

## Beschouwing

# Over de betekenis van de %CDT-uitslag bij de beoordeling van het patroon van alcoholgebruik

J.M.H.M. PUNT<sup>1</sup>, W.M.M. MASSEUS<sup>1</sup>, P.M.W. JANSSENS<sup>2</sup> en J. van PELT<sup>3</sup>

Bij de interpretatie van een %CDT-uitslag in verband met mogelijk alcoholmisbruik mag de beoordelaar zich niet voornamelijk laten leiden door de geschatte voorafkans daarop. Hierbij spelen de volgende factoren ook een rol: de juistheid van de gehanteerde afkapgrens, de biologische variatie en de vergelijkbaarheid van de uitslagen tussen laboratoria onderling. Bij beoordelingen van laboratoriumresultaten in het algemeen, maar met name van die welke belangrijke gevolgen kunnen hebben voor de betrokkene, dienen zowel de klinisch chemicus als de medicus zich hiervan rekenschap te geven.

*Trefwoorden: %CDT, alcoholmisbruik, tussenlaboratoriumvariatie, biologische variatie*

Het aantal personen in Nederland met alcoholmisbruik bedraagt momenteel ca. 875.000 (1). Bij alcoholmisbruik is er sprake van overmatig gebruik dat leidt tot problemen in sociaal, beroepsmatig, psychisch of lichamelijk functioneren (2). Vanwege het besturen van een motorrijtuig onder verdenking op alcoholmisbruik, behandelt het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen (CBR) namens de minister van Verkeer en Waterstaat, op grond van de Wegenverkeerswet (3), per jaar ca. 12.000 vorderingen met betrekking tot het rijbewijs<sup>4</sup>. Bij ca. 3.500 vorderingen wordt een onderzoek opgelegd naar de geschiktheid voor het besturen van motorrijtuigen, waarna al dan niet het rijbewijs ongeldig wordt verklaard.

In het kader van dit onderzoek verzamelt een door het CBR aangezochte psychiater op gestandaardiseerde wijze informatie van verschillende aard: uit de anamnese, door lichamelijk onderzoek, door psychiatrisch onderzoek en door interpretatie van laboratoriumuitslagen. De vraag die het CBR beantwoord wil zien, is: "Kan op basis van alle relevante gegevens de psychiatrische diagnose 'alcoholmisbruik' of 'alcoholaf-

hankelijkheid' worden gesteld". Naast ander laboratoriumonderzoek speelt de meting van het percentage carbohydraat-deficiënt transferrine (%CDT) in het bloed de laatste jaren een voorname rol (4), en is onderwerp van deze beschouwing.

Laboratoriumparameters dienen voor dit doel beschouwd te worden als slechts indirecte hulpmiddelen omdat deze ten hoogste een indruk geven van de effecten van de cumulatief genuttigde hoeveelheden alcohol op de celfysiologie, en niet over de psychiatrische gesteldheid. Daarnaast kunnen de uitslagen van de meestal toegepaste laboratoriumonderzoeken ook door andere factoren dan alcohol beïnvloed worden.

De ontdekking van het CDT en van de relatie tussen de verandering in de chemische bouw van het moleculair transferrine en de blootstelling van het lichaam aan alcohol bood de mogelijkheid een betere beoordeling te geven van de mate van alcoholgebruik in een voorafgaande periode van enkele weken (5). Voor het %CDT blijkt de duur van de blootstelling van groter belang dan de concentratie van alcohol (6, 7). De halfwaardetijd van het onder invloed van alcohol ontstane CDT is 12 tot 17 dagen (6), waarbij niet bekend is hoe sterk deze individueel bepaald is. Er wordt gewoonlijk uitgegaan van de vuistregel dat het dagelijks innemen van ten minste 60 g alcohol gedurende ten minste twee weken bij 60% van de individuen (sensitiviteit: 60%) leidt tot een toename van het CDT boven de referentiewaarde van 2,6 % (8, 9). In verband met de beoordeling van de geschiktheid door het CBR is in de jurisprudentie van de Afdeling Bestuursrechtspraak van de Raad van State inmiddels aanvaard dat *in het kader van een vorderingsprocedure* een verhoogde waarde van de %CDT duidt op recent chronisch overmatig alcoholgebruik, en dat door de keurend psychiater *alleen al op het %CDT* en de aanhoudingsgegevens die tot de vordering hebben

Laboratorium Ziekenhuis Gooi-Noord, Blaricum<sup>1</sup>; Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem<sup>2</sup> en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden<sup>3</sup>

Correspondentie: Drs. J.M.H.M. Punt, Laboratorium Ziekenhuis Gooi-Noord, Rijksstraatweg 1, 1261 AN Blaricum  
e-mail: jpunt@gooi-noord.nl

<sup>4</sup> Een vordering vanwege rijden onder invloed kan gestart worden als de betrokkene éénmalig is aangehouden met meer dan 1,8 promille alcohol, of als betrokkene in vijf jaar minimaal viermaal is aangehouden wegens rijden onder invloed (meer dan 0,5 promille alcohol).

geleid, het oordeel kan worden gebaseerd dat ten aanzien van de betrokkene (nog steeds) sprake is van misbruik van alcohol<sup>5</sup>. Hoewel het %CDT vandaag de dag als de meest specifieke en ook als een redelijk gevoelige bepaling wordt beschouwd in relatie tot alcoholmisbruik, is het onder laboratoriumspecialisten bekend dat ook deze test, zowel vanuit analytisch als vanuit pathofysiologisch oogpunt niet ideaal is. Ook in een recent artikel wordt gewaarschuwd: *"It should ... be remembered that these tests are far from perfect"* (9).

Bij het onderzoek naar mogelijk alcoholmisbruik is voor beide partijen een passende maatstaf en een juist vastgestelde norm belangrijk om het patroon van alcoholgebruik te kunnen objectiveren: voor de betrokkene om aan te tonen dat er géén sprake is van alcoholmisbruik, en voor de wetgever om aan te tonen dat er wél, of nog steeds, sprake is van alcoholmisbruik.

