

17. Graham TE, Rush JW, van Soeren MH. Caffeine and exercise: metabolism and performance. *Can J Appl Physiol* 1994;19:111-38.
18. Raguso CA, Coggan AR, Sidossis LS et al. Effect of theophylline on substrate metabolism during exercise. *Metabolism* 1996;45:1153-60.
19. Le Marchand L, Franke AA, Custer L et al. Lifestyle and nutritional correlates of cytochrome CYP1A2 activity: inverse associations with plasma lutein and alpha-tocopherol. *Pharmacogenetics* 1997;7:11-9.
20. Ou-Yang DS, Huang SL, Wang W et al. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:145-51.
21. Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO et al. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* 2002;12:473-8.
22. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:127-53.
23. Swanson JA, Lee JW, Hopp JW et al. The impact of caffeine use on tobacco cessation and withdrawal. *Addict Behav* 1997;22(5):55-68.
24. Vistisen K, Poulsen HE, Loft S. Foreign compound metabolism capacity in man measured from metabolites of dietary caffeine. *Carcinogenesis* 1992;13:1561-8.
25. Bonati M, Latini R, Tognoni G et al. Interspecies comparison of in vivo caffeine pharmacokinetics in man, monkey, rabbit, rat, and mouse. *Drug Metab Rev* 1984;15:1355-83.
26. Kalow W. Variability of caffeine metabolism in humans. *Arzneimittelforschung* 1985;35:319-24.
27. Duthel JM, Vallon JJ, Martin G et al. Caffeine and sport: role of physical exercise upon elimination. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:980-5.
28. Kovacs EM, Stegen JHCH, Brouns F. Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *J Appl Physiol* 1998;85:709-15.
29. Bruce CR, Anderson ME, Fraser SF et al. Enhancement of 2000-m rowing performance after caffeine ingestion. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1958-63.
30. Pasma WJ, van Baak MA, Jeukendrup AE et al. The effect of different dosages of caffeine on endurance performance time. *Int J Sports Med* 1995;16:225-30.
31. Graham TE, Spriet LL. Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1991;71:2292-8.
32. Costill DL, Dalsky GP, Fink WJ. Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med Sci Sports* 1978;10:155-8.
33. Chesley A, Hultman E, Spriet LL. Effects of epinephrine infusion on muscle glycogenolysis during intense aerobic exercise. *Am J Physiol* 1995;268(1 Pt 1):E127-34.
34. Chesley A, Howlett RA, Heigenhauser GJ et al. Regulation of muscle glycolytic flux during intense aerobic exercise after caffeine ingestion. *Am J Physiol* 1998;275(2 Pt 2):R596-603.
35. Van Soeren M, Mohr T, Kjaer M et al. Acute effects of caffeine ingestion at rest in humans with impaired epinephrine responses. *J Appl Physiol* 1996;80:999-1005.
36. Ogawa Y. Role of ryanodine receptors. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1994;29:229-74.
37. Shum S, Seale C, Hathaway D et al. Acute caffeine ingestion fatalities: management issues. *Vet Hum Toxicol* 1997;39:228-30.
38. Olah ME, Stiles GL. Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:581-606.
39. Sattin A, Rall TW. The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic adenosine 3', 5'-phosphate content of guinea pig cerebral cortex slices. *Mol Pharmacol* 1970;6:13-23.
40. Green RM, Stiles GL. Chronic caffeine ingestion sensitizes the A1 adenosine receptor-adenylate cyclase system in rat cerebral cortex. *J Clin Invest* 1986;77:222-7.

Serologisk screening for cøliaki

Overlæge Jøri Johannes Rumessen

Amtssygehuset i Gentofte, Gastroenterologisk Laboratorium,
Medicinsk Afdeling F

Cøliaki (CD) er en enteropati, der udløses af indtagelse af glutenholdige fødevarer (hvede, rug og byg). Hos genetisk disponerede individer opstår T-celle-medieret kronisk inflammation i tyndtarmen, hvilket fører til villøs atrofi [1]. Med fremkomsten af serologiske sygdomsmarkører (gliadin-antistoffer (GA), 1983, endomysiumantistoffer (EA), 1983 og transglutaminaseantistoffer (TTGA), 1997) er opfattelsen af sygdommens natur afgørende ændret, idet det ved serologisk screening har vist sig, at hovedparten af tilfældene forløber med meget milde eller ingen symptomer, og således hyppigt forbliver udiagnosticerede. CD er således en af de mest hyppige kroniske, livslange sygdomme i både Europa og USA, med en prævalens i den generelle befolkning på 1% eller mere [2-4]. Dette tal er formentlig 10-20 gange højere end prævalensen af diagnosticeret symptomatisk CD. Eftersom beskrivelser

