

Ingezonden brief

"Juridisch" gebruik van %CDT-uitslagen, wat is daar zo bijzonder aan?

De collegae Punt et al. (1) geven een helder overzicht van de factoren die van belang zijn indien men het resultaat van een klinisch-chemisch onderzoek wil gebruiken als onweerlegbaar bewijs voor aanwezigheid dan wel afwezigheid van een eigenschap of ziektestatus. Dit aan de hand van de bepaling van CDT, waarbij wegens de consequenties bij een vorderingsprocedure (intrekken van rijbewijs) het trekken van een absolute scheidslijn gewenst is tussen alcoholafhankelijkheid of niet. Zij tonen duidelijk aan dat hanteren van de bovengrens van de referentiewaarden als een absolute scheidslijn feitelijk onmogelijk is. Er zal altijd een "grijs gebied" blijven bestaan tussen normaal en afwijkend, met een continue schaal variërend van "mogelijk afwijkend" tot "met hoge mate van waarschijnlijkheid afwijkend". Bij de beschouwing van Punt c.s. wil ik de volgende opmerkingen plaatsen. Ter verduidelijking, met juridisch gebruik bedoel ik het aanvragen van een CDT-bepaling door het CBR in het kader van het vaststellen van overmatig alcoholgebruik/alcoholafhankelijkheid bij bijvoorbeeld een vorderingsprocedure of een zogenaamde eigenverklaringprocedure, waarbij iemand zijn/haar rijbewijs terugvraagt. Dit in tegenstelling tot medisch gebruik ter vaststelling van alcoholmisbruik of alcoholafhankelijkheid ten behoeve van een diagnose of een behandeling door een medicus of psychiater.

Het idee dat de collegae uitwerken is niet nieuw en persoonlijk heb ook ik herhaaldelijk gewezen op het onvoldoende gevalideerd zijn van de CDT-methode voor juridisch gebruik, onder meer via briefwisselingen met het CBR vanaf 1999, in discussies met de collegae van uitvoerende laboratoria en met de leverancier van de kit. Naast de analytische fout, de interlaboratoriumvariatie en de intra-individuele variatie wordt momenteel ook nog te weinig aandacht geschonken aan preanalytische fouten. Het is daarom obligatoir om rekening te houden met de onzekerheid in het meetresultaat. We zien dit op een ander gebied terug bij de snelheidsmetingen voor auto's, waarbij een meetcorrectie van toepassing is (2). Ofschoon het niet breed bekend is, wordt een grijs gebied van 10% (relatief) geaccepteerd bovenop de 2,6 % grens. Dit grijze gebied is een schatting op basis van twee maal een intralab-VC van gemiddeld 5%, die in de internationale evaluatie van de huidige Axis-methode onder leiding van Helander (3) werd gevonden.

Een meer fundamentele opmerking zou ik willen plaatsen bij het vaststellen van de grens voor CDT bij "normalen". Het verdient aanbeveling om bij het gebruik van de CDT-grens voor juridisch gebruik uit te gaan van buitengrenzen in plaats van binnengrenzen. Binnengrenzen worden gebruikt teneinde geen "nor-

malen" te missen, bij buitengrenzen ligt de nadruk op het met een bepaalde betrouwbaarheid zeker te zijn van het een afwijkend resultaat (4, 5). De huisarts gebruikt vooral de bovengrens van normaal, traditioneel de 97,5-percentielgrens, indien de resultaten normaal verdeeld zijn. Voor juridisch gebruik is juist van belang te weten, vanaf welke waarde (buitengrens) de betrokkene met hoge betrouwbaarheid (bijvoorbeeld 95 %) bij de populatie abnormalen hoort.

De bovengrens van normaal voor de Axis-kit is op traditionele wijze vastgesteld op 2,6% bij een referentiepopulatie en ook in andere opzichten zijn zeker de boeken hierover nog niet gesloten. Zo pleitte Helander (3) bij de methode-evaluatie voor een referentiegebied < 3,0% voor klinisch gebruik.

Het is dan ook betreurenswaardig dat er in het kader van bijvoorbeeld een vorderingsprocedure een marginaal verhoogde CDT door psychiaters gekoppeld wordt aan recent overmatig alcoholgebruik. Ik vraag me af of dit voorkomen had kunnen worden als ons beroepenveld actiever was geweest met voorlichting over de beperkingen van de CDT-bepaling.

Bij de schatting van het percentage genetische varianten gaan Punt c.s. uit van de ervaringen van onze Scandinavische collega's. Nu heeft er in de loop der eeuwen in Nederland wel het een en ander aan genetische import plaatsgevonden, maar het percentage transferrine-isovormen is ook binnen de Scandinavische landen zeer verschillend en de getallen van onze Noorderburen dienen voorzichtig gehanteerd te worden voor de Nederlandse situatie. In het algemeen wordt uitgegaan van 1-2% genetische transferrine varianten, vergelijkbaar met de Duitse situatie waarvoor een percentage van 1,6 % wordt gemeld (6).

