

Ingezonden

Enige ervaringen met de bepaling van koolhydraatdeficiënt transferrine in serum

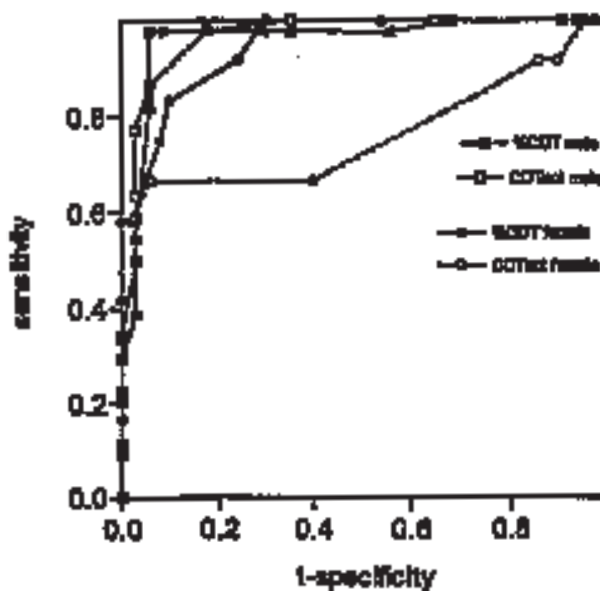
Onlangs bespraken de Keijzer en collega's in dit Tijdschrift de bepaling van koolhydraat-deficiënt transferrine ('Carbohydrate Deficient Transferrin', CDT), zoals op de markt gebracht onder de naam CDtect door de firma Pharmacia (1). Deze test is in de eerste plaats bedoeld om chronisch overmatig gebruik van alcohol op te sporen, alhoewel het zeldzame "Carbohydrate Deficiënt Glycoprotein Syndrome" er ook mee kan worden vastgesteld. Literatuurgegevens suggereren dat meting van CDT gevoeliger/specifieker is om overmatig alcoholgebruik op het spoor te komen, dan de onderzoeken die tot dusver voorhanden zijn, zoals bepaling van de enzymen γ GT, ASAT of het erythrocyten-MCV (2,3). Enige aanvullende opmerkingen bij de Keijzer's rapportage zijn echter ons inziens op hun plaats, omdat ze de essentie van de CDT-meting ten bate van de diagnostiek van chronisch overmatig alcoholgebruik betreffen, en niet, of slechts zijdelings ter sprake zijn gebracht.

Allereerst voelen wij ons verplicht te reageren op de slotzin, waarin wordt gesteld dat het verband tussen de CDT concentraties in bloed en de aanwezigheid van leverziekten - veelvuldig gevolg van overmatig alcoholgebruik - nadere aandacht verdient. Volgens onze indruk van de literatuur is het gedrag van CDT bij uiteenlopende leverziekten juist een van de meest frequent onderzochte aspecten samenhangend met het gebruik van CDT als marker voor overmatige alcoholconsumptie. Zeer consistent komt uit het thans gepubliceerde onderzoek het beeld naar voren dat de concentratie van CDT als gevolg van verschillende typen leveraandoeningen in de regel niet wordt verhoogd (2-5). Dit, in schril contrast tot de enzymen γ GT en ASAT. De relatieve ongevoeligheid van CDT voor leverziekten is feitelijk een van de redenen waarom de meting van CDT waarschijnlijk meer geschikt (cq. meer specifiek) is voor de diagnostiek van chronisch overmatig alcoholgebruik dan de veelgebruikte enzymen.