Vanwege het gebruik van een afkapgrens<sup>6</sup> als landelijk (of zelfs wereldwijd) gehanteerde norm (ook door het CBR: 2,6 %CDT) dient overwogen te worden om betrouwbaarheidsintervallen toe te voegen aan uitslagen van onderzoeken die voor de betrokkene verstrekkende gevolgen zouden kunnen hebben. Er bestaat een ernstig vermoeden dat aanvragers van laboratoriumonderzoek in het algemeen niet op de hoogte zijn van de werkelijke 'hardheid' van een uitslag, gesuggereerd door de digitale weergave met vaak een of twee cijfers achter de komma. Dit lijkt ook bij %CDT het geval te zijn.

#### Afkapgrens en beslisgrens

Met name indien de andere criteria tot twijfelachtige conclusies leiden, krijgt de %CDT-uitslag als meest relevant laboratoriumonderzoek een prominente rol bij de beoordeling op geschiktheid. Als er met een bepaalde zekerheid een uitspraak moet worden gedaan of er al dan niet sprake is van alcoholmisbruik kan de betrouwbaarheid van de %CDT-bepaling -uitgedrukt in juistheid en precisie- dus van doorslaggevend belang zijn. Dit laat zich vertalen in de volgende vragen:

- Hoe juist en stabiel is de analyse, en hoe betrouwbaar is daarmee de ligging van de gekozen afkapgrens, gebaseerd op eerder gedane waarnemingen bij een referentiepopulatie?
- Hoe groot is de spreiding (imprecisie) op het beslisniveau, en hoe ver moet de gekozen afkapgrens zijn overschreden, wil men bij een analyse met een bekende precisie met een kleine kans op fouten (bijvoorbeeld 5 % fout-positieven) kunnen stellen dat sprake is van een afwijkende uitslag?

Tenzij expliciet anders vermeld, zijn de aannames hierna:

- dat de grenswaarde voor %CDT, die het onderscheid kan aangeven tussen ten hoogste matig alcoholgebruik en alcoholmisbruik, op de juiste wijze en voor de juiste populatie is vastgesteld;
- dat %CDT-uitslagen bij personen met ten hoogste matig alcoholgebruik een zogeheten normale verdeling vertonen;
- dat de %CDT-analyse in enkelvoud wordt uitgevoerd.

De reeds eerder genoemde afkapgrens van 2,6 %CDT werd vastgesteld op basis van de 95<sup>e</sup> percentiel van een populatie bestaande uit 204 sociale drinkers uit de V.S., die op gemiddeld drie van de dertig dagen vóór de monsternamen hoogstens één glas alcoholhoudende drank per dag dronken (9). Er werd hierbij geen onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen.

Dit betekent per definitie dat bij 5% van een groep zeer matige drinkers een 'te hoog' %CDT zal worden gevonden. Deze, door de fabrikant overgenomen, grenswaarde van 2,6 %CDT werd door een van de auteurs (JvP) experimenteel getoetst. Hiertoe werd in juni 2001 het %CDT bepaald bij 180 personen die hoogstens één alcoholische consumptie per dag gebruikten. Bij 3 van de 90 mannen en bij 8 van de 90 vrouwen werd een %CDT hoger dan 2,6% gevonden, hetgeen bij deze populatie een testspecificiteit van 0,94 aangeeft. Voor een populatie personen met alcoholmisbruik en een populatie ex-misbruikers -dan wel een mengpopulatie- is dit gegeven minder toegankelijk.

Door Helander et al. zijn de resultaten beschreven van de toepassing van de huidige %CDT-bepaling (binnen één laboratorium) op een Zweedse groep proefpersonen, bestaande uit gezonde niet-drinkers, gezonde gezelligheidsdrinkers, ex-alcoholpatiënten en chronische zware drinkers (10). Aan de hand van deze recente bevindingen stellen zij voor om in de praktijk de afkapgrens te leggen bij 3,0 %CDT.

Met het oog op de analytische imprecisie houden de keurend artsen (op aangeven van klinisch chemici) rekening met een grijze zone van 10%, hetgeen inhoudt dat een waarde vanaf 2,9 %CDT wordt beschouwd als sterke aanwijzing voor alcoholmisbruik: de beslisgrens<sup>7</sup>.

#### Andere factoren die invloed hebben op de interpretatie van de %CDT-uitslag

In feite moet er biochemische informatie worden verkregen van de persoon in kwestie, die daartoe ondubbelzinnig moet worden geïdentificeerd. Er wordt een 'momentopname' gemaakt door een voor analyse geschikt monster onder de juiste condities af te nemen en te conserveren. Vervolgens wordt er een betrouwbare analyse onder gestandaardiseerde omstandigheden op uitgevoerd, waaruit een uitslag wordt verkregen die met een passende referentiepopulatie moet worden vergeleken. De uitslag moet via interpretatie nog worden omgezet naar de gewenste informatie, waarbij rekening gehouden moet worden met invloeden van diverse aard. Deze invloeden kunnen gezocht

<sup>5</sup> Geciteerd uit een CBR-onderzoeksrapport inzake een vordering. Details kunnen slechts worden vrijgegeven na verkregen toestemming van betrokkene.

<sup>6</sup> Onder afkapgrens wordt hier verstaan: de statistisch berekende 95<sup>e</sup> percentiel van een niet tot matig drinkende populatie.

<sup>7</sup> Onder beslisgrens wordt hier verstaan: een grens waarboven chronisch overmatig alcoholgebruik als zeer waarschijnlijk beschouwd wordt.

worden in de pre-analytische en de analytische fase, en kunnen gevolgen hebben op de juistheid en de precisie van het analyseresultaat. De juistheid is de mate van benadering van de ware uitkomst ('true value'). De precisie is de te verwachten spreidingsbreedte van een uitslag; deze wordt procentueel gerelateerd aan de uitkomst zelf en uitgedrukt als variatiecoëfficiënt (CV).

