiivisia testituloksia huomattavalla määrällä tutkituista (16,17).

Tämänkin ongelman ratkaisemiseksi on tarjolla kotimainen innovaatio (www.biohit.fi/lisatietoja, www.biohit.fi/colonview-fit ColonView FIT) uuden sukupolven (Fecal Immunochemical Test) testi, jolloin väärät negatiiviset ja väärät positiiviset testitulokset lähestulkoon eliminoituvat (16,17). Suomalaisen terveydenhuollon kannalta äärimmäisen valitettavaa on se, että jostakin käsittämättömästä syystä tätä samaista vanhentunutta guajakki-testiä erehdyttiin käyttämään myös Suomessa vuosina 2004–2016 toteutetussa suolistosyöpäseulonnan pilottiprojektissa, joka tästä syystä epäonnistui totaalisesti (18). Uuden käypähoitosuosituksen (1) tämä kohta oikeassa muodossa tulisi kuulua: **”ylävatsaoireisilla potilailla ulosteen piilevän veren osoittaminen ihmisverelle spesifisellä FIT testillä on keskeinen osa diagnostiikkaa, koska etenkin vanhemmilla potilailla ylävatsavaivat usein ovat paksusuoliperäisiä”**(16,17).



PPI-hoitokokeilu ilman spesifistä diagnoosia ei edusta 2010-luvun näyttöön perustuvaa lääketiedettä

Nykyisessä käypähoitosuosituksessa (1) on entisen kahden sijasta yksi tutkimuskaavio (2), joka käsittelee aikuisen potilaan dyspepsiaoireiden tutkimista. Kaaviossa esiintyy edelleen ns. kaksiportainen menetelmä (test-and-treat), jossa osana dyspepsiapotilaan tutkimuskaaviota käytetään **PPI-hoitokokeilua**. Jo pelkkä ajatus, että tehdään hoitokokeilu ennen kuin on päästy oikeaan diagnoosiin ei enää edusta 2010-luvun lopun näyttöön perustuvaa lääketiedettä (3), vaikka tätä illuusiota halutaan edelleen sitkeästi ylläpitää mm. kotimaisten alan auktoriteettien toi-

mesta (12). Tästä potilasturvallisuutta vaarantavasta menettelystä on varoitettu jo yli kymmenen vuotta sitten alan kotimaisissa julkaisuissa (13,14).

Kuten tuoreessa Maastricht V/Firenze konsensusraportissa (4) kerrotaan, tämän strategian käyttökelpoisuus on selvästi sidoksissa helicobakteeri (HP)-infektion yleisyyteen eri maantieteellisillä alueilla. On otettava huomioon, että maissa, joissa HP-prevalenssi on matala, lisääntyy se mahdollisuus, että HP testaus antaa väärän positiivisen tuloksen, koska testin positiivinen ennustearvo (PPV) laskee jyrkästi HP-infektion käydessä harvinaisemmaksi. Tällöin mahdollisuus, että potilaan tauti ei liity helicobakteeriin on huomattavasti todennäköisempi kuin HP-infektion riski. Maastricht-raportin mukaan rajana voidaan pitää HP:n 20%:n prevalenssia (4), joten Suomi kuuluu tällä mittarilla selvästi niihin maihin, joissa tätä ”test-and-treat” -strategiaa ei tulisi lainkaan käyttää (3,10,11).

Jättämällä noudattamatta Maastricht V -raportin suositusta (4) käyttää non-invasiivista testausta enemmän kuin määrätä PPI-lääkitys ennen oikeaa diagnoosia on yksi tärkeä syy, mistä nykyistä käypähoitosuositusta (1) ja sen edeltäjää (2) voidaan perustellusti voimakkaasti kritisoida (13,14). Ainoa non-invasiivinen menetelmä dyspepsia-oireiden diagnosoimiseksi on biomerkkiaiineisiin perustuva serologinen testi (GastroPanel®), ja Maastricht V suosituksen mukaisesti sitä tulisi ensisijaisesti käyttää PPI-hoitokokeilun asemesta (4).

Käypähoitosuosituksissa HP-testaus on määritelty tehtäväksi nimenomaan PPI-hoitokokeilun jälkeen (Kaavio 1)(1,2). Tällöin on olemassa todellinen vaara, että oikeasti mahassa oleva HP jää löytymättä. Kun väärään negatiiviseen testitulokseen luetaan, jää löytymättä paitsi itse HP myös jo mahdollisesti AG:n asteelle edennyt mahalaukun limakalvomuu- tos kaikkine siihen liittyvine riskeineen (13,14). Näistä tärkein on mahasyöpäriski, joka pahimmissa tapauksessa (vaikea-asteinen pan-atrofia) on 90-kertainen verrattuna tervemahaisiin (3). Tämä vaara, että nämä tärkeät riskitilat ja jopa alkava mahasyöpä jäävät löytymättä käytettäessä nykyisen hoitosuosituksen mukaista ”kaksiportaista menetelmää” on vieläkin ilmeisempi niillä potilailla, joiden oireet ovat PPI-hoitokokeilun tuloksena hävinneet, ja jotka väärän negatiivisen HP-testituloksen ohjaamina luokitellaan terveiksi.

