

Bijlagen modules Alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen 1e cyclus modulair onderhoud

5

10

15

20

25

30

INITIATIEF

Cluster Psychiatrie en Diagnostiek

IN SAMENWERKING MET

NVvP, NVKC, CBR

35

MET ONDERSTEUNING VAN

Het Kennisinstituut van de Federatie voor Medisch Specialisten

40

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

5 Adres
Tel
Mail
website

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie
50 boven.

Inhoudsopgave

	Bijlagen bij module 7. Laboratorium Onderzoek	4
	<i>Bijlage 1 PEth en andere nieuwe biomarkers voor overmatig alcoholgebruik (2025)</i>	4
	<i>Bijlage 2 Achtergronden bij de waarde van GGT als biomarker (2025)</i>	6
5	<i>Bijlage 3 Achtergronden bij de waarde van CDT als biomarker (2025)</i>	8
	<i>Bijlage 4 Literatuursamenvatting Module 7 Laboratoriumonderzoek (2025)</i>	11
	<i>Bijlage 5 Module 7 ‘Laboratorium onderzoek’ uit Richtlijn 2020</i>	35
	<i>Bijlage 6 Verkeerslicht en (de-)implementatietabel</i>	54
10	Bijlagen bij module 2 – Achtergrond en juridische basis van vraagstelling CBR bij alcoholmisbruik	58
	<i>Bijlage 1 Verkeerslicht en (de-)implementatietabel</i>	58
	Bijlagen bij module 8 - Afweging van de onderzoeksbevindingen bij alcoholmisbruik	63
	<i>Bijlage 1 Verkeerslicht en (de-)implementatietabel</i>	63
15		

Bijlagen bij module 7. Laboratorium Onderzoek

Bijlage 1 PEth en andere nieuwe biomarkers voor overmatig alcoholgebruik (2025)

- 5 Fosfatidylethanol (in het Engels Phosphatidyl ethanol, PEth) meting in bloed wordt de laatste jaren meer en meer genoemd als een gevoelige en betrouwbare biomarker voor alcoholmisbruik. In aanwezigheid van alcohol wordt Peth gevormd uit de hydrolyse van fosfatidylcholine door fosfolipase D en preferent ingebouwd in erythrocytmembranen (Perilli 2023).
- 10 In PEth zijn twee vetzuurketens gebonden aan een fosfo-ethyl groep. PEth is geen enkelvoudige stof maar een mengsel van stoffen met diverse vetzuurparen, waarbij ruim de helft van het totale PEth uit de 16:0/18:1 en 16:0/18:2 vetzuur combinaties bestaat. Er bestaat een duidelijke toename van PEth bij langdurige inname (> 2 weken) van alcohol, welke ook gerelateerd is aan de ingenomen hoeveelheid. Echter de toename kent een
- 15 significantie interindividuele variatie (Helander, Hermansson, Beck 2019) en dit kan bezwaar opleveren bij forensisch gebruik afhankelijk van de gekozen procedure en cutoff. Verder is het doorgaans gemeten PEth 16:0/18:1 in volbloed niet langdurig stabiel bij kamertemperatuur, met een gemiddelde afname van 5% per dag (ref Aboutara 2023) hetgeen betekent dat de monsterbewerking bij de dag e van de afname moet plaatsvinden
- 20 of anders dat het volbloedmonster direct bij -80C dient te worden opgeslagen. Ook kan nog extra PEth ontstaan ná de bloedafname, door in bloed aanwezig alcohol in de uren na inname, hetgeen kan leiden tot vals positieve waarden (Helander & Hansen 2023). Omdat PEth in bloed vooral in erythrocyten membranen aanwezig is, zal het hematocriet een effect hebben op de PEth concentratie (Luginbuhl Wires 2022). Ook bij Dried Blood Spot sampling moet daarvoor gecorrigeerd (Beck CCA 2018).
- 25 De halfwaarde tijd bij abstinentie is circa 6 dagen (Helander, 2009). Klinisch gezien lijkt PEth een geschikte biomarker om alcoholgebruik op te sporen of abstinentie te monitoren, maar voor forensisch gebruik bestaan nog een aantal problemen (Luginbuhl 2021, idem 2022), die verduidelijking behoeven.
- 30 In een recent review (Perilli 2023) wordt als belangrijk probleem opgemerkt dat er variabiliteit in cut-off waarden bestaat , al is deze mede afhankelijk van de diagnosevraagstelling. In de zogenaamde Basel consensus van 2022 wordt door een groep wetenschappers een cutoff van 200 ug/L PEth 16:0/18:1 (Luginbuhl Consensus 2022)
- 35 voorgesteld voor de vaststelling van excessief alcohol gebruik, al wordt dit ter discussie gesteld door anderen (Mushhoff 2023). Er zijn tot op heden nog geen “Matrix-based” calibratoren voor PEth en het is onvoldoende bekend of vastgelegd qua monsterstabiliteit en opwerking (Luginbuhl Wires 2022). Geen enkele PEth methode heeft een internationale erkenning, liefst door JCTLM, dat een
- 40 voorwaarde is voor standaardisatie en herleidbaarheid.
- Binnen Nederland is nog weinig ervaring met deze geavanceerde LC-MSMS bepaling, in tegenstelling tot België en Zweden. In incidentele gevallen, waar andere methoden geen uitsluitsel geven, kan PEth een aanvulling zijn van het onderzoek palet.

45

Concluderend voor PEth

Op basis van gebrek aan standaardisatie meetmethodes, goede calibratoren en uniforme cutoff kan de bepaling van PEth niet gebruikt worden voor het onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen.

EtG in urine

5 Eliminering van lichaamsvreemde of ongewenste stoffen kan gebeuren door sulfatering of glucuronidering in de lever, waarna de stof gemakkelijker uit te scheiden is. Op deze wijze wordt minder dan 1 % van de ingenomen alcohol (ethanol) in ons lichaam ook omgezet in ethylglucuronide. Na alcohol inname zijn EtG en EtS aantoonbaar in bloed, urine en haar. Meten van EtG of EtS in bloed wordt weinig gebruikt. Op EtG meting in haar komen we later terug.

10 Afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid is EtG aantoonbaar tot 3 à 4 dagen na gebruik. Een glas (circa 10 g alcohol) kan tot circa 24 uur na inname nog in urine aangetoond worden, 40 g tot 2 á 3 dagen. EtG kan daarom gebruikt worden als abstinentiecontrole, mits elke 2 of 3 dagen een betrouwbaar urinemonster verkregen kan worden. Ook is EtG geschikt om het tijdsvenster van incidenteel alcohol gebruik te verlengen ten opzichte van alcohol in bloed, bijvoorbeeld na een verkeersongeluk.

15 Als grenswaarde voor alcoholgebruik wordt in Nederland vaak 500 ug/L of 55 ug/mmol kreatinine aanbevolen, hierbij is rekening gehouden met fout verhoogde waarden door bijvoorbeeld gebruik van mondwater spoelingen of frequent gebruik van handreinigers waarin alcohol is verwerkt. McDonell (2017) vindt deze 500 ug/l grens alleen geschikt voor inname de vorige dag en pleit voor 100 ug/L als grens. Nanau (2016) noemt 89% sensitivity en 99% specificity bij een grenswaarde van 500ug/L om een relaps van drinken op te sporen en voor een andere studie 76% sensitivity en 93% specificity bij een grenswaarde van 100 ug/l om drankgebruik in de voorgaande 3 dagen op te sporen.

20 Als methode voor de bepaling van EtG wordt LC-MS/MS en immunoassay gebruikt. Er is geen standaardisatie, geen gecertificeerd referentiemateriaal, geen consensus over afkappunt of meetonzekerheid. Meten van EtG in urine wordt in Nederland beperkt ingezet ter aantoning van recent alcohol gebruik na een incident of na aanhouding.

Concluderend voor EtG in urine

30 EtG in urine is geschikt voor abstinentie controle of ter bevestiging van zeer recent (enkele dagen geleden) alcoholgebruik, maar is niet geschikt voor onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen.

