



SUOMI - FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT



F1000118653B

(10) FI 118653 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.01.2008

(51) Kv.lk. - Int.kl.

G01N 33/74 (2006.01)
G01N 33/573 (2006.01)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

990992

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

30.04.1999

(24) Alkuperä - Löpdag

30.04.1999

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

31.10.2000

(73) Haltija - Innehavare

1 •**Blohit Oy**, Laippatie 1, 00880 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •**Sipponen, Pentti**, Käämesaarentie 4 A, 02160 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)

2 •**Härkönen, Matti**, Harjuvilta 14 C, 02100 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)

3 •**Suovanen, Osmo**, Kulopolku 6, 00570 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)

4 •**Forsblom, Erik**, Soukanlahdentie 8 A 7, 02360 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä peptisen haavan riskin määrittämiseksi
Förfarande för att bestämma risken för peptiskt sår

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI 97304 C,
Chen et al., The American Journal of Gastroenterology, 1994,89(9) p.1511-1514

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää peptisen haavan riskin arvioimiseksi määrittämällä gastritiin esiintyminen ja topografinen fenotyyppi yksilöllä, jossa menetelmässä määritetään kvantitatiivisesti pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatiot mainitun yksilön seeruminäytteestä, määritetään menetelmäsensitiivisen viitearvo ja cut-off-arvo vastaavalle analyysille, arvioidaan gastritiin topografia ja fenotyyppi vertaamalla näin määritettyjä pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatioita niiden vastaaviin menetelmäsensitiivisiin viite- ja cut-off-arvoihin. Näin määritetty gastritiifenyotyyppi korreloi peptisen haavan riskiä. Näytteestä on myös edullista määrittää Helicobacter-vasta-aineet.

Uppfinningen avser ett förfarande för att utvärdera risken för peptiskt magsår genom att bestämma närvaron av och den topografiska fenotypen för gastrit hos en individ, genom kvantitativ bestämning av pepsinogen I och gastrin 17-koncentrationerna i ett serumprov från nämnda individ, genom bestämning av ett metodspecifikt referensvärde och ett cut-off-värde för respektive analyt, värdering av topografien och fenotypen av gastrit baserat på en jämförelse av de så bestämda pepsinogen I och gastrin-17-koncentrationerna med deras respektive metod-specifika referens- och cut-off-värden, och korrelering av den så värderade gastritfenotypen med risk för peptiskt magsår. Företrädesvis bestäms också Helicobacter antikroppar i provet.

Keksintö koskee menetelmää peptisen haavan riskin arvioimiseksi määrittämällä gastriitin esiintyminen ja topografinen fenotyyppi yksilöllä.

5

Krooninen gastriitti on erittäin yleinen sairaus. Arvioidaan, että lähes puolet maailman väestöstä saa gastriitin elinaikanaan. Kroonisen gastriitin aiheuttaa useimmiten *Helicobacter pylori* -infektio ja sitä voidaan pitää immunologisena reaktiona tätä bakteeria vastaan suuressa osassa tapauksia [1-6].

10

Krooninen gastriitti on melko ainutlaatuinen bakteeri-infektio, jolle on tunnusomaista kroonisuus ja elinikäinen kesto. Gastriitin spontaani parantuminen, gastrisen limakalvon normalisoituminen sekä antrumissa että korpuksessa, on harvinainen tapahtuma. Tavallisesti kroonisen gastriitin luonnollinen kulku on sarja muutoksia tulehduksesta atrofiaan, mikä merkittävästi muuttaa gastrisen limakalvon rakennetta ja toimintaa. Kroonisen gastriitin seurausta ovat useat merkittävät sairaudet, jotka kaikki näyttävät liittyvän spesifiseen muutokseen ja johonkin tiettyyn tilaan gastriitin etenemisessä.

15

20

Bakteeri-infektion seurauksena on gastrisen limakalvon yksinkertainen tulehdus, jossa esiintyy immunokompetentteja lymfosyyttejä ja plasmassoluja ja usein granulosyyttejä [7-11]. Tutkimukset lapsilla ja nuorilla ihmisillä osoittavat, että tämä krooninen tulehdus on gastriitin vallitseva alkufenotyyppi varhaisessa iässä. Vanhemmilla ihmisillä alla olevan limakalvon atrofia ja intestinaalinen metaplasia ovat yleinen ilmiö ja niiden yleisyys kasvaa iän myötä [12-18].

25

Tutkimukset osoittavat kroonisen gastriitin hitaan etenemisen atrofiaksi. Gastriitti ja sitä seuraava atrofia ovat tärkeitä syitä gastrisen limakalvon useisiin funktionaalisiin ja homeostaattisiin vaurioihin. Atrofia johtaa hapon, pepsinogeenien ja gastriinin erittymisen huononemiseen korpus- ja antraalilimakalvosta atrofian kehittymisen yhteydessä (normaalien limakalvorauhasten häviäminen).

