

Koolhydraatdeficiënt transferrine (CDT):
aanbevelingen voor de analyse
in het kader van bestuursrechtelijke procedures

Aanbevelingen opgesteld door het 'Deskundigenpanel Laboratoriumdiagnostiek ten behoeve van rijbewijskeuringen' in opdracht van het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen, afdeling Eigen Verklaring procedure en divisie Vorderingen.

Leiden, januari 2007

Inleiding

De diagnose van overmatig en riskant alcoholgebruik is moeilijk te stellen omdat vele personen overmatig alcoholgebruik ontkennen – of althans hun alcoholgebruik relativeren – en er geen diagnostische parameter bestaat die met grote sensitiviteit en specificiteit (> 95%) wijst op overmatig en riskant alcoholgebruik.

Mede vanuit maatschappelijk oogpunt is er behoefte aan tijdige opsporing en juiste beoordeling van overmatig en riskant alcoholgebruik. Een voorbeeld hiervan is de beoordeling van de geschiktheid van een persoon (Wegenverkeerswet art. 131). Zo worden in het kader van de vorderingsprocedure van het rijbewijs laboratoriumparameters gebruikt die een indruk kunnen geven van iemands alcoholgebruik.

Op verzoek van het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen (CBR) is een commissie van deskundigen samengesteld die het CBR kan adviseren over de problematiek inzake de bepaling en interpretatie van laboratoriumparameters van overmatig en riskant alcoholgebruik. Deze commissie is in 2003 ingesteld en heeft de naam '*Deskundigenpanel Laboratoriumdiagnostiek ten behoeve van rijbewijskeuringen*' (bijlage 1).

Het hoofd Medische Zaken en het hoofd van de divisie Vorderingen van het CBR hebben dit panel verzocht aanbevelingen op te stellen die kunnen worden gebruikt bij de keuze van laboratoria die koolhydraatdeficiënt transferrine (CDT als percentage van transferrine, %CDT) bepalen voor gebruik bij het onderzoek naar de geschiktheid van een individu. De leden van het deskundigenpanel hebben hierover van gedachten gewisseld en de resultaten hiervan zijn neergelegd in dit rapport.

Wettelijke grondslag

Ongeldig verklaring van het rijbewijs is een bestuursrechtelijk besluit. De betreffende procedures zijn neergelegd in de Wegenverkeerswet art. 130-134. Het onderzoek naar de rijvaardigheid of geschiktheid vormt een onderdeel van deze procedure.

De volgende uitgangspunten kunnen worden geformuleerd:

- Het CBR bepaalt de aard van het onderzoek en bepaalt door welke deskundige(n) het onderzoek zal worden verricht.
- Het CBR kiest één of meer gekwalificeerde laboratoria die de %CDT-metingen verrichten in het kader van het onderzoek naar de geschiktheid van een individu.
- Het CBR kan het deskundigenpanel om advies vragen inzake de kwaliteitseisen met betrekking tot de bepaling van %CDT.

Definitie van overmatig en riskant alcoholgebruik

In deze notitie is conform de WHO/ISBRA overmatig en riskant alcoholgebruik gedefinieerd als de dagelijkse inname van meer dan 40 (literatuur: 40-80) gram alcohol per dag (mannen; vrouwen: 30-60 g/dag). Andere definities zijn echter ook mogelijk en in gebruik.

Laboratoriumdiagnostiek bij overmatig en riskant alcoholgebruik

Diagnostische testen met 100% sensitiviteit (gevoeligheid) en 100% specificiteit (slechts passend bij de gezochte 'ziekte') bestaan niet. De kans op een juiste diagnose kan evenwel worden vergroot door alle beschikbare parameters in samenhang met elkaar te beoordelen. Op die manier wordt de kans op een foute diagnose zo klein mogelijk gemaakt.

Klinisch-chemische parameters voor het opsporen van overmatig en riskant alcoholgebruik zijn: gamma-glutamyltransferase (γ -GT), gemiddeld volume van rode bloedcellen (Mean Corpuscular Volume, MCV), aspartaataminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT) en koolhydraatdeficiënt transferrine (CDT).