Haaranalyse

35 Haaranalyse is qua monsternamen en techniek moeilijk uitvoerbaar. Meest gebruikt is de bepaling van EtG in haar of van FAES (fatty acids ethyl esters). Het is vooral geschikt om bij een medisch of forensische vraag over een periode van een of meerdere maanden een indicatie te verkrijgen over het gebruik van alcohol. Vals positieve en vaak vals negatieve resultaten worden gerapporteerd afhankelijk van de haarverzorging, frequent shampooën, haarverven, haarbleken, föhnen of andere interfererende omstandigheden. Er zijn geen gecertificeerde standaarden, er is geen eenduidige methode die als referentiemethode geaccepteerd is en er zijn geen internationaal aanvaarde referentiewaarden of beslisgrenzen. Ervaringen bij forensisch gebruik zijn niet consistent positief. Referenties onder andere Hasted (2013); Pragst (2010); Bianchi (2015); Crunelle (2015); Nanau (2016).

45

Concluderend voor haaranalyse

Gebruik van haaranalyse voor onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen moet worden afgeraden. Hooguit is haaranalyse geschikt als semi-kwantitatieve methode.

50

Bijlage 2 Achtergronden bij de waarde van GGT als biomarker (2025)

Gamma glutamyl transferase (GGT) is een carboxypeptidase, een enzym dat een glutamyl groep overdraagt van een peptide naar een ander peptide of aminozuur. Het belangrijkste extracellulaire substraat van GGT is glutathion, waarna dit belangrijk antioxidant intracellulair weer opgebouwd kan worden. GGT komt wijdverbreid voor in het cytoplasma en op de celmembranen van alle organen behalve spieren.

De hoogste concentraties komen voor in niertubulusepitheel, prostaatweefsel, galwegepitheel, hepatocyten, borstelzoon van dunne darmvili en pancreas. De GGT in ons bloed is normaliter hoofdzakelijk afkomstig van de galwegen, zowel van binnen als van buiten de lever.

De waarde van GGT in het bloed kan verhoogd zijn door enzyminductie, door celbeschadiging, of door obstructie van de galwegen zoals bij leververvetting of galstenen.

Bij een waargenomen GGT-verhoging moet niet alleen aan een lever- of galwegaandoening gedacht worden, maar in mindere mate ook aan nierpathologie, DM2, obesitas en metabool syndroom, cardiovasculaire ziekten, kanker, pancreas of de dunne darm pathologie. Een geïsoleerd verhoogd GGT komt voor bij alcohol of medicijn gebruik, maar ook bij leververvetting (NAFLD), galwegobstructie of leverstuwings. Een door alcoholgebruik verhoogd GGT kan tot een maand nodig hebben om te normaliseren bij onthouding, afhankelijk van de duur en hoeveelheid van inname.

Diverse auteurs (van Beek, 2014; Whitfield, 2013+2019; Schellenberg, 2005) tonen aan dat een aantoonbare GGT toename optreedt na chronisch inname van meer dan 3 glazen alcohol per dag, anderen noemen een hogere inname noodzakelijk voor een significante stijging. Een door alcoholgebruik verhoogd GGT kan enkele dagen tot een maand nodig hebben om te normaliseren bij onthouding, afhankelijk van de duur en hoeveelheid van inname en de mate van leveraandoening op dat moment (Sharpe, 2001; Chrostek, 2006).

Alcohol en GGT-respons

Enzyminductie van GGT wordt opgeroepen, doordat alcohol en een aantal geneesmiddelen of xenobiotica in eerste instantie leiden tot glutathion verlaging (Whitfield, 2001; Koenig, 2015). Dit mechanisme kan verklaren waarom bij andere ontstekingsprocessen of verlaging van de antioxidantia ook een GGT-verhoging ontstaat. Evenals bij CDT is het niet mogelijk om een scherpe grens te trekken tussen abstinenteel gebruik tot 2 glazen per dag versus alcoholmisbruik. De mate van respons van GGT op alcoholinname is deels genetisch bepaald (van Beek, 2014; Whitfield, 2001).

Een versterkte GGT-respons bij alcohol gebruik wordt gezien bij een verhoogd BMI, roken of een hogere leeftijd vanaf circa 30 jaar (Poikolainen, 1997; Whitfield, 2013+2019; Sillanauke, 2000; Breitling, 2011; Danielsson, 2013). Daarnaast heeft hoge bloeddruk een van alcohol onafhankelijk licht verhogend effect op GGT (Whitfield, 2001) terwijl koffie juist tot een aanzienlijke verlaging kan leiden.

Oorzaken van een verhoogde GGT, comorbiditeit (zie ook tabel 6.3 in 2019 Richtlijn)

Er is een breed scala van klinische aandoeningen, die leiden tot een significant verhoogde GGT-waarde, zie de inleiding hierboven. Daarnaast zijn er ook leefstijl factoren als alcoholgebruik, medicijngebruik, roken en contact met xenobiotica die aanleiding geven tot significante verhogingen.

Een geïsoleerd verhoogd GGT komt voor bij alcohol of medicijn gebruik, maar ook bij leververvetting (NAFLD), galwegobstructie, leverstuwings, nierpathologie of maligniteiten. In een meta-analyse werden onafhankelijke associaties gevonden tussen een verhoogd GGT en Diabetes Mellitus (type 2), cardiovasculaire incidenten en maligniteiten (Targher, 2010).

5

Xenobiotica als pesticiden of gechloreerde oplosmiddelen zorgen ook voor GGT-verhogingen.

10 Een verhoogde BMI kan bijvoorbeeld een normale GGT laten verdubbelen tot hoognormale of verhoogde waarde (Breitling, 2010; Whitfield, 2001). Een verhoogd BMI laat een gemiddelde GGT oplopen van 16 naar 29 U/L bij een methode bovengrens van 28 U/L (Breitling, 2010). Vanaf een consumptie van 2 glazen/dag kan bij verhoogd BMI ook de GGT al verhoogd zijn (Alatalo, 2008), terwijl bij onthouding of licht gebruik steeg bij mannen de GGT 74% voor BMI > 30 ten opzichte van normaal. Een BMI van 25 tot 30 veroorzaakt circa 30% toename van het GGT (Danielson, 2014). Morbide obesitas zorgt voor flinke GGT-verhogingen die na bariatrische chirurgie weer verdwijnen (Johansson, 2013). Poikolainen (1997) vonden in een studie met 6010 Finnen dat de GGT-verhoging bij alcoholgebruik sterker was bij mensen met obesitas dan bij proefpersonen met een normaal BMI. De leeftijd bepaald mede de mate van respons op alcohol. Bij mannen vanaf 40 jaar bestaat een veel sterkere correlatie tussen alcoholinname en GGT-stijging dan voor de groep < 40 jaar (Breitling, 2013). Voor vrouwen moet volgens sommigen rekening gehouden worden met een vergelijkbaar effect.

25 Bekend zijn GGT-verhogingen bij het gebruik van medicijnen als barbituraten, psychofarmaca, statines, antidepressiva, fenytoïne en antireumatica (Arndt, 2001; Limdi & Hyde, 2003). Volgens Fortman (1985) en Giroud (1986) kunnen waarden tot 2 x N voorkomen bij carbamazepine en bij fenobarbital. Keefe (1986) rapporteren dat na zes maanden fenytoïetherapie gemiddeld bij 90% van de gebruikers een driemaal zo hoge GGT-waarde als normaal werd gezien, die tot twee jaar na behandeling significant verhoogd bleef. Alcoholgebruik versterkte de GGT-stijging door medicijnen nog meer. Xenobiotica als pesticiden of gechloreerde oplosmiddelen zorgen ook voor GGT-verhogingen.

35 Roken 'an sich' leidt tot een hogere GGT-waarden, genoemd wordt 50% verhoging bij 20 tot 30 cig/d (Hamad, 2015), 150% verhoging bij 20 cig/d bij abstinentie (Osifo, 2015). Het gebruik van alcohol versterkt de GGT-stijging door roken, een synergistisch effect (Breitling, Osifo).

40 Meer dan 4 koppen koffie/dag bij een alcoholinname vanaf 280 g/week kan een normaliter verhoogd zijnde GGT tot circa de helft reduceren (Danielsson, 2013). Mogelijk speelt een anti-oxidatief effect van koffie componenten hierin een rol. Dit koffie effect op GGT-waarden geldt vooral voor mannen en in mindere mate voor vrouwen.