Belangrijk zijn met name de CD-variant en een incidentele CC-subvariant die beiden voor fout hoge %CDT-waarden kunnen zorgen bij de Axis-methode. De CD-variant komt bij Afrikanen in hogere frequentie voor tot zelfs 10 % (7), terwijl we bij Kaukasiërs vooral de BC-variant tegenkomen, welke echter voor fout-negatieve uitslagen zorgt. Onze eigen ervaringen met de CDT-HPLC-methode volgens Jeppson (8) wijzen uit, dat in een populatie van niet-drinkers (n = 45), bij circa 100 reguliere CDT-aanvragen met verhoogde waarden en bij een 50-tal aangeboden confirmatiemonsters vooral BC-varianten en een enkel CC-subtype en een CDG-verdenking werden gezien, maar nog nooit een CD-variant. Alcoholgebruikers met een BC-variant worden dus minder snel "gepakt", terwijl bij de (in onze regio's zeer zeldzame) CD-variant de kans op onterechte veroordelingen sterk is toegenomen. Een CDG-syndroom is uiterst zeldzaam en hoogst onwaarschijnlijk in de populatie huisartspatiënten en verkeersdeelnemers, wegens de doorgaans manifeste klinische problematiek, te weten mentale en motorische retardatie.

De door Punt et al. gerapporteerde relatief grote interlaboratoriumverschillen zijn voor een belangrijk deel te wijten aan het gebruiken van deels verschillende methodes (apparatuur en berekeningen). Dat de verschillen aanzienlijk zijn is bekend uit de enquête van Janssens en Van Pelt. Historisch is ook dat bij de tot 2001 gebruikte versie van de %CDT-kit het CBR in 1999 zelfs een tijdlang geen CDT-metingen heeft geaccepteerd, omdat één geautomatiseerde methode onbetrouwbare resultaten opleverde. De door Punt et al. (1) vermelde interlaboratorium-VC van 13% toont aan dat het verschil tussen de laboratoria onacceptabel is voor juridisch gebruik, temeer als we kijken naar de VC van 5% van Helander (3). Naar mijn overtuiging is een interlaboratorium-VC van 8 - 10% haalbaar na een methodestandaardisatie. Verder is voor de interindividuele variatie door Punt et al. een getal van 4,7% gebruikt, dat afkomstig is van een onderzoek van Helander met de oude CDTECT-methode. Feitelijk mag dat niet gebruikt worden voor de huidige %CDT-kit.

Nog belangrijker dan een discussie over de statistische en epidemiologische aspecten van de methode is het vervolgtraject, dat we ingaan met betrekking tot het inzetten van CDT voor juridische doeleinden. De literatuur overziend en afgaand op ROC-curve waarbij de diagnostische bruikbaarheid van CDT, γ GT en MCV vergeleken worden, kunnen we alleen maar constateren dat CDT momenteel de beste beschikbare biomarker is voor aantonen van alcoholafhankelijkheid of bovenmatig gebruik. Het is voor alle betrokkenen (CBR, laboratorium specialisten, psychiaters enz.) belangrijk om een modus te vinden om de CDT-bepaling correct in te kunnen blijven zetten. Het is mijns inziens noodzakelijk om een onderscheid te maken naar de achtergrond van de aanvraag, hetzij medisch (huisarts, medisch specialist) hetzij juridisch (CBR, verzekeringen, forensisch e.d.). De onderstaande aanbevelingen zijn met name van toepassing voor het juridisch gebruik, maar zullen in regulier medisch gebruik ook kwaliteitsbevorderend zijn. Deels aanvullend op de voorstellen van Punt et al. en van Arndt (9) stel ik deze maatregelen voor:

- 1) Een strikte onderlinge afstemming van de laboratoria die de Axis-CDT-methode gebruiken. De door Janssens en Van Pelt opgezette periodieke rondzending van monsters zou aangevuld moeten worden met een kalibrator op basis van humaan materiaal (buiten de kit om) en een landelijk gebruikt controleserum.
- 2) Afname moet in duplo geschieden, waarbij één monster ten behoeve van contra-expertise gedurende een vastgestelde tijd van bijvoorbeeld drie maanden veilig wordt opgeslagen.
- 3) Laboratoria die een %CDT-bepaling voor juridisch gebruik (CBR e.d.) uitvoeren zouden feitelijk in analogie met de juridische alcoholbepaling in bloed moeten voldoen aan een aantal criteria waaronder: standaardisatie van methode, uitvoeren in duplo bij resultaat in een nader af te stemmen zone rond de bovengrens van normaal (c.q. het afkappunt) en het beëdigd zijn van leidinggevende en uitvoerenden.

