

Bo Bjerre, docent, överläkare, Trafikmedicinska rådet, Vägverket, Borlänge
Stefan Borg, docent, chefsöverläkare, Beroendecentrum Nord, Stockholm
Anders Helander, docent, chefskemist, AlkoholLab, Karolinska sjukhuset, Stockholm
Jan-Olof Jeppsson, docent, överläkare, Klinisk kemi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Göran Johnson, överläkare, alkohol- och narkotikakliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Gunilla Karlsson, med dr, överläkare, Beroendecentrum Nord, Stockholm

CDT värdefull markör för överkonsumtion av alkohol

Riktlinjer för dess användning vid körkortsprövning

I september 1999 anordnades ett möte för att uppnå enighet kring användningen av alkoholmarkören CDT (kolhydratfattigt transferrin) vid bedömning av nykterhetsfrågan i samband med körkortsmedicinska ärenden. Mötet arrangerades på Vägverkets initiativ, och deltagare var såväl kliniska kemister som kliniskt verksamma läkare med stor erfarenhet av körkortsmedicinska missbruksärenden. Artikelns syfte är att presentera »state of the art« beträffande CDT-analyser samt lämna förslag på riktlinjer för handläggning av missbruksärenden i körkortssammanhang.

Det är välkänt att självrapportering vad gäller alkoholvanor (kvantitet och frekvens) i många fall är otillförlitlig, och därför har olika typer av laboratorietest (biokemiska alkoholmarkörer) kommit att utnyttjas som mer objektiva mått. Det är här viktigt att göra en tydlig distinktion mellan användningen av alkoholmarkörer i ett behandlingsarbete inom sjukvården och i ett körkortsmedicinskt ärende. Under behandling av alkoholmissbruk kan laboratorietest fungera som ett stöd och/eller hjälpmedel i det arbete som syftar till en förändring av konsumtionsmönstret. I detta fall kan biologiska markörer ses som mer eller mindre frivilligt valda behandlingsverktyg. När det gäller körkortsmedicinska ärenden utgör däremot alkoholmarkörerna en viktig del i ett »bevismaterial« som skall prövas juridiskt. Denna distinktion är mycket viktig och olika laboratorieprovs tillförlitlighet (prediktionsvärdet) är här av avgörande betydelse.

Fria snarare än fälla

Från rättslig synpunkt är ett laboratorieprovs specificitet av större betydelse än dess sensitivitet. Kravet på att ingen »oskyldig« skall dömas är större än kravet på att varje »skyldig« skall identifieras. Ju större förekomsten (prevalensen) av en åkomma är i den grupp som undersöks, desto större är sannolikheten för att det använda provet är rättvisande, dvs desto högre är dess prediktiva värde. Om vi utgår från att en alkoholmarkör har en sensitivitet på 70 procent (dvs 70 procent av

SAMMANFATTAT

Pågående alkoholmissbruk/alkoholberoende utgör hinder för körkortsinnehav.

Vid grovt rattfylleri är den dömda enligt de körkortsmedicinska föreskrifterna skyldig att genom läkarintyg verifiera ett »nyktert levnadssätt«.

Biologiska alkoholmarkörer är i dessa sammanhang betydelsefulla för påvisande av alkoholmissbruk.

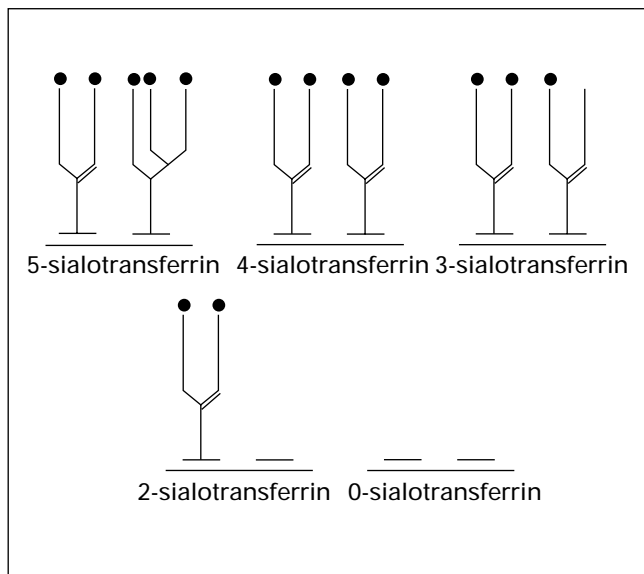
CDT-analyser har här fått en central roll genom sin höga specificitet vad gäller fastställande av förhöjd alkoholkonsumtion.