30

Helicobacter pylori -infektio ja gastriitti ovat peptisen haavan, sekä pohjukais-

suolen (duodenaalinen) että mahalaukun (gastric), merkittäviä riskitekijöitä. Gastriitti edeltää sekä pohjukaissuolen että mahalaukun haavaa, tukien oletusta, että *H. pylori*-infektion, gastriitin ja haavan muodostumisen välillä on syy-yhteys [19,20]. Antraaligastriitti (tulehdus rajoittunut antrumiin) tai pangastriitti (sekä antrum5in että korpuksen tulehdus) lisäävät pohjukaissuolen haavan riskiä noin 10-kertaisesti [19]. Antraali- tai pangastriitti, joihin lisäksi liittyy antraaliatrofia, voivat erityisesti lisätä mahahaavan riskiä, sekä kumulatiivisilla että suhteellisilla termeillä mitattuna, useita kymmeniä kertoja verrattaessa riskiin henkilöillä, joilla on normaali mahalaukku [21,22].

10

Gastriitti voi myös alentaa haavojen riskiä. Näin on erityisesti silloin, kun gastriitti esiintyy korpusalueella ja etenee selväksi atrofiaksi. Riippumatta vaurioiden esiintymisestä ja asteesta antrumissa, peptisen haavan riski vähenee tasolle, joka on jopa alhaisempi kuin ihmisillä, joilla on normaali mahalaukku.

15

Yleensä peptisen haavan riski kasvaa eskponentiaalisesti antraalivaurioiden (gastriitti ja atrofia) kasvavan asteen mukana mutta vähenee eksponentiaalisesti vaurioiden kasvaessa korpuksessa.

20

Elektroforeettisesti on mahdollista erottaa 7 eri pepsinogeenia ihmisen gastrisesta limakalvosta. Näistä viisi nopeinta muodostaa immunologisesti yhtenäisen pepsinogeeni I-ryhmän. Kaksi muuta muodostavat pepsinogeeni II-ryhmän. I-ryhmän pepsinogeenit syntetisoituvat ainoastaan mahalaukun korpusalueen pääsoluissa ja limakalvon erityissoluissa. Sitä vastoin II-ryhmän pepsinogeenit muodostuvat rauhasissa koko mahalaukun alueella ja jossain määrin myös pohjukaissuolen ylemmässä osassa Brunnerin rauhasissa. Terveen ihmisen seerumissa pepsinogeeni-I-konsentraatio on noin 6 kertaa pepsinogeeni-II-konsentraatio. Mahalaukun korpusalueen atrofisessa gastriitissa seerumin pepsinogeeni-I-konsentraatio alenee, kun taas seerumin pepsinogeeni-II-konsentraatio jää aikaisemmalle tasolle. Täten seerumin pepsinogeeni-I-konsentraatio aika hyvin heijastaa mahalaukun korpusalueella pepsinogeenia erittävien solujen lukumäärää ja niiden tilaa. Mitä vakavampi mahalaukun korpusalueen atrofinen gastriitti on sitä alhaisempi on seerumin pep-

25

30

sinogeeni-I-konsentraatio. Seerumin alhainen pepsinogeeni-I-konsentraatio on osoitus vaikeasta atrofisesta korpusgastritista, sensitiivisyyden ollessa yli 90 % ja spesifisyyden lähes 100 % [23].

5 Gastriini erittyy maha-suoli-alueella ainakin kolmessa eri muodossa, jolloin kaikkien näiden muotojen immunoreaktiivinen aktiivisuus mitataan määritettäessä seerumin gastriini (seerumin kokonaisgastriini). Gastriinin alatyypit ovat niin sanottu minigastriini (G-14), pikkugastriini (G-17) ja isogastriini (G-34). Fysiologisesti kaikkein tärkeimpiä ovat gastriini-17 ja gastriini-34. Gastriini-17:n teho kloorivetyhapon erityksessä on 6-kertainen gastriini-34:ään verrattuna. Gastriini erittyy 10 niin kutsutuista G-soluista, joita esiintyy sekä antrumissa että pohjukaissuolessa. Gastriinierityksen tärkeimpiä kiihdyttäjiä on vagushermon tonus ja proteiinihajoamistuotteet. Gastriinin erityksessä hidastuu pH:n alentuessa alle 2,5:n. Antrumista erittyvä gastriini on yli 90%:isesti tyyppiä gastriini-17, kun taas pohjukaissuoli- 15 gastriini on ensi sijassa tyyppiä gastriini-34 [24]. Paastotilanteessa seerumissa havaitaan ensi sijassa gastriini-34:ää, kun taas aterian jälkeen seerumin gastriini on tyyppiä gastriini-17 [25]. Gastriini-17:n eritystä voidaan tutkia myös käyttäen niin kutsuttua proteiinistimulaatiotestiä. Tällaisessa testissä otetaan verinäyte aamulla paaston jälkeen, sitten potilas syö proteiinia runsaasti sisältävän standardiaterian ja verinäytteet otetaan 15 minuutin välein kahden tunnin ajan. Maksimaalinen lisäys on todettavissa noin 20 minuutin kuluttua. 20

