

Bijlage Achtergronden bij de waarde van CDT als biomarker (2025)

Eiwitten zijn vaak voorzien van suikergroepen, die noodzakelijk zijn voor hun herkenbaarheid en functie. Ook het ijzertransporteiwit transferrine bevat twee karakteristieke koolhydraatketens, welke samen gemiddeld vier zogenaamde siaalzuren bevatten. Onder invloed van een afbraakproduct van alcohol (acetaldehyde) wordt de fractie van de transferrinevormen, waarbij één of beide koolhydraatketens afwezig zijn, relatief groter. We spreken dan van toename van het carbohydraatdeficiënt transferrine (CDT). Met name de disialotransferrine isovorm is over een grote range gecorreleerd aan de alcoholinname, terwijl asialotransferrine alleen bij sterk verhoogde inname meetbaar is. Daarom werd in 2008 is afgesproken dat alleen disialotransferrine de te meten stof is (Jeppson, 2007). CDT wordt uitgedrukt als percentage van het totaal aanwezige transferrine om de schommelingen van de transferrine concentratie als acute fase eiwit of bij ijzergebrek op te vangen.

De CDT-waarde is nooit nul, ook niet bij mensen die geen alcohol gebruiken. Als referentiewaarde geldt 0,7 tot 1,7 % (Helander, 2003; Schellenberg, 2017; Wielders, 2024). CDT stijgt bij overmatig alcoholgebruik over een periode van minimaal een week en daalt weer bij abstinentie van alcohol. Gebruik van minder dan ca 40 g alcohol/dag voor mannen (ref Schellenberg xx) en naar schatting minder dan ca 30 g/dag voor vrouwen, leidt niet tot verhoogde waarden. CDT is hiermee een biomarker voor chronische overmatige alcohol inname.

Onderzoek toonde aan dat de respons van CDT op alcoholinname van diverse factoren afhankelijk is (Whitfield, 2012; Wielders, 2024)). Daarom is ervoor gekozen om de afkapgrens voor CDT niet te koppelen aan een bepaalde inname, maar aan de bovengrens van het referentiegebied plus de meetonzekerheid (Schellenberg, 2017). Feitelijk wordt met een CDT bepaling vastgesteld of een persoon al dan niet met grote mate van waarschijnlijkheid buiten de normale populatie valt, inclusief “sociale drinkers”. Er bestaat zoals bij veel laboratoriumonderzoek een overlap van verhoogde waarden met het “normale” gebied. Overmatig gebruik leidt doorgaans tot waarden in het bereik van 2.1 tot ca 3.5%, maar CDT waarden tot ruim boven 10% zijn gevonden (Arndt, 2001).

Belangrijk is ook het tijdvenster tussen inname en afname (Bergkamp, 2021). Enerzijds om een juiste uitspraak over alcoholgebruik te kunnen doen. Anderzijds om te beseffen dat via abstinentie en een extra lange tijd tussen oproep en bloedafname de CDT waarde bewust kan worden verlaagd. Het is dringend gewenst om een oproep voor bloedafname uit te laten gaan in het begin van de week met de verplichting dezelfde week nog de afname te laten plaatsvinden.

Bij de moderne HPLC en CE scheidingsmethoden wordt de CDT waarde berekend als de verhouding (percentage) van de disialo piek t.o.v. de som van de alle transferrine isovorm pieken tezamen (= totaal transferrine). Een extra voordeel van deze methoden is, dat HPLC en CE feitelijk geen calibrator nodig hebben.

Naast de HPLC en CE-methoden wordt de immunonefelometrische “N-Latex” methode gebruikt, hierbij wordt met behulp van een antistof de CDT als concentratie gemeten. Parallel wordt met een tweede methode de totale transferrine concentratie gemeten en tenslotte wordt de CDT als percentage berekend.

Tweetraps methoden zoals CDTest en AXIS, die tot ca 2008 gebruikt werden, hadden een significant lagere specificiteit dan de huidige methoden.

Door verschillen in meetprincipe, technische uitvoering en gebruik van verschillende referentie populaties waren de referentiegebieden afhankelijk van de gebruikte (commerciële) methode. Dit leverde bij interpretatie van resultaten van verschillende studies of van een forensisch onderzoek verwarring op. Om hieraan tegemoet te komen, publiceerde de NVKC in 2008 (met regelmatige updates) een richtlijn 'Geschiktheid van CDT-analysemethoden ten behoeve van onderzoek naar chronisch overmatig alcohol gebruik. De opzet en strekking van NVKC richtlijn is vanaf 2019 opgegaan in de voorliggende NVvP / NVKC richtlijn. De voor CBR keuringen goedgekeurde (commerciële) methoden worden jaarlijks getoetst en zo mogelijk opnieuw gecertificeerd door de internationale IFCC Working Group CDT.

Diezelfde IFCC WG CDT werkte vanaf 2005 aan de standaardisatie van CDT-methoden (Helander, 2016). Dat betekende onder meer het definiëren van de te meten stof, het ontwikkelen en toetsen (valideren) van een referentiemethode, het ontwikkelen van standaarden, het opstarten van een netwerk van referentielaboratoria, het doen van een voorstel voor bovengrens normaal en een afkapgrens voor forensisch gebruik op basis van de meetonzekerheid. De door deze werkgroep gepresenteerde IFCC-referentiemethode is eind 2016 door de IFCC bekrachtigd (Schellenberg, 2017) en vervolgens in 2024 door de Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine erkend als referentiemethode. Daarmee heeft CDT een unieke plaats verworven onder de alcohol biomarkers: geen enkele marker is perfect, maar mits de beschreven referentie HPLC methode (Helander, 2003; Schellenberg, 2017) wordt gebruikt of een methode die daarop gestandaardiseerd is, kan er geen discussie zijn over de kwaliteit en traceerbaarheid van het onderzoek (Wielders eJIFCC, 2024). Om dit duidelijk aan te geven is ervoor gekozen (Schellenberg 2017) om de gestandaardiseerde uitslag weer te geven als $\%CDT_{ifcc}$.

Nog enkele laatste opmerkingen: de WG IFCC heeft aanbevelingen gepubliceerd (Wielders, 2024 CCA) hoe om te gaan met praktische zaken als incidenteel voorkomende erfelijke transferrinevarianten, of met leverpathologie en zwangerschap. In de meeste zaken kan een goede oplossing geboden worden, in zeldzame gevallen kan uitwijken naar een andere (niet gestandaardiseerde) directe biomarker voor ethanol (zoals ETG of PEth) een oplossing zijn.