Här presenteras, efter ett konsensusmöte, riktlinjer för körkortsprövning med speciell tonvikt på hur CDT-prover bör användas och tolkas i körkorts-sammanhang samt bevisvärdet vad avser förhöjda CDT-nivåer.

alla individer med alkoholproblem identifieras), en specificitet på 95 procent (dvs 95 procent av alla utan alkoholproblem frias) och att 90 procent av individerna i den undersökta gruppen har ett aktuellt alkoholmissbruk (prevalensen), så har ett förhöjt testresultat ett positivt prediktivt värde på 99 procent (dvs det är 99 procent sannolikhet att alkoholproblem verkligen föreligger). Om prevalensen däremot är 50 procent reduceras det prediktiva värdet till 90 procent osv.

Grovt rattfylleri gemensam bakgrund i patientgruppen

Hur stor är då förekomsten av alkoholmissbruk/alkoholberoende i den grupp av patienter som är aktuell i körkortsmedi-



Figur 1. Schematisk bild av transferrinets olika isoformer. Varje »stämgaaffelstruktur« representerar en kolhydratkedja med vardera två antenner. De svarta terminala punkterna motsvarar sialinsyra, som ger isoformerna olika laddning och därför tillåter separation i olika system.

cinska ärenden? Hur »selektad« är denna grupp av patienter i förhållande till normalpopulationen? Urvalet (selektionen) har skett genom att den individ som aktualiseras hos läkaren i de allra flesta fall har gjort sig skyldig till grovt rattfylleri.

Han eller hon har således ertappats framförande ett motorfordon med minst 1,0 promille alkohol i blodet (motsvarande 0,5 mg alkohol per liter utandningsluft). Som en följd av detta krävs enligt Vägverkets körkortsmedicinska föreskrifter (VVFS 1996:200, ändrade genom VVFS 1998:89) en särskild utredning, s k utvidgad lämplighetsprövning, och det är oftast här läkaren kommer in i bilden. Enligt de körkortsmedicinska föreskrifterna får intyg efter utredning utfärdas av »läkare med specialistkompetens i allmänpsykiatri eller annan specialistkompetent läkare med god kunskap om och erfarenhet av missbruksfrågor«. Läkarens uppgift är att genom uppföljande undersökningar utröna om patienten har ett aktivt alkoholmissbruk/alkoholberoende eller uppvisar »ett varaktigt nyktert levnadssätt«, som kan verifieras med laboratorieprov.

Detta sker under en observationstid som bör uppgå till sex månader (dock minst tre månader). Under denna observationstid skall laboratorieprov tas vid minst två tillfällen. En omprövning med förnyade provtagningar görs sex månader senare, och ännu en obligatorisk omprövning sker efter ytterligare tolv månader. Om osäkerhet alltjämt råder efter dessa tre utredningstillfällen kan ytterligare omprövningar föreskrivas.

Alkoholism och tidigare trafiknykterhetsbrott vanliga

Genom olika studier [1] vet vi att de individer som gjort sig skyldiga till grovt rattfylleri tillhör en grupp där ungefär 50 procent tidigare begått trafiknykterhetsbrott, och lika många har kända alkoholrelaterade problem. Preliminära resultat från en pågående försöksverksamhet med alkoholvisar visar också att ca 50 procent av grova rattfyllerister diagnostiseras som alkoholberoende och ca 30 procent som missbrukare enligt DSM-IV-kriterierna (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

Man kan således på goda grunder utgå ifrån att fyra av fem

som gör sig skyldiga till grovt rattfylleri skulle ha kunnat diagnostiseras som alkoholmissbrukare eller alkoholberoende vid rattfylleritillfället.

Detta är viktig bakgrundsinformation när man som läkare ställs inför den enskilde »körkortspatienten« och skall göra sin bedömning: har han/hon ett missbruk eller beroende? Vid besvarandet av denna fråga ger de olika laboratorieproven ofta en god vägledning. Problem uppstår framför allt när det föreligger en diskrepans mellan läkarens kliniska bedömning och laboratorieprovsvaren. Här presenteras en vägledning med speciell tonvikt på hur CDT-analyser bör användas och tolkas i körkortsärenden.

Tre grupper av alkoholmarkörer

Alkoholkonsumtionens inverkan på kroppen kan oftast mätas med olika laboratorieprov eller biokemiska markörer [2, 3], vilka generellt sett brukar indelas i tre olika grupper:

- alkohol i utandningsluft, urin eller blod som ger en »ögonblicksbild«;
- markörer beträffande cellskador i lever eller på röda blodkroppar. Exempel på sådana är transaminaser (ASAT, ALAT) och gamma-GT (GT), samt erytrocytens medelcellvolym (MCV);
- markörer av andra, alkoholrelaterade biokemiska förändringar. Exempel på sådana är kolhydratfattigt transferrin (CDT) och 5-hydroxitryptofol (5-HTOL).