γ-GT

Een verhoogde waarde van γ -GT wijst op enzyminductie in de lever, mogelijk maar niet noodzakelijk ten gevolge van chronisch drinken van te veel alcohol. Een verhoogde γ -GT kan ook voorkomen bij leverziekten met cholestase en bij gebruik van een aantal geneesmiddelen en 'drugs'. Een normale γ -GT sluit overmatig alcoholgebruik echter niet uit. De toename van γ -GT als gevolg van alcohol varieert aanzienlijk tussen individuen. Consumptie van ten minste 60 gram alcohol per dag veroorzaakt in de regel pas na 5 weken verhoogde γ -GT-waarden bij eerdere niet-drinkers. γ -GT is minder vaak verhoogd bij personen onder de dertig jaar en het is ook bij vrouwen een minder gevoelige parameter voor overmatig en riskant alcoholgebruik (Sharpe, 2001).

MCV

Een verhoogde MCV-waarde bij een normaal Hb wijst op een stoornis in de aanmaak van rode bloedcellen, eveneens mogelijk maar niet noodzakelijk ten gevolge van overmatig en riskant alcoholgebruik. Alcohol heeft een direct effect op de vorming van de erythrocyten (erythrocyten) en leidt tot een macrocytair bloedbeeld. Een macrocytair beeld kan ook worden veroorzaakt door een soms met overmatig alcoholgebruik gepaard gaande foliumzuur- en/of vitamine-B12-deficiëntie. Het MCV is een specifieke parameter met relatief lage sensitiviteit voor overmatig en riskant alcoholgebruik.

ASAT en ALAT

ASAT en ALAT hebben een beperkte betekenis voor het opsporen van overmatig en riskant alcoholgebruik. Wel is een ASAT/ALAT-ratio van groter dan 1 een aanwijzing en groter dan 2 een sterke aanwijzing voor alcohol-geïnduceerde (alcoholgeïnduceerde) leverschade in een populatie van mensen met een alcoholverleden (Sharpe, 2001).

CDT

Ongeveer 25 jaar geleden werd bekend dat chronisch overmatig alcoholgebruik leidt tot toename van het zogenaamde koolhydraatdeficiënt transferrine (CDT). Transferrine is een ijzerbindend glycoproteïne (eiwit met koolhydraatketens) verantwoordelijk voor de ijzeropname uit ons darmstelsel en transport naar de organen. Transferrine bestaat uit een enkele eiwitketen met twee koolhydraatketens. Beide koolhydraatketens zijn vertakt, met elk een bi- of tri-antennestructuur. Iedere vertakking bevat meestal eindstandig een siaalzuurresidu. De meest voorkomende vorm is die met 2 koolhydraatketens met ieder een bi-antennestructuur. Deze vorm bevat 4 siaalzuurresiduen en wordt tetrasialotransferrine genoemd. Disialotransferrine maakt bij gezonde niet-drinkers ongeveer 0,5-1,5% uit van de totale hoeveelheid transferrine in het serum. De sialo-naamgeving is voortgekomen uit de scheiding van de verschillende isovormen in een elektrisch veld op basis van ladingsverschillen, veroorzaakt door verschillen in het aantal siaalzuurresiduen in het eiwitmolecuul (Arndt, 2001).

Volgens de huidige inzichten remmen alcohol en/of aceetaldehyde de glycosylering van transferrine waardoor isovormen ontstaan met één koolhydraatketen en zonder koolhydraatketens. Ten gevolge van chronisch overmatig alcoholgebruik neemt de disialotransferrine toe (Stibler, 1991). Soms ziet men asialotransferrine ontstaan en in een enkel geval ook monosialotransferrine. De toename van CDT ten gevolge van chronisch overmatig alcoholgebruik kan zijn gerelateerd aan de duur van het onder invloed zijn van alcohol en aan de concentratie van alcohol in de lichaamscellen waar transferrine wordt geglycosyleerd. In de praktijk lijkt de duur van de blootstelling aan alcohol van groter belang te zijn dan de concentratie van alcohol (Arndt, 2001). De consumptie van 50-80 gram alcohol gedurende ten minste 7 achtereenvolgende dagen doet CDT in bloed gewoonlijk toenemen tot

boven de bovengrens van het referentiegebied Sharpe, 2001; Helander et al., 2001; Helander et al., 2003).

Opvallend is dat deze hoeveelheid alcohol overeenkomt met de minimale hoeveelheid alcohol waarbij volgens sommigen al levercirrhose (levercirrose) kan ontstaan (Arndt, 2001).

Gedurende alcoholonthouding normaliseert de fractie CDT (som van disialo-, monosialo- en asialotransferrine) met een biologische halfwaardetijd van ca 12 tot 17 dagen (Arndt, 2001).