Een tweede aspect van CDT waarover meer te zeggen valt is het verschil in gebruik van de bepaling ten bate van onderzoek bij mannen en bij vrouwen. Dit hangt samen met het feit dat het CDT-basaalniveau bij vrouwen beduidend hoger is dan bij mannen (2,6). Een gevolg hiervan is, dat het gebruik van CDT voor de detectie van chronisch alcoholgebruik bij vrouwen minder goed voldoet dan bij mannen, zeker wanneer absolute getallen van CDT worden gerapporteerd. Er zijn echter gegevens die suggereren dat bij vrouwen

de bepaling van CDT aanmerkelijk meer geschikt gemaakt kan worden voor de diagnostiek van alcoholgebruik, door gebruik te maken van de relatieve concentratie CDT, dat wil zeggen de concentratie koolhydraat-deficiënt transferrine ten opzichte van de totale concentratie transferrine (7,8). Bijgaande ROC-curves (figuur 1), gemaakt naar aanleiding van de resultaten uit een Noors-Oostenrijks onderzoek (8) geven hiervan een illustratie. Het is nuttig in dit verband op te merken, dat de door De Keijzer c.s. besproken CDtect-bepaling de absolute CDT concentratie rapporteert. Rapportage van het relatieve gehalte van CDT, uiteraard bewerkelijker omdat het ook vaststelling van de totale transferrine-concentratie vereist, vindt plaats bij een CDT bepaling die op de markt wordt gebracht door een andere firma, Axis Biochemicals AS (Oslo, Noorwegen).

Als laatste nog een meer algemeen punt waaraan in de Keijzer's bijdrage (1) voorbij wordt gegaan, dat o.i. echter niet voldoende kan worden benadrukt. Gebruik van bepalingen, welke dan ook, om chronisch alcoholgebruik op het spoor te komen, is rekening houdend met de positief voorspellende waarde van het onderzoek alleen verantwoord te noemen, bij toepassing op voorgeselecteerde groepen mensen (3). Toepassing van dergelijk chemisch onderzoek op groepen die min of meer een gemiddelde van de bevolking weerspiegelen, bijvoorbeeld werknemers van



Figuur 1. ROC-curves naar aanleiding van de gegevens uit een studie (81 mannen, 64 vrouwen) waarin de CDT-bepalingen van Pharmacia en Axis worden vergeleken (ref. 8, met toestemming).

een bedrijf, is vanuit diagnostisch oogpunt riskant, en ethisch aanvechtbaar. Om het onderzoek een redelijk positief voorspellende waarde te laten hebben moeten men het toepassen bij groepen waarin overmatig alcoholgebruik relatief frequent voorkomt. Het is in dit verband aardig om op te merken dat de wat minder uitgesproken succesvolle prestaties van de CDT-bepaling gerapporteerd in een aantal meer recente publikaties (9) vergeleken met die beschreven in de eerste onderzoeksjaren (2) waarschijnlijk ook terug te voeren zijn op een andere, minder strikte, patiëntenselectie in recenter tijden (3).

Bij het verstandig gebruik van het onderzoek op groepen mensen waarbij overmatig alcoholgebruik meer voorkomt kan de bepaling van CDT een aanwinst zijn. Zo werd in ons ziekenhuis de CDT-bepaling voor toepassing bij psychiatrische en intensive care patiënten verwelkomd. Voor psychiatrische patiënten blijkt vaststelling van de aanwezigheid van overmatig alcoholgebruik een van de meest gemiste diagnoses te zijn. Een voor de hand liggend gevolg hiervan is dat het alcoholgebruik van dergelijke patiënten vermoedelijk veelvuldig wordt miskend of laat onderkend. Een goede test die de aanwezigheid van overmatig alcoholgebruik waarschijnlijk maakt kan daarbij in het contact van behandelend arts en patiënt als 'aangever' of 'verklikker' worden gebruikt. Een vorm van toepassing die uiteraard op verstandige en moreel verantwoorde wijze dient te geschieden, zoals aan de behandelend arts, cq. psychiater wordt toevertrouwd. Voor intensive care afdelingen kan de CDT-bepaling betekenis hebben voor patiënten met het zogenaamde "alcohol-withdrawal syndrome". Bij dit syndroom kunnen patiënten tijdens de ziekenhuisopname meer of minder ernstig te lijden krijgen van de onthouding van de tot voor de opname veelvuldig gebruikte alcohol. Identificatie van patiënten met een fors alcoholgebruik voorafgaand aan grote operaties vermindert de kans op onverwachte complicaties (10). In dit verband wordt in ons ziekenhuis thans onderzocht of de CDT-bepaling een vast onderdeel moet uitmaken van de pre-operatieve screening voor patiënten die grote kaakchirurgische ingrepen moeten ondergaan.