af naturhistorien ved CD hidtil har omfattet de sværeste, symptomatiske tilfælde, er det sandsynligt, at forhold vedrørende eksempelvis komplikationsrisici og behandlingsindikationer vil blive revurderet, ligesom behandlingskomplians i forbindelse med livskvalitetsbegrænsende behandlinger utvivlsomt afhænger af symptomatologien, måske især hos yngre patienter. Store fremskridt i vor forståelse af de molekulære og cellebiologiske mekanismer ved CD [1] kan på sigt give mulighed for nye og mere patientvenlige behandlinger.

En meget væsentlig klinisk udfordring er således at finde de patienter med CD, der ikke frembyder klassiske symptomer og tegn (diaré, vægttab, meteorisme og abnorm biokemi), men enten helt atypiske eller slet ingen symptomer, eventuelt helt andre relaterede tilstande (Tabel 1). Der kan argumenteres for CD-screening af den generelle befolkning [5]. CD opfylder WHO's massescreeningskriterier idet: 1) tidlig klinisk diagnose kan være vanskelig, 2) CD er en hyppig sygdom, der fører til mulig betydelig morbiditet i den generelle befolkning, 3) tilgængelige screeningsmetoder er meget sensitive og specifikke, 4) der findes en effektiv behandling (glutenfri diæt (GFD)) og 5) uopdaget kan CD medføre livstruende og vanskeligt traktable komplikationer, bl.a. intestinallymfohm og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

adenokarcinom i tyndtarmen samt osteoporose. Eftersom vor opfattelse af sygdommens naturhistorie måske er under ændring, og der ikke findes gode cost-benefit-analyser på området, er holdningen indtil videre afventende.

Der er nu bred enighed om, at systematisk screening af visse patientgrupper i både primær- og sekundærsektoren er berettiget [2, 5, 6]. CD forekommer med betydeligt større hyppighed ved en lang række sygdomme og tilstande, hvor serologisk screening altid bør overvejes, selv om der kun er uspecifikke eller ingen mave-tarm-symptomer (Tabel 1).

Selektionskriterierne varierer stærkt i undersøgelser af denne art, og der er meget sjældent tale om konsekutivt udvalgte patienter i en veldefineret primær/sekundær/tertiær henvisningssammenhæng. Tallene varierer derfor en del fra undersøgelse til undersøgelse og må derfor tages som rettesnor. Flere tilstande med en større hyppighed af CD end i kontrolpopulationer er nævnt i litteraturen, for en dels vedkommende er forskellen formentlig af mindre betydning (reumatoid arthritis, psoriasis, mb. Addison, myasthenia gravis, cerebellar ataxi m.fl. [6]).

I en tidligere gennemgang er der argumenteret for anvendelsen af EA frem for GA ved screening for CD [7]. Med fremkomsten af alment tilgængelige serologiske undersøgelser for TTGA efter 1997, er der efterhånden blevet publiceret en lang række (ca. 50) undersøgelser af denne metodes sensitivitet og specificitet sammenlignet med EA og ofte GA ved diagnosen af CD. Yderst få undersøgelser overholder de designmæssige forudsætninger for en valid prospektiv vurdering af en diagnostisk tests nytteværdi [7], men samlet set giver resultaterne af de bedst designede undersøgelser formentlig en god fornemmelse af metodernes nosografiske sensitiviteter (nosografisk sand positiv rate) og specificiteter (nosografisk sand negativ rate) (i det følgende blot sensitivitet og specificitet) [7]. De prædiktive værdier (diagnostisk specificitet (diagnostisk sand positiv rate) og diagnostisk sensitivitet (diagnostisk sand nega-

- Cøliaki, oftest symptomløs, findes hos en ud af hundrede, og screening af mange patientgrupper er væsentlig.
- Assays for antistoffer mod human rekombinant anti-transglutaminase evt. i kombination med endomysieantistofbestemmelse har højest sensitivitet og specificitet.

tiv rate)) må således vurderes i forhold til den formodede prævalens i det patientmateriale, der ønskes screenet i henholdsvis primær sektor og sekundær/tertiær henvisningscentre. Kravene til en gastroenterologisk screeningsprocedure i et selekteret materiale er fremdeles en høj sensitivitet og høj prædiktiv negativ værdi, en test, der tillader os at afstå fra yderligere invasiv og resursetung diagnostik [7]. I materialer med lavere sygdomsprævalens (primærsektoren) kan en høj specificitet og en høj positiv prædiktiv værdi være nyttig.

