

KOORDINIERUNG DER KOMMENTIERTEN REFERATE: S. MÜLLER-LISSNER, PARK-KLINIK WEISSENSEE, ABT. F. INNERE MEDIZIN, SCHÖNSTR. 80, D-13086 BERLIN

REGELMÄSSIGE REFERENTEN: H.-D. ALLESCHER, MÜNCHEN; R. EISSELE, MARBURG; U. R. FÖLSCH, KIEL; C. FOLWACZNY, MÜNCHEN; W. FISCHBACH, ASCHAFFENBURG; A. HOLSTEGE, LANDSHUT; E. LOTTERER, HALLE; J. LÖHR, ROSTOCK; R. PORSCHEN, TÜBINGEN; W. E. SCHMIDT, BOCHUM; B. SIMON, MARBURG; M. V. SINGER, MANNHEIM; A. STALLMACH, HOMBURG/SAAR; J. STEIN, FRANKFURT; S. ZEUZEM, FRANKFURT; W. G. ZOLLER, STUTTGART

## Kohlenhydratdefizientes Transferrin (CDT) wird durch den Eisenstatus beeinflusst: Weitere Zweifel an der Wertigkeit eines neuen Alkoholmarkers?

<sup>1</sup>BILZER, M., <sup>2</sup>SCHMITT, U. M., STIEBER, P., <sup>2</sup>SEIDEL, D., und <sup>1</sup>GERBES, A. L.

<sup>1</sup>Medizinische Klinik II und <sup>2</sup>Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München

### Carbohydrate-deficient transferrin, a sensitive marker of chronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron

De Feo TM, Fargion S, Duca L, Mattiolo M, Cappellini MD, Sampietro M, Cesana BM, Fiorelli G. *Hepatology* 1999; 29: 658-63

#### ZUSAMMENFASSUNG

Das Kohlenhydratdefiziente Transferrin (CDT) wird als Alkoholmarker mit hoher Sensitivität und Spezifität empfohlen und mittlerweile bei forensischen, versicherungsmedizinischen und internistischen Fragestellungen eingesetzt. In letzter Zeit wurden jedoch erhebliche Bedenken hinsichtlich der Wertigkeit der CDT-Bestimmung geäußert: Bei Patienten mit äthyltoxischen Lebererkrankungen fanden sich häufig falschnegative CDT-Werte, während bei nichtalkoholischen Lebererkrankungen falschpositive CDT-Werte beobachtet wurden (Nalpas et al. *J Hepatol* 1997; 27: 1003-8; Henriksen et al. *J Hepatol* 1997; 26: 287-92; Schmitt et al. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 615-21). Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf eine Beziehung zwischen dem Eisengehalt der Leber und Serum-CDT hin (Rudolph et al. *Am J Physiol* 1986; 251: 398-404). Basierend auf diesen Ergebnissen sowie kontroversen Befunden klinischer Studien (Anton et

al. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 747-54; Stauber et al. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 1114-7; Bell et al. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1103-8; Jensen et al. *Br J Haematol* 1994; 88: 56-63), untersuchten de Feo et al. in der vorliegenden Studie den Einfluß des Eisenstatus auf Sensitivität und Spezifität von CDT als Alkoholmarker. Untersucht wurden 41 Patienten (36 Männer, fünf Frauen, Alter 26 bis 73 Jahre) mit einem täglichen Alkoholkonsum von mehr als 60 g über einen Zeitraum von drei bis 240 Monaten, positivem Münchener Alkoholismustest (MALT), laborchemischen und sonographischen Hinweisen für eine Lebererkrankung sowie einer Alkoholkarenz von nicht mehr als 48 h zum Zeitpunkt der Blutentnahme und Leberbiopsie. Die histologische Untersuchung der Lebergewebe ergab folgende Befunde: minimale Veränderungen (n = 4), Steatose (n = 29), alkoholische Hepatitis (n = 4), Zirrhose (n = 4).

Die Gruppe der Personen ohne chronischen Alkoholkonsum (< 20 g täglich, negativer MALT) bestand aus 24 Patienten (19 Frauen, fünf Männer) mit Eisenmangelanämie (Hb < 11,5 mg/dl bei Frauen, Hb < 13,5 mg/dl bei Männern, MCV < 80 fL, Transferrinsättigung < 15%, Serumferritin < 10 µg/L), zehn Frauen mit einem Eisenmangel ohne Anämie (normale Hb-Werte, Transferrinsättigung < 20%, Serumferritin < 20 µg/L)

Anschrift für die Verfasser: PD Dr. med. Manfred Bilzer, Medizinische Klinik II, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, Marchioninistraße 15, D-81377 München

und 17 Patienten mit Hämochromatose (zehn homozygote, drei heterozygote und vier negative Patienten für die C282Y-Mutation). Als Kontrollgruppen wurde 20 Männer und 21 Frauen mit normalem Eisenstatus, einem täglichen Alkoholkonsum  $< 20$  g und fehlenden laborchemischen Hinweisen für eine Hepatopathie untersucht.