De meting van CDT kan met verschillende technieken plaatsvinden: immunochemische methoden na toepassing van een scheidingsmethode (bijv. Axis-Shield), chromatografische methoden (hoge-druk-vloeistofchromatografie: HPLC), elektroforetische methoden (capillaire zone-elektroforese: CZE; en isoelectric focusing: IEF). Iedere methode heeft bepaalde invloeden op het analyseresultaat (Punt et al., 2002). Dit leidt tot een analytische variatie in de metingen, naast de van nature bestaande biologische variatie. Daardoor kent iedere methode eigen referentiewaarden. Het is dus noodzakelijk de bij een methode passende referentiewaarden te hanteren. In een eerdere bepalingmethode (CDTriTIA) werd trisialotransferrine gedeeltelijk meegenomen bij de vaststelling van het percentage CDT (%CDT). Het is echter gebleken dat trisialotransferrine weinig of geen betekenis heeft met betrekking tot het alcoholgebruik en voornamelijk disialo- en asialotransferrine ontstaan door chronisch overmatig alcoholgebruik. Het verdient daarom aanbeveling referentiewaarden vast te stellen zonder de trisialotransferrine daarin te betrekken. De HPLC-methode wordt algemeen gezien als een goede confirmatiemethode. Onlangs hebben Helander et al (2003) een verbeterde HPLC-methode beschreven en hiervoor bijbehorende referentiewaarden bepaald bij gezonde controlepersonen ('social drinkers').

Voor de bepaling van %CDT in het kader van het onderzoek naar de geschiktheid wordt in Nederland anno 2005 de methode volgens Axis-Shield gebruikt. Dit is de momenteel door het CBR geaccepteerde methode. Voor deze methode zijn referentiewaarden vastgesteld, welke zijn gegeven in de bijsluiters bij de %CDT-kit. Voor gezonde, volwassen niet-drinkers loopt het referentiegebied, gemeten volgens Axis-Shield, tot 2,6 %CDT (Schellenberg et al., 2005). Een overzicht van vele genetische, biologische en andere factoren die CDT beïnvloeden is te vinden in Fleming et al (2004) terwijl Koch et al (2004) een systematisch review hebben geschreven die 101 studies met CDT bij overmatig alcoholgebruik samenvat.

Aanbevelingen voor de analyse van %CDT in het kader van het onderzoek naar de geschiktheid

Voor de bepaling van CDT zijn onderstaande aanbevelingen geformuleerd. Deze gelden voor laboratoria die de CDT-bepaling in eigen beheer uitvoeren. Indien de uitvoering van de CDT-bepaling wordt uitbesteed aan een ander laboratorium, dient het verzendend laboratorium zich ervan te verzekeren dat het uitvoerend laboratorium zich aan onderstaande aanbevelingen houdt.

Alle afwijkingen van onderstaande aanbevelingen moeten door het uitvoerend laboratorium worden voorgelegd aan, en worden goedgekeurd door het CBR, divisie Vorderingen en de afdeling belast met de Eigen Verklaring procedure.