Gegeven de gerapporteerde prestaties van CDT op geselecteerde groepen patiënten is het enthousiasme vanuit de psychiatrische en internegeneeskundige hoek niet verwonderlijk. Dat gezien de gevoeligheid van de materie behoedzaam hanteren van een dergelijk onderzoek noodzakelijk blijft staat buiten kijf.

Literatuur

1. Keijzer MH de, Kant GD, Bergh FAJTM van den en Vermes I. Enige ervaringen met de bepaling van koolhydraat-deficiënt transferrine in serum. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1995; 20: 207-208.
2. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37: 2029-2037.
3. Goldberg DM en Kapur BM. Enzymes and circulating proteins as markers of alcohol abuse. *Clin Chem Acta* 1994; 226: 191-209.

4. Bell H, Tallaksen C, Sjaheim T, Weberg R, Raknerud N, Orjasaeter H, Try K en Haug E. Serum carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in patients with chronic liver diseases. *Alc Clin Exp Res* 1993; 17: 246-252.
5. Fletcher LM, Kwoh-Gain I, Powell EE, Powell LW en Halliday JW. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1991; 13: 455-459.
6. Anton R en Moak D. Carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption: gender differences. *Alc Clin Exp Res* 1994; 18: 747-754.
7. Kwoh-Gain I, Fletcher LM, Price J, Powell LW en Halliday JW. Desialylated transferrin and mitochondrial aspartate aminotransferase compared as laboratory markers of excessive alcohol consumption. *Clin Chem* 1990; 36: 841-845.
8. Lyngbye J, Eide A, Lesch OM. A comparison between two commercial methods for determining carbohydrate deficient transferrin (CDT). Manuscript submitted. (personally communicated to PMWJ by Dr. Eide, Clinical Chemistry Laboratory, Fylkessjukehuset; Sentralsykehuset, Romsdal, Molde, Norway).
9. Fagerberg B, Agewall S, Berglund A, Wysocki M, Lundberg P-A en Lindstedt G. Is carbohydrate-deficient transferrin in serum useful for detecting excessive alcohol consumption in hypertensive patients? *Clin Chem* 1994; 40: 2057-2063.
10. Spies C, Heil T, Neumann T, Reinhart K en Müller C. Carbohydrate deficient transferrin (CDT): a reliable co-predictor of alcohol related complications in postoperative intensive care patients. Kabi Pharmacia Diagnostics Workshop on CDT as a tool in the identification and treatment of alcohol related disease: Clinical experiences with CDTECT™.

Arnhem,
september 1995

Dr. P.M.W. Janssens
Dr. F.H. Bosch
B. Verwey

Wij danken collega Janssens et al voor hun reactie en willen graag reageren op de aanmerkingen en kanttekeningen die zij bij ons artikel (1) plaatsen. In dit artikel hebben wij getracht op een beknopte wijze onze ervaringen met het meten van koolhydraatdeficiënte transferrines m.b.v. de CDTECT bepaling van Pharmacia te beschrijven. Wij hebben geconcludeerd dat analytisch gesproken de bepaling voldoet, maar dat meer gegevens en aanvullend onderzoek nodig zijn voor een definitieve kwalificatie.

In de slotzin geven wij aan dat ons inziens de literatuur niet eensluidend is ten aanzien van al dan niet verhoogde CDT-concentraties bij leverafwijkingen, die niet veroorzaakt worden door overmatig alcoholgebruik. Typerend hiervoor is dan ook de door Janssens c.s. aangehaalde referentie (2), waarin juist wel beschreven wordt dat leverafwijkingen tengevolge van primaire biliaire cirrhose, chronisch actieve hepatitis of bij gebruik van bepaalde geneesmiddelen kunnen leiden tot verhoogde CDT-waarden en dus tot de vals-positieve diagnose van alcoholmisbruik.