Der hepatische Eisengehalt in Leberbiopsien wurde bei allen Patienten mit einem chronischen Alkoholabusus ( $n = 41$ ) sowie bei 15 von 17 Patienten mit Hämochromatose spektrophotometrisch ermittelt. CDT im Serum wurde mit einem Enzymimmunoassay (CD-Tect, Pharmacia & Upjohn) bestimmt.

In der Gruppe gesunder Kontrollpersonen fanden sich vergleichbare CDT-Konzentrationen für Frauen und Männer ( $16,7 \pm 3,9$  vs.  $14,7 \pm 2,3$  U/L), die unterhalb der vom Hersteller angegebenen Cut-off-Werte (Frauen  $> 26$ , Männer  $> 20$  U/L) lagen. In der Gruppe der Patienten mit chronischem Alkoholabusus wurde bei 16 Personen ein erhöhter hepatischer Eisengehalt ( $> 150 \mu\text{g}/100 \text{ mg}$ ) ermittelt. Lediglich bei acht dieser Patienten waren die CDT-Werte pathologisch erhöht. Dagegen wurden bei 24 von 25 Patienten mit normalen hepatischen Eisengehalten ( $< 150 \mu\text{g}/100 \text{ mg}$ ) erhöhte CDT-Werte nachgewiesen. Zwischen CDT-Werten und hepatischen Eisengehalten der Patienten mit chronischem Alkoholabusus bestand eine inverse lineare Korrelation ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,0001$ ), die einen kausalen Zusammenhang zwischen Eisenstatus und CDT-Konzentration nahelegt. Diese Hypothese wurde durch Untersuchung von Patienten mit pathologisch erhöhten oder erniedrigten Körpereisengehalten überprüft. Bei diesen Patienten bestand ein geringer täglicher Alkoholkonsum von  $< 20$  g. Die niedrigsten CDT-Werte wurden in der Hämochromatosegruppe ( $9,6 \pm 2,2$  U/L) und die höchsten Werte bei Patienten mit Eisenmangelanämie ( $28,1 \pm 5,8$  U/L) ermittelt. In der Gruppe der Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie war die CDT-Konzentration ( $20,8 \pm 2,8$  U/L) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht ( $p < 0,005$ ), jedoch signifikant niedriger als bei Patienten mit Eisenmangel und manifester Anämie ( $p < 0,005$ ). Bei jeweils acht Patienten mit Eisenmangelanämie und Hämochromatose erfolgte nach Eisensubstitution oder Depletierung der Eisenspeicher mittels Phlebotomie eine Kontrolle der CDT-Spiegel. Interessanterweise führte die Eisensubstitution bei anämischen Patienten zu einer signifikanten Abnahme der CDT-Werte von initial  $33,7 \pm 6,6$  auf  $21,7 \pm 5,2$  U/L, während die CDT-Werte der Hämochromatosepatienten nach Depletierung der Eisenspeicher von  $9,7 \pm 2,0$  auf  $14,7 \pm 4,0$  U/L anstiegen ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse zeigen somit eine eisenabhängige Modulation der Serum-CDT-Konzentration ohne relevanten Alkoholkonsum.

Die in dieser Studie ermittelte Sensitivität (78%) und Spezifität (79%) für CDT als Alkoholmarker wurde durch Ausschluß der Patienten mit hepatischen Eisengehalten  $> 150 \mu\text{g}/100 \text{ mg}$  und Eisenmangelanämie

auf 96% und 100% erhöht. Die Autoren kommen deshalb zu der Schlußfolgerung, daß CDT chronischen Alkoholabusus nur bei Patienten mit normalem Eisenstatus zuverlässig anzeigt.