Trods de mange undersøgelser af TTGA er der næppe endnu enighed om en rationel screeningsstrategi ved mistanke om CD. I mange materialer er resultaterne opgjort under et for alle aldersgrupper, særlige forhold gør sig muligvis gældende for børn under to år. Enkelte forhold træder dog klart frem [3, 8-10]:

- GA (både IgA og IgG) har klart lavere sensitivitet og specificitet end IgA-EA og IgA-TTGA.
- Især IgG-GA og IgG-TTGA har lav specificitet, især i patientpopulationer med ændret tarmpermeabilitet (Crohns sygdom, infektion mv.).
- Ved sammenligning af IgA-EA og IgA-TTGA ses varierende, indimellem betydende diskordans svarende til 1-15% af CD-patienter uden for GFD. Sensitiviteten ved kombinerede undersøgelser er derfor i enkelte studier fundet lidt højere (få procent) end hos hver enkelt.
- Humanrekombinant IgA-TTGA-assays har lidt højere både sensitivitet (95% eller mere) og specificitet end marsvinbaserede assays og højere sensitivitet end IgA-EA. Marsvinbaserede assays er især fundet uspecifikt forhøjet ved kronisk hepatitis C.
- Ovennævnte humanrekombinant IgA-TTGA og IgA-EA er hver især meget specifikke (98-100%). Ved kombinationen af en positiv serologi og normal tyndtarmshistologi, må det således overvejes at gentage sidstnævnte, eventuelt med målrettet immersionsteknik.

På denne baggrund kan følgende praktiske konklusioner drages: Brugen af GA ved screening for CD er dokumenteret forholdsmæssig ineffektiv og betragtes således fortsat af mange som obsolet [6, 7].

Grundlaget for rationel monitorering af diætcomplians er usikkert, og veludvalgte undersøgelser heraf er fortsat velbegrunderede. Eftersom det må formodes, at antistofdannel-

Tabel 1. Øget forekomst af cøliaki ved andre sygdomme.

Sygdomme og tilstande	Hyppighed af cøliaki i %
Dermatitis herpetiformis	80-100
Uforklaret hypertransaminasæmi	9
Downs syndrom	9
Kollagen og lymfocytær kolit	6-8
Type 1-diabetes	3-7
Mb. Sjögren	2-15
Jernmangelanæmi	5-10
Første- og andengrads slægtninge til CD-patienter	4-10
Colon irritabile	5-10
Selektiv IgA-mangel	7-10
Primær biliær cirrose	6
Idiopatisk infertilitet	6
Osteoporose	5-6
Autoimmun hepatitis	3-5
Autoimmun tyroidit	3-5
Kronisk træthed	3
Epilepsi	2-3

ses/*clearance*-kinetikken er forskellig for de forskellige antistoffer, må der forventes en betydelig diskordans mellem antistofanalyse i forbindelse med diætbrud/påbegyndelse af GFD.

Screeningsalgoritmer kan forenkles. Flere sindrige screeningsmodeller for CD har været præsenteret i de senere år, omfattende bl.a. sekventielle antistofanalyser og samtidige kombinationer af tyndtarmsbiopsier og antistofmålinger, eventuelt måling af IgG-antistoffer ved total IgA-mangel, der optræder ca. ti gange hyppigere blandt patienter med CD (2-3%) end i baggrundsbefolkningen. Sådanne ofte komplicerede algoritmer støttes ikke af prospektive evalueringer. Derimod synes følgende praksis at være underbygget:

- Den optimale enkelte serologiske analyse på nuværende tidspunkt er *assays* for antistoffer mod human-rekombinant IgA-TTGA.
- En marginal forbedring af sensitiviteten synes at være opnåelig ved samtidig kombination af ovenstående med bestemmelse af IgA-EA. EA alene er dog i nogle studier vist at have meget skuffende sensitivitet blandt CD-patienter med lette grader af villusatrofi, men til gengæld tæt ved 100% specificitet. Metoden bygger på immunfluorescens og har derfor et moment af subjektivitet, der teoretisk kan give standardiseringsproblemer.
- Før screening bør alle patienter med formodet CD undersøges for tilstedeværelse af total IgA. I sekundære/tertiære henvisningscentre bør tyndtarmsbiopsi kraftigt overvejes ved IgA-mangel, da denne tilstand er en selvstændig positiv prædikator. Brug af IgG-antistof test i disse situationer er ikke dokumenteret nyttig.