Atrofisessa antrumgastritissa antrumin limakalvomembraani atrofioituu ja siten sen gastriini-17-eritys alenee ja konsentraatio seerumissa laskee. Alentunut gastriini-17-konsentraatio seerumissa voisi näin ollen olla antrumatrofian ja tämän alueen 25 lisääntyneen syöpäriskin indikaattori. Antrumin limakalvomembraanin atrofioituessa myös proteiinistimulaatiotestissä vaste pienenee, mikä näyttää olevan sensitiivisempi atrofiaindikaattori kuin pelkkä konsentraatiomääritys. Julkaisussa WO 96/15456 on kuvattu menetelmä syöpäriskin seulomiseksi määrittämällä atrofia 30 mahalaukun eri osissa.

Johtuen kroonisen gastritiin erittäin suuresta esiintymisestä, erityisesti vanhemmal-

- la väestöllä, olisi kuitenkin tärkeää kehittää menetelmä myös kroonisen gastriitin esiintymisen ja topografisten fenotyyppien toteamiseksi, jotta voitaisiin määrittää siihen liittyvän peptisen haavan riski. Erityisesti olisi hyödyllistä kehittää menetelmä,
- 5 joka mahdollistaisi mainitun määrittämyksen tekemisen noninvaasisella tavalla, t.s. ilman tarvetta tukeutua limakalvon biopsianäytteeseen diagnostisessa gastroskopiassa. Olisi myös edullista kehittää menetelmä, jolla voitaisiin paitsi määrittää peptisen haavan riski myös erottaa mahahaavan riski ja pohjukaissuolihaavan riski.
- 10 Edellä mainitut seikat saavutetaan keksinnön mukaisella menetelmällä, joka koskee menetelmää peptisen haavan riskin määrittämiseksi siten, että mahalaukun haavan riski erotetaan pohjukaissuolihaavan riskistä yksilöllä ja jossa
- määritetään kvantitatiivisesta pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatiot yksilön seeruminäytteestä,
 - 15 - määritetään menetelmäspesifinen viitearvo ja cut-off-arvo vastaaville analyyteille,
 - näin määritettyjä pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatioita verrataan niiden vastaavaan menetelmäspesifiseen viitearvoon ja cut-off-arvoon, jolloin seerumin pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatio, joka on yli vastaavan
 - 20 viitearvon ylärajan, on osoitus pohjukaissuolihaavan kasvaneesta riskistä, ja seerumin pepsinogeeni-I-konsentraatio, joka on yli sen viitearvon ylärajan, yhdessä gastriini-17-konsentraation, joka on viitealueen rajoissa tai sen cut-off-arvon alapuolella, kanssa on osoitus mahalaukun haavan kasvaneesta riskistä.
 - 25 Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaan menetelmä käsittää myös *Helicobacter pylori* -infektion diagnoosivaiheen sanotulla yksilöllä, määrittämällä seeruminäytteestä *Helicobacter pylori* -vasta-aineet.
 - 30 Täten keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään yhdessä kahta tai edullisesti kolmea potilaan seeruminäytteestä tehtyä määrittäystä seulottaessa peptisen haavan riskiä, nimittäin seerumin pepsinogeeni I:n (PGI), gastriini-17:n (G-17) ja mahdollisesti myös *Helicobacter pylori* -vasta-aineiden määrittäystä.

Eri menetelmät PGI:n, G-17:n ja *Helico*-vasta-aineiden määrittämiseksi ovat alan ammattimiehen sinänsä hyvin tuntemat ja kaupallisesti on myös saatavilla testipakkauksia määrittysten suorittamiseksi. Tällaiset menetelmät ovat tavallisesti immunologisia menetelmä, joissa käytetään analyyttien mono- tai polyklonaalisia vasta-aineita. Käytettäviin havaintomenetelmiin kuuluvat esimerkiksi absorbanssin, fluoresenssin tai luminesenssin mittaaminen. On myös mahdollista suorittaa kaikki kolme mittausta samanaikaisesti, esimerkiksi samalla mikrolevyllä, sen eri kuopissa, joka yhdistetty testisysteemi tarjoaa erityisen edullisen diagnoosimenetelmän.