### De biologische variatie van het %CDT

Binnen één persoon heeft geen enkele parameter een constante waarde, en treedt in de tijd (dag, seizoen, leeftijd) een verandering op met een zekere spreidingsbreedte, de biologische variatie ( $CV_B$ ; B = biologisch). Ook tussen individuen bestaan verschillen, die tot uitdrukking komen in de weergave van het referentie-interval. Gehanteerde begrippen zijn in dit verband:

- De intra-individuele biologische variatie ( $CV_{B,W}$ ; W = *within*): de CV over uitslagen gevonden bij één persoon onder stabiele omstandigheden over een langere tijdsperiode.
- De inter-individuele biologische variatie ( $CV_{B,B}$ ; B = *between*): de CV over uitslagen, gevonden bij een groot aantal personen onder stabiele omstandigheden over een langere tijdsperiode.

De biologische variatie is bepalend voor de gewenste analytische precisie bij een laboratoriumonderzoek. In de spreiding van een serie meetuitslagen van één meetmethode uitgevoerd op één identiek monster komt alleen de analytische precisie tot uiting, terwijl daarnaast de biologische variatie tot uiting komt in de uitslagen uit monsters, afgenomen bij 'normale' personen op een willekeurig tijdstip.

De intra-individuele biologische variatie ( $CV_{B,W}$ ) voor %CDT wordt geschat op (ten hoogste) 4,7 % (11). De waarde van  $CV_{B,B}$  kan worden afgeleid uit de literatuur (9, 10) en bedraagt ca 18 %.

### (Patho)fysiologische invloeden op het %CDT

Behalve alcohol zijn geen andere stoffen (bijvoorbeeld geneesmiddelen) bekend die het %CDT kunnen doen toenemen. Het %CDT blijkt te kunnen worden verhoogd door katabole stofwisselingsprocessen (12), zoals bij maligniteiten, cachexie, en ondervoeding. Onderzoek bij diverse soorten patiënten met acute en chronische ziekten moet nog plaatsvinden (9).

De gevoeligheid van de lever voor alcohol, uitgedrukt in de CDT-productie, verschilt per persoon. Bij ex-alcoholafhankelijken wordt onder eenzelfde alcoholbelasting een significante extra toename van %CDT gevonden ten opzichte van proefpersonen die nooit alcoholafhankelijk geweest waren (7). Ook wordt bij deze populatie een verhoogd referentiegebied gevonden, namelijk tot 3,3 %CDT.

Er bestaan genetische transferrinevarianten die niet aan alcohol gerelateerde verhoogde CDT-uitslagen kunnen opleveren. Bij elkaar zou het gaan om 2 tot 3% van de bevolking bij wie daardoor, ongeacht alcoholgebruik, een verhoogde %CDT-uitslag kan worden gevonden (13). Deze maken deel uit van de 5% fout-positieven op grond van de eerder genoemde afkapgrens, zijnde de 95<sup>e</sup> percentiel.

Door verschillende auteurs wordt aanbevolen om in een breed gebied rond de afkapgrens pas een uitspraak te doen na toepassing van een qua interpretatie meer inzichtelijke meetmethode, te weten: high performance liquid chromatography (HPLC), capillaire zone-elektroforese (CZE) of isoelectric focusing (IEF) (9, 13-16).

### Effecten op %CDT door monsternamen en -bewaring

Als per abuis (heparine)plasma in plaats van serum (visueel niet te onderscheiden) als onderzoeksmonster voor de bepaling van %CDT wordt aangeboden, kan hierdoor de bepaling onjuist uitvallen (17). Voor de uitvoerder van de bepaling hoort daarom bekend te zijn welk monsternormaal wordt aangeboden. Recent onderzoek geeft aan dat de stabiliteit van CDT tot 72 uur bij 32 °C goed is (18). Ook verandert het %CDT niet onder invloed van invriezen van het monster (PMWJ).

### Methodologische invloeden op het analyseresultaat van %CDT

De hier gehanteerde begrippen zijn:

- De intra-assay-variatie: de CV bij herhaling van een analyse binnen één meetserie ( $CV_A$ ; A = analytisch).
- De binnenlaboratoriumvariatie: de analytische CV binnen één laboratorium, gebaseerd op verschillende meetseries verspreid over meerdere dagen ( $CV_{A,W}$ ; W = *within*).
- De tussenlaboratoriumvariatie ( $CV_{A,B}$ ; B = *between*): de analytische CV gebaseerd op de bevindingen bij meerdere laboratoria, eventueel uit meetseries verspreid over meerdere dagen. Als gevolg van verschillen in reagenslotnummer, kalibratie en apparatuur is deze CV obligaat hoger dan de binnenlaboratoriumvariatie.

De bepaling van %CDT bestaat uit verschillende afzonderlijke stappen, met elk eigen foutenbronnen (19). Essentieel is de verzadiging van het monster met ijzer: bekend is dat een incomplete ijzerverzadiging tot een fout-verhoogde uitslag van %CDT zal leiden (6, 17, 20). Tevens is een scherpe scheiding van de CDT- en niet-CDT-fracties bepalend voor het juiste resultaat, hetgeen sterk afhankelijk is van standaardisatie van de tijdsduur voor de verschillende fases bij alle (kalibrator-, controle- en 'patiënten-') analyses. Doordat de uitslag van %CDT een quotiënt is van twee verschillende immunochemische bepalingen is de fout van zowel CDT als die van totaal transferrine bepalend voor de fout in het eindresultaat. Reeds tientallen jaren wordt (door de SKZL - Stichting Kwaliteitsbewaking klinisch-chemische ZiekenhuisLaboratoria) via een gecentraliseerd systeem gewerkt aan de optimalisering van de onderlinge vergelijkbaarheid van laboratoriumresultaten aan de hand van landelijk verzamelde analysegegevens. Een vergelijkbaar systeem werd opgezet met en door laboratoria die in Nederland de bepaling van %CDT uitvoeren (JvP, PMWJ). In 2001 werd tussen 14 laboratoria in Nederland daarbij een  $CV_{A,B}$  van circa 16% en in 2002 van circa 10% gevonden (tabel 1).

Dit niveau (voorlopig gemiddeld circa 13%) wordt in de literatuur bevestigd door een soortgelijk onderzoek, verspreid over meerdere laboratoria, en gebruikmakend van verschillende meetapparatuur (16). Een  $CV_{A,B}$  van 13% heeft de volgende betekenis: indien een monster met een werkelijke waarde van 2,6 %CDT naar een (uit 14) willekeurig gekozen laboratorium in Nederland ter analyse wordt verzonden, levert een in enkelvoud uitgevoerde bepaling met 95% zekerheid een resultaat op uiteenlopend tussen 1,9 %CDT en 3,3% CDT, met nog 2,5% kans op een resultaat daaronder, respectievelijk 2,5% kans op een resultaat daarboven.