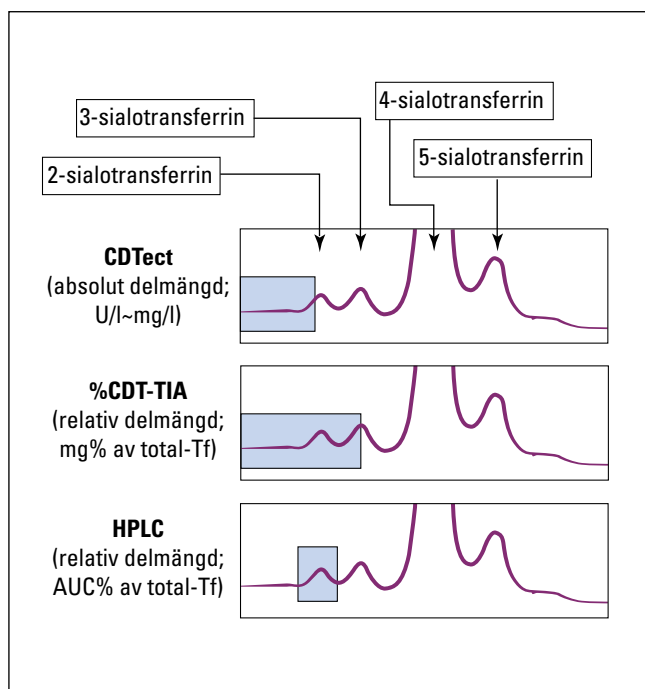
ASAT, ALAT, GT och MCV. Det mest typiska vid transaminassteigerung orsakad av alkohol är att ASAT är högre än ALAT. Sensitiviteten vad gäller transaminasförhöjning är emellertid låg; i storleksordningen 10 procent. GT däremot har en betydligt högre sensitivitet, 35–85 procent, beroende på vilken population det rör sig om [4]. Som alkoholmarkör har GT sin största fördel när det gäller långtidsuppföljning, varvid även små förändringar av värdet kan tillmätas betydelse, förutsatt att individens »basala nivå« är känd.

I det här sammanhanget är det viktigt att observera att leversjukdom, och då speciellt hepatit C som är vanligt förekommande bland den här typen av klienter, kan förklara förhöjda levervärden. Likaså kan intag av anti epileptika, dextropropoxifen och vissa sömnmedel samt kraftig övervikt ge förhöjda GT-värden. En av flera orsaker till förhöjda MCV-nivåer är en direkt alkoholeffekt på erytrocytens utveckling i benmärgen. Sensitiviteten har här angetts till 30–50 procent, medan specificiteten vad gäller förhöjda MCV-värden hos män är mycket hög; 89 procent [5]. Ett förhöjt MCV-värde normaliseras mycket långsamt. Förutsättningen för användning av MCV i dessa sammanhang är att Hb-värdet är normalt.

CDT. Kolhydratfattigt transferrin har på senare år visat sig vara ett värdefullt tillskott till gruppen biokemiska alkoholmarkörer genom att ha en relativt hög sensitivitet och, framför allt, en mycket högre specificitet än tidigare använda analyser [6]. Den höga specificiteten innebär att en förhöjd CDT-nivå ger en stor säkerhet vad gäller fastställande av hög konsumtion av alkohol.

Det föreligger emellertid fortfarande möjligheter till såväl tekniska som biologiska felkällor, vilket, mycket beroende på val av analysmetod, har medfört att CDT-testet inte alltid har använts på ett optimalt sätt.

Hos högkonsumenter har alkohol och dess metaboliter en generell påverkan på glukosyleringen av proteiner. Det järntransporterande proteinet transferrin är en lämplig markör för att påvisa denna effekt. Transferrin kan till följd av sin kolhydratstruktur, som betingas av antalet sialinsyramolekyler, separeras i olika isoformer. CDT definieras som summan av



Figur 2. Schematisk bild av HPLC-kromatogram, som illustrerar kvantifiering av transferrinets isoformer med tre aktuella CDT-metoder. De skuggade områdena visar de delar som bestäms med respektive metod. HPLC bestämmer specifikt 2-sialotransferrin och separerar också olika genetiska varianter. (AUC= area under the curve.)

de isoformer som innehåller två eller färre sialinsyrarester (Figur 1). Strukturstudier har nyligen visat att 2-sialotransferrin saknar en komplett kolhydratkedja och o-sialotransferrin saknar två kolhydratkedjor [7]. Hos normalkonsumenter av alkohol utgör CDT normalt 0,3–1,2 procent (mätt med HPLC-metoden) av totalmängden transferrin [8]. I takt med stigande alkoholkonsumtion kan CDT-nivån öka 10–15 gånger. Halveringstiden för CDT är cirka tio dagar vid total avhållsamhet [9]. Alkoholkonsumtionen bör överstiga storleksordningen 60 g ren alkohol/dygn under minst två till fyra veckors tid för att ge upphov till ett förhöjt CDT-värde, men här föreligger en stor individuell variation [5, 10]. Det finns dock en klar korrelation mellan CDT och alkoholinlagets storlek [11].