## KOMMENTAR

Transferrin ist ein Glykoprotein, das aus einer Polypeptidkette und zwei sialinsäurereichen Kohlenhydratseitenketten besteht. Sialinsäurearme Varianten werden als kohlenhydratdefizientes Transferrin (CDT) bezeichnet. Die vermehrte Bildung dieser Transferrinisoformen bei chronischem Alkoholabusus wurde erstmals bei Personen ohne Lebererkrankungen nachgewiesen, die über einen Zeitraum von einer Woche mehr als 50 g Alkohol konsumierten (Stibler et al. Acta Med Scand 1978; 204: 49–56). Hierfür scheint sowohl die Hemmung der Sialintransferase als auch die Induktion von Sialidase durch Acetaldehyd verantwortlich zu sein (Xin et al. Hepatology 1995; 22: 1462–8). Mittlerweile wurde in mehr als 40 klinischen Studien über eine hohe Sensitivität und Spezifität von CDT als diagnostischem Parameter für chronischen Alkoholabusus berichtet. Die Aussagekraft der meisten Studien war jedoch aufgrund ihrer retrospektiven Natur, geringer Patientenzahlen, Vergleich extremer Gruppen (gesunde Kontrollpersonen vs. exzessive Trinker) und der unzureichenden Charakterisierung der Patienten hinsichtlich ihrer Trinkgewohnheiten, insbesondere vor den Tagen der CDT-Bestimmung, erheblich eingeschränkt (Allen et al. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18: 799–812). Dennoch wird CDT bereits seit mehreren Jahren als Alkoholmarker bei versicherungsmedizinischen, forensischen und internistischen Fragestellungen eingesetzt. In einer prospektiven Studie an insgesamt 405 Patienten mit einem breiten Spektrum internistischer Erkrankungen und Hepatopathien unterschiedlicher Genese konnten wir für CDT nur eine Sensitivität von 37% bei Männern und 0% bei Frauen nachweisen. Bei 67% der Patienten, die anamnestisch einen täglichen Alkoholkonsum  $> 60$  g angaben, lagen die Serum-CDT-Konzentrationen im Normbereich (Schmitt et al. Eur J Clin Invest 1998; 28: 615–21). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigten darüber hinaus die Beobachtung, daß erhöhte CDT-Werte die äthyltoxische Genese einer chronischen Lebererkrankung keinesfalls beweisen (Radosavljevic et al. J Hepatol 1995; 23: 706–11): In der Gruppe der Patienten mit chronischen Hepatopathien ( $n = 213$ ) betrug die Spezifität von CDT bei Männern 84% und bei Frauen 97%. Für die erhebliche Anzahl falschpositiver und falschnegativer Ergebnisse der CDT-Bestimmung scheint eine Einschränkung der Leberfunktion keine wesentliche Bedeutung zu besitzen (Henriksen et al. J Hepatol 1997; 26: 287–92) und würde auch nicht die geschlechtsabhängigen Unterschiede von Sensitivität und Spezifität erklären. Die in der Studie von de Feo nachgewiesene Korrelation zwischen der Serum-CDT-Konzentration und dem hepatischen Eisengehalt erklärt sowohl falschpositive als auch

falschnegative CDT-Werte, unabhängig von der Leberfunktion der untersuchten Patienten. Eisenmangel führt zu einer signifikanten Erhöhung der CDT-Konzentration bei Patienten ohne relevanten Alkoholabusus. Hierdurch können sowohl die höheren CDT-Normwerte von Frauen als auch falschpositive CDT-Werte erklärt werden, die in der vorliegenden Studie bei 19 von 24 Patienten mit Eisenmangelanämie beobachtet wurden. Dagegen sind erhöhte hepatische Eisengehalte mit signifikant niedrigeren CDT-Werten korreliert und als Ursache falschnegativer Ergebnisse bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus anzusehen. Der exakte Mechanismus dieser eisenabhängigen Regulation der Serum-CDT-Konzentration ist bislang noch ungeklärt. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, daß an CDT gebundenes Eisen von Hepatozyten effizienter aufgenommen wird als transferingebundenes Eisen (*Rudolph et al. Am J Physiol* 1986; 251: 398-404; *Regoezci et al. Alcohol Clin Exp Res* 1986; 8: 287-91). Es wurde deshalb angenommen, daß die bei Eisenmangel/Eisenüberladung nachgewiesenen erhöhten/verminderten Serum-CDT-Konzentrationen einen Mechanismus zur Erhaltung der Eisen-

homöostase widerspiegeln. Die in der kommentierten Studie beobachteten Veränderungen von CDT nach Eisensubstitution bzw. Depletion sind mit dieser Hypothese vereinbar. Andererseits könnte die beschleunigte Aufnahme von CDT-gebundenem Eisen auf eine kausale Bedeutung erhöhter CDT-Konzentrationen in der Pathogenese der hepatischen Siderose durch chronischen Alkoholabusus hinweisen (*Regoezci et al. Alcohol Clin Exp Res* 1986; 8: 287-91).

*De Feo et al.* kommen zu der Schlußfolgerung, daß CDT chronischen Alkoholabusus mit hoher Sensitivität (96%) und Spezifität (100%) anzeigt, wenn ein normaler Eisenstatus vorliegt. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse kann CDT noch nicht als zuverlässiger Alkoholmarker angesehen werden. Unlängst publizierte Untersuchungen zeigten signifikant höhere CDT-Werte bei gleichzeitigem Alkohol- und Nikotinabusus, jedoch signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit arterieller Hypertonie (*Whitfield et al. Clin Chem* 1998; 44: 2480-9). Insofern scheint die Serum-CDT-Konzentration von zahlreichen Variablen abhängig zu sein, was die bisherigen Zweifel an der Wertigkeit von CDT als Alkoholmarker weiter verstärkt.