



Doet ie het of doet ie het niet ?

Eenduidige bewijs voor chronisch overmatig alcoholgebruik, wat is daarvoor nodig?

Jos Wielders

3 juni 2010

Overzicht lezing

- CDT als “routine matig” beschikbare biomarker in vergelijking tot gGT en MCV
- Meetonzekerheid en beslisgrens (afkappunt)
- Richtlijnen zijn nodig !
 - CDT methoden (NVKC)
 - concept richtlijn NVvP
- Evaluatie van laboratorium onderzoek naar “Geschiktheid”
- Stand van zaken t.a.v. NVKC richtlijn en t.a.v. IFCC-WG on CDT activiteiten

Biomarkers alcoholmisbruik

(vdWiel & Wielders NTvG 2009)

TABEL Sensitiviteit en specificiteit van de bepaling van klassieke en nieuwe indicatoren voor chronisch overmatig alcoholgebruik

indicator	sensitiviteit	specificiteit	opmerking
klassiek			
MCV	34-89	26-95	niet bewijzend voor alcoholmisbruik
ASAT/ALAT-ratio	15-69	laag	niet bewijzend voor alcoholmisbruik
γ GT	34-85	11-95	ondersteunend bewijs voor alcoholmisbruik
nieuw			
CDT*			
CDTect	26-85	69-97	tot 1999 in gebruik
%CDT Axis-Shield	39-94	82-100	tot eind 2008 in gebruik
HPLC Helander	35-55	91-97	referentiemethode
N-Latex	43-93	95-97	recent ingevoerd

Diagnostic sensitivity, specificity area under curve (AUC) of laboratory markers of alcohol abuse regarding to the time of last drinking

Markers in subgroups	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC
CDT			
<1 week	95.0	93.3	0.98
1-2 weeks	90.9		0.94
2-4 weeks	53.3		0.91
>4 weeks	22.2		0.71
MCV			
<1 week	70.0	93.3	0.94
1-2 weeks	72.7		0.91
2-4 weeks	66.7		0.90
>4 weeks	29.4		0.82
GGT			
<1 week	50.0	96.7	0.85
1-2 weeks	45.5		0.84
2-4 weeks	40.0		0.77
>4 weeks	5.6		0.64

Chrostek
CCA 2006

Hoelang nog
aantoonbaar?

MCV Spec 93 % Sens 70 → 30 %

CDT Spec 93 % Spec gGT 97 %

MCV evt voor uitsluiten, minder geschikt als bevestiging

Vergelijking CDT, gGT, MCV bij IC patiënten proefschrift Garling 2003

Tabelle 23: Vorhersagerate (ppv und npv) und Erkennungsrate der Gruppe mit erhöhtem Alkoholkonsum (>60 g/d)

	ppv (%)	npv (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
CDT	31	96	56	88
γ-GT	18	94	47	80
MCV	19	94	47	81

NPV: vergelijkbare score CDT (Axis), gGT en MCV

voor PVV heeft CDT de beste score

MCV en gGT alleen ter uitsluiting, niet ter bevestiging

Alcohol abuse patients, Abrantes 2008

PPV van MCV = 2,2 NPV van gGT = 98 %

Table 2

Sensitivity, specificity, predictive values and areas under the ROC curve of gamma-glutamyltransferase, mean corpuscular volume, CAGE and the combination of the three for identifying alcohol abuse and alcohol dependence