Olika metoder för bestämning av CDT

CDTect™ är den äldsta och tidigare mest använda metoden (Figur 2) [12]. Den bestämmer en absolut delmängd (huvudsakligen isoformerna o-sialo- och en del av 2-sialotransferrin) av transferrin med immunokemisk teknik, och svaret uttrycks i U/l (en »unit« motsvarar ungefär 1 mg transferrin). Skilda referensvärden gäller för män och kvinnor; vanligtvis <20 respektive <26 U/l. CDTect-metoden har haft stor betydelse för CDT-utvecklingen, men har den nackdelen att den inte tar hänsyn till biologisk variation av transferrinhalten i blodet eller förekomsten av genetiska varianter (atypier) av transferrin.

%CDT-TIA är en nyare immunokemisk metod som i dagsläget används vid ett fåtal laboratorier i Sverige [12]. Den bestämmer förutom o-sialo- och hela 2-sialofraktionerna även ca 50 procent av isoformen 3-sialotransferrin [12]. Inklusionen av 3-sialotransferrin har tillkommit av rent tekniska skäl. CDT-värdet anges med denna metod som andelen (procent) av totalmängden transferrin och kompenserar så-

Tabell I. Mängd ren alkohol i några vanliga alkoholhaltiga drycker.

Volym cl	Dryck	Koncentration procent	Ren alkohol g
50	Folköl	3,5	14
50	Starköl	5	20
75	Vin	11	65
75	Starksprit	40	240

ledes för varierande transferrinkoncentrationer i blodet. Referensvärdet är <6 procent och är lika för män och kvinnor. Även med denna metod kan dock genetiska atypier ge upphov till såväl falskt positiva som falskt negativa resultat. Denna metod ersätts med början av 2001 av en ny version där isoformen 3-sialotransferrin inte längre inkluderas i bestämningen.

CDT%-HPLC är en tredje metod, vilken bygger på jonbyteskromatografi med HPLC (högtrycksvätskekromatografi). Här bestäms mängden CDT som procent av totalmängden transferrin [9]. Liksom med %CDT-TIA är metoden okänslig för variationer i transferrinkoncentrationen i blodet. HPLC-tekniken har den stora fördelen framför de immunokemiska CDT-metoderna att den kan avslöja genetiska atypier.

Genetiska transferrinvarianter inverkar på CDT-värdet

Genetiska transferrinvarianter betingas av olika transferrinfenotyper, där den normala CC-fenotypen förekommer hos 70 procent av kaukasier [14]. Bland övriga transferrinfenotyper förekommer hos 1–5 procent av befolkningen en atypi i form av en aminosyrasubstitution som påverkar laddningen av de olika transferrinisoformerna. Detta resulterar ofta i problem (falskt höga eller låga värden) vid CDT-bestämningar med de immunokemiska metoderna medan de upptäcks med en väl fungerande HPLC-metod eller isoelektrisk fokusering (IEF).

Som exempel kan nämnas att transferrin BC-fenotypen finns hos ca 2,5 procent av befolkningen i södra Sverige [8] men hos <1 procent i Mellansverige. Till följd av fördelningen av de olika isoformerna av transferrin medför denna fenotyp en uppenbar risk för falskt negativa CDT-värden med CDTect- och %CDT-TIA-metoderna. HPLC-tekniken ger däremot en adekvat bestämning. I Mellansverige och Norrland förekommer även en annan sällsynt atypi, transferrin CD-fenotypen (frekvens <0,5 procent), som kan ge falskt positivt resultat med CDTect och %CDT-TIA. Även här kan ett korrekt CDT-värde tas fram med hjälp av HPLC-metoden. Det finns ytterligare exempel på transferrinvarianter, men i de flesta fall kan ett adekvat CDT-värde erhållas med HPLC-teknik.

HPLC säkraste metoden för CDT-bestämningar

Med tanke på den större säkerhet som HPLC-metoden erbjuder är denna teknik för CDT-bestämningar att föredra i legala sammanhang som körkortsärenden, alternativt att positiva resultat som erhållits med de immunokemiska metoderna verifieras med HPLC-metodik. Metoden bör vara ackrediterad (SWEDAC), varvid också garanteras att laboratoriet deltar i ett nationellt kvalitetsssäkringsprogram som organiseras av EQUALIS i Uppsala. För närvarande används HPLC-metoder vid 13 svenska sjukhuslaboratorier. På de flesta laboratorier gäller referensvärdet <1,2 procent för såväl män som kvinnor. Här bör noteras att resultaten ännu inte är direkt jämförbara mellan olika laboratorier, så aktuella resultat måste

Tabell II. Läkarintyg i samband med utvidgad lämplighetsprövning (efter grovt rattfylleri). Handläggningsrutiner.