Bijlage 3 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
- 5 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
- 10 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.
- 15 De CDT-waarde is nooit nul, ook niet bij mensen die geen alcohol gebruiken. Als referentiewaarde geldt 0,7 tot 1,7 % (Helander 2003). 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
- 20 biomarker voor chronische overmatig alcohol inname.
- Onderzoek toonde aan dat de respons van CDT op alcoholinname van diverse factoren afhankelijk is (Whitfield AlcClinExRes 2012). Daarom is ervoor gekozen om de afkapgrens voor CDT niet te koppelen aan een bepaalde inname, maar aan de bovengrens van het
- 25 referentiegebied plus de meetonzekerheid (Schellenberg CCA 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
- 30 waarden tot ruim boven 10% zijn gevonden (Arndt 20xx).
- Belangrijk is ook het tijdvenster tussen inname en afname (vd Wiel NTVG). 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
- 35 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
- 40 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
- 45 wordt met een tweede methode de totale transferrine concentratie gemeten en tenslotte wordt de CDT als percentage berekend.
- Tweetraps methoden zoals CDText en AXIS, die tot ca 2008 gebruikt werden, hadden een significant lagere specificiteit dan de huidige methoden.
- 50 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.
- 5
- 10 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
- 15 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
- 20 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 %CDTifcc.
- 25 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.

Bijlage 4 Literatuursamenvatting Module 7 Laboratoriumonderzoek (2025)

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

- 5 What is the diagnostic accuracy of [index test] compared to [reference standard] in individuals referred to psychiatry due to suspected alcohol abuse in traffic/driving under influence (DUI)?

Table 1. PIC(R)O's

Patients	Individuals referred to psychiatry due to suspected alcohol abuse in traffic/driving under influence (DUI)
Index test	• Carbohydrate-deficient transferrin (CDT): 1. CDT with high-performance liquid chromatography (CDT-HPLC) (cut-off value >1.7%) 2. N-latex CDT (cut-off value >2.5%) 3. Capillary electrophoresis (CE) CDT (cut-off value >2.0%) ○ Measurand CDT: disialotransferrine • Gamma-glutamyltransferase (GGT) (cut-off >74 IU/L for men and >44 IU/L for women)
Comparator test	See index test
Reference test	Actual reported alcohol intake based on self-report/audit
Outcomes	Sensitivity, specificity, AUC, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, diagnostic test accuracy studies (with single-gate design, cross-sectional study)

Relevant outcome measures

The guideline panel considered specificity and AUC as **critical** outcome measures for decision making; and sensitivity, positive predictive value, negative predictive value, LR+ and LR- as **important** outcome measures for decision making.

Table 2. Consequences of diagnostic test characteristics

Outcome	Consequences	Relevance
True positives (TP)	Individuals are justifiably diagnosed with DUI	Important
True negatives (TN)	Individuals are justifiably not diagnosed with DUI	Critical
False positives (FP)	Individuals are unjustifiably diagnosed with DUI	Critical
False negatives (FN)	Patients are unjustifiably not diagnosed with DUI	Important

The guideline panel defined used the following cut-off values mentioned in Table 3 to score sensitivity, specificity, AUC, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio (LR+) and negative likelihood ratio (LR-).

Table 3. Cut-off values diagnostic accuracy outcome measures

Outcome measure	Interpretation	Value
• Sensitivity • Specificity • Positive predictive value • Negative predictive value	Low	<0.60
	Moderate	60% to 80%
	High	>80%

• AUC		
LR+	Low	1-2
	Moderate	2-5
	High	>5
LR-	Low	1-0.5
	Moderate	0.5-0.2
	High	<0.2

Search and select (Methods)

An updated systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2018 to 25 March 2025 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from two primary search concepts: (1) alcohol abuse; (2) biomarkers. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 631 records were imported for title/abstract screening. Initially, 25 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 22 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and three studies were included.

Summary of literature

Description of studies

Four cross-sectional studies (Bergström, 2008; Kharbouche, 2012; McDonald, 2013; Pirro, 2011) were included in the analysis of the literature conducted in 2019. A total of three studies (O'Flaherty, 2022; Aboutara, 2022; Archer, 2019) were included in the updated analysis of the literature in 2025. An elaborate description of these studies can be found in Appendix 6 of this guideline.

Important study characteristics are summarized in Table 4. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen'). For the characteristics of the studies analyzed in 2018, please refer to Appendix 6.

O'Flaherty (2022) conducted a cross-sectional study comparing the diagnostic accuracy of CE CDT and GGT. Participants were included from a random sample of the adult population (age >18 years) drawn from Spain's National Health System Registry. Exclusion criteria were showing evidence of acute illness, fever and undue stress, being unable to give informed consent, being pregnant, having dementia, terminal cancer, allergy to adhesives, or any concomitant medical condition that would likely affect the evaluation of device performance.

Aboutara (2022) conducted a cross-sectional study evaluating the diagnostic accuracy of CDT-HPLC. Participants without permanent residency but with access to specialized medical practices, lodging houses or shelters, were included in this study. Participants without blood samples were excluded.

Archer (2019) conducted a cross-sectional study comparing the diagnostic accuracy of N-Latex CDT and GGT in patients with major depressive disorder. Moderately or severely depressed individuals (scoring ≥ 17 on the Beck Depression Inventory) were included in this study. Exclusion criteria were primary psychotic disorders (ICD-10 codes F20-29) and organic brain disease or damage.

Results are depicted under the tab "results" and in tables 5 to 10.

Table 4. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
O'Flaherty, 2022	<u>N at baseline</u> Indextest: 1516 Comparator test: 1516 <u>Age (median (IQR))</u> Non-risk drinkers (men): 53 (38-68) years Risk drinkers (men): 48 (37-59) years Non-risk drinkers (women): 53 (39-68) years Risk drinkers (women): 50 (42-58) years <u>Sex</u> 55% female <u>Prevalence of disease with reference test (%)</u> Overall: 13% Men: 21.0% Women: 5.9%	<u>Index test (cut-off point(s)):</u> CE CDT (cut-off point >1.6%) <u>Comparator test (cut-off point(s)):</u> GGT (cut-off point >73 IU/L for men and >38 IU/L for women) <u>Reference test (cut-off point(s)):</u> Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) questionnaire (cut-off point for risk drinking: >5 points for women and >7 points for men)	Diagnostic accuracy outcome measures for risk drinking: • Sensitivity • Specificity • AUC • Positive predictive value • Negative predictive value • LR+ • LR-	• Funding: grants from the Carlos III Institute of Health (Instituto de Salud Carlos III, PI16/01404, PI13/2594, and PI20/01069), the Spanish Network for Addictive Disorders (Red de Trastornos Adictivos, RD16/0017/0018, Spanish Ministry of Health) the Spanish Network for Preventive Activity and Health Promotion Research in Primary Care (Red de Actividades Preventivas y de Promocion de Salud en Atención Primaria, RD16/0007/0006), and the European Regional Development Fund (FEDER, "A way to make Europe"). • Conflicts of interest: none	Very high (for all outcome measures) Reason: It is unclear whether the results of the index test and reference tekst were interpreted independently and the reference test (self-reported alcohol consumption) poses high risk of bias.
Aboutara, 2022	<u>N at baseline</u> Indextest: 115¹ Comparator test: 115¹ <u>Age (median (range))</u>	<u>Index test (cut-off point(s)):</u> CDT-HPLC (cut-off point >1.7% for suspiciously excessive consumption)	Diagnostic accuracy outcome measures for regular high consumption: • Sensitivity • Specificity • Positive predictive value	• Funding: uncommitted private donations to the Department of Legal Medicine (University Medical Centre Hamburg-Eppendorf). • Conflicts of interest: none	Very high (for all outcome measures) Reason: It is unclear whether the results of the index test and reference tekst were interpreted independently and

