

# **Alkoholmissbrauch und CDT-Analytik: Screening- und Bestätigungsanalyse erforderlich? – Ein Beitrag zur Diskussion**

---

**Torsten Arndt**

---

*Bioscientia GmbH, Konrad-Adenauer-Str. 17, 55218 Ingelheim  
Telefon: 06132/781349; Fax: 06132/781428; E-mail: Arndt@Bioscientia.de*

## **Hintergrund**

CDT (Kohlenhydrat-defizientes Transferrin: Asialo- + Monosialo- + Disialo-Transferrin) ist die derzeit spezifischste labordiagnostische Kenngröße chronischen Alkoholmißbrauchs (Übersicht in [1]). Pro und Contra für die CDT-Bestimmung wurden in [2, 3] diskutiert. Aufgrund der hohen Prävalenz des chronischen Alkoholmißbrauchs wird dem CDT ein hoher Stellenwert bei dessen Erkennung, insbesondere auch unter arbeitsmedizinischen, verkehrsmedizinischen und forensischen Fragestellungen, beigemessen. Eine Zusammenstellung zur klinischen und rechtlichen Bedeutung von Markern mißbräuchlichen Alkoholkonsums ist in [4] zu finden. Inzwischen werden Entscheidungen, z. B. in Einstellungsuntersuchungen, Arbeitsvertragsverlängerungen, Arbeitsfähigkeitsbescheinigungen für Tätigkeiten in sicherheitsrelevanten Bereichen bis zu Gewalt in der Ehe und Kindesentzug, auch unter Zuhilfenahme von CDT-Befunden getroffen. Die damit verbundene, potentiell hohe Brisanz eines CDT-Wertes erklärt den wachsenden Bedarf an einer validen CDT-Analytik und –Postanalytik (Interpretation). Da CDT nicht Bestandteil des kassenärztlichen Leistungsspektrums ist und im Vergleich zur (diagnostisch unspezifischeren)  $\gamma$ -GT-Aktivitätsmessung wesentlich höhere Analysenkosten aufweist, wird CDT nach eigenen Erfahrungen zumeist gezielt und bei konkretem Verdacht oder Anlass (z. B. Wiedererlangung des Führerscheins) angefordert. Es ist deshalb immer auch ein primär oder sekundär forensischer Hintergrund der CDT-Bestimmung zu berücksichtigen.

## **Schlussfolgerung**

Die Anforderungen an die CDT-Analytik sind zu verschärfen und jenen der Drogenanalytik mit Screeninganalyse und bei positivem Screeningergebnis Bestätigungsanalyse anzugleichen.

## **Begründung**

Alkohohlhaltige Getränke sind in Deutschland nahezu unbegrenzt erhältlich und unterliegen dem Lebensmittelgesetz. Damit nimmt Ethanol eine Sonderstellung unter den Drogen und Betäubungsmitteln ein. Den etwa 120.000 Drogensüchtigen stehen ca. 2,5 Mio Alkoholabhängige gegenüber. Dennoch erfahren Drogen- und Alkoholmißbrauch eine stark abweichende Aufmerksamkeit in unserer Gesellschaft [5, 6]. Möglicherweise liegt hierin auch die Ursache für die unterschiedliche Vorgehensweise im labordiagnostischen Nachweis einer Drogen- bzw. Alkoholsucht. Ethanol hat ein dem Cocain vergleichbares Suchtpotential, welches z. B. deutlich über jenem des Cannabis liegt. Während für die vergleichsweise „sanfte“ Droge Cannabis eine forensisch verwertbare Analyse, das heißt Screening- und Bestätigungsanalyse, gefordert wird [7, 8], ist dies für die Kenngröße chronischen Mißbrauchs der vergleichsweise „harten Droge“ Alkohol bisher nicht der Fall. Dabei ist die soziale „Sprengkraft“ eines positiven Drogen- oder Alkohol-Befundes unter arbeits- und verkehrsmedizinischem oder forensischem Aspekt sicher gleich zu bewerten. Folgerichtig ist für den Nachweis der akuten Alkoholintoxikation anhand der Blutalkoholbestimmung

das Prinzip von Screening- und Bestätigungsanalyse, z. B. enzymatische NADH-Screeningmethode und Head-Space-Gaschromatographie als Bestätigungsverfahren, festgeschrieben [9]. Konsequenterweise wäre, zumindest unter bestimmten Fragestellungen, dieses Prinzip auch für den Nachweis eines chronischen Alkoholmißbrauchs anzuwenden.