De in Nederland in het verleden bereikte dan wel in de toekomst te bereiken  $CV_{A,B}$  heeft consequenties voor de interpretatie van de %CDT-uitslag. Het is daarom van belang dat een minimale vergelijkbaarheidseis wordt geformuleerd, zeker wanneer bij de interpretatie van analyseresultaten uit verschillende laboratoria van dezelfde referentiewaarden en daarmee van dezelfde beslissgrens gebruik wordt gemaakt.

### Imprecisie van de %CDT-analyse

In de beschrijving van de %CDT-kit van Axis-Shield kunnen de door de fabrikant verwachte intra-assay-variatie ( $CV_A$ ) en de binnenlaboratorium-variatie ( $CV_{A,W}$ ) worden gevonden (8) (tabel 1). Uit de genoemde landelijke rondzendingen van gepoolde monsters kon een indruk worden verkregen van de tussenlaboratorium-variatie ( $CV_{A,B}$ ).

**Tabel 1.** De imprecisie op diverse %CDT-niveaus

%CDT-niveau	Imprecisie van de analyse			
	$CV_A$ (%)	$CV_{A,W}$ (%)	$CV_{A,B}$ (%) 2001	$CV_{A,B}$ (%) 2002
2,0				9,5
2,3	3,9	6,7	17,2	
4,7				9,8
5,1	3,4	3,9		
5,8			14,4	

### De 'desirable performance' van de %CDT-analyse

Door Fraser wordt gesteld (21): *The performance characteristics of each analytical process should be measured, the quality goals should be defined, and the number of quality control analyses and the control rules calculated, so as to provide a system which guarantees the quality required.* Voor elke laboratoriumanalyse (van biologische monsters) gelden voor de na te streven kwaliteit (*desirable performance*, uitgedrukt in de analytische variatiecoëfficiënt) de 'criteria van Fraser' (22), eerder toegepast door Harris (23), en oorspronkelijk geformuleerd door Cotlove et al. (24).

De analytische binnenlaboratorium-CV ( $CV_{A,W}$ ) dient voor een *desirable performance* volgens Fraser als norm kleiner dan of gelijk te zijn aan de helft van de biologische variatie bij een individu ( $CV_{A,W} \leq 0,5 CV_{B,W}$ ). De  $CV_{A,W}$  draagt dan maximaal 12 % bij aan de totale variabiliteit van de uitslag. Daarnaast zijn overigens ook een *optimal performance* en een *mini-*

*mal performance* gedefinieerd, respectievelijk  $CV_{A,W} \leq 0,25 CV_{B,W}$  en  $CV_{A,W} \leq 0,75 CV_{B,W}$ .

Bij de %CDT-bepaling is -gegeven een  $CV_{B,W}$  van 4,7% (11)- dus pas sprake van een *desirable performance* bij een  $CV_{A,W}$  van  $\leq 2,4\%$ .

In de situatie dat een uitslag wordt geproduceerd in een willekeurig laboratorium, kan met het oog op het diagnostisch nut een acceptatiecriterium worden gesteld aan het kwaliteitsniveau van de analyse, te weten een maximale analytische tussenlaboratorium-CV, de  $CV_{A,B \max}$  (21). De norm kan worden gevonden door invulling van  $CV_{B,W}$  en  $CV_{B,B}$  in de formule:

$$CV_{A,B \max} \leq 1,65 \times 0,5 \times CV_{B,W} + 0,25 \times \sqrt{CV_{B,W}^2 + CV_{B,B}^2}$$

Deze formule is opgebouwd uit de genoemde (binnenlaboratorium) *desirable performance*, en bevat daarnaast een term waarin een acceptabele (tussenlaboratorium) *desirable performance* voor de *bias* is verwerkt, welke gebaseerd is op de biologische variatie binnen en tussen individuen. Dit laatste maakt het mogelijk dat eenzelfde referentie-interval mag worden toegepast binnen een homogene populatie over een groter geografisch gebied, waarbij al ten minste 1,4% en ten hoogste 4,4% van de uitslagen buiten de referentielimieten zullen vallen (25, 26).

Toepassing van deze formule (zie voor de gegevens de paragraaf: De biologische variatie van het %CDT) zou betekenen dat een %CDT-bepaling met een  $CV_{A,B} \leq 8,6\%$  landelijk acceptabel zou zijn, hetgeen nog niet lijkt te kunnen worden gerealiseerd.

### Het 'kritisch verschil' bij het beoordelen van een testuitslag

Zowel de *performance* ( $CV_A$ ) van een analyse als de biologische spreiding ( $CV_{B,W}$ ) voor de betreffende parameter zijn bepalend voor het kunnen constateren van een zogenaamd 'kritisch verschil'. Dat laatste betekent dat een uitslag statistisch significant (dat wil zeggen: met een zekere mate van betrouwbaarheid) verschilt ten opzichte van een referentiepunt. Bij een afname van de CV past een kleiner kritisch verschil, waardoor eerder een uitspraak kan worden gedaan over de betekenis van het gevonden verschil.

Bij het beoordelen of een testuitslag een vastgestelde afkapgrens met een bepaalde zekerheid overschrijft is het verwijzen naar de 95<sup>e</sup> percentiel van een normale populatie (hier: 2,6 %CDT), eventueel met een marge van 10% (zoals gehanteerd door het CBR) onvoldoende.