	47 years (20-86 years) <u>Sex</u> 21% female <u>Prevalence of disease with reference test (%)</u> 26%	<u>Comparator test (cut-off point(s)):</u> Not applicable <u>Reference test (cut-off point(s)):</u> Questionnaire 26% (cut-off point for regular-high consumption: ≥ eight drinks per week)	• Negative predictive value • LR+ • LR-		the reference test (self-reported alcohol consumption) poses high risk of bias.
Archer, 2019	<u>N at baseline</u> 272² <u>Age (mean, SD)</u> Abstainers (men): 38.9 (10.7) years Abstainers (women): 39.5 (12.3) years Low to moderate alcohol intake (men): 41.3 (10.6) years Low to moderate alcohol intake (women): 37.8 (12.4) years High risk alcohol intake (men): 41.9 (11.1) years High risk alcohol intake (women): 33.7 (13.3) years	<u>Index test (cut-off point(s)):</u> N-Latex CDT (cut-off point > 2.5%) <u>Comparator test (cut-off point(s)):</u> GGT (cut-off point: >60 IU/L for men and >40 IU/L for women) <u>Reference test (cut-off point(s)):</u> AUDIT (cut-off point for high risk drinking: more than 14 drinks (men) or over 7 drinks (women) per week)	Diagnostic accuracy outcome measures for high risk drinking: • Sensitivity • Specificity • AUC	• Funding: supported by a grant from Finnish Alcohol Research Foundation (Dr. Archer), funds from the Medical Research Fund of Seinäjoki Central Hospital (EVO1114) and the Competitive Research Funding of Tampere University Hospital, Tampere, Finland. • Conflicts of interest: not reported	Very high (for all outcome measures) Reason: It is unclear whether the results of the index test and reference test were interpreted independently and the reference test (self-reported alcohol consumption) poses high risk of bias.

	Alcohol abusers (men): 41.4 (10.0) years Alcohol abusers (women): 35.9 (13.5) years <u>Sex</u> 54% female <u>Prevalence of disease with reference test (%)</u> 20.2%				
--	---	--	--	--	--

¹Reference standard was only available for 62 participants

²Laboratory data were only available for 202 participants

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

Table 5 summarizes the most important results described in the literature summary written in 2018. The results were derived from the studies of Bergström, 2008; Kharbouche, 2012; McDonald, 2013; and Pirro, 2011.

Table 5. Diagnostic accuracy CDT and GGT as described in literature summary 2018

Method	Sensitivity	Specificity	AUC
CDT	36% to 51%	81% to 96%	0.75 to 0.93
GGT	30% to 66%	80% to 81%	0.61 to 0.83

For more detailed information, refer to Appendix 6.

1. CDT

1.1. CDT-HPLC

Aboutara (2022) compared CDT-HPLC values with self-reported alcohol consumption as reference test and used a cut-off value of $\geq$ eight drinks per week to define regular-high alcohol consumption. Based on the results, the 2x2-table below (Table 6) can be constructed.

Table 6. 2x2-table CDT-HPLC versus self-reported alcohol consumption

Result CDT-HPLC	Result reference standard			
	Positive	n	Negative	n
Positive	True positive	14	False positive	25
Negative	False negative	2	True negative	21

This leads to the following diagnostic accuracy results with a cut-off value of $>1.7\%$ for CDT-HPLC (Table 7).

Table 7. Diagnostic accuracy CDT-HPLC

Diagnostic accuracy measure	Value (95% CI)	Interpretation
Sensitivity	87.5% (61.7% to 98.5%)	High
Specificity	45.7% (30.9% to 61.0%)	Low
AUC	Not reported	-
Positive predictive value	35.9% (28.8% to 43.6%)	Low
Negative predictive value	91.3% (73.4% to 97.6%)	High
LR+	1.6 (1.2 to 2.2)	Low
LR-	0.3 (0.1 to 1.0)	Moderate

1.2. N-Latex CDT

Archer (2019) compared N-Latex CDT with self-reported alcohol consumption (AUDIT questionnaire) and used a cut-off value of more than 14 drinks per week for men or over seven drinks for women (high-risk drinkers). Regarding diagnostic accuracy, the results shown in Table 8 were found, using $>2.5\%$ as cut-off value for N-Latex CDT.

Table 8. Diagnostic accuracy N-Latex CDT

Diagnostic accuracy measure	Value (95% CI) ¹	Interpretation
Sensitivity	16.0%	Low
Specificity	Not reported ²	-
AUC	0.68	Moderate
Positive predictive value	Not reported ²	-
Negative predictive value	Not reported ²	-
LR+	Not reported ²	-
LR-	Not reported ²	-

¹Confidence intervals were not reported by Archer (2019) and could not be calculated based on the available data

²Not reported and could not be calculated using the available data

1.3. CE CDT

- 5 **O’Flaherty (2022)** compared CE CDT with self-reported alcohol consumption (AUDIT questionnaire) and used a cut-off value of greater than 40 g/day or AUDIT score greater than 7 points for men, and greater than 20 g/day or AUDIT score greater than 5 points for women to define risk drinkers. Regarding diagnostic accuracy, the results shown in Table 9 were found, using >1.6% as cut-off value for CE CDT.

Table 9. Diagnostic accuracy CE CDT

Diagnostic accuracy measure	Women		Men	
	Value (95% CI)	Interpretation	Value (95% CI)	Interpretation
Sensitivity	8.0% (2.2% to 19.2%)	Low	25.9% (18.9% to 33.9%)	Low
Specificity	99.5% (98.7% to 99.9%)	High	94.4% (92.1% to 96.2%)	High
AUC	0.65 (0.56 to 0.74)	Moderate	0.71 (0.66 to 0.76)	Moderate
Positive predictive value	50.0% (20.5% to 79.5%)	Low	55.2% (44.2% to 65.8%)	Low
Negative predictive value	94.5% (94.0% to 94.9%)	High	82.7% (81.2% to 84.0%)	High
LR+	15.8 (4.1 to 61.2)	High	4.6 (3.0 to 7.2)	Moderate
LR-	0.9 (0.9 to 1.0)	Low	0.8 (0.7 to 0.9)	Low

2. GGT

- 10 **Archer (2019)** compared GGT with self-reported alcohol consumption (AUDIT questionnaire) and used a cut-off value of more than 14 drinks per week for men or over seven drinks for women to define high-risk drinkers. Regarding diagnostic accuracy, the results shown in Table 10 were found, using 60 IU/L and 40 IU/L as cut-off values for GGT for men and women, respectively.

15

O’Flaherty (2022) compared GGT with self-reported alcohol consumption (AUDIT questionnaire) and used a cut-off value of greater than 40 g/day or AUDIT score greater than 7 points for men, and greater than 20 g/day or AUDIT score greater than 5 points for women to define risk drinkers. Regarding diagnostic accuracy, the results shown in Table 10 were found, using 38 IU/L (women) and 73 IU/L (men) as cut-off values for GGT.

20

Table 10. Diagnostic accuracy GGT

Diagnostic accuracy measure	Value (95% CI) ¹ (Archer, 2019)	Interpretation (Archer, 2019)	Value for women (95% CI) (O’Flaherty, 2022)	Value for men (95% CI) (O’Flaherty, 2022)	Interpretation (O’Flaherty, 2022)
Sensitivity	40.0%	Low	32.0% (19.5% to 46.7%)	18.2% (12.2% to 25.5%)	Low
Specificity	Not reported ²	-	91.2% (89.1% to 93.1%)	91.0% (88.3% to 93.3%)	High
AUC	0.66	Poor	0.75 (0.68 to 0.82)	0.70 (0.65 to 0.75)	Moderate
Positive predictive value	Not reported ²	-	18.8% (12.7% to 26.9%)	35.1% (25.9% to 45.7%)	Low
Negative predictive value	Not reported ²	-	95.5% (94.6% to 96.2%)	80.6% (79.3% to 81.9%)	High
LR+	Not reported ²	-	3.65 (2.30 to 5.80)	2.0 (1.3 to 3.2)	Moderate
LR-	Not reported ²	-	0.75 (0.62 to 0.90)	0.9 (0.8 to 1.0)	Low

¹Confidence intervals were not reported by Archer (2019) and could not be calculated based on the available data

²Not reported and could not be calculated using the available data

Summary of Findings

Table 10. Summary of Findings – Diagnostic accuracy of CDT and GGT

Population: Individuals referred to psychiatry due to suspected alcohol abuse in traffic/driving under influence (DUI)