- 4) Afspraken maken tussen de laboratoria en het CBR over uitvoeren van confirmatieonderzoek bij een door een cliënt aangevochten dan wel medisch betwijfelde %CDT-uitslag. Het is een goed gebruik om een screenende methode als %CDT aan te wenden in combinatie met een onafhankelijke bevestigende methode met een veel hogere specificiteit.

Persoonlijk ben ik geen voorstander van de door Punt et al. genoemde centralisatie van CDT-onderzoek voor juridisch gebruik, maar pleit voor methodeverbetering, standaardisatie en uitvoering in een beperkt aantal daartoe specifiek geaccrediteerde laboratoria. Zowel met betrekking tot confirmatie van een %CDT-bepaling, als ook voor de identificatie van isovormen van transferrine zijn er drie opties, te weten iso-electric focusing (IEF), HPLC en capillaire elektroforese (CE). In mei 2000 is in Berlijn door een groep "peers" op praktische en analytisch-technische gronden gekozen voor de HPLC-methode van Jeppson (8) voor confirmatie en opsporen van isovormen. Inmiddels heeft de CE-methode zich verder ontwikkeld en naar verwachting zal deze methode de komende jaren een serieuze gooi doen naar de titel "referentiemethode CDT"; zie bijvoorbeeld de publicatie van Legros (10). Voorlopig blijft zowel om praktische als om technische redenen de HPLC-methode nog de eerste keus als confirmatiemethode, hetgeen zeer recent nog bevestigd werd door Arndt (9) en Helander (11).

Literatuur

1. Punt JM, Maseus WMM, Janssens PMW, van Pelt J. Over de betekenis van de %CDT-uitslag bij de beoordeling van het patroon van alcohol gebruik. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002; 27: 271-278.
2. "Ook echte snelheid op de bekeuring", *Algemeen Dagblad* 12 juni 2002.
3. Helander A, Forsh 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.
4. Rümke ChL, Bezemer PD. Methoden voor de bepaling van normale waarden II. *Ned Tijdschr Geneesk* 1972; 116: 1559-1568.
5. Bezemer PD. Referentiewaarden, een verkenning van methoden voor de bepaling van "normale" waarden. Proefschrift 1981, VU Amsterdam.
6. Helander A, Eriksson G, Stibler H, Jeppson J-O. Interference of transferrin isoform types with carbohydrate-deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. *Clin Chem* 2001; 47: 1225-1233.
7. Kasvosve I, Delanghe JR, Gomo ZAR, Gangaidzo IT, Khumalo H et al. Transferrin polymorphism influences iron status in blacks *Clin Chem* 2000; 46: 1535-1539.
8. Jeppson J-O, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem* 1993; 39: 2115-2120.
9. Arndt T, Kropf J. Alcohol abuse and carbohydrate-deficient transferrin analysis: are screening and confirmatory analysis required? *Clin Chem* 2002; 48: 2072-2074.
10. Legros FJ, Nuyens V, Minet E, Emonts P, Boudjeltia KZ et al. Carbohydrate-deficient transferrin isoforms measured by capillary zone electrophoresis for detection of alcohol abuse. *Clin Chem* 2002; 48: 2177-2186.
11. Helander A. Persoonlijke mededeling.

J.P.M. Wielders, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Reactie op de ingezonden brief van collega J. Wielers, getiteld: 'Juridisch gebruik van %CDT-uitslagen, wat is daar zo bijzonder aan?'

Het is natuurlijk niet bijzonder dat bij de interpretatie van de uitslag van een bepaling, en dus ook bij die van het %CDT, rekening gehouden moet worden met een grijs gebied. Vanwege de zwaarte van de betekenis van %CDT bij de eventuele inhouding van het rijbewijs werd dit gegeven door ons concreet uitgewerkt op basis van een aantal gemeten en geschatte parameters. Consequent doorrekenend wordt dan ontdekt hoe grijs het gebied is en hoever dat reikt, wil je met een voldoende mate van zekerheid een uitspraak doen over de vraag of een %CDT-uitslag gerekend moet worden tot een afwijkende dan wel een normale populatie.

Wij verwelkomen het commentaar van collega Wielers, en betreuren het met hem dat de validatie van de landelijk toegepaste methode niet eerder de aandacht heeft gekregen die dit verdient.