Helicobacter pylori -vasta-aineiden määrittämiseksi on saatavilla joukko kaupallisia testipakkauksia ("kits") (esim. Orion Pyloriset EIA-G, Pyloriset EIA-A, EIA 2G, valmistaja Roche, Pyloristat valmistaja Whittaker Bioproducts). Antigeenit voidaan valmistaa *Helicobacter pylori* -bakteereista eri tavoin [26] ja ne ovat myös kaupallisesti saatavissa olevia.

15

Liitteenä olevissa kuvissa:

kuva 1 esittää kroonisen gastriitin topografisia fenotyyppejä ja niihin liittyvän gastrisen sairauden riskiä, ja

kuva 2 esittää SPGI:n, G-17:n ja *Helicobacter pylori* -infektion serologisten testien ja kroonisen gastriitin topografisten fenotyyppien välistä assosiaatiota.

20

Keksinnössä käytetty termi "topografia" tai "topografinen" viittaavat gastriitin sijaintiin mahalaukussa. Sekä korpus- että antrumlimakalvossa erotetaan fenotyyppi: normaali, gastriitti (superfisiaalinen gastriitti) ja atrofinen gastriitti, joka atrofinen gastriitti puolestaan luokitellaan vakavuusasteen mukaan lievä, kohtuullinen ja vaikea atrofinen gastriitti.

25

Kuten kuvasta 1 ilmenee, on olemassa mahahaavan ja erityisesti pohjukaissuolihaavan lisääntynyt riski (verrattuna yksilöihin, joilla on terve mahalaukku ja jotka kuvissa on merkitty R:llä), kun gastriittilla sekä korpus- että antrumlimakalvolla on superfisiaalinen tai lievä atrofinen fenotyyppi, jolloin riski kasvaa erityisesti antraaligastriitin vakavuusasteen kasvaessa. Tässä tapauksessa sekä seerumin pep-

30

sinogeeni I- että gastriini-17-konsentraatiot kasvavat yli niiden viitearvojen, ylemmän viiterajan ollessa, kyseessä olevan menetelmän spesifisyydestä ja sensitivisyydestä riippuen, 25 - 120 µg/l. Myös gastriini-17 on yli sen normaali- tai viitearvojen, jotka ovat alueella 2 -25 pmoolia/l. *Helicobacter pylori* -positiivisuuden cut-off-tiitteri on 200 - 500.

Tilanteessa, jossa korpus on normaali tai gastriitti korpuksessa on fenotyyppiltään superfisiaalinen ja antrumgastriitin fenotyyppi on kohtuullisesta vakava-asteiseen, on erityisesti olemassa mahahaavan (sekä myös mahasyövän) lisääntynyt riski.

Tässä tilanteessa pepsinogeeni I-konsentraatio on yhä sen viitearvon ylärajan yläpuolella, kuten edellä esitettiin, mutta gastriini-17-arvo on normaalialueella, sen alhaisemmalla viitearvolla tai alle sen vaikea-asteisen atrofian cut-off-arvon, mikä riippuen menetelmän spesifisyydestä ja sensitivisyydestä, on 0,1 - 2 pmoolia/l. Tämä menetelmä voidaan yhdistää proteiinistimulaatiotestiin, mittaamalla seerumin gastriini-17-konsentraatio perustason tilanteessa ja sitten proteiinistimulaation, esimerkiksi proteiinia runsaasti sisältäneen standardiaterian, jälkeen. Vasteen puuttuminen tässä testissä tukee mahahaavariskiä.

Kuvista nähdään myös, että atrofisen korpusgastriitin, johon ei liity antrum-gastriittia tai johon liittyy ainoastaan superfisiaalinen antrumgastriitti, vakavuusasteen kasvaessa seerumin pepsinogeeni I-konsentraatio laskee alle cut-off-arvon, mikä on osoitus kasvaneesta riskistä, mm. syövästä ja pernitiösistä anemiasta, joka cut-off-arvo, valitun menetelmän spesifisyydestä ja sensitivisyydestä riippuen, on 20 - 30 µg/l. Gastriini-17-konsentraatio on yhä sen viitearvon yläpuolella kuten edellä esitettiin.

Sekä antraali- että korpusatrofisen gastriitin vakavuusasteen kasvaessa seerumin pepsinogeeni-I-konsentraatio on alle sen cut-off-arvon, mikä on osoitus kasvaneesta syöpäriskistä, ja seerumin gastriini-17-konsentraatio on sen alemmalla viitearvolla, tai alle sen cut-off-arvon, osoittaen kasvanutta syöpäriskiä. Näihin gastriittifenotyyppeihin liittyy hyvin korkea mahasyöpäriski.

Edellä kuvattu yhdistelmämenetelmän käyttö limakalvon gastriittifenotyyppien määrittämiseksi mahalaukun eri osissa on esitetty taulukossa 1.