Diagnostic accuracy	GGT % (95% CI)	MCV % (95% CI)	CAGE % (95% CI)	GGT+ CAGE % (95% CI)	MCV+ CAGE % (95% CI)	GGT+ MCV % (95% CI)	GGT+MCV+ CAGE % (95% CI)
Sensitivity							
AA	62.5 (26-90)	12.5 (1-53)	87.5 (47-99)	87.5 (47-99)	75.0 (36-95)	62.5 (26-90)	87.5 (47-99)
AD	63.6 (41-82)	45.5 (25-67)	90.9 (69-98)	100 (81-100)	95.5 (75-100)	72.7 (50-88)	100 (81-99)
Specificity							
AA	69.6 (62-76)	72.7 (65-79)	80.9 (74-86)	61.5 (53-69)	62.6 (55-70)	55.3 (47-63)	49.7 (42-58)
AD	72.8 (65-80)	76.2 (68-83)	87.8 (81-92)	68.0 (60-75)	70.1 (62-77)	58.5 (50-66)	55.1 (47-63)
PPV							
AA	9.3 (3.5-21)	2.2 (0.1-13)	18.4 (8-35)	10.1 (4.5-20)	9.0 (4-19)	6.5 (2-15)	8.0 (3.5-16)
AD	25.9 (15-40)	22.2 (12-37)	52.6 (36-69)	31.9 (21-44)	32.3 (21-45)	20.8 (13-32)	25.0 (17-36)
NPV							
AA	97.4 (92-99)	94.4 (88-97)	99.2 (95-100)	99.0 (94-100)	98.1 (92-100)	96.7 (90-99)	98.8 (92-100)
AD	93.0 (86-97)	90.3 (83-95)	98.5 (94-100)	100 (95-100)	99.0 (94-100)	93.5 (86-97)	100 (94-100)
AUC							
AA	78* (60-96)	66 (46-86)	43 (24-61)	74 [†] (59-89)	69 (51-87)	58 (38-78)	68 (52-84)
AD	90 [‡] (82-97)	68* (56-80)	61 (47-74)	84 [‡] (78-90)	83 [‡] (75-90)	65 (53-77)	77 [‡] (69-84)

GGT: gamma-glutamyltransferase; MCV: mean corpuscular volume; 95% CI: 95% confidence interval; AA: alcohol abuse group; AD: alcohol dependence group; AUC: area under the (receiver operating characteristic) curve; 95%.

[‡] $p < 0.001$.

* $p < 0.01$.

[†] $p = 0.02$.

Beleid t.a.v. CDT metingen vanaf 2008

- Bij verdwijnen Axis methode in 2008 vroeg CBR advies over een alternatieve methode aan deskundigen panel (later NVKC werkgroep)
- NVKC kwam november '08 met Richtlijn CDT methoden. Drie methoden geschikt, plus referentie methode.
- Werkgroep van Psychiaters stelde nov 2008 concept op van Richtlijn “CBR keuringen”. Mei 2010 nog steeds niet geaccordeerd!

Een keten van verantwoordelijkheden



CBR: *beoordeling keuringsrapport*



Psychiaters / NVvP:

Uitvoering keuringen: lab / l.o./ etc

(concept) Richtlijn “CBR keuringen”



Klin Chemici:

Keuze analyse methode, analyses

NVKC Richtlijn

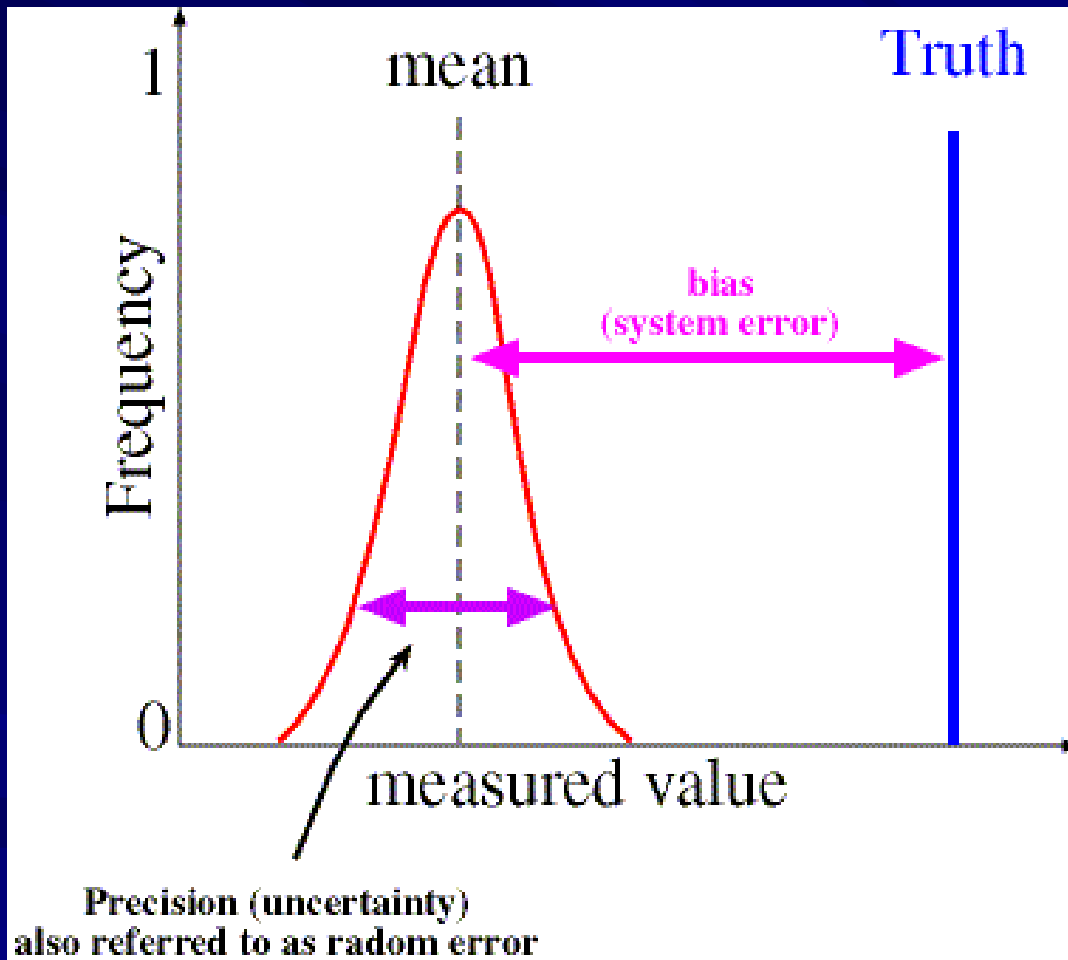
“Geschiktheid CDT methoden”

De NVKC Richtlijn “CDT methoden”

Geschiktheid van CDT analysemethoden ten behoeve van onderzoek naar chronisch overmatig alcohol gebruik

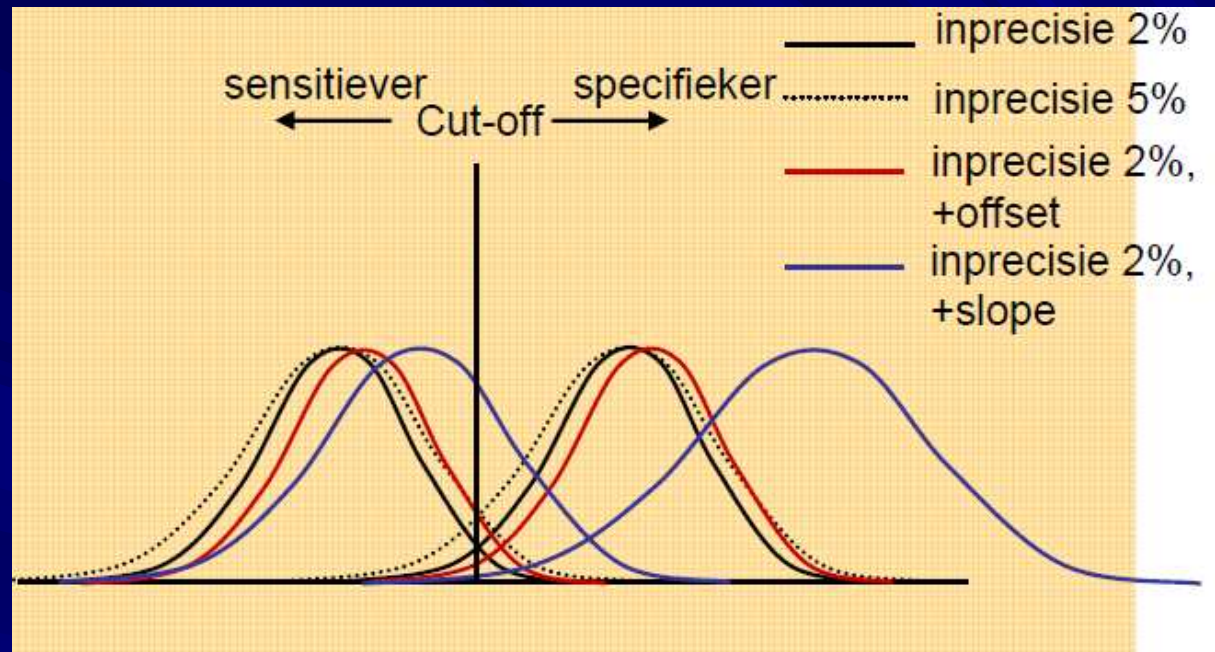
- Gaat bij gebrek aan harde gegevens over ondergrens alcoholmisbruik uit van bovengrens normaal plus foutmarge
- Introduceert de begrippen meetonzekerheid en intra-individuele variantie, tezamen het “kritisch verschil”
- Laat meerdere methoden toe, mits deze voldoen aan gestelde eisen
- Wijst als referentie methode aan de door de IFCC-WG voorgestelde HPLC volgens Helander & Jeppsson