Index and comparator test: CDT (CDT-HPLC, CE CDT, N-Latex CDT), GGT

Reference test: Actual reported alcohol intake based on self-report/audit

Outcome	Study results and measurements		Certainty of the Evidence (Quality of Evidence)		Summary	
	CDT	GGT	CDT	GGT	CDT	GGT
Specificity (critical)	Aboutara, 2022: 45.7% (95% CI 30.9 to 61.0%) O’Flaherty, 2022: 99.5% (95% CI 98.7 to 99.9%)¹ O’Flaherty, 2022: 94.4% (95% CI 92.1 to 96.2%)² Range: 45.7% to 99.5% Prevalence (range): 6% to 26% Based on data from 1578 participants in 2 studies	O’Flaherty, 2022: 91.2% (95% CI 89.1 to 93.1%)¹ O’Flaherty, 2022: 91.0% (95% CI 88.3 to 93.3%)² Prevalence (range): 6% to 21% Based on data from 1516 participants in 1 study	Very low Due to very serious risk of bias, due to inconsistency, due to indirectness³	Very low Due to very serious risk of bias, due to indirectness⁴	The evidence is very uncertain regarding the specificity of CDT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations. (Aboutara, 2022; O’Flaherty, 2022)	The evidence is very uncertain regarding the specificity of GGT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the study population. (O’Flaherty, 2022)
AUC (critical)	Archer, 2019: 0.68 O’Flaherty, 2022: 0.65 (95% CI 0.56 to 0.74)¹ O’Flaherty, 2022: 0.71 (95% CI 0.66 to 0.76)² Range: 0.65 to 0.71	Archer, 2019: 0.66 O’Flaherty, 2022: 0.75 (95% CI 0.68 to 0.82)¹ O’Flaherty, 2022: 0.70 (95% CI 0.65 to 0.75)² Range: 0.66 to 0.75	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision, due to indirectness⁵	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision, due to indirectness⁶	The evidence is very uncertain regarding the AUC of CDT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations.	The evidence is very uncertain regarding the AUC of GGT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations.

	Prevalence (range): 6% to 20% Based on data from 1718 participants in 2 studies	Prevalence (range): 6% to 20% Based on data from 1718 participants in 2 studies			(Archer, 2019; O'Flaherty, 2022)	(Archer, 2019; O'Flaherty, 2022)
Sensitivity (important)	Aboutara, 2022: 87.5% (95% CI 61.7 to 98.5%) Archer, 2019: 16.0% O'Flaherty, 2022: 8.0% (95% CI 2.2 to 19.2%)¹ O'Flaherty, 2022: 25.9% (95% CI 18.9 to 33.9%)² Range: 8.0% to 87.5% Prevalence (range): 6% to 26% Based on data from 1780 participants in 3 studies	Archer, 2019: 40.0% O'Flaherty, 2022: 32.0% (95% CI 19.5 to 46.7%)¹ O'Flaherty, 2022: 18.2% (95% CI 12.2 to 25.5%)² Range: 18.2% to 40.0% Prevalence (range): 6% to 20% Based on data from 1718 participants in 2 studies	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency, due to serious imprecision, due to indirectness⁷	Very low Due to very serious risk of bias, due to indirectness⁸	The evidence is very uncertain regarding the sensitivity of CDT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations. (Aboutara, 2022; Archer, 2019; O'Flaherty, 2022)	The evidence is very uncertain regarding the sensitivity of GGT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations. (Archer, 2019; O'Flaherty, 2022)
Positive predictive value (important)	Aboutara, 2022: 35.9% (95% CI 28.8 to 43.6%) O'Flaherty, 2022: 50.0% (95% CI 20.5 to 79.5%)¹ O'Flaherty, 2022: 55.2% (95% CI 44.2 to 65.8%)² Range: 35.9% to 55.2%	O'Flaherty, 2022: 18.8% (95% CI 12.7 to 26.9%)¹ O'Flaherty, 2022: 35.1% (95% CI 25.9 to 45.7%)²	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious imprecision, due to indirectness⁹	Very low Due to very serious risk of bias, due to indirectness¹⁰	The evidence is very uncertain regarding the positive predictive value of CDT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations.	The evidence is very uncertain regarding the positive predictive value of GGT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the study population. (O'Flaherty, 2022)

	Prevalence (range): 6% to 26% Based on data from 1578 participants in 2 studies	Prevalence (range): 6% to 21% Based on data from 1516 participants in 1 study			(Aboutara, 2022; O'Flaherty, 2022)	
Negative predictive value (important)	Aboutara, 2022: 91.3% (95% CI 73.4 to 97.6%) ^A O'Flaherty, 2022: 94.5% (95% CI 94.0 to 94.9%) ¹ O'Flaherty, 2022: 82.7% (95% CI 81.2 to 84.0%) ² Range: 82.7% to 94.5% Prevalence (range): 6% to 26% Based on data from 1578 participants in 2 studies	O'Flaherty, 2022: 95.5% (95% CI 94.6 to 96.2%) ¹ O'Flaherty, 2022: 80.6% (95% CI 79.3 to 81.9%) ² Prevalence (range): 6% to 21% Based on data from 1516 participants in 1 study	Very low Due to very serious risk of bias, due to indirectness ¹¹	Very low Due to very serious risk of bias, due to indirectness ¹²	The evidence is very uncertain regarding the negative predictive value of CDT (determined using self- reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations. (Aboutara, 2022; O'Flaherty, 2022)	The evidence is very uncertain regarding the negative predictive value of GGT (determined using self- reported alcohol consumption as reference standard) in the study population. (O'Flaherty, 2022)
LR+ (important)	Aboutara, 2022: 1.6 (95% CI 1.2 to 2.2) O'Flaherty, 2022: 15.8 (95% CI 4.1 to 61.2) ¹ O'Flaherty, 2022: 4.6 (95% CI 3.0 to 7.2) ² Range: 1.6 to 15.8 Prevalence (range): 6% to 26%	O'Flaherty, 2022: 3.7 (95% CI 2.3 to 5.8) ¹ O'Flaherty, 2022: 2.0 (95% CI 1.3 to 3.2) ² Prevalence (range): 6% to 21%	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency, due to serious imprecision, due to indirectness ¹³	Very low Due to very serious risk of bias, due to indirectness ¹⁴	The evidence is very uncertain regarding the LR+ of CDT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations. (Aboutara, 2022; O'Flaherty, 2022)	The evidence is very uncertain regarding the LR+ of GGT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the study population. (O'Flaherty, 2022)

	Based on data from 1578 participants in 2 studies	Based on data from 1516 participants in 1 study				
LR- (important)	Aboutara, 2022: 0.3 (95% CI 0.1 to 1.0) O'Flaherty, 2022: 0.9 (95% CI 0.9 to 1.0)¹ O'Flaherty, 2022: 0.8 (95% CI 0.7 to 0.9)² Range: 0.9 to 0.3 Prevalence (range): 6% to 26% Based on data from 1578 participants in 2 studies	O'Flaherty, 2022: 0.8 (95% CI 0.6 to 0.9)¹ O'Flaherty, 2022: 0.9 (95% CI 0.8 to 1.0)² Prevalence (range): 6% to 21% Based on data from 1516 participants in 1 study	Very low Due to very serious risk of bias, due to serious inconsistency, due to serious imprecision, due to indirectness¹⁵	Very low Due to very serious risk of bias, due to indirectness¹⁶	The evidence is very uncertain regarding the LR- of CDT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the respective study populations. (Aboutara, 2022; O'Flaherty, 2022)	The evidence is very uncertain regarding the LR- of GGT (determined using self-reported alcohol consumption as reference standard) in the study population. (O'Flaherty, 2022)
<i>Summary of literature written in 2019</i>						
AUC	Bergström, 2008: 0.83² Bergström, 2008: 0.82¹ Kharbouche, 2012: 0.80 McDonald, 2013: 0.75 Pirro, 2011: 0.77 Range: 0.75 to 0.83 Prevalence (range): 24% to 34%	Bergström, 2008: 0.69 Kharbouche, 2012: 0.76 McDonald, 2013: 0.61 Pirro, 2011: 0.83 Range: 0.61 to 0.83 Prevalence (range): 24% to 34%	Low Due to serious risk of bias, due to indirectness¹⁷	Low Due to serious risk of bias, due to indirectness¹⁸	The AUC of CDT may be moderate to high in the respective study populations. (Bergström, 2008; Kharbouche, 2012; McDonald, 2013; Pirro, 2011)	The AUC of GGT may be moderate to high in the respective study populations. (Bergström, 2008; Kharbouche, 2012; McDonald, 2013; Pirro, 2011)

