

## Standaardisatie van CDT bepalingen, de bestemming is in zicht

J. WIELDERS<sup>1</sup> en F. BERGKAMP<sup>2</sup> mede namens de NVKC WG CDT

Voor diagnose en monitoring van chronisch overmatig alcoholgebruik, kortweg alcoholmisbruik, is carbohydraat deficiënt transferrine (CDT) momenteel de meest geschikte laboratorium parameter (1, 2). Carbohydraat deficiënt transferrine is een isovorm van transferrine met kenmerkende verlaagde glycosylering ten gevolge van aanwezigheid van alcoholmetabolieten in het lichaam. Sinds de jaren negentig zijn diverse methoden voor CDT bepaling op de markt gebracht. De fluctuatie in CDT concentraties bij ijzergebrek en acute fase werd opgevangen door rapportage van CDT als percentage van totaal transferrine. Een aanzienlijke verbetering werd bereikt na 2000 door de introductie van specifieke methoden voor het meten van de cruciale disialotransferrine fractie met behulp van HPLC, capillaire elektroforese of immunochemische bepaling. Het gebruik van verschillende methoden, ieder met zijn eigen referentiegebieden, zorgde tot de dag van vandaag regelmatig voor verwarring. Tot eind 2016 ontbrak een referentiemethode waarmee dit probleem was op te lossen.

Internationaal startte de IFCC in 2005 met een werkgroep voor standaardisatie van CDT. Deze IFCC werkgroep produceerde een aantal publicaties waarin disialotransferrin als te meten analyte werd vastgesteld, de HPLC methode van Helander als candidate Reference Measurement Procedure (cRMP) werd benoemd en de commuteerbaarheid van referentie materialen voor de commerciële methoden werd vastgesteld (3). Ook werden humane standaarden ontwikkeld en waarden

daaraan toegekend door een groep van netwerklaboratoria, aangestuurd door de IFCC werkgroep.

In Nederland werd in 2008 de NVKC werkgroep CDT opgericht, voortbouwend op een vroegere adviesgroep voor het CBR. De NVKC werkgroep CDT stelde in 2008 een Richtlijn voor CDT metingen voor CBR keuringen op (4, 5) met vier belangrijke elementen: a) erkenning van de HPLC methode van Helander (6) als referentie methode, b) evaluatie van de geschiktheid van de commerciële methoden voor CBR keuringen, c) herberekening van referentie intervallen op basis van de Bhattacharya methode, d) invoering van een kritisch verschil waarin de meetfout en de biologische variantie waren verdisconteerd. Deze NVKC Richtlijn werd in 2011 als belangrijk onderdeel opgenomen in de richtlijn van de psychiaters voor alcoholkeuringen voor het CBR (7). In rechtszaken omtrent rijbewijsvordering worden de NVKC en de NVvP Richtlijnen weliswaar erkend ten aanzien van CDT als belangrijkste marker, maar er wordt ook nog gebruik gemaakt van traditionele alcoholmarkers, hetgeen soms tot bijzondere uitspraken leidt (8).

Wat CDT betreft is de standaardisatie nu onder handbereik gekomen met de goedkeuring door de IFCC (9) van een formele Reference Measurement Procedure (RMP) gebaseerd op de HPLC methode van Helander. In combinatie met de commuteerbaarheid van referentie materialen (10) kunnen alle op de markt zijnde methoden worden gekalibreerd aan de RMP. Nieuw is ook dat de in ISO15189 vereiste meetonzekerheid van de RMP door de IFCC wordt voorgeschreven voor forensisch gebruik van CDT metingen. Deze meetonzekerheid omvat zowel de analytische fout als ook de biologische variantie. Voor CDT gemeten met de RMP, geldt een bovengrens van normaal van 1,7% en een meetonzekerheid van 0,3%. Daardoor wordt een CDT uitslag > 2,0% gezien als niet meer passend bij “normaal” alcoholgebruik.

---

Voorheen Meander Medisch Centrum, Amersfoort<sup>1</sup> en Stichting Atalmedial, Hoofddorp<sup>2</sup>

E-mail: joswielders@gmail.com

Naar verwachting zullen in de loop van 2017 de commerciële CDT meetmethoden gestandaardiseerd worden en uitgedrukt in CDT<sub>IFCC</sub>. De SKML rapportage zal vanaf 2017 hierop worden aangepast. Het CBR heeft aangegeven deze standaardisatie van CDT als zeer positief te beoordelen.

#### Samengevat

- Voor CDT bestaat sinds kort een IFCC goedgekeurde referentiemethode (RMP)
- IFCC calibratoren en controle materialen zijn beschikbaar
- Overgang naar gestandaardiseerde methoden volgt in de loop van 2017
- Rapporteren van resultaten van de RMP of van gestandaardiseerde commerciële methoden als CDT<sub>IFCC</sub>
- Bovengrens normaal (ULN) voor CDT<sub>IFCC</sub> is 1,7%
- Waarden >2,0% indiceren overmatig alcohol gebruik

#### Literatuur

1. Niemela O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta* 2007;377:39-49.
2. Wiel A van de, Wielders JPM. Biomarkers voor alcoholmisbruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;53: B160.
3. Helander A, Wielders JPM, Anton R, Arndt T, Bianchi V, et al. Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta* 2016;459:19-24.

4. NVKC Richtlijn Geschiktheid van CDT analysemethoden ten behoeve van onderzoek naar chronisch overmatig alcohol gebruik. Utrecht 2008.
5. NVKC Richtlijn Geschiktheid van CDT analysemethoden ten behoeve van onderzoek naar chronisch overmatig alcohol gebruik. Utrecht 2012.
6. Helander A, Husa A, Jeppsson J-O. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin Chem* 2003;49:1881-1890.
7. NVvP Richtlijn diagnostiek van stoornissen in het gebruik van alcohol in het kader van CBR-keuringen. Uitgeverij Boom Amsterdam 2011.
8. Wielders JPM, Kabel LP. Onjuist gebruik van laboratoriumdiagnostiek door het CBR bij 'alcohol keuringen'. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2013;38:122-123.
9. Schellenberg F, Wielders JPM, Anton R, Bianchi V, Deenmamode J, et al. IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its validation and use. *Clin Chim Acta* 2016;465:91-100.
10. Weykamp C, Wielders J, Helander A, Anton R, Bianchi V, et al. Harmonization of measurement results of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin by use of the toolbox of technical procedures of the international consortium for harmonization of clinical laboratory results. *Clin Chem* 2014;60:945-953.