Bij het vergelijken van een uitslag (met een bepaalde meetonzekerheid) t.o.v. een gekozen grenswaarde (gekozen met een onbekende onzekerheid) geldt voor het vaststellen van het kritisch verschil de formule (22):

$$\mu_1 - \mu_0 = z \times \sqrt{2} \times \sqrt{CV_A^2 + CV_{B,W}^2} \times \frac{2,6}{100}$$

$\mu_1 - \mu_0$  staat voor: kritisch verschil;  $CV_A$  is de analytische variatiecoëfficiënt,  $CV_{B,W}$  de biologische intra-individuele variatiecoëfficiënt; 2,6 is de doelconcentratie waarop de beoordeling betrekking heeft;  $z$  is het aantal standaarddeviaties, passend bij de gekozen

**Tabel 2.** Effect van de analytische imprecisie op het kritisch verschil (niveau: 2,6% CDT); n = aantal metingen; niveau CV<sub>A</sub> afkomstig uit de tekst

CV <sub>A</sub> (%)	CV <sub>B,W</sub> (%)	CV <sub>tot</sub> (%)	kritisch verschil ( $\mu_1 - \mu_0$ , afgerond)		
			n=1	n=2	n=16
2,4	4,7	5,2	0,3	0,3	0,3
8,6	4,7	9,8	0,6	0,5	0,3
10,0	4,7	11,0	0,7	0,5	0,3
13,0	4,7	13,8	0,8	0,6	0,4
16,0	4,7	16,7	1,0	0,7	0,4

zekerheid van 95 % (in de praktijk wordt 95% als *significant* ( $z = 1,65$ ) en 99% als *hoog significant* ( $z = 2,33$ ) beschouwd), unidirectioneel. Als het gaat om een verandering in het algemeen (ongeacht hoger of lager) geldt een bidirectionele  $z$ -score, maar omdat het hier gaat om de vraag naar een stijging geldt de unidirectionele  $z$ -score. Tabel 2 illustreert wat bij %CDT het effect is van de analytische imprecisie op het te hanteren kritisch verschil (op een niveau van 2,6 %CDT). De invloed van het uitvoeren van een meervoudige analyse wordt duidelijk gemaakt in de volgende paragraaf.

Bij metingen binnen één laboratorium moet voor CV<sub>A</sub> de binnenlaboratorium-CV (CV<sub>A,W</sub>) worden toegepast. Als het gaat om een %CDT-bepaling op een willekeurig laboratorium (uit een groep van 14) in Nederland, moet voor CV<sub>A</sub> de (landelijke) tussenlaboratorium-CV (CV<sub>A,B</sub>) met een gemiddelde van ca. 13% worden gehanteerd.

Bij een doelconcentratie van 2,6%CDT, een *desirable performance* van 2,4% en een  $z$  van 1,65 past een kritisch verschil van 0,3, overeenkomend met de door het CBR gehanteerde marge als betekenisvol verschil (tabel 2). Deze *desirable performance* wordt echter binnen geen enkel laboratorium, en dus zeker niet tussen laboratoria gehaald (tabel 1).

Tabel 2 laat ook zien dat in geval van een (tussenlaboratorium-)CV van 13% pas bij een kritisch verschil van 0,8 boven de afkapgrens van 2,6%, dus bij 3,4 %CDT, alcoholmisbruik zou mogen worden aangenomen. Deze conclusie geldt voor een op zichzelf beoordeelde CDT-uitslag, dat wil zeggen zonder verdere relevante gegevens met betrekking tot mogelijk alcoholmisbruik. Voor meer over dit laatste aspect wordt verwezen naar de paragraaf: Beschouwing.

### Verbetering van de binnenlaboratorium-CV door analyse in meervoud

Bij elk analytisch onderzoek is sprake van een werkelijke waarde. Deze kan alleen in theorie worden verkregen door –het liefst onder optimale omstandigheden– aan de hand van een kalibrator (benoemd op basis van een zogenaamde ‘gouden standaard’) met een gevalideerde methode een vrijwel oneindig aantal analyses aan het bewuste monster uit te voeren. Het gemiddelde van al deze uitkomsten zal de werkelijke waarde zó dicht benaderen dat deze daarmee gelijk-

gesteld mag worden. Hoe meer herhalingen, hoe dichter het gemiddelde de *true value* benadert.

Het moge duidelijk zijn dat bij een analyse in enkelvoud de betrouwbaarheid van de uitslag –en dus ook van de eventueel daarop gebaseerde uitspraak– afhankelijk is van de te verwachten juistheid en nauwkeurigheid. De juistheid van een uitslag wordt voornamelijk bepaald door de herleidbaarheid van de daarbij gebruikte kalibratoren tot die, welke gebruikt werden bij de vaststelling van de afkapgrens van 2,6 %CDT. Een gebrek aan nauwkeurigheid (een te hoge CV<sub>A,W</sub>) kan, zoals gezegd, worden gecompenseerd door de analyse meerdere malen uit te voeren.

Tabel 2 toont de relatie tussen het gehanteerde –of te hanteren– kritisch verschil, de van toepassing zijnde analytische variatiecoëfficiënt en het veelvoud van de analyse. De haalbare analytische CV in relatie tot de vaak enkelvoudige bepaling van %CDT is niet in evenwicht met de nu in de praktijk gehanteerde afstand tussen de afkapgrens en de beslisgrens, het kritisch verschil.

### Beschouwing

De minister van Verkeer en Waterstaat behoort de maatschappij te behoeden voor personen die door onverantwoord gebruik van (o.a.) alcohol bij deelname aan het verkeer een risico opleveren. Namens de minister bepaalt het CBR aan de hand van keuringsresultaten of een betrokkene geschikt of ongeschikt is voor het besturen van motorrijtuigen. De aanhoudingsgegevens, een psychiatrische anamnese, een lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek, waaronder de bepaling van het %CDT, spelen bij die beoordeling een rol. In het geval van ongeschiktheid wordt het rijbewijs ongeldig verklaard. Steeds moet het CBR op basis van de aangedragen expertise voldoende zorgvuldigheid betrachten om te voorkomen dat er -positieve of negatieve- beslissingen worden genomen op onvoldoende solide gronden.

Bij de interpretatie van de onderzoeksbevindingen speelt ook de waarschijnlijkheid vooraf (voorafkans) dat bij de betrokkene sprake is van alcoholmisbruik een rol. Hoewel er individueel sprake kan zijn van ‘inkeer’ en gedragsverandering is de voorafkans op alcoholmisbruik in de onderzoekspopulatie groter dan in de populatie Nederlanders in zijn geheel, gezien het feit dat bij betrokkenen als bestuurder van een motorrijtuig ten minste éénmaal meer dan 1,8 promille, of viermaal in vijf jaar meer dan 0,5 promille alcohol in het bloed werd vastgesteld.