	Based on data from 2710 participants in 4 studies	Based on data from 2710 participants in 4 studies				
Specificity	Bergström, 2008: 96% Pirro, 2011: 91% Range: 91% to 96% Prevalence (range): 24% to 34% Based on data from 1562 participants in 2 studies	McDonald, 2013: 80% Pirro, 2011: 81% Range: 80% to 81% Prevalence (range): 34% (only reported for Pirro, 2011) Based on data from 1198 participants in 2 studies	Low Due to serious risk of bias, due to indirectness ¹⁹	Low Due to serious risk of bias, due to indirectness ²⁰	The specificity of CDT may be high in the respective study populations. (Bergström, 2008; Pirro, 2011)	The specificity of GGT may be high in the respective study populations. (McDonald, 2013; Pirro, 2011)
Sensitivity	Bergström, 2008: 36% Pirro, 2011: 51% Range: 36% to 51% Prevalence (range): 24% to 34% Based on data from 1562 participants in 2 studies	McDonald, 2013: 30% Pirro, 2011: 66% Range: 30% to 66% Prevalence (range): 34% (only reported for Pirro, 2011) Based on data from 1198 participants in 2 studies	Low Due to serious risk of bias, due to indirectness ²¹	Very low Due to serious risk of bias, due to inconsistency, due to indirectness ²²	The sensitivity of CDT may be low in the respective study populations. (Bergström, 2008; Pirro, 2011)	The evidence is very uncertain regarding the sensitivity of GGT in the respective study populations. (McDonald, 2013; Pirro, 2011)

¹Value in women

²Value in men

³**Risk of bias: very serious (-2 levels).** It is unclear whether the results of the index test and reference test were interpreted independently. The reference test (self-reported alcohol consumption) poses high risk of bias. **Inconsistency: serious (-1 level).** The difference between the results of the studies is large. **Indirectness: serious (-1 level).** Population is different from the DUI context.

^{4, 8, 10, 11, 12, 14, 16}**Risk of bias: very serious (-2 levels).** It is unclear whether the results of the index test and reference test were interpreted independently. The reference test (self-reported alcohol consumption) poses high risk of bias. **Indirectness: serious (-1 level).** Population is different from the DUI context.

5

- 5 ^{5, 6, 9}**Risk of bias: very serious (-2 levels).** It is unclear whether the results of the index test and reference test were interpreted independently. The reference test (self-reported alcohol consumption) poses high risk of bias. **Imprecision: serious (-1 level).** Confidence intervals are wide. **Indirectness: serious (-1 level).** Population is different from the DUI context.
- ^{7, 13, 15}**Risk of bias: very serious (-2 levels).** It is unclear whether the results of the index test and reference test were interpreted independently. The reference test (self-reported alcohol consumption) poses high risk of bias. **Inconsistency: serious (-1 level).** Difference between results of the studies is large. **Imprecision: serious (-1 level).** Confidence intervals are wide.
- ^{17, 18, 19, 20, 21}**Risk of bias: serious (-1 level).** The reference test poses high risk of bias. **Indirectness: serious (-1 level).** Population is different from the DUI context.
- ²²**Risk of bias: serious (-1 level).** The reference test poses high risk of bias. **Inconsistency: serious (-1 level).** There is a large difference between the results. **Indirectness: serious (-1 level).** Population is different from the DUI context.

Literatuur

- Aboutara N, Müller A, Jungen H, Szweczyk A, van Rùth V, Bertram F, Pùschel K, Heinrich F, Iwersen-Bergmann S. Investigating the use of PEth, CDT and MCV to evaluate alcohol consumption in a cohort of homeless individuals- A comparison of different alcohol biomarkers. *Forensic Sci Int.* 2022 Feb;331:111147. doi: 10.1016/j.forsciint.2021.111147. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34920332.
- 5 Archer M, Kampman O, Bloigu A, Bloigu R, Luoto K, Kultti J, Hämäläinen M, Moilanen E, Leinonen E, Niemelä O. Assessment of alcohol consumption in depression follow-up using self-reports and blood measures including inflammatory biomarkers. *Alcohol Alcohol.* 2019 May 1;54(3):243-250. doi: 10.1093/alcalc/agz002. PMID: 30809628.
- 10 Bergström JP, Helander A. Clinical characteristics of carbohydrate-deficient transferrin (%disialotransferrin) measured by HPLC: sensitivity, specificity, gender effects, and relationship with other alcohol biomarkers. *Alcohol Alcohol.* 2008 Jul-Aug;43(4):436-41. doi: 10.1093/alcalc/agn017. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18411243.
- 15 Kharbouche H, Faouzi M, Sanchez N, Daepfen JB, Augsburg M, Mangin P, Staub C, Sporkert F. Diagnostic performance of ethyl glucuronide in hair for the investigation of alcohol drinking behavior: a comparison with traditional biomarkers. *Int J Legal Med.* 2012 Mar;126(2):243-50. doi: 10.1007/s00414-011-0619-9. Epub 2011 Sep 11. PMID: 21910015.
- 20 McDonald H, Borinskya S, Kiryanov N, Gil A, Helander A, Leon DA. Comparative performance of biomarkers of alcohol consumption in a population sample of working-aged men in Russia: the Izhevsk Family Study. *Addiction.* 2013 Sep;108(9):1579-89. doi: 10.1111/add.12251. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23692391; PMCID: PMC3992900.
- 25 O'Flaherty R, Simon Á, Alonso-Sampedro M, Sánchez-Batán S, Fernández-Merino C, Gude F, Saldo R, González-Quintela A. Changes in Serum N-Glycome for Risk Drinkers: A Comparison with Standard Markers for Alcohol Abuse in Men and Women. *Biomolecules.* 2022 Feb 1;12(2):241. doi: 10.3390/biom12020241. PMID: 35204742; PMCID: PMC8961540.
- 30 Pirro V, Valente V, Oliveri P, De Bernardis A, Salomone A, Vincenti M. Chemometric evaluation of nine alcohol biomarkers in a large population of clinically-classified subjects: pre-eminence of ethyl glucuronide concentration in hair for confirmatory classification. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Oct;401(7):2153-64. doi: 10.1007/s00216-011-5314-7. Epub 2011 Sep 4. PMID: 21901464.

Risk of bias tables

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Aboutara, 2022	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> No <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR Reason: insufficient information regarding enrolment of participants	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR Reason: it is unclear whether the index test results were interpreted without knowledge of the results of the reference standard	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: HIGH Reason: self-reported alcohol consumption is the best available reference standard, but risk of bias is high. It is unclear whether the reference standard results were	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW Reason: low number of excluded patients and no other significant problems were noted	Reason: it is unclear whether the index test results were interpreted without knowledge of the results of the reference standard. Population in DUI context might be different, but it is difficult to assess if this difference is reflected in the study results.