5 Taulukko 1: Pepsinogeeni I:n ja gastriini-17:n yhdistelmämenetelmä mahalaukun korpusalueen tai antrumalueen limakalvon gastriittifenotyyppien määrittämiseksi

Taulukko 1

Topografia & fenotyyppi	KORPUS			
		1-3	4-5	Testi
10 A n t r u m	1-3	>ylempi viitearvo. >ylempi viitearvo (+)	<cut-off-arvo >>ylempi viitearvo (+)/(-)	SPG1 SG-17 <i>Helico</i>
	4-5	>ylempi viitearvo norm. tai ≤cut-off- arvo (+)	<cut-off-arvo <cut-off-arvo (-)	SPG1 SG-17 <i>Helico</i>

Fenotyyppi: 1 =normaali, 2 = superfisiaalinen gastriitti, 3 = lievä,
4 =kohtalainen, 5 = vaikea-asteinen atrofinen gastriitti

SPG1 = seerumin pepsinogeeni I

SG-17 = seerumin gastriini-17.

Viitejulkaisut

1. MARSHALL, BJ, WARREN JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.
5 *Lancet* 1984, i:1311-1314.
2. GOODWIN CS: The Sydney System: microbial gastritis.
J. Gastroenterol Hepatol 1991, 6:235-237.
3. DIXON MF: *Helicobacter pylori* and peptic ulceration; histopathological aspects. *J. Gastroenterol Hepatol* 1991, 6:125-
10 130.
4. RAUWS EAJ, LANGENBERG W, HOUTHOF HJ ZANEN HC, TYTGAT GNJ: *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis, *Gastroenterology* 1988, 94:33-40.
5. SIURALA M, SIPPONEN P, KEKKI M: *Campylobacter pylori* in a
15 sample of Finnish population: relation to morphology and functions of the gastric mucosa. *Gut* 1988, 29:909-916.
6. PRICE AB, LEVI J, DOLBY JM, DUNSCOMBE PL, SMITH A, CLARK J, ET AL: *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease; microbiology, pathology and scanning electron microscopy. *Gut*
20 1985, 26:1183-1188.
7. MISIEWICZ JJ: The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J. Gastroenterol Hepatol* 1991, 6:207-208.
8. PRICE Ab: The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991, 6:209-222.
9. WHITEHEAD R, TRUELOVE SC, GEAR MWL: The histological
25 diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopy biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972, 25:1-11.
10. CORREA P: Chronic gastritis: a clinico-pathological classification
Am J Gastroenterol 1988, 83:504-509.
11. YARDLEY, JH. Pathology of chronic gastritis and duodenitis. In
30 *Gastrointestinal Pathology* edited by Goldman H, Appelman HD, Kauffman N Baltimore: Williams and Wilkins, 1990, pp. 69-143.

12. SIURALA M, SIPPONEN P, KEKKI M: Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1985, 20 (suppl 109):69-76.
13. SIURALA M, VARIS K, KEKKI M: New aspects on epidemiology, genetics, and dynamics of chronic gastritis. *Front Gastrointest Res* 1980, 6:148-165.
14. CHELI R, SANTI I, CIANCAMERA G, CANCIANI G: A clinical and statistical follow-up of atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973, 18:1061-1066.
15. 15. CHELI R, PERASSO A, GIACOSA A: Gastritis, Berlin: Springer Verlag, 1987.
16. SIPPONEN P, KEKKI M, SIURALA M: Age-related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. *Br J Cancer* 1984, 49:521-530.
17. VILLAKO K, SIURALA M: The behaviour of gastritis and related conditions in different population samples. *Ann Clin Res* 1981, 13:114-118.
18. CHELI R, SIMON L, ASTE H, FIGUS IA, NIGOLD G, BAJTAI A, ET AL: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in asymptomatic Hungarian and Italian population. *Endoscopy* 1980, 12:105-108.
19. SIPPONEN P: Chronic gastritis and ulcer risk. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25:193-196.
20. SIPPONEN P, AARYNEN M, KAARIAINEN I, KETTUNEN P, HELSKE T, SEPPALA K: Chronic antral gastritis, Lewis a+ phenotype and male sex in predicting coexisting duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1989, 24:581-588.
21. SIPPONEN P, SEPPALA K, AARYNEN M, HELSKE T, KETTUNEN P: Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal and gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989, 30:922-929.
22. SIPPONEN P, VARIS K, FRAKI O, KORRI U-M, SEPPALA K,