Gøres den efterhånden rimelige antagelse, at frekvensen af cøliaki i befolkningen er tæt på 1%, måske dobbelt så høj i primærsektoren og måske 4% i sekundære/tertiære henvisningscentre (disse sidste tal kendes ikke), kan der ud fra de opgivne sensitiviteter og specificiteter skønnes over de prædiktive værdier af negativt/positivt udfald af serologisk screening og konsekvenserne heraf. De mediane sensitiviteter for TTGA (tal langt overvejende ud fra marsvinebaserede *assays*) ligger omkring 92% og de mediane specificiteter på 97%, for EA er de tilsvarende tal 93% og 99% [8-10]. Omsat til positive prædiktive værdier vil resultaterne i primærsektoren være hhv. 38,5% og 65,5% for hhv. TTGA og EA, i henvisningscentre hhv. 56% og 80%. De negative prædiktive værdier vil være meget tæt på 100% med begge antistoffer, selv om der overses 7-8 patienter ud af 100 med cøliaki. Dette tal er således efter alt at dømme højere, såfremt EA anvendes i mindre fremskredne tilfælde af CD og mindre ved brug af de bedste *assays* med humanre-kombinant TTGA. Det må understreges, at uanset høje positive prædiktive værdier og endnu højere specificiteter, hviler CD-diagnosen på resultatet af tyndtarmshistologien.

Sluttelig skal laktosemalabsorption nævnes som mulig

selvstændig prædikator for CD. Hos etniske nordeuropæere er prævalensen af laktosemalabsorption hos voksne på omkring 2%, hvorimod laktosemalabsorption hos patienter med cøliaki med et konservativt (og ud fra litteraturen noget usikkert) estimat ses hos omkring 50%. Såfremt det antages, at CD-prævalensen er 4% i sekundære/tertiære henvisningscentre, kan den positive prædiktive værdi for tilstedeværelse af CD ved manifest laktosemalabsorption hos voksne etniske nordeuropæere beregnes til 51% (dette tal mindskes naturligvis, såfremt CD er sjældnere og/eller laktosemalabsorption er hyppigere). I denne sammenhæng vil der derfor oftest være indikation for tyndtarmsbiopsi, og fundet kan ikke blot frit fortolkes som en fuldgod forklaring på langvarige colon irritable-lignende gener.

Konklusion

Selv om hyppigheden af CD i befolkningen må antages at være tæt på en ud af hundrede, er det tvivlsomt, om tiden endnu er moden til generel befolkningsscreening. Årsagen til dette er bl.a., at vi ikke kender naturhistorien for de mange subkliniske eller asymptomatiske tilfælde. En lang række patientgrupper bør imidlertid screenes, også selv om der ikke er dominerende subjektive gastrointestinale gener. Den serologiske screeningsteknologi er forbedret klart i de seneste år, hvilket tilsyneladende kan udnyttes til en mere effektiv selektion af patienter til tyndtarmsbiopsi.

Korrespondance: Juri J. Rumessen, Medicinsk Afdeling F, Gastroenterologisk Laboratorium, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup.
E-mail: juru@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 15. marts 2004

Interessekonflikter: Gastroenterologisk Laboratorium, Medicinsk Afdeling F, Amtssygehuset i Gentofte, udbyder serologiske screeningsundersøgelser for cøliaki uden privatøkonomiske interesser.

Litteratur

1. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647-55.
2. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Int Med* 2003;163:286-92.
3. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.
4. West J, Logan RFA, Hill PG et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52:960-5.
5. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003;52:168-9.
6. Abdulkarim AS, Murray JA. The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:987-95.
7. Rumessen JJ. Strategier ved udredning af malassimilation. *Ugeskr Læger* 1997;159:2356-63.
8. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
9. Tesei N, Sugai E, Vázquez H et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1415-23.
10. Wolters V, Vooijs-Moulaert A, Burger H et al. Human tissue transglutaminase enzyme linked immunosorbent assay outperforms both the guinea pig based tissue transglutaminase assay and anti-endomysium antibodies when screening for coeliac disease. *Eur J Pediatr* 2002;161:284-7.