Het is duidelijk dat bij een werkelijke %CDT van bijvoorbeeld 2,4 (*true value*) met een redelijke kans een uitslag van bijvoorbeeld 3,0 of van 1,8 (beiden met eenzelfde waarschijnlijkheid) kan worden gerapporteerd. Het is in dit kader dus van belang dat de psychiater, die alle gegevens met elkaar in verband brengt, zich realiseert dat een (weliswaar digitaal weergegeven) %CDT-uitslag met een (te) breed betrouwbaarheidsinterval wellicht een geringe zeggingskracht heeft en dus weinig kan bijdragen aan de omzetting van voorafkans naar achterafkans. Deze zeggingskracht wordt beduidend groter indien de %CDT-uitslag sterk verhoogd is.

Zo leveren de anamnese, het lichamelijk onderzoek en het overige laboratoriumonderzoek elk een bijdrage aan de toename of afname van de waarschijnlijkheid van alcoholmisbruik, waarbij de betekenis van elke bijdrage wordt bepaald door de betrouwbaarheid van de beoordeling ervan. Als een (te) grote waarde wordt gehecht aan de %CDT-uitslag ontstaat het risico dat de overige informatie én de voorafkansen worden beoordeeld in het licht van deze uitslag.

De keuze van de beslisgrens voor %CDT bij overlappende doelpopulaties (de verdeling van %CDT-uitslagen bij resp. geen en wel alcoholmisbruik, dan wel alcoholmisbruik in het verleden) bepaalt hoe groot de kans is op terecht positieve en terecht negatieve uitslagen, maar ook op fout-positieve en fout-negatieve. De 'hardheid' van de beslisgrens heeft direct te maken met de spreidingsbreedte van de uitslag: hoe betrouwbaarder de uitslag, des te scherper het onderscheid tussen deze doelpopulaties mogelijk is, en des te zuiverder zal de beoordeling kunnen geschieden.

Wil men met een zo groot mogelijke zekerheid de personen die *niet* lijden aan alcoholmisbruik het rijbewijs *laten behouden*, dan moet de beslisgrens zo *hoog* mogelijk worden gesteld, met daarbij het ongewenste gevolg dat een groep risicoveroorzakende weggebruikers het rijbewijs mag houden (hoge specificiteit). Wil men met zo groot mogelijke zekerheid personen die lijden aan alcoholmisbruik het rijbewijs *ontzeggen*, dan moet de beslisgrens zo *laag* mogelijk worden gesteld (hoge sensitiviteit). Het voor de hand liggende risico is echter dat een (wel degelijk vastgestelde, doch) mogelijk eenmalige ontsporing (aangehouden met meer dan 1,8 promille alcohol) op basis van een fout-verhoogde %CDT-uitslag ten onrechte wordt bestempeld als zijnde een gevolg van chronisch alcoholmisbruik. Evenzo bestaat er een kans dat een fout-normale %CDT-uitslag ten onrechte de psychiatrische anamnese bij een habituele alcoholmisbruiker zou kunnen ontkrachten.

Vanuit medisch-ethisch oogpunt lijkt het ons daarom onjuist voor ondersteuning van het vermoeden op 'alcoholmisbruik' de %CDT-uitslag te gebruiken zonder rekening te houden met de hierboven aangegeven statistische aspecten. Voor het oplossen van dit medisch-besliskundig probleem is het noodzakelijk dat de populaties (acceptabel vs onacceptabel alcoholgebruik) qua gekozen criteria (waaronder de %CDT) voldoende onderscheiden kunnen worden. Dit vereist een laboratoriumparameter met niet alleen een hoge specificiteit en sensitiviteit, maar tevens een analysemethode met een voldoende lage binnen- en tussenlaboratoriumvariatie.

Het moge duidelijk zijn dat het 'laboratoriumgetal' minder hard is dan door sommigen wordt aangenomen. Het behoort daarom niet zo te zijn dat een ten onrechte als exact beschouwd analyseresultaat bij de eindbeoordeling door het CBR de overhand zou krijgen in de afweging ten opzichte van andere, niet-digitaal weer te geven informatie, verzameld door de keurend artsen. Misschien zijn klinisch chemici zich er onvoldoende van bewust dat artsen weliswaar vol-

doende van de mogelijkheden, maar wellicht te weinig van de beperkingen van laboratoriumonderzoek op de hoogte zijn. Bovendien kan te gemakkelijk worden aangenomen dat het laboratoriumonderzoek naast het lichamelijk onderzoek en het psychiatrisch onderzoek slechts een ondergeschikte rol zou spelen.

Ter vermindering van rechtsongelijkheid zou het beter zijn geweest als, voorafgaand aan de invoering van de %CDT-bepaling als extra beoordelingscriterium voor alcoholmisbruik, de landelijke aanpak voor deze toepassing gevalideerd en geborgd was. Gezien de spreiding van het %CDT-onderzoek over 14 laboratoria in Nederland had daarbij niet zozeer de binnenlaboratoriumvariatie maar vooral de genoemde *tussenlaboratoriumvariatie* aandacht moeten krijgen.

Ter vergelijking: bij het besluit tot eventuele behandeling van een te hoog cholesterol moet deze bepaling (overeenkomstig de landelijke consensus) *driemaal* worden uitgevoerd uit monsters die op verschillende tijdstippen worden verkregen. En dit terwijl de bepaling van cholesterol landelijk goed gestandaardiseerd is ( $CV_{A,B} = 3,7\%$  (27)). Dienovereenkomstig lijkt het billijk dat voor het nemen van een ingrijpende beslissing als de ontzegging van de rijbevoegdheid bij een gehanteerd kritisch verschil van 0,3 %CDT méér laboratoriumonderzoek nodig is dan een bepaling in enkelvoud, uitgevoerd op een éénmalig en gepland afgenomen monster, op een willekeurig gekozen laboratorium in Nederland.