Återkallat körkort (12 månader eller längre)	Första kontakt i god tid innan spärrtiden går ut	Samtal med sköterska MCV, ASAT, ALAT, GT U-bensodiazepiner, U-amfetaminer, U-opiater, U-cannabis CDT bör tas vid första kontakten
	Observationsperiod 3–6 månader	Blodprov enligt ovan 1 gång/månad. Vid minst 1 tillfälle CDT och urinprov
	Läkarbesök efter 3–6 månader	Första intyg med omprövning om 6 månader
Vid återfått körkort	Uppföljningsperiod 6 månader	Blodprov enligt ovan minst 3 gånger. Vid minst 1 tillfälle CDT och urinprov
Omprövning efter 6 månader	Läkarbesök efter 6 månader	Andra intyg med omprövning om 12 månader
Vid bibehållet körkort	Uppföljningsperiod 12 månader	Blodprov enligt ovan minst 4 gånger. Vid minst 2 tillfällen CDT och urinprov
Omprövning efter 6+12=18 månader	Läkarbesök efter ytterligare 12 månader	Tredje intyg. Ingen omprövning om allt är utan anmärkning
Behåller körkortet?	Vid bibehållet körkort Ytterligare omprövning?	

jämföras med det lokala laboratoriets referensintervall. En enhetlig kalibrering av HPLC-metoder i Sverige och övriga Europa planeras ske med start under 2001.

CDT tillsammans med GT ger bättre information

Att i kliniska studier kunna redovisa exakt alkoholkonsumtion har visat sig vara mycket svårt. Mycket ofta, och kanske som regel, förekommer en underrapportering, inte minst av öl- och vinkonsumtionen. I Tabell I ges en översikt över hur olika grupper av alkoholprodukter kan konverteras till gram ren alkohol per förpackning. Vad beträffar CDT-värdets relation till alkoholintaget redovisade den första större sammanställningen resultat från ca 2 500 patienter med CDT-bestämningar från elva olika internationella laboratorier [6]. Här fann man att CDT hade en sensitivitet på 82 procent och en specificitet på 97 procent vad gällde påvisandet av ett beräknat intag av 50–80 gram ren alkohol per dag. I en svensk population, som efter noggrann anamnes angav konsumtion av 40–70 gram ren alkohol per dygn, fann man en sensitivitet och specificitet på 55 respektive 91 procent [8]. Likartade resultat har framkommit i internationella undersökningar [15]. Halveringstiden för CDT vid total avhållsamhet är cirka tio dagar, dvs kortare än för GT (halveringstid ca 21 dagar).

I olika studier har en direkt korrelation mellan CDT och GT inte kunnat påvisas [16], vilket betyder att dessa två markörer indikerar olika slags effekter av alkoholpåverkan. Det är således uppenbart att en samtidig användning av bägge alkoholmarkörerna ger betydligt mer information än den enskilda analysen. Detta förhållande gäller inte minst i körkortsärenden. På en körkorts-mottagning i Malmö fann man att 91 procent av männen och 93 procent av kvinnorna med överkonsumtion av alkohol hade förhöjda GT- och/eller CDT-värden [17].

Vissa tillstånd kan ge falska värden

Falskt, lätt förhöjda CDT-värden har tidigare rapporterats vid vissa leversjukdomar som biliär cirros, hepatocellulär cancer, hepatit och hypertoni [18–21]. Dessa uppgifter relateras dock till äldre immunokemisk bestämningsteknik (t ex CDTelect), och fynden har inte verifierats med modernare HPLC-teknik. Det motsatta förhållandet med reducerad känslighet avseende CDT-svar vid hög alkoholkonsumtion har setts i en stor undersökning från Australien. Det gällde individer med högt

BMI, höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol [22]. Med HPLC-teknik har falskt, lätt förhöjda CDT-värden observerats hos gravida kvinnor i tredje trimestern. Det finns preliminära indikationer på att föräldrar till barn med s k CDG-syndrom (congenital disorders of glycosylation-syndrom) kan uppvisa falskt förhöjda CDT-värden. CDG-syndromet är emellertid en mycket sällsynt sjukdom som endast drabbat ett 40-tal barn i Sverige [23].

Önskvärda rutiner vid körkortsmedicinsk handläggning

I enlighet med Vägverkets föreskrifter handläggs körkortsmedicinska frågor framför allt av allmänläkare och allmänpsykiatrer. Förutsättningarna och rutinerna för denna handläggning varierar förstås inte minst beroende på hur ofta man konfronteras med dessa frågor. Här redovisas de rutiner som är önskvärda och nödvändiga med utgångspunkt i erfarenheter gjorda vid specialiserade körkortsmedicinska verksamheter.