Meting en waarheid



Naast bias en imprecisie van de meting zelf, dienen we ook rekening te houden met préanalytische factoren

Effect van imprecisie en bias



- Hogere imprecisie geeft relatief grote toename FP en FN gebieden ten opzichte van totale ziek en niet-ziek gebieden. **Zowel sensitiviteit als specificiteit dalen**
- Positieve bias (of te laag afkappunt) → Resultaten te hoog, dwz meer FP. **Sensitiviteit stijgt maar specificiteit daalt**

Meetonzekerheid bij enkelvoudige meting wordt veroorzaakt door

- Analytische variantie

intra / interlab variantie van de laboratoria
(gegevens halen uit bijv externe QC data)

- Intra-individuele variantie

(gegevens bijv uit gepubliceerd onderzoek)

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

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

Berekening meetonzekerheid

Punt et al
NTKC 2002

Richtlijn “Geschiktheid CDT methoden”

Methode	Bovengrens Ref Gebied	Afkappunt
---------	-----------------------	-----------

N-Latex	2,3 % CDT	2,8 % CDT
HPLC Recipe	1,8 % <u>DST</u>	} 2,1 % <u>DST</u>
HPLC Helander	1,7 % <u>DST</u>	
CE Analis	1,6 % <u>DST</u>	

Anno 2010 staan te wachten voor NVKC goedkeuring:

CE methode van Sebia en HPLC methode van BioRad

CDT perikelen in 2009

- Richtlijn niet bekend bij alle betrokken collega's
- Vragen over gebruik niet geaccordeerde methoden
- Minimaal één laboratorium gebruikte een nog niet goedgekeurde methode voor CBR monsters
- Eén laboratorium gebruikt onvoldoende gevalideerde goedgekeurde methode, daardoor foutieve uitslagen
- CBR accepteert alle aangeleverde uitslagen, zonder uitdrukkelijk te vragen naar goedgekeurde methoden
- Verwarring ontstond bij aanvragers en cliënten over gebruikte methode (en afkappunt), doordat laboratoria niet duidelijk de gebruikte methode vermelden

Praktijkvoorbeeld, evaluatie “geschiktheid”

- Mevr J uit 1953, in verleden herhaald met overmatig alcoholgebruik deelname verkeer. Verder 20 cig. / dag
- Onderzoek namens CBR naar geschiktheid voor besturen motorvoertuig in augustus 2009 (drie maanden na aanhouding)
- Resultaten
MCV 104 (*N* 80 - 100), **CDT 1,1** (*N* < 2,1 CE), **Hb 9,0**
ASAT 24 (*N* < 31), **ALAT 17** (*N* < 34), **gGT 21** (*N* < 38)

Het oordeel beoordeeld



- Oordeel van CBR januari 2010: **niet geschikt**
“uw MCV is nog te hoog” “had genormaliseerd moeten zijn in 1-3 mnd”
(aanhouding was 3 maanden voor bloedafname)
- Is deze stelling t.a.v. MCV normalisatie juist ?
- Welke préanalytische factoren zijn relevant ?
- Welke afwegingen of data ontbreken nog ?