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
			interpreted without knowledge of the results of the index test		
Archer, 2019	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> No <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No Reason: it is unclear whether the index test results were interpreted without knowledge of the results of the reference standard. Population in DUI context might be different, but it is difficult to assess if this difference is reflected in the study results.
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR Reason: it is unclear whether the index test results were interpreted without knowledge of the results of the reference standard	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: HIGH Reason: self-reported alcohol consumption is the best available reference standard, but risk of bias is high. It is unclear whether the reference	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
			standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test		
O'Flaherty, 2022	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> No <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No Reason: it is unclear whether the index test results were interpreted without knowledge of the results of the reference standard. Population in DUI context might be different, but
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR Reason: it is unclear whether the index test results were interpreted without knowledge of the results of the reference standard	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: HIGH Reason: self-reported alcohol consumption is the best available reference standard, but risk of bias is high. It is unclear whether the reference	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
			standard results were interpreted without knowledge of the results of the index test		it is difficult to assess if this difference is reflected in the study results.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. Dtsch Arztebl Int. 2018 May 4;115(18):309-315. doi: 10.3238/arztebl.2018.0309. PMID: 29807559; PMCID: PMC5987059.	Selective review
Bortolotti F, Sorio D, Bertaso A, Tagliaro F. Analytical and diagnostic aspects of carbohydrate deficient transferrin (CDT): A critical review over years 2007-2017. J Pharm Biomed Anal. 2018 Jan 5;147:2-12. doi: 10.1016/j.jpba.2017.09.006. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28912047.	Narrative review
Skopp, G. and Mußhoff, F. Current topics on biomarkers in the forensic and clinical context of alcohol use disorders	Narrative review
Arnts J, Vanlerberghe BTK, Roozen S, Crunelle CL, Masclee AAM, Olde-Damink SWM, Heeren RMA, van Nuijs A, Neels H, Nevens F, Verbeek J. Diagnostic Accuracy of Biomarkers of Alcohol Use in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. Alcohol Clin Exp Res. 2021 Jan;45(1):25-37. doi: 10.1111/acer.14512. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33190239; PMCID: PMC7898850.	Patients with liver disease
Årving A, Høiseth G, Hilberg T, Trydal T, Husa A, Djordjevic A, Kabashi S, Vindenes V, Bogstrand ST. Comparison of the Diagnostic Value of Phosphatidylethanol and Carbohydrate-Deficient Transferrin as Biomarkers of Alcohol Consumption. Alcohol Clin Exp Res. 2021 Jan;45(1):153-162. doi: 10.1111/acer.14503. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33164220.	No reference standard
Afshar M, Baker K, Corral J, Ross E, Lowery E, Gonzalez R, Burnham EL, Callcut RA, Kornblith LZ, Hendrickson C, Kovacs EJ, Joyce C. Internal and External Validation of an Alcohol Biomarker for Screening in Trauma. Ann Surg. 2022 Dec 1;276(6):e961-e968. doi: 10.1097/SLA.0000000000004770. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33534233; PMCID: PMC8429522.	CDT and GGT only described in combination with Peth
Suzuki T, Eguchi A, Shigefuku R, Nagao S, Morikawa M, Sugimoto K, Iwasa M, Takei Y. Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin as a biomarker of chronic alcohol abuse during treatment for alcoholism. Hepatol Res. 2022 Jan;52(1):120-127. doi: 10.1111/hepr.13642. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33797850.	Population already diagnosed with drinking problems, wrong and not pre-defined cut-off used for CDT
Magzoub, Mohamed, et al. "Evaluation of Gamma-Glutamine Transferase (γ-GT) as a Marker of Alcohol Abuse." <i>Biomedical and Pharmacology Journal</i> 17.4 (2024): 2709-2715.	No diagnostic accuracy outcome measures
Tavaglione F, Amangurbanova M, Yang AH, Tincopa MA, Ajmera V, Richards L, Butcher C, Hernandez C, Madamba E, Singh S, Bettencourt R, Sirlin CB, Loomba R. Head-to-Head Comparison Between Phosphatidylethanol Versus Indirect Alcohol Biomarkers for Diagnosis of MetALD Versus MASLD: A Prospective Study. Aliment Pharmacol Ther. 2025 Mar;61(6):1043-1054. doi: 10.1111/apt.18506. Epub 2025 Jan 17. PMID: 39825487; PMCID: PMC11870800.	Diagnostic outcome measures are provided for diagnosis of liver diseases instead of alcohol use
Deas D, Johnson N, Thomas S. Carbohydrate deficient transferrin (CDT) predicts heavy drinking in adolescents with alcohol dependence. Alcohol. 2019 Dec;81:27-30. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.06.002. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31233805.	Population already diagnosed with drinking problems
van de Luitgaarden IAT, Beulens JWJ, Schrieks IC, Kieneker LM, Touw DJ, van Ballegooijen AJ, van Oort S, Grobbee DE, Bakker SJL. Urinary Ethyl Glucuronide Can Be Used as a Biomarker of Habitual Alcohol Consumption in the General Population. J Nutr. 2019 Dec 1;149(12):2199-2205. doi: 10.1093/jn/nxz146. PMID: 31268139; PMCID: PMC6887922.	Only EtG is described
Cherrier MM, Shireman LM, Wicklander K, Yeung W, Kooner P, Saxon AJ, Simpson T, Terman G, Shen D. Relationship of Phosphatidylethanol Biomarker to Self-Reported Alcohol Drinking Patterns in Older and Middle-Age Adults. Alcohol Clin Exp Res.	No diagnostic accuracy outcome measures and only PEth is described

2020 Dec;44(12):2449-2456. doi: 10.1111/acer.14475. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33038267; PMCID: PMC8476046.	
Liang SS, He Y, Huang ZG, Jia CY, Gan W. Evaluation of the diagnostic utility of carbohydrate-deficient transferrin in chronic alcoholism: Results from Southwest China. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2021 Jan 29;100(4):e24467. doi: 10.1097/MD.00000000000024467. PMID: 33530257; PMCID: PMC7850677.	Population consisting largely of individuals with diagnosed drinking problems or liver disease
Tsanaclis L, Davies M, Bevan S, Nutt J, Bagley K, Wicks J. Testing venous carbohydrate-deficient transferrin or capillary phosphatidylethanol with concurrent ethyl glucuronide and ethyl palmitate hair tests to assess historical and recent alcohol use. <i>Drug Test Anal</i> . 2021 Jan;13(1):203-207. doi: 10.1002/dta.2939. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33025638.	No diagnostic accuracy outcome measures
Aboutara N, Szewczyk A, Jungen H, Mosebach A, Rodriguez Lago M, Vettorazzi E, Iwersen-Bergmann S, Müller A, Sterneck M. Phosphatidylethanol in patients with liver diseases of different etiologies: Analysis of six homologues and comparison with other alcohol markers. <i>Clin Chim Acta</i> . 2022 Jan 1;524:171-178. doi: 10.1016/j.cca.2021.11.013. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801484.	Only EtG and PEth are described and patients with liver disease
Ikonnikova, Karolina Andreevna, et al. "Clinical and diagnostic value of alcohol biomarkers." <i>Experimental and clinical gastroenterology 7 (203) (2022): 211-223</i> .	Narrative review, only available in Russian
Morinaga M, Kon K, Uchiyama A, Fukada H, Fukuhara K, Yaginuma R, Nakadera E, Yamashina S, Ikejima K. Carbohydrate-deficient transferrin is a sensitive marker of alcohol consumption in fatty liver disease. <i>Hepato Int</i> . 2022 Apr;16(2):348-358. doi: 10.1007/s12072-022-10298-8. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35060066.	Patients with liver disease
Cinquetti A, Terranova C, Aprile A, Favretto D. Driving license regranting: Hair EtG, serum CDT, and the role of sociodemographic and medicolegal variables. <i>Drug Test Anal</i> . 2023 Sep;15(9):953-961. doi: 10.1002/dta.3426. Epub 2022 Dec 25. PMID: 36525282.	No diagnostic accuracy outcome measures
Ghosh S, Jain R, Rao R, Mishra AK, Jhanjee S. Does ethyl glucuronide in hair correlate with alcohol consumption? A comparative study with other traditional biomarkers among individuals with alcohol dependence syndrome. <i>Alcohol</i> . 2023 Feb;106:55-60. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.10.005. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36395967.	Population already diagnosed with drinking problems
Cerioni A, Buratti E, Mietti G, Ribeiro ILA, Cipitelli M, Tassoni G, Cingolani M, Frolidi R, Scendoni R. Comparative analysis between CDT in serum and Ethyl glucuronide in hair to define the best reliable tool for the diagnosis of alcohol abuse. <i>Drug Alcohol Depend</i> . 2024 Apr 1;257:111128. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2024.111128. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38394813.	Incorrect reference standard (biomarkers used as reference)
Cylwik B, Gruszewska E, Janicka K, Olanski W, Chrostek L. Diagnostic Usefulness of Disialotransferrin as an Indicator of Binge Drinking in Children and Adolescents. <i>J Clin Med</i> . 2024 Jun 29;13(13):3833. doi: 10.3390/jcm13133833. PMID: 38999399; PMCID: PMC11242074.	Population is not an at-risk population because it consists of patients reported to emergency department due to alcohol poisoning
Wielders JPM, Porpiglia NM, Schellenberg F, Deenmamode J, Delanghe J, Anton RF, Bortolotti F, Siebelder C, Tagliaro F, Weykamp C, Helander A. Recommendations on the measurement and use of the alcohol consumption biomarker CDT. A position paper from the IFCC Working Group on CDT standardisation. <i>Clin Chim Acta</i> . 2024 Mar 1;555:117800. doi: 10.1016/j.cca.2024.117800. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38309557.	Position paper