- SIURALA M: Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without gastritis. A clinical follow-up of 454 patients. *Scand J Gastroenterol* 1990, 25:966-973.
23. VARIS K, KEKKI M, HÄRKÖNEN M, SIPPONEN P & SAM-
5 LOFF IM 1991: Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. *Scand J Gastroenterology* 26 (suppl 186): 117-123.
24. BERSON SA & YALOW RS, (1971): Nature of immunoreactive
10 gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 60:215-222.
25. LAMERS C, HARRISON A, IPPOLITI A & WALSH J (1979):
Molecular forms of circulating gastrin in normal subjects and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 76: 1179.
26. LELWALA-GURUGE J, NILSSON I, JUNGH Å & WADSTRÖM
15 T(1992): Cell surface proteins of *Helicobacter pylori* as antigens in an ELISA and a comparison with three commercial ELISA. *Scand J Infect Dis* 24:457-465.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä peptisen haavan riskin määrittämiseksi siten, että mahalaukun haavan riski erotetaan pohjukaissuolihaavan riskistä yksilöllä, **tunnettu** siitä, että menetelmässä

- määritetään kvantitatiivisesti pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatiot mainitun yksilön seeruminäytteestä,

- määritetään menetelmäspesifinen viitearvo ja cut-off-arvo vastaaville analyyteille,

- verrataan näin määritettyjä pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatioita niiden vastaavaan menetelmäspesifiseen viitearvoon ja cut-off-arvoon, jolloin seerumin pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatio, joka on yli vastaavan viitearvon ylärajan on osoitus pohjukaissuolihaavan kasvaneesta riskistä, ja seerumin pepsinogeeni I-konsentraatio, joka on yli sen viitearvon ylärajan, yhdessä gastriini-17-konsentraation, joka on viitearvon rajoissa tai alle sen cut-off-arvon, kanssa on osoitus mahalaukun haavan kasvaneesta riskistä.

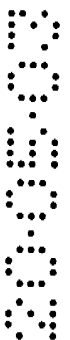
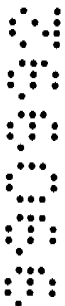
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että seeruminäytteestä tehdään myös *Helicobacter pylori* -vasta-ainemääritys.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että seerumin gastriini-17-konsentraatio mitataan myös käyttäen proteiinistimulaatiotestiä, mittaamalla mainittu konsentraatio perustilanteessa ja proteiinia runsaasti sisältäneen standardiaterian nauttimisen jälkeen, jolloin vasteen puuttuminen on osoitus gastrisen haavan riskistä.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että pepsinogeeni I ja gastriini-17 määritetään immunologisesti käyttäen muovi-, lasi- tai selluloosakantajaa.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kantaja on mikrolevy.

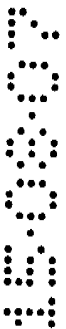
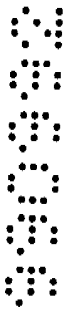
6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että pepsinogeeni I:n ja gastriini-17:n määrittämiseksi käytetty havaintomenetelmä perustuu absorbanssin, fluoresenssin tai luminesenssin mittaukseen.
- 5 7. Jonkin patenttivaatimuksista 4-6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että pepsinogeeni I-konsentraation määrittämiseksi käytetään pepsinogeeni I:n polyklonaalista tai monoklonaalista vasta-ainetta.
- 10 8. Jonkin patenttivaatimuksista 4-7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että gastriini-17-konsentraation määrittämiseksi käytetään gastriini-17:n polyklonaalista tai monoklonaalista vasta-ainetta.
- 15 9. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että pepsinogeeni I-, gastriini-17- ja *Helicobacter pylori* -määritysmenetelmät yhdistetään testipakkausmenetelmäksi, jolloin määritykset suoritetaan samanaikaisesti mikrolevyllä, käyttäen polyklonaalisia ja monoklonaalisia vasta-aineita, sekä myös absorptioon, fluoresenssiin tai luminesenssiin perustuvia havaintomenetelmiä.



Patentkrav

1. Förfarande för att bestämma risken för peptiskt magsår, så att risken för sår i magsäcken åtskiljs från risken för sår i tolvfingertarmen hos en individ, **kännetecknat** därav, att förfarandet omfattar
- 5 - kvantitativ bestämning av pepsinogen I- och gastrin-17- koncentrationerna i ett serumprov från nämnda individ,
- bestämning av ett metod-specifikt referensvärde och ett cut-off-värde för de respektive analyterna,
- 10 - jämförelse av de så bestämda pepsinogen I- och gastrin-17- koncentrationerna med deras respektive metod-specifika referensvärde och cut-off-värde, varvid en serum-pepsinogen I- och -gastrin-17-koncentration som är ovanför den övre gränsen för respektive referensvärde, är indikativ för en ökad risk för sår i tolvfingertarmen, och en serum-pepsinogen I-koncentration, som är ovanför den övre gränsen av dess referensvärde,
- 15 tillsammans med en gastrin-17-koncentration, som är inom referensområdet eller under dess cut-off-värde, är indikativ för en ökad risk för sår i magsäcken.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att också en *Helicobacter pylori*-antikroppsbestämning görs på serumprovet.
- 20 3. Förfarandet enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att serumets gastrin-17-koncentration mäts också genom att använda ett proteinstimulanstest, genom att mäta sagda koncentration i bastillståndet och efter en proteinrik standardmåltid, varvid en utebliven respons är indikativ för en risk av gastriskt sår.
- 25 4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, **kännetecknat** därav, att pepsinogen I och gastrin-17 bestäms immunologiskt genom att använda en plast-, glas- eller cellulosabärare.
5. Förfarande enligt patentkravet 4, **kännetecknat** därav, att bäraren är en mikropatta.
- 30 6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, **kännetecknat** därav, att det för bestämning av pepsinogen I och gastrin-17 använda detekteringsförfarandet baserar sig på mätning av absorbans, fluorescens eller luminiscens.