### **Anforderungen an Screening- und Bestätigungsanalyse (Übersicht in [8])**

Positive Drogenbefunde anhand eines alleinigen Immunoassay-Ergebnisses gelten als Kunstfehler [8]. Das Prinzip von Screening- und Bestätigungsanalyse für den Nachweis eines Drogenkonsums (Cannabis, Cocain, Opiate, Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine und andere) ist deshalb weitgehend etabliert [8]. Die Screening-Methode soll spezifisch, sensitiv und reproduzierbar, schnell und kostengünstig (bei großen Serienlängen möglichst automatisierbar) sein. Sie hat u. a. die Aufgabe, positive und negative Proben zu selektieren und damit die Analysenzahlen für die oft teurere, personal- und geräteaufwändigere Bestätigungsanalytik zu reduzieren. Falsch-negative Befunde sind mit den heutigen Screeningmethoden kaum zu erwarten [8]. Die Bestätigungsmethode soll von der Screening-Methode unabhängig sein, d. h. ein anderes Trenn- und/oder Detektionsprinzip anwenden. (So sollte ein positiver Drogenbefund anhand eines Urin-Teststreifens auf der Basis einer Antigen-Antikörper-Reaktion nicht mit einem immunologischen Assay, z. B. FPIA, der ebenfalls auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruht, bestätigt werden [8].) Die analytische Sensitivität sollte bei zusätzlich verbesserter analytischer Spezifität zumindest jener der Screeningmethode entsprechen. Heute kommt in der Drogenanalytik überwiegend die Kombination Immunoassay/GC-MS, zunehmend auch Immunoassay/LC-MS zum Einsatz. Diese Vorgehensweise führt zu einer deutlichen Reduktion von falsch-positiven Befunden und damit zu einer größeren Rechtssicherheit. Dabei kommt der (höherwertigen) Bestätigungsmethode die höhere Beweiskraft bezüglich positivem oder negativem Testergebnis zu.

### **Lösungsansätze für die CDT-Analytik**

Bei einer (beachtlich hohen) diagnostischen Spezifität der CDT-Bestimmung von 92 bis 96 % [10] fallen dennoch auf 100 Untersuchungen 8 bzw. 4 falsch-positive Ergebnisse. Sie können medizinischer [1] und analytischer Natur sein. Fehlbestimmungen aufgrund analytischer Unspezifitäten, d. h. einer Störung der für die CDT-Bestimmung derzeit oft noch erforderlichen Trennung von CDT- und Nicht-CDT-Isoformen an Anionenaustauscher-Mikrosäulen, sind nicht auszuschließen [11]. Reanalysen, z. B. am folgenden Arbeitstag, oder Intraassay-Doppelbestimmungen können einzelne schadhafte Mikrosäulen, jedoch nicht das Versagen ganzer Säulen-Chargen, anzeigen. Eine Reanalyse in einem zweiten Analysengang bei grenzwertigem oder positivem CDT-Befund im ersten Analysengang wäre einer Doppelbestimmung in demselben Analysengang vorzuziehen: Die Reanalyse unterliegt auch der Interassay-Unpräzision (und nicht nur der Intraassay-Unpräzision wie die Doppelbestimmung) und reduziert im Vergleich zur generellen Doppelbestimmung (normale und positive CDT-Befunde) die Kosten. In einigen Laboratorien werden bereits routinemäßig derartige CDT-Reanalysen durchgeführt. Da in der Serumprobe vorliegende Störfaktoren bei Einsatz derselben Analysenmethode in der Reanalyse oder Intraassay-Doppelbestimmung das Analyseergebnis reproduzierbar verfälschen (und damit nicht erkannt werden können), wird der Einsatz eines 2. von der 1. Analysenmethode unabhängigen Analysenverfahrens (der eigentlichen Bestätigungsanalyse) erforderlich.

Mit Ausnahme einer HPLC (ClinRep-CDT, Recipe, München) beruhen alle derzeit kommerziell verfügbaren CDT-Tests auf der Trennung von CDT- und Nicht-CDT-Isoformen an Anionenaustauscher-Mikrosäulen mit anschließendem immunologischen Nachweis der CDT-Isoformen

unter Verwendung von Transferrin-Antikörpern (CDTect-RIA und %CDT-TIA, Axis, Oslo; ChronAlcoI.D., Sangui Inc., Santa Ana). Da zwei immunologische Analyseverfahren per Definition nicht als unabhängig gelten, reduziert sich die Zahl möglicher Screeningmethode/Bestätigungsmethode-Kombinationen dieser CDT-Testsysteme. Da außerdem keine Methode hinreichend unter dem Aspekt der Eignung als Bestätigungsmethode evaluiert ist, ist derzeit keine echte Bestätigungsanalytik für das CDT möglich.