## Conclusies

- In de situatie dat geen van de andere beoordelingscriteria een voldoende stevige onderbouwing geeft voor de diagnose 'alcoholmisbruik' is een beslisgrens van  $(2,6 + 0,3) = 2,9\%$  CDT onder de huidige omstandigheden onjuist. Bij een enkelvoudige meting zou dit een (verre van realistische) tussenlaboratorium-CV van ten hoogste 2,4% vereisen.
- Zonder verdere informatie op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek of overig laboratoriumonderzoek, zou, bij de huidige %CDT-bepaling (met een tussenlaboratorium-CV van ca. 13%), 'alcoholmisbruik' pas mogen worden aangenomen bij een overschrijding van de afkapgrens met 0,8 %CDT, dat wil zeggen bij 3,4 %CDT (bepaling in enkelvoud). Bij een bepaling in duplo wordt dit 3,2 %CDT.

## Aanbevelingen

- Op analytisch-technische maar ook op medisch-ethische gronden mag voor de ondersteuning van het vermoeden op 'alcoholmisbruik' de %CDT-uitslag slechts worden gebruikt als rekening wordt gehouden met de hier beschreven statistische achtergronden.
- Bij de beoordeling van een %CDT-uitslag, verkregen op één van meerdere decentrale laboratoria dient niet met de binnenlaboratoriumvariatie maar met de tussenlaboratoriumvariatie rekening gehouden te worden, omdat voornamelijk deze laatste de ligging van een betrouwbare beslisgrens bepaalt.
- Recente literatuur geeft bij de momenteel op de markt zijnde %CDT-test, toegepast op een Euro-

pese populatie, een hogere afkapgrens aan dan 2,6 %CDT (2,8 of mogelijk zelfs 3,0%CDT). Uiteraard heeft een verhoging van de afkapgrens een navenant effect op de te hanteren beslisgrens. Het zou daarom aanbeveling verdienen deze gegevens voor de Nederlandse situatie te laten bevestigen bij een populatie met een gedefinieerd 'normaal' alcoholgebruik, en nadat afspraken zijn gemaakt met betrekking tot de onderlinge vergelijkbaarheid tussen laboratoria. Indien meerdere laboratoria bij het %CDT-onderzoek betrokken blijven, hoort de ligging van de afkapgrens op basis van interlaboratoriumgegevens worden vastgesteld.

- Het verdient aanbeveling een %CDT-bepaling (inclusief de bloedafname) altijd (ten minste) tweemaal uit te voeren en bij twijfel aan een persistente hoge uitslag een vervolgonderzoek te laten uitvoeren aan een gelijktijdig afgenomen en goed geconserveerd monster. De toepassing van HPLC, CZE of IEF levert een inzichtelijker beoordeling op en kan genetische varianten van transferrine uitsluiten.
- Indien bij de betrokken persoon, op basis van een individuele uitgangswaarde (monster zo spoedig mogelijk na het incident) als referentiepunt, gedurende langere tijd op diverse onverwachte tijdstippen na het incident het %CDT wordt bepaald, kan betrouwbaarder iets gezegd worden over het veranderend drinkpatroon dan bij een vooraf bekende en geplande monsternamen (28, 29).
- Voor elke bepaling's 'kit' moet door de fabrikant de herleidbaarheid van de bijgeleverde kalibrator naar een (lieftst internationaal geaccepteerd) referentiepreparaat worden gegarandeerd.
- Centralisatie van %CDT-onderzoek in Nederland kan een deel van de oplossing bieden. Indien alle analyses in één centraal laboratorium plaatsvinden zal de spreidingsbreedte afnemen.
- Bij elke laboratoriumuitslag die voor de betrokkene verstrekking gevolgen kan hebben dient een 95%-betrouwbaarheidsinterval door het laboratorium te worden vermeld.

#### Dankbetuiging

De auteurs zijn voor de beoordeling van de toegepaste statistische benadering dank verschuldigd aan prof. dr. P.M. Bossuyt (afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam). Voor deskundige adviezen danken wij bovendien de collegae dr. ir. J.P.M. Wielders (Meander Medisch Centrum, Amersfoort) en drs. J.P. Weijers-Everhard (Jellinek Centrum, Amsterdam). Inspiratie tot het schrijven van dit artikel werd mede geleverd door prof. dr. F.A. de Wolff (afdeling Klinische en Forensische Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden) vanwege zijn heldere kijk bij de discussie over gepast gebruik van laboratoriumonderzoek.

#### Literatuur

1. NEI-rapport 'Alcoholgebruik in beeld' in opdracht van STIVA (Stichting Verantwoord Alcoholgebruik). Augustus 1998.
2. Sytema en Koopmans. Psychische stoornissen in de volwassen bevolking. SDU Uitgevers, Den Haag 1998, Verslaving pp. 98-99.