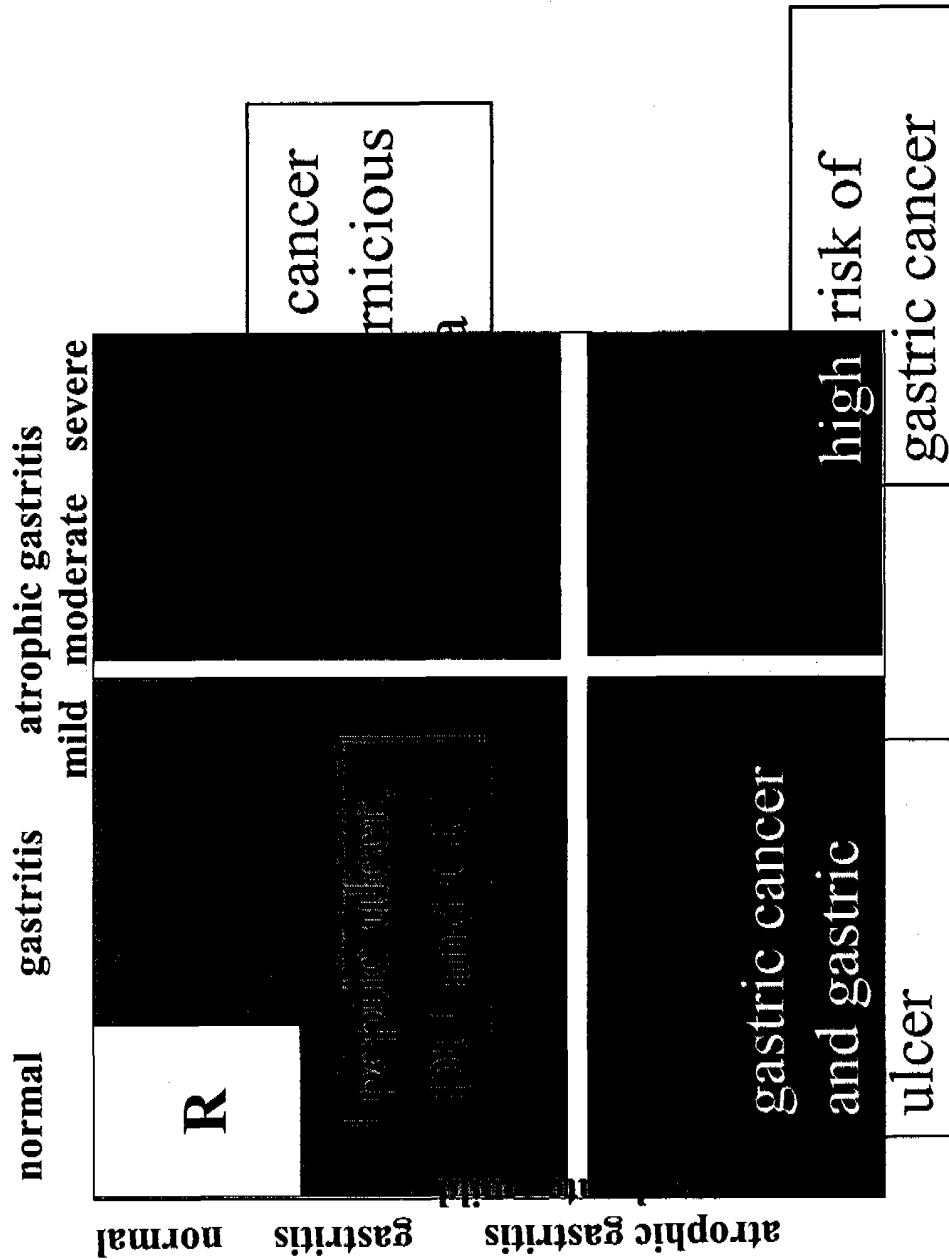
7. Förfarande enligt något av patentkraven 4 - 6, **kännetecknat** därav, att för bestämning av pepsinogen I-koncentrationen används en polyklonal eller en monoklonal antikropp mot pepsinogen I.
- 5 8. Förfarande enligt något av patentkraven 4 - 7, **kännetecknat** därav, att för bestämning av gastrin-17-koncentrationen används en polyklonal eller monoklonal antikropp mot gastrin-17.
9. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att pepsinogen I-, gastrin-17- och *Helicobacter pylori*-bestämningsmetoderna kombineras till en
10 testförpackningsmetod, varvid bestämningarna utförs samtidigt på en mikroplatta, genom att använda polyklonala och monoklonala antikropppar, samt också detekteringsförfaranden som baserar sig på absorption, fluorescens eller luminiscens.