Unter Berücksichtigung der Konsequenzen eines (falsch-)positiven CDT-Befundes sollte jedoch das derzeit Machbare umgesetzt und an dem Erstrebenwerten gearbeitet werden. Außerdem besteht eine Übereinkunft, daß in Ausnahmefällen ein Immunoassay durch einen anderen bestätigt werden kann [8]. Als Übergangslösung wären also zunächst die derzeit verfügbaren kommerziellen CDT-Tests (oder validierte, hauseigene Methoden) in geeigneter Weise als Screening<sup>1</sup>- und Bestätigungsmethode zu kombinieren. Selbstverständlich muß jede dieser Kombinationen vor Übernahme in die Routineanalytik validiert werden. ChronAlco und %CDT-TIA mit nahezu identischen Entscheidungsgrenzen von 2,5% bzw. 2,6% (oft werden Graubereiche von 2,5 – 3,0% bzw. 2,6 – 3,0% angewandt) sollten gut vergleichbare CDT-Zahlenwerte liefern. Damit wäre eine quantitative Befundung ohne Berücksichtigung verschiedener Entscheidungsgrenzen möglich. Schwieriger gestaltet sich die derzeitige Situation bei Einsatz o. g. HPLC als Bestätigungsmethode. Mit einem Grenzwert von 1,75% liefert die HPLC deutlich niedrigere CDT-Werte, die mit jenen der immunologischen Tests nicht vergleichbar sind. Hier könnte eine Beurteilung der jeweiligen Aussage von Screeningverfahren und HPLC-Bestätigung im Sinne „positiv“, „grenzwertig“ oder „negativ“ weiterhelfen. Allerdings ist für qualitative CDT-Endergebnisse eine geringe Akzeptanz bei den ärztlichen Auftraggebern zu erwarten. Im Befund könnten deshalb beide (quantitativen) Analyseergebnisse jeweils mit den test-spezifischen Entscheidungsgrenzen und den eingesetzten Analyseverfahren, ergänzt durch einen zusammenfassenden Kommentar berichtet werden.

## **Zusammenfassung**

Die potentiell hohe soziale Brisanz eines positiven CDT-Befundes legt eine forensische Vorgehensweise bei der CDT-Bestimmung nahe. Diese sollte, analog zum Drogennachweis, eine Screeninganalyse und im Fall eines positiven Screening-Ergebnisses eine Bestätigungsanalyse beinhalten. Der Bedarf an einer zuverlässigen und praktikablen CDT-Bestütigungsanalyse sowie an dem, 8 Jahre nach Einführung des ersten kommerziellen CDT-Tests, noch immer nicht verfügbaren CDT-Standard und Testkit-unabhängigem Kontrollmaterial wird weiter wachsen. Hier wäre eine Zusammenarbeit über alle institutionellen und von ökonomischen Interessen geprägten Grenzen zum Wohle der betroffenen Patienten wünschenswert.

In jedem Fall sollte die Diagnose eines chronischen Alkoholmißbrauchs nicht anhand eines einmalig erhobenen grenzwertigen oder pathologischen CDT-Befundes erfolgen, sondern auf einer Zusammenschau aus Anamnese und an mindestens 2 unterschiedlichen Zeitpunkten erhobenen CDT- und Gamma-GT-Befunden basieren.

Ich danke Frau Dr. Kunz, Institut für Klinische Chemie, RWTH Aachen und Herrn Dr. Keller, Institut für Gerichtsmedizin, Salzburg für die anregenden Diskussionen.

## **Literatur**

1. 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.

---

<sup>1</sup> Screening, wie im oben beschriebenen Sinne und nicht im Sinne eines Patientenscreenings.

2. Arndt T. Möglichkeiten und Grenzen des Kohlenhydrat-defizienten Transferrins (CDT) als Kenngröße mißbräuchlichen Alkoholkonsums. DGKC Mitteilungen 1999;30:35-44.
3. Schmitt UM, Stieber P, Seidel D. Kohlenhydratdefizientes Transferrin hat in der Diagnostik des chronischen Alkoholabusus keine klinische Relevanz. DGKC Mitteilungen 1999;30:45-47.
4. Aderjan R (Hrsg.). Marker missbräuchlichen Alkoholkonsums. Klinische und rechtliche Bedeutung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2000.
5. Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.). Jahrbuch Sucht '96. Geesthacht (DE): Neuland-Verlagsgesellschaft mbH, 1995.
6. Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.). Jahrbuch Sucht '98. Geesthacht (DE): Neuland-Verlagsgesellschaft mbH, 1997.
7. Berghaus G, Krüger HP (Hrsg.) Cannabis im Straßenverkehr. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm, 1998.
8. Schütz H. Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays. Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden, 1999.
9. Gibitz HJ, Schütz H (Hrsg.). Bestimmung von Ethanol in Serum. Mitteilung XX der Senatskommission für klinisch-toxikologische Analytik. Weinheim (DE): VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1993.
10. Korzec A, Arndt T, Bär M, Koeter MWJ. Trisialo-Fe<sub>2</sub>-Transferrin does not improve the diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic excessive alcohol intake. J Lab Med 2001, im Druck.
11. Arndt T, Hackler R, Kleine TO, Gressner AM. Validation by isoelectric focusing of the anion-exchange isotransferrin fractionation step involved in determination of carbohydrate-deficient transferrin by the CDTect assay. Clin Chem 1998;44:27-34.