3. De artikelen 111, vierde lid, 130 tot en met 132, en 134 van de Wegenverkeerswet 1994, uitgewerkt in de 'Regeling eisen geschiktheid 2000', alsmede de 'Regeling Maatregelen Rijvaardigheid en geschiktheid' van 18 mei 2000.
4. Reynaud M, Schellenberg F, Loiseux-Meunier MN, Maradeix B, Planche F, Gillet C. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT),  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1414-1419.
5. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37: 2029-2037.
6. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis and interpretation. *Clin Chem* 2001; 47: 13-27.
7. Whitfield JB, Fletcher LM, Murphy TL, Powell LW, Halliday J, Heath AC, Martin NG. Smoking, obesity, and hypertension alter the dose-response curve and test sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol intake. *Clin Chem* 1998; 44: 2480-2489.
8. Test-instructies Axis-Shield ASA, Oslo, Noorwegen; via Internet: [www.axis-shield.com](http://www.axis-shield.com).
9. Anton RF, Dominick C, Bigelow M, Westby C. Comparison of Bio-Rad %CDT TIA and CDtect as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationships with  $\gamma$ -glutamyltransferase. *Clin Chem* 2001; 47: 1769-1775.
10. Helander A, Fors M, Zakrisson B. Study of Axis-Shield new %CDT immunoassay for quantification of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum. *Alcohol Alcoholism* 2001; 36: 406-412.
11. Helander A, Vabö E, Levin K, Borg S. Intra- and inter-individual variability of carbohydrate-deficient transferrin,  $\gamma$ -glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in teetotalers. *Clin Chem* 1998; 44: 2120-2125.
12. Reif A, Kellr H, Schneider M, Kamolz S, Schmidtke A, Fallgatter AJ. Carbohydrate-deficient transferrin is elevated in catabolic female patients. *Alcohol Alcoholism* 2001; 36: 603-607.
13. Helander A, Eriksson G, Stibler H, Jeppsson JO. Interference of transferrin isoform types with carbohydrate-deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. *Clin Chem* 2001; 47: 1225-1233.
14. Wielders JPM, Frasa M, Loo R van, Stroet R te. CDT confirmation and transferrin fractionation by anion-exchange HPLC. Poster Abstract. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002; 27: 52.
15. Jeppsson JO, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem* 1993; 39: 2115-2120.
16. Helander A. Multicentre validation study of instrument applications for %CDT, an immunoassay for quantification of carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Alcohol Alcoholism* 2002; 37: 209-212.
17. Stibler H, Borg S, Joustra M. Micro anion exchange chromatography of carbohydrate-deficient transferrin in relation to alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10: 535-544.
18. Mårtensson O, Schink E, Brandt R. Diurnal variability and in vitro stability of carbohydrate-deficient transferrin. *Clin Chem* 1998; 44: 2227-2228 (letter).
19. Viitala K, Lahdesmäki K, Niemelä O. Comparison of the Axis %CDT TIA and the CDtect method as laboratory tests of alcohol abuse. *Clin Chem* 1998; 44: 1209-1215.
20. De Feo TM, Fargion S, Duca L, Mattioli M, Cappellini MD, Sampietro M, Cesana BM, Fiorelli G. Carbohydrate-deficient transferrin, a sensitive marker of chronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron. *Hepatology* 1999; 29: 658-663.
21. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 8-12.

22. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. AACC Press. ISBN 1-890883-49-2; pp 72-73.
23. Harris EK. Statistical principles underlying goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 374-382.
24. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytical components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects III. Physiological and medical implications. *Clin Chem* 1970; 16: 1028-1032.
25. Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et al. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 757-764.
26. Fraser CG. General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 487-490.
27. Cobbaert C, Weykamp C, Baadenhuijsen H, Kuypers A, Lindemans J, Jansen R. Selection, preparation and validation of commutable frozen human serum pools as secondary reference materials for lipid and apolipoprotein measurement procedures - Study within the framework of the Dutch project "Calibration 2000". *Clin Chem* 2002; 48: 1526-1538.
28. Borg S, Helander A, Carlsson AV, Högström-Brandt AM. Detection of relapses in alcohol-dependent patients using carbohydrate-deficient transferrin: improvement with individualized reference levels during long-term monitoring. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 961-963.
29. Myrick H, Henderson S, Anton RF. Utility of a new assay for carbohydrate-deficient transferrin to monitor abstinence during a treatment outcome study. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1330-1334.

### Summary

*On the significance of the %CDT result in the assessment of possible alcohol abuse. Punt JMHM, Masseur WMM, Janssens PMW, Pelt J van. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 271-278.*

While interpreting a %CDT result in relation to possible alcohol abuse, the reviewer must not be guided mainly by the estimated a priori chances, as a number of other factors do play a role: the correctness of the cut-off value, the biological variation and the interlaboratory comparability of results. In assessment of laboratory results in general, and especially those having important consequences for the person concerned, both the clinical biochemist and the physician must appreciate these factors.

*Key-words: %CDT, cut-off value, alcohol abuse, between-laboratory variation, biological variation.*

*Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 278-280*

## Proteomics: een veelbelovende ontwikkeling met kansen voor de klinische chemie

J.M.G. BONFRER\*

In februari 2002 publiceerde de *Lancet* een artikel van Petricoin et al. (1) met als titel "Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer". De aandacht die dit artikel kreeg, was vooral te danken aan de koppeling van een zuiveringsstap op een eiwitchip, gevolgd door massaspectrometrische analyse van de eiwitten, waardoor complexe biologische materialen zonder bewerkelijke zuiveringsstap snel en eenvoudig kunnen worden geanalyseerd. De resultaten die door de groep van Petricoin en Liotta werden gepresenteerd, lijken veelbelovend. Petricoin vond in eerste instantie een 100%-gevoeligheid bij een specificiteit van 92% toen hij de profielen van een groep van 50 vrouwen met ovariumkanker vergeleek met die van 50 gezonde proefpersonen en vrouwen met benigne gynaecologische afwijkingen (1). Ook studies naar andere tumoren (2, 3) of met lichaamsvloeistoffen anders dan serum zijn in een vergevorderd

stadium (4). Behalve in de oncologie worden deze detectietechnieken ook in andere aandachtsgebieden gebruikt. De introductie van de chiptechniek heeft dan ook een breed toepassingsgebied (5). Het toenemende belang van de kennis omtrent proteomics en de daarbij behorende diagnostische mogelijkheden hebben ertoe geleid, dat enkele leden van de NVKC het initiatief hebben genomen tot oprichting van een werkgroep Proteomics.

### Proteomics

Proteomics behelst het bestuderen van eiwitprofielen, waarbij expressie, identificatie en opheldering van de relatie tussen de functie en structuur in normale (gezonde) omstandigheden en tijdens afwijkingen daarvan, centraal staan. De eiwitten worden niet alleen individueel, maar ook in hun onderlinge expressie geanalyseerd. Vooral de combinatie van de studie van het genoom (DNA-niveau) en transcriptie (mRNA) met de daadwerkelijke expressie van eiwitten in het lichaam zal een beter inzicht geven in de onderliggende ziekteprocessen. Functionele veranderingen in eiwitten die post- en translationeel plaatshebben, kunnen met proteomics zichtbaar worden gemaakt. Analyse vindt dus plaats op het uitvoerende niveau van de reeks DNA-mRNA-eiwit. Het is te verwachten, dat proteomics de kennis van de pathogenese aanzienlijk zal vergroten.

\*namens de werkgroep Proteomics i.o.: M. van Dieijen-Visser, R. van Schaik, R. de Jonge, D. Swinkels en J. Bonfrer.

Correspondentie: Dr. J.M.G. Bonfrer, Algemeen Klinisch Laboratorium, Het Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam.  
e-mail: j.bonfrer@nki.nl