300499 990999

TOPOGRAPHIC PHENOTYPES OF CHRONIC GASTRITIS AND THE RISK OF GASTRIC DISEASES

CORPUS MUCOSA



ANTRAL MUCOSA

FIG. 1



SEROLOGICAL TESTS AND THE TOPOGRAPHIC PHENOTYPES OF CHRONIC GASTRITIS

CORPUS MUCOSA

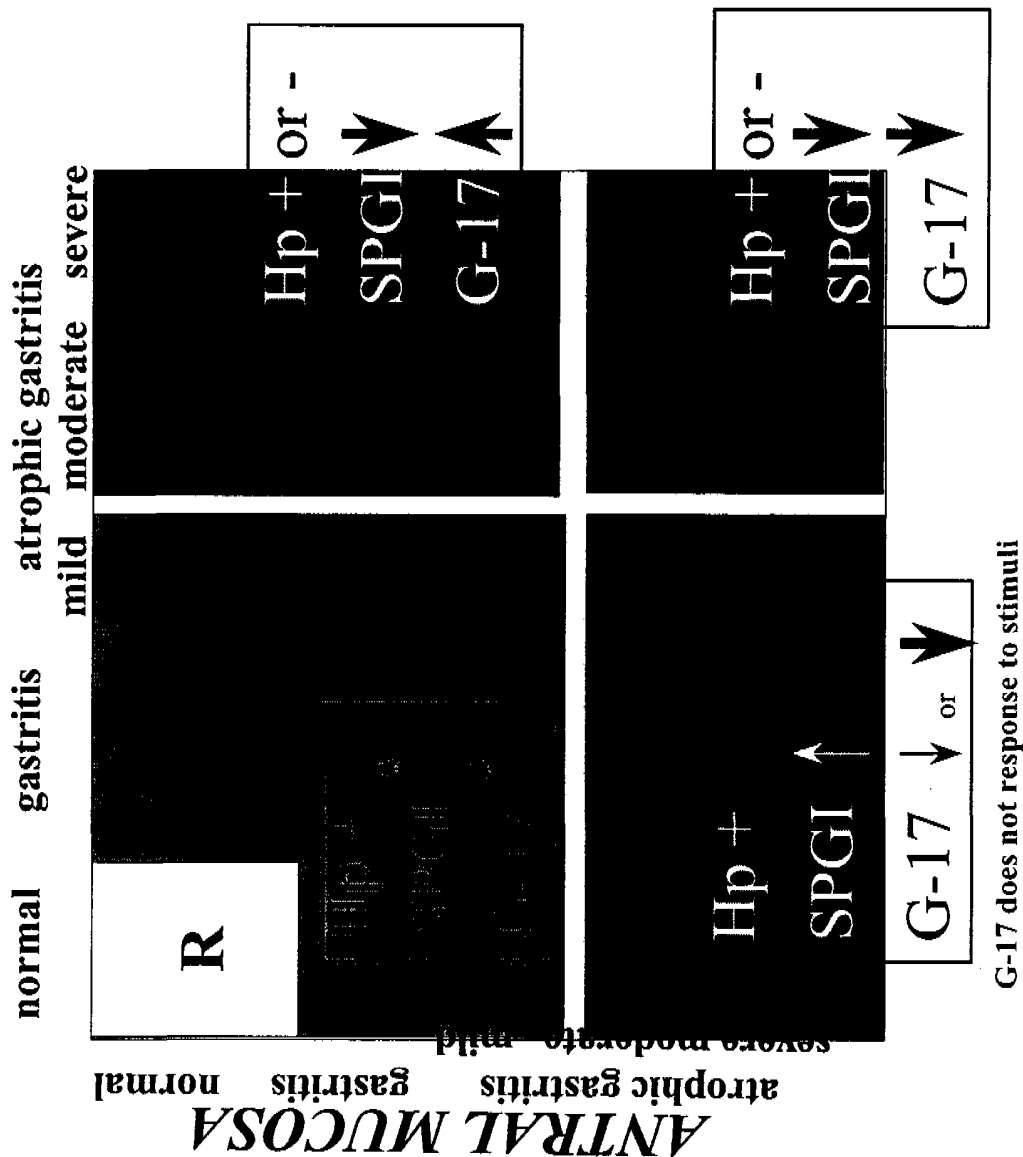


FIG. 2