Het oordeel beoordeeld (2)

- *Januari 2010: uw MCV is nog te hoog, had genormaliseerd moeten zijn in 1-3 mnd (aanhouding was 3 maanden voor bloedafname).*
- MCV normalisatie in 1 – 3 mnd?
Onjuist, normalisatie in 3-6 mnd (Wu 1974, Hasselblad 2004)
- Welke préanalytische factoren zijn relevant ?
 - 1) Stevig roken verhoogt MCV 3-6 fl (Sasikala;Merzellina)
 - 2) Tijd tussen afname en analyse: MCV 5% hoger in 24h

Het oordeel beoordeeld (3)

- Welke afwegingen of data ontbreken nog ?

Kritisch verschil berekend op basis van analytische en biologische variantie (biol variantie MCV 1,3% Ricos)

Afweging pos. voorspellende waarde verhoogd MCV versus neg voorspellende waarde gGT én CDT

Eindoordeel:

De CBR conclusie is ongefundeerd, zowel besliskundige als analytische factoren zijn niet meegewogen.

Bewijs dat MCV van 104 hoger is dan bovengrens 100 is bij deze cliënte onvoldoende ! Daarnaast waren gGT én CDT normaal !

Wat is de les ?

- Neem alle analytische en pré analytische aspecten mee
- Gebruik geen MCV uitslag zonder een “kritisch verschil” benadering
- Maak op correcte en volledige manier gebruik van klinische / besliskundige gegevens t.a.v. diagnostische eigenschappen van de test
- $PVV \text{ van MCV} < NVV \text{ CDT of NVV gGT}$
Ofwel pos MCV “gaat niet boven” neg CDT én neg gGT

Wat zegt NVvP richtlijn (concept nov. 08)

Niveau 1	De CDT bepaling is geschikt om met hoge mate van waarschijnlijkheid een stoornis in het gebruik van alcohol aan te tonen.
-----------------	---

De commissie acht CDT als onderdeel van de laboratoriumdiagnostiek voor langdurig alcoholgebruik noodzakelijk. Een significant verhoogde CDT is een belangrijk element bij de diagnose.

Niveau 1	De combinatie van CDT en γ GT heeft de grootste voorspellende waarde voor het diagnosticeren van stoornissen in gebruik van alcohol.
-----------------	---

Meerdere publicaties

Aanbeveling

De commissie acht de combinatie van γ GT en CDT het belangrijkste onderdeel van de laboratoriumdiagnostiek voor het aantonen van stoornissen in het gebruik van alcohol gedurende de laatste 2 tot 3 weken

Niveau 1	Een solitair verhoogd MCV bij de diagnostiek van stoornissen in gebruik van alcohol, levert wel een aanwijzing, maar heeft onvoldoende bewijskracht.
-----------------	--

IFCC – WG on standardisation of CDT

Jan-Olof Jeppsson¹, Torsten Arndt², François Schellenberg³, Jos P.M. Wielders⁴, Raymond F. Anton⁵, John B. Whitfield⁶ and Anders Helander^{7,*} for the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Standardization of Carbohydrate-deficient Transferrin (IFCC WG-CDT)

- Definition of the measurand Done, 2007
- Selection of reference method Done, 2007
- Candidate primary reference material Done, 2008
- Testing of reference material by reference laboratories using the reference method Ongoing
- Commutability of reference material Ongoing

Ongoing work IFCC – WG on CDT (2009-'10)

- Performing ringtrial with spiked serum by 6 candidate reference laboratories
- Production of candidate secondary reference material by the IFCC – WG (Winterswijk)
- Performing stability and commutability studies with these secondary reference material
- Publication of the work done on reference method and reference material