Bepaling van de CDT-concentratie voor de detectie van chronisch alcoholgebruik blijkt bij vrouwen minder te voldoen dan bij mannen. Janssens c.s. stellen dat dit veroorzaakt wordt door de hogere basale CDT-waarden van vrouwen. Factoren als hormoonhuishouding, ijzerstatus of de mate van alcoholgebruik (vrouwen drinken gemiddeld minder) kunnen echter ook van betekenis zijn. Of de voorgestelde oplossing, het meten van de ratio CDT en totaal transferrine, de sensitiviteit doet toenemen is echter de vraag. Gebleken is namelijk dat de concentratie totaal transferrine niet gerelateerd is aan de concentratie CDT (3). Dit kan afhankelijk van de variatie in totaal transferrine zowel tot vals positieve als tot vals negatieve bevindingen leiden.

Wij zijn het geheel eens met collega Janssens dat "gebruik van bepalingen om chronisch alcoholgebruik op te sporen alleen verantwoord is te noemen bij toepassing op voorgeselecteerde groepen mensen". De voorspellende waarde van de CDT-bepaling neemt immers toe naarmate de kans op overmatig drankgebruik hoger is. Het is in dit verband dan ook jammer dat in de reactie wel ROC-curves worden getoond, maar geen nadere beschrijvingen worden gegeven van de patiëntengroepen. Ook ROC-curves zijn namelijk afhankelijk van de onderzochte populatie. In dit verband zetten wij ook vraagtekens bij een onderzoek of de CDT-bepaling een vast onderdeel moet uitmaken van de pré-operatieve screening voor patiënten die grote kaakchirurgische ingrepen moeten ondergaan. Met uitzondering van de oncologische (mond- en keelholte) patiënten weerspiegelt het alcoholgebruik van de kaakchirurgische patiënten immers dat van de normale bevolking. Dientengevolge zal de CDT-bepaling voor deze niet-oncologische patiëntengroep een lage voorspellende waarde hebben (lage sensitiviteit, hoge specificiteit). Een zeer lezenswaardig artikel over deze materie is geschreven door van der Helm (4). Ook aan de klinische relevantie van de CDT-bepaling bij de oncologische kaakchirurgische

populatie kan op zijn minst getwijfeld worden. Bij deze patiëntengroep is de patiënt zelf, maar, gezien de epidemiologische gegevens, ook de kaakchirurg reeds bedacht op het optreden van een post-operatief "alcohol-withdrawal" syndroom. Daarnaast kan het verrichten van een pré-operatieve screening met de CDT-bepaling problemen opleveren door de aard van dit onderzoek. Naar onze mening is de CDTECT-bepaling (en soortgelijke bepalingen) volgens de Wet Geneeskundige Behandelings Overeenkomst (WGBO) (5) niet zomaar in een screening op te nemen, maar dient hiervoor expliciet toestemming van de patiënt te worden verkregen. Ook het recht van een patiënt om zijn gezondheidstoestand geheim te houden is o.i. hier in het geding.

Wij onderschrijven dan ook ten volle de opmerking van Janssens et al over het behoedzaam omgaan met dergelijk onderzoek en willen er gaarne aan toevoegen dat dit niet alleen de gevoeligheid van de materie betreft maar ook van toepassing is voor de gebruikte methodes en de onderzoeksgroepen.

Literatuur

1. Keijzer MH de, Kant GD, Bergh FAJTM van den, Vermes I. Enige ervaringen met de bepaling van koolhydraat-deficiënt transferrine in serum. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1995; 20: 207-208.
2. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcoholconsumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37: 2029-2037.
3. Behrens U, Worner T, Braly L, Schaffner F, Lieber C. Carbohydrate-deficient transferrin, a marker for chronic alcohol consumption in different ethnic populations. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 427-432.
4. Helm van der HJ. Evaluatie-onderzoek van diagnostische tests: de begrippen sensitiviteit en specificiteit nader bekeken. *Tijdschr NVKC* 1993; 18: 322-326.
5. WGBO. *Tijdschr Gezondheidsrecht* 1994; 275-281.

Nijmegen,
Enschede,
september 1995

Dr. M.H. de Keijzer
Dr. F.A.J.T.M. van den Bergh
Dr. I. Vermes