I Tabell II presenteras rutiner för hantering av körkortsärenden som gäller s k utvidgad lämplighetsprövning, dvs ansökan om återfående av körkort efter grovt rattfylleri (>1,0 promille blodalkohol eller 0,5 mg alkohol per liter utandningsluft). I normalfallet leder ett sådant trafiknykterhetsbrott till en körkortsåterkallelse på minst tolv månader. Eftersom det är föreskrivet att observationstiden skall vara sex (och allra minst tre) månader betyder det att den rattfylleridömde ska kontakta läkaren i motsvarande tid före spärrtidens utgång. I praktiken varierar dock tidpunkten för denna första kontakt. De körkortsmedicinska föreskrifterna reglerar inte vilka prov som bör tas, men enligt vår bedömning utgör följande provtagning ett minimum.

Vid första kontakten inför återfående av körkort: Blodprov (ASAT, ALAT, GT, MCV och CDT) och urinprov lämnas (toxikologisk screening avseende förekomsten av bensodiazepiner, opiater, amfetamin och cannabis i urin).

Anamnesupptagande och provtagning sker vid det första besöket. Om det då finns tecken på aktuellt missbruk, och/eller provtagningen utfaller patologiskt, görs en bedömning av den fortsatta handläggningen. Exempelvis avgörs om det i nuläget är uteslutet med tillstyrkande läkarintyg på grund av aktivt missbruk, om observationstiden måste förlängas eller om förhöjda alkoholmarkörer bör föranleda ytterligare utredning och/eller behandling. Vid special-



Annons

Annons

serad körkort medicinsk verksamhet genomförs utredning- en delvis av sjuksköterskor och psykologer som är väl för- trogna med missbruksfrågor.

Observationstiden: Under den (tre–)sex månader långa obser- vationstiden bör blodprov (ASAT, ALAT, GT, MCV, och helst även CDT) lämnas en gång per månad. Vid patologiska leverprov, liksom vid initialt förhöjt CDT, bör CDT och urin- prov kontrolleras vid varje provtagningstillfälle. Urinkontrol- lerna motiveras då av hepatitmisstanken och avser att spåra eventuellt narkotikamissbruk som förklaring.

Utfärdande av läkarintyg: Efter avslutad observationstid och vid tidpunkten för utfärdande av intyg skall läkaren ha till- gång till länsstyrelsens handlingar i ärendet liksom till tidiga- re journalhandlingar. Det finns ett formulär för utfärdandet av detta intyg (Läkarintyg för styrkande av lämplighet att inne- ha körkort från alkohol- och drogsynpunkt, VV 97457). Inty- get ska innehålla följande uppgifter:

- social anamnes, arbete, familjeförhållanden och annat av intresse;
- eventuella somatiska och psykiska sjukdomar;
- eventuell medicinering;
- missbruksanamnes inklusive bedömning av om miss- bruk/beroende föreligger eller inte;
- status avseende missbruk och eventuell förekomst av psy- kisk sjukdom eller allvarlig personlighetsstörning;
- resultat av laboratorieundersökningar, eventuellt i form av kopior på laboratoriesvar, med en kommentar till utfallet av provsvaren;
- sammanfattande bedömning om lämplighet för körkorts- innehav och prognos.

Den sammanfattande bedömningen gäller patientens lämp- lighet för körkortsinnehav och grundar sig dels på huruvida ett missbruk/beroende föreligger eller inte, dels på prognosen vad avser fortsatt »nyktert levnadssätt«. Här är tidigare miss- bruksanamnes liksom en psykiatrisk bedömning viktiga fak- torer förutom lever- och/eller MCV-värden. Vad beträffar förhöjda CDT-värden tillmäts de från klinisk synpunkt en av- görande betydelse för påvisande av pågående alkoholmiss- bruk, på grund av sitt höga prediktionsvärde.

Omprövning sex månader efter återstående av körkort: När kör- kortstillstånd har beviljats ska, enligt de körkortsmedicinska föreskrifterna, en omprövning ske efter sex månader. Under denna observationsperiod bör blodprov tas vid minst tre till- fallen. Föreligger misstanke om narkotikamissbruk bör urin- toxikologiska analyser utföras minst lika frekvent. I övriga fall bör CDT- och urinprov tas minst en gång under observa- tionstiden.

Omprövning efter ytterligare tolv månader: Ännu en omprö- vning sker enligt de körkortsmedicinska föreskrifterna när yt- terligare tolv månader förflutit. Blodprov tas vid minst fyra tillfällen under observationsperioden. Likaså bör CDT- och urinprov tas vid åtminstone två tillfällen. Om bedömningen vid detta intygstillfälle är tveksam, bör ytterligare omprö- vning rekommenderas efter ytterligare sex eller tolv månader (om beroende eller missbruk fastställts redan under den förs- ta observationstiden, dvs innan körkortet återfåtts, skall om- prövning i stället ske efter sex + sex + tolv månader).