Aanbevelingen

1. Het laboratorium dient geaccrediteerd te zijn door een bevoegde instelling. In Nederland is de Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbewaking van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de gezondheidszorg (CCKL) de bevoegde instelling voor accreditatie.
2. Bloedafname dient te geschieden door een bevoegde medewerker. Bij de bloedafname dient persoonsidentificatie plaats te vinden aan de hand van een geldig identiteitsbewijs en dient het nummer van het identiteitsbewijs voor minimaal een jaar te worden vastgelegd.
3. De pre-analytische fase dient nauwkeurig vast te liggen in voorschriften met beschrijving van de werkwijze van afname, transport, opslag en verwerking van bloed, evenals de administratieve handelingen hieromtrent.
4. CDT-bepalingen dienen te worden uitgevoerd met een door het CBR geaccepteerde methode.
5. Validatie van de bepaling van CDT dient te geschieden volgens de NCCLS-protocollen EP 5 en EP 9. Validatiegegevens dienen te worden vastgelegd volgens het kwaliteitssysteem van het betreffende laboratorium en de gegevens daaromtrent moeten desgevraagd kunnen worden getoond.
6. Het laboratorium dient de gehanteerde referentiewaarden voor CDT te verifiëren en de gegevens daaromtrent desgevraagd aan het CBR te kunnen overleggen.
7. De analysegang dient nauwkeurig te zijn beschreven in een analysevoorschrift met vermelding van uitvoeringsgegevens, methode, reagentia, kwaliteitscontrolemonsters (inclusief poolserum) en kwaliteitsbewaking. Eveneens dient te zijn beschreven hoe gehandeld wordt bij afwijkende uitslagen van de kwaliteitscontrolemonsters.
8. De analyse van CDT dient geheel in tweevoud te geschieden met meebepalen van minimaal een kwaliteitscontrolemonster en een poolserummonster per serie. Indien de resultaten onderling minder dan 10% afwijken (t.o.v. de hoogste waarde), wordt als uitslag het gemiddelde van deze twee resultaten gegeven. Indien de resultaten 10% of meer van elkaar afwijken dient de analyse in zijn geheel te worden herhaald.
9. CDT-uitslagen buiten het referentiegebied dienen op verzoek van het CBR te kunnen worden bevestigd (geconfirmeerd) met een op een ander analytisch-chemisch principe berustende techniek. Dit hoeft echter niet in hetzelfde laboratorium plaats te vinden, maar wel aan hetzelfde monster (zie punt 13).
10. Het laboratorium dient deel te nemen aan het kwaliteitsbewakingprogramma voor CDT, georganiseerd door de betreffende beroepsgroep, te weten de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML). De resultaten uit deze controlemonsters mogen maximaal 12% afwijken van de consensuswaarde. Indien dit voor één van beide monsters twee achtereenvolgende keren niet wordt gehaald, dient dit te worden gemeld aan het CBR. In het kwaliteitssysteem van het laboratorium dient de werkwijze bij afwijkende resultaten in het kader van SKML-rondzendingen te zijn vastgelegd.
11. De cumulatieve gegevens van de %CDT-uitslagen in alle kwaliteitscontrolemonsters, inclusief die van het kwaliteitsbewakingprogramma van de SKML, dienen op verzoek van het CBR door het laboratorium ter beschikking te worden gesteld..
12. Alle gegevens, inclusief die van alle kwaliteitscontrole- en calibratiemonsters, dienen ten minste 1 jaar bewaard te blijven.
13. Na de analyse dienen alle sera ten minste 1 jaar bewaard te blijven bij -20 °C op de locatie waar de analyse werd uitgevoerd.

Aanbevelingen voor definitie, berekening en rapportage inzake %CDT

1. Uitslagen dienen te worden uitgedrukt in percentage-CDT, weergegeven als %CDT.
2. Voor de berekening van %CDT dienen de concentraties van disialo-, monosialo- en asialotransferrine te worden gesommeerd en vervolgens te worden gedeeld door de totale concentratie transferrine in het serummonster.
3. Het laboratorium dient het %CDT te rapporteren met het gehanteerde referentiegebied.

Referenties

- Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrine as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001;47:13-27.
- Fleming MF, Anton RF, Spies CD. A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferring levels. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1347-1355.
- Helander A, Fors M, Zakrisson B. Study of Axis-Shield new %CDT immunoassay for quantification of carbohydrate-deficient transferrine (CDT) in serum. *Alcohol & Alcoholism* 2001;36:406-412.
- Helander A, Husa A, Jeppsson J-O. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrine in serum. *Clin Chem* 2003;49:1881-1890.
- Koch H, Meerkerk GJ, Zaat JOM, Ham MF, Scholten RJPM, Assendelft WJJ. Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin in the detection of excessive alcohol consumption: a systematic review. *Alcohol & Alcoholism* 2004;39:75-85.
- Punt JMHM, Masseur WMM, Janssens PMW, Van Pelt J. Over de betekenis van de %CDT-uitslag bij de beoordeling van het patroon van alcoholgebruik. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002;27:271-278.
- Schellenberg F, Schwan R, Mennetrey L, Loiseaux MN, Pages JC, Reynaud M. Dose-effect relation between daily ethanol intake in the range 0-70 grams and %CDT value: validation of a cut-off value. *Alcohol & Alcoholism* 2005;40:531-534.
- Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001;38:652-664.
- Stibler H. Carbohydrate-deficient transferring in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991;37:2029-2037.

Bijlage

Deskundigenpanel Laboratoriumdiagnostiek ten behoeve van rijbewijskeuringen

leden

1. dr. J. van Pelt, klinisch chemicus te Leiden (voorzitter)
2. dr. P.M.W. Janssens, klinisch chemicus te Arnhem
3. dr. A. Korzec, psychiater te Amsterdam
4. dr. J.M. Pekelharing, klinisch chemicus te Delft
5. drs. J.M.H.M. Punt, klinisch chemicus te Blaricum
6. dr. ir. J.P.M. Wielders, klinisch chemicus te Amersfoort

adviseurs

7. A.W.P. Heera, arts en medisch adviseur CBR
8. W. van Os, arts en medisch adviseur CBR