Het lijkt inderdaad voor de hand te liggen om een onderscheid te maken tussen de toepassing van %CDT voor 'juridische' (tussen aanhalingstekens, want in strikte zin niet juist als het gaat om de CBR-procedure) en zuiver medische toepassingen. Maar ook in het geval dat een arts (huisarts, internist, psychiater) een patiënt begeleidt bij het ombuigen van diens patroon van alcoholgebruik is het met het oog op de motivatie van de patiënt en de arts-patiënt-relatie van belang dat de uitslagen van %CDT-onderzoek het verloop van het patroon op een betrouwbare manier weergeven. Daarom is de aanpak ten behoeve van de CBR-vraagstelling in wezen niet zo bijzonder, al gaat het daar om een beslissingsgrens en bij het vervolgen om een significant verschil ten opzichte van een eerder gemeten waarde. Over het door het CBR gehanteerde grijze gebied stelt Wielers dat dit een schatting is van tweemaal een intralaboratorium-CV van 5%. Niet alleen blijkt deze CV in de praktijk onhaalbaar, maar bovendien is inmiddels duidelijk dat deze 10% door het CBR als eenvoudige vuistregel werd gehanteerd bij een intralaboratorium-CV van 7 à 8 %. Dat de aan te houden marge berekend moet worden, en wel op basis van de interlaboratorium-CV en de intrabiologische variatie, moge inmiddels duidelijk zijn.

Het oorspronkelijke doel en de definitie van binnen- en buitengrenzen van een populatie (volgens Rümke en Bezemer) zijn anders dan weergegeven door Wielers: het gaat daar over respectievelijk waarschuwende en beschrijvende grenzen voor het bepalen van 'normale waarden', en deze beantwoorden niet de vraag vanaf welke waarde met voldoende zekerheid onderscheid kan worden gemaakt tussen het behoren bij de normale dan wel bij de afwijkende populatie. Ook de huisarts gebruikt in de dagelijkse praktijk de door klinisch chemici aangereikte grens;

hij weet waarschijnlijk niets van het 95^e dan wel het 97,5^e percentiel, en zeker niet of de uitslagen van de onderzochte normale populatie normaal verdeeld zijn. Ook aan de huisarts dienen wij dus een genuanceerde benadering over te brengen.

De kwalificatie 'traditioneel' voor de vaststelling van de bovengrens van normaal lijkt ons geen recht doen aan de wijze waarop de grens van 2,6 %CDT werkelijk tot stand is gekomen. Deze is immers afgeleid uit het onderzoek van Anton (1) (zie diens fig. 1), die via het correlatiediagram van de CDTECT- en %CDT-uitslagen de oude referentiewaarden naar de nieuwe heeft omgezet. Deze oude referentiewaarden waren op zich overigens ruim geaccepteerd, maar om redenen van een verdere verbetering van de specificiteit werd overgegaan naar %CDT. De opmerking dat de geschatte intra-individuele biologische variatie (4,7%) afhankelijk kan zijn van een vroegere meetmethode is op zich juist. Het lijkt echter redelijk om aan te nemen dat het verschil tussen de methoden geen grote verschuivingen teweegbrengt, terwijl tevens is te zien dat deze component nauwelijks bijdraagt in verhouding tot de interlaboratoriumvariatie.

De voorgestelde afname in duplo dient wel in te houden dat de monsters op hetzelfde tijdstip worden afgenomen, omdat anders immers geen goed referentiepunt beschikbaar is voor een eventuele contra-expertise. De beste kwaliteitsbeheersing kan vanzelfsprekend worden bereikt door centralisatie, waarbij het nog de vraag is welke (misschien wel lagere) prijs voor deze toename in betrouwbaarheid moet worden betaald. De argumenten van collega Wielers waarom hij hiervan geen voorstander is zouden daarom een nadere toelichting verdienen. Uiteraard is standaardisatie ook een van de oplossingen, waarbij hier niet bedoeld wordt 'kalibratie' (hetgeen vanzelfsprekend is) maar een uniforme wijze van uitvoering (zie Wielers' aanbeveling nr. 3). Laboratoria die de %CDT-bepaling uitvoeren moeten, ten opzichte van het CBR, telkenmale aantonen dat zij aan bepaalde vereisten qua juistheid en reproduceerbaarheid voldoen. Mede op basis van die gegevens zal immers de afkapping moeten worden vastgesteld, waarvan mag worden uitgegaan bij beoordeling van %CDT-uitslagen namens het CBR.

Ondanks deze kanttekeningen kunnen wij met collega Wielers constateren dat CDT momenteel de beste beschikbare biomarker is voor alcoholabusus.

Literatuur

1. Anton RF, Dominick C, Bigelow M, Westby C, CDTECT Research Group. Comparison of Bio-Rad %CDT TIA and CDTECT as laboratory markers of heavy alcohol use and their relationships with γ -Glutamyltransferase. *Clin Chem* 2001; 47: 1769-1775.

J.M.H.M. Punt, Ziekenhuis Gooi-Noord, Blaricum, mede namens de overige auteurs.