Hög specificitet för alkohol CDT-metodens fördel

CDT har en begränsad sensitivitet, dvs förmåga att upptäcka individer med riskabel alkoholkonsumtion. Det föreligger en stor individuell variation, och sannolikheten för att erhålla en

förhöjd CDT-nivå är avsevärt större vid långvarig högkon- sumtion än vid kortvarigt missbruk.

Den stora fördelen med CDT jämfört med tidigare rutin- markörer (t ex GT, ASAT och ALAT) är i stället den betyd- ligt större specificiteten för alkohol. Fortfarande finns dock ett antal orsaker till felaktiga provsvar, t ex olika transferrin- atypier som förekommer hos 1–5 procent av den svenska be- folkningen. Med de immunokemiska CDTECT- och %CDT- TIA-metoderna kan dessa atypier ge såväl falskt höga som falskt låga CDT-värden. Med CDT%-HPLC-metoden erhålls vanligen ett korrekt CDT-värde i dessa fall. Förhöjda trans- ferrinkoncentrationer, vilka förekommer vid järnbrist, under graviditet och p-pilleranvändning eller östrogenterapi, kan förorsaka falskt positiva CDT-resultat med CDTECT-meto- den. Låga transferrinvärden kan ses vid levercirros, hemo- kromatos, och kronisk inflammatorisk reaktion och kan re- sultera i falskt negativa CDT-värden vid användning av CD- TECT-metoden.

Kompletterande prov krävs för optimal sensitivitet

För att uppnå optimal sensitivitet när det gäller att upptäcka individer med alkoholmissbruk/alkoholberoende i körkorts- ärenden krävs, utöver en noggrann alkoholanamnes, ett »bat- teri« av laboratorieprov: GT, ASAT, ALAT, MCV och CDT.

CDTs stora värde ligger i dess förmåga att med stor säker- het fastställa en överkonsumtion av alkohol då CDT-svaret är förhöjt. Detta gäller i all synnerhet den grupp av individer som gjort sig skyldiga till grovt rattfylleri. Normala CDT-värden utesluter dock inte på något sätt ett pågående alkoholmiss- bruk. I dessa fall brukar i stället förhöjda GT- och/eller MCV- värden indikera ett pågående missbruk.

Följande förhållanden är med mycket stor sannolikhet be- visande för förhöjd alkoholkonsumtion, varmed avses en re- gelbunden, daglig konsumtion motsvarande >60 g ren alko- hol/dygn:

Vid användning av CDT%-HPLC-metoden:

- Minst två CDT%-värden som överstiger laboratoriets me- delvärde +2SD (97,5-percentilen) för referensgruppen (dvs normalkonsumenter av alkohol) – de flesta laborato- rier i Sverige anger idag <1,2 procent som normalnivå.
- Ett enstaka CDT%-värde som överstiger laboratoriets me- delvärde +3SD (99-percentilen) för referensgruppen – det- ta motsvarar idag <1,4 procent.

Vid användning av CDTECT eller %CDT-TIA:

- Två eller fler förhöjda CDT-värden, där verifierande be- stämning med HPLC-teknik gjorts vid minst ett tillfälle för att påvisa eventuell förekomst av genetisk atypi.
- Ett individuellt »basvärde« bör om möjligt fastställas, ex- empelvis under en abstinensperiod. Detta basvärde utgörs av medelvärdet av de tre lägst uppmätta CDT-värdena. Om detta basvärde vid något tillfälle överskrids med 30 pro- cent säkerställer detta alkoholöverkonsumtion.

De körkortsmedicinska kraven regleras genom Vägverkets föreskrifter (VVFS 1996: 200, ändrade genom VVFS 1998: 89) om medicinska krav för innehav av körkort, traktorkort och taxiförarlegitimation m m. Således gäller vid diagnosti- serat alkoholmissbruk/alkoholberoende att nykterheten skall verifieras genom frekventa laboratorieprov under den före- skrivna kontrollperioden.

Förhöjda CDT-värden enligt ovan motsäger entydigt att nykterhet har verifierats och utgör därmed hinder för kör- kortsinnehav. Vid utvidgad lämplighetsprövning efter grovt rattfylleri, och där diagnosen alkoholmissbruk eller alkohol- beroende inte kunnat fastställas, utgör förhöjda CDT-värden

ett observandum från körkortssynpunkt. Förhöjt CDT-värde kan tillsammans med övriga omständigheter, och då framför allt den prognostiska bedömningen, utgöra hinder för innehav av körkort.