Toinen äärimmäisen vaarallinen seuraus ”test-and-treat” strategiasta on jäänyt kokonaan vaille huomiota sekä kotimaisessa käypähoitosuosituksessa [1] että myös Maastricht V raportissa [4], mutta siitä on kerrottu jo yli kymmenen vuotta sitten laaditussa katsausartikkelissa [13]. Kun potilaalle määrätään PPI-lääkitys ilman tietoa siitä, mikä on hänen mahalaukkunsa haponerityksen tila, saattaa käydä niin, että tutkimuksen kohteena olevien oireiden takana onkin HAPOTON maha. Kun nyt potilaalle, jolla on valmiiksi hapoton maha, annetaan PPI-hoito, on tilanne absurdi. On tärkeää muistaa, että hapoton maha (minkä tahansa syyn aiheuttamana: HP, AG, PPI) on mahasyövän tärkein riskitekijä [3,4,8].

Lopuksi: Yksi erinomainen osoitus päivitetyn käypähoitosuosituksen [1] poikkeamisesta kansainvälisistä suosituksista on mm. se, että Healthy Stomach Initiative (HSI) -organisaation työryhmän kuusitoista gastroenterologian huippuasiantuntijaa kahdestatoista eri maasta on jo vuonna 2012 suositellut verinäytteestä määritettäviä GastroPanel® -biomerkkiaineita sekä oireettoman että vatsavaivoista kärsivän potilaan perustutkimukseksi helicobakteeri-infektion ja sen tai autoimmuunitaudin aiheuttaman mahalaukun limakalvon vaurion ja toimintahäiriön (AG ja hapoton maha) seulontaan ja diagnostiikkaan [5].

Viitteet:

1. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50093>
2. Höckerstedt K, Ashorn M, Heikkinen M, Karvonen A-L, Koskenpato J, Laukkala T, Niemelä S, Rasmussen M, Scheinin T, Sipilä R. Ylävatsavaivaisen potilaan tutkiminen ja hoito : Käypä hoito-suositus. Duodecim 2012;128(22): 2376-2377.
3. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, Sillakivi T, Sipponen P, Härkönen M, Paloheimo L, Mäki M, Tiusanen T, Suovaniemi O, DiMario F, Fan ZP. GastroPanel® Biomarker Panel: The most comprehensive test for Helicobacter pylori infection and its clinical sequelae. A critical review. Anticancer Res. 2019;39:1091-1104.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K and El-Omar EM: on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1): 6-30.
5. 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 and Sung J: Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol. 2012;47(12): 136-147.
6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015 Sep;64(9):1353-67.
7. <http://www.gastropanel.fi>; www.biohit.fi/lisatietoja; www.biohit.fi/Uutiset: Helicobakteeri-infektion turvallinen diagnostiikka
8. Syrjänen K. A Panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. Anticancer Res 2016;36:5133-5144.
9. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2017;1-11.
10. Syrjänen K. False negative and false positive results in diagnosis of Helicobacter pylori infections can be avoided by a panel of serum biomarkers (GastroPanel). M J Gast 2017;1(1): 007-014.
11. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, Sillakivi T, Sipponen P, Härkönen M, Paloheimo L, Mäki M, Tiusanen T, Suovaniemi O, DiMario F, Fan ZP. GastroPanel® Biomarker Panel: The most comprehensive test for Helicobacter pylori infection and its clinical sequelae. A critical review. Anticancer Res. 2019;39:1091-1104.
12. Färkkilä M. Miten dyspepsiaa tulisi hoitaa? Duodecim 2004;120:2537-42
13. Suovaniemi O. Hyvä Kollega. Yksityislääkäri-lehti 2006; 5:1-8 [https://www.biohithealthcare.com/wp-content/uploads/2019/01/hyva-kollega-x-yks_biohit-erillispainos-2006.pdf]
14. Suovaniemi O. State of the art GastroPanel and Acetium innovations for the unmet need. Terveyspalvelu-lehti 2011; 3-4:1-12 [<https://www.biohithealthcare.com/wp-content/uploads/2019/02/state-of-the-art-gastropanel-and-acetium-innovations-suovaniemi-2011.pdf>].
15. Rasmussen M, Kronborg O. Upper gastrointestinal cancer in a population-based screening program with fecal occult blood test for colorectal cancer. Rasmussen Scand J Gastroenterol. 2002;37:95-98.
16. Vasilyev, S., Smirnova, E., Popov, D., Semenov, A., Eklund, C., Hendolin, P., Paloheimo, L. and Syrjänen, K. A New-generation fecal immunochemical test (FIT) is superior to guaiac-based test in detecting colorectal neoplasia among colonoscopy referral patients. Anticancer Res. 2015;35, 2873-2880.
17. Guimaraes, D.P., Fregnani, J.H., Reis, R.M., Taveira, L.N., Scapulotempo-Neto, C., Matsushita, M., Silva, S.R., Oliveira, C.Z., Longatto-Filho, A., Eklund, C., Paloheimo, L.I., Mauad, E. and Syrjänen, K. A new-generation fecal immunochemical test compared with guaiac fecal occult blood test for colorectal neoplasia detection in colonoscopy referral patients. Anticancer. Res. 2019;39, 261-269.
18. Pitkaniemi J, Seppä K, Hakama M, Malminiemi O, Palva T, Vuoristo M, Järvinen H, Paimela H, Pikkarainen P, Anttila A, Elovainio L, Hakulinen T, Karjalainen S, Pylkkänen L, Rautalahti M, Sarkeala T, Vertio H, Malila N. Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland. BMJ Open Gastroenterol. 2015 Jun 8;2(1):e000034. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000034.