Literature search strategy

Zoekstrategie Embase.com 25 maart 2025

No.	Query	Results
#1	'alcohol consumption'/exp OR 'alcohol abuse'/exp OR 'drinking behavior'/exp OR 'alcohol blood level'/exp OR 'driver licence'/exp OR 'driving ability'/exp OR (('alcoholism'/exp OR alcoholism:ti,ab,kw) AND ('licensing'/exp OR 'drive'/exp OR 'driver'/exp OR drive*:ti,ab,kw OR driving*:ti,ab,kw OR licenc*:ti,ab,kw OR licens*:ti,ab,kw)) OR (((drive* OR driving*) NEAR/2 (licenc* OR licens* OR behavior* OR behaviour* OR ability OR abilities OR fitness OR skill* OR intox*)):ti,ab,kw) OR (((alcohol* OR ethanol*) NEAR/3 (consumption* OR consume OR consuming* OR intake* OR 'mis us*' OR abus* OR misus*)):ti,ab,kw) OR (((drink* OR drunk*) NEAR/3 (problem* OR heavy OR chronic* OR binge OR excessive OR hazardous OR severe OR blackout* OR 'black out*' OR college OR driving* OR behavior* OR behaviour* OR habit* OR pattern* OR drive*)):ti,ab,kw) OR 'alcohol* blood':ti,ab,kw OR 'blood alcohol*:ti,ab,kw OR 'alcoholemia:ti,ab,kw OR 'blood ethanol*:ti,ab,kw OR 'ethanol* blood':ti,ab,kw OR 'serum alcohol*:ti,ab,kw OR 'serum ethanol*:ti,ab,kw OR 'driving* under the influence*:ti,ab,kw OR 'driving* under influence*:ti,ab,kw OR 'drive* under the influence*:ti,ab,kw OR 'drive* under influence*:ti,ab,kw OR dui:ti,ab,kw OR dui:ti,ab,kw OR owi:ti,ab,kw	359942
#2	'carbohydrate deficient transferrin'/exp OR 'carbohydrate* deficient transferrin*:ti,ab,kw OR cdt:ti,ab,kw OR 'cdt hplc*:ti,ab,kw OR 'capillary electrophoresis'/exp OR 'capillary electrophoresis':ti,ab,kw OR 'hpce':ti,ab,kw OR 'latex'/de OR 'latex':ti,ab,kw OR 'gamma glutamyltransferase'/exp OR 'gamma glutamyl transferase':ti,ab,kw OR 'gamma gt':ti,ab,kw OR 'glutamic transferase':ti,ab,kw OR 'glutamyl transferase':ti,ab,kw OR 'glutamyl transpeptidase':ti,ab,kw OR 'glutamyltransferase':ti,ab,kw OR 'glutamyltranspeptidase':ti,ab,kw OR 'transpeptidase':ti,ab,kw OR ggt:ti,ab,kw	150765
#3	'sensitivity and specificity'/de OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR (((false OR true) NEAR/3 (negative OR positive)):ti,ab)	6796469
#4	#1 AND #2 AND #3	2283
#5	#4 AND [2018-2025]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	674
#6	'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'scoping review'/exp OR 'rapid review'/exp OR 'umbrella review'/exp OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'network meta-analysis'/exp OR 'networkmeta analy*:ti,ab,kw OR 'networkmetaanaly*:ti,ab,kw OR metaanaly*:ti,ab,kw OR 'meta analy*:ti,ab,kw OR metanaly*:ti,ab,kw OR prisma:ti,ab,kw OR prospero:ti,ab,kw OR metaanali*:ti,ab,kw OR 'meta anali*:ti,ab,kw OR metanali*:ti,ab,kw OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR (((structured OR systemic*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*) NEAR/3 literature):ti,ab,kw) OR ((systemic* NEAR/1 review*:ti,ab,kw) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*)):ti,ab,kw) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*)):ti,ab,kw) OR (((literature NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) AND (search*:ti,ab,kw OR database*:ti,ab,kw OR 'data base*:ti,ab,kw)) OR (('data extraction*:ti,ab,kw OR 'data source*:ti,ab,kw) AND ('study selection*:ti,ab,kw OR 'studies selection*:ti,ab,kw)) OR ('search strateg*:ti,ab,kw AND 'selection criteria*:ti,ab,kw) OR ('data source*:ti,ab,kw AND 'data synth*:ti,ab,kw) OR medline*:ti,ab,kw OR pubmed*:ti,ab,kw OR 'pub med*:ti,ab,kw OR embase:ti,ab,kw OR cochrane*:ti,ab,kw OR (((critical* OR rapid*) NEAR/2 (review* OR overview* OR synth*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synth*)):ab)	1093584

	AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynt*:ti,ab,kw OR 'meta synt*:ti,ab,kw OR 'review* of review*:ti,ab,kw	
#7	'randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ti,ab OR ((random* NEAR/2 (trial OR study)):ti,ab) OR ((random* NEAR/7 (trial OR trail OR 'clinical trial' OR 'clinical trail' OR 'clinical study' OR 'multicenter study' OR crossover OR 'cross over')):ti) OR (((randomised OR randomized) NEXT/6 study):ti) OR 'random* control* clinical trial':ti,ab OR 'random* control* clinical trail':ti,ab OR 'random* control* clinical study':ti,ab OR (((('single blind*' OR 'double blind*' OR 'triple blind*' OR 'quadruple blind*') NEAR/4 (study OR trial OR trail OR design)):ti,ab) OR placebo*:ti,ab OR ((randomly NEAR/1 assign*):ti,ab) OR ((random* NEAR/3 distribut* NEAR/7 group*):ti,ab) OR (((pragmatic OR practical) NEXT/1 ('clinical trial' OR 'clinical trail')):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEXT/3 (trial OR trail)):ti,ab) OR ((random* NEAR/4 ('cross over*' OR crossover*) NEAR/4 (trial OR trail OR study OR design)):ti,ab) OR ((phase NEAR/5 ('clinical trial' OR 'clinical trail' OR randomized OR randomised)):ti) OR ((random* NEAR/3 phase NEAR/3 (trial OR trail OR study)):ti,ab)	3299215
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR (allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	17932163
#9	#5 AND #6 - SR	22
#10	#5 AND #7 NOT #9 - RCT	143
#11	#5 AND #8 NOT (#9 OR #10) - Observationeel	447
#12	#9 OR #10 OR #11 - Totaal	612

Zoekstrategie Ovid/Medline 25 maart 2025

#	Searches	Results
1	exp "Driving Under the Influence"/ or exp Alcohol Drinking/ or exp Alcoholism/ or Drinking Behavior/ or exp Blood Alcohol Content/ or exp Automobile Driving/ or Licensure/ or ((drive* or driving*) adj2 (licenc* or licens* or behavior* or behaviour* or ability or abilities or fitness or skill* or intox*)):ti,ab,kf. or ((alcohol* or ethanol*) adj3 (consumption* or consume or consuming* or intake* or mis us* or abus* or misus*)):ti,ab,kf. or ((drink* or drunk*) adj3	266293

	(problem* or heavy or chronic* or binge or excessive or hazardous or severe or blackout* or black out* or college or driving* or behavior* or behaviour* or habit* or pattern* or drive*).ti,ab,kf. or alcohol* blood.ti,ab,kf. or blood alcohol*.ti,ab,kf. or alcoholemia.ti,ab,kf. or blood ethanol*.ti,ab,kf. or ethanol* blood.ti,ab,kf. or serum alcohol*.ti,ab,kf. or serum ethanol*.ti,ab,kf. or driving* under the influence*.ti,ab,kf. or driving* under influence*.ti,ab,kf. or drive* under the influence*.ti,ab,kf. or drive* under influence*.ti,ab,kf. or dui.ti,ab,kf. or dui.ti,ab,kf. or owi.ti,ab,kf.	
2	exp Electrophoresis, Capillary/ or exp gamma