Referenser

1. Norström T. Utvärdering av 1990 års reform av trafikbrottslagen, 1996.
2. Alling C. Markörer vid alkoholism. *Läkartidningen* 1992; 89: 3261-7.
3. Helander A, Jones AW. Biochemical tests for acute and chronic alcohol ingestion. In: Karch S, ed. *Drug abuse handbook*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1998:374-94.
4. Kristenson H, Trelle E, Hood B. Serum gamma-glutamyltransferase in screening and continuous control of heavy drinking in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 862-72.
5. Seppä K, Laippala P, Saarni M. Macrocytosis as a consequence of alcohol abuse among patients in general practice. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 871-6.
6. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum. A new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37: 2029-37.
7. Landberg E, Pahlsson P, Lundblad A, Arnetorp A, Jeppsson JO. Carbohydrate composition of serum transferrin isoforms from patients with high alcohol consumption. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 210: 267-74.
8. Nilsson JE, von Schenck H, Larsson B, Bäck SE, Norlund L, Jeppsson JO. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) determined by HPLC: Reference interval in a random cross-section of the population. (Under publicering)
9. Jeppsson JO, Kristenson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem* 1993; 39: 2115-20.
10. Randell E, Diamandis EP, Goldberg DM. Changes in carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase after moderate wine consumption in healthy males. *J Clin Lab Anal* 1998; 12: 92-7.
11. Anton RF, Moak DH. Carbohydrate deficient transferrin and gamma glutamyl transferase markers of heavy alcohol consumption: Gender differences. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 747-54.
12. Helander A. Absolute or relative measurement of carbohydrate-deficient transferrin in serum? Experiences with three immunological assays. *Clin Chem* 1999; 45: 131-5.
13. Heggli DE, Aurebekk A, Granum B, Westby C, Løvli T, Sundrehaugen E. Should trisialo-transferrins be included when calculating carbohydrate-deficient transferrin for diagnosing elevated alcohol intake? *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 381-4.
14. Gorg A, Weser J, Westermeier R, Postel W, Weidinger S, Patutschnick W et al. Isoelectric focusing with immobilized pH gradients for the analysis of transferrin (Tf) subtypes and variants. *Hum Genet* 1983; 64: 222-6.
15. Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: A systematic review. *Alcohol* 1999; 19: 261-71.
16. Helander A, Voltaire Carlsson A, Borg S. Longitudinal comparison of carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase: complementary markers of excessive alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 101-7.
17. Kristenson H, Jeppsson JO. Undersökningar vid en körkortsmottagning. CD-transferrin värdefull markör på alkoholkonsumtion. *Läkartidningen* 1998; 95: 1425-30.
18. Bean P, Sutphin MS, Liu Y, Anton R, Reynolds TB, Shoenfeld Y et al. Carbohydrate-deficient transferrin and false-positive results for alcohol abuse in primary biliary cirrhosis: differential diagnosis by detection of mitochondrial autoantibodies. *Clin Chem* 1995; 41: 858-61.
19. Radosavljevic M, Temsch E, Hammer J, Pfeffel F, Mayer G, Renner F et al. Elevated levels of carbohydrate deficient transferrin are not specific for alcohol abuse in patients with liver disease. *J Hepatol* 1995; 23: 706-11.
20. Bell H, Tallaksen C, Try K, Haug E. Carbohydrate deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1103-5.
21. Fagerberg B, Agewall S, Urbanavicius V, Attvall S, Lundberg PA, Lindstedt G. Carbohydrate-deficient transferrin is associated with insulin sensitivity in hypertensive men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 712-5.
22. Whitfield JB, Fletcher LM, Murphy LT, Powell LW, Holliday J, Heath AC et al. Smoking obesity and hypertension after the dose response curve and test sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol intake. *Clin Chem* 1998; 44: 2480-9.
23. Hagberg BA, Blennow G, Kristiansson B, Stibler H. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: peculiar group of new disorders. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 255-64.

SUMMARY

CDT a valuable marker for over-consumption of alcohol. Principles for use in testing prior to obtaining a drivers license

Bo Bjerre, Stefan Borg, Anders Helander, Jan-Olof Jeppsson, Göran Johnson, Gunilla Karlsson

Läkartidningen 2001; 98: 677-83

According to the medical regulations for obtaining a driver's license in Sweden, alcohol abuse/dependency constitutes sufficient grounds for denial. In the case of a conviction for gross drunk driving, it is incumbent upon the offender to present a medical certificate verifying a »sober lifestyle«. Biological markers are important tools for proving alcohol abuse in each of these contexts. In this connection, CDT analyses play a key role through their high marked specificity for increased alcohol consumption. The authors have agreed upon the guidelines as presented in this paper for determining sobriety as it pertains to possession of a driver's license. Special emphasis is placed on how CDT tests should be used and interpreted in such contexts, as well as their value as evidence in the case of increased CDT levels.

Correspondence: Bo Bjerre, Vägverket, Sektion trafikant, SE-781 87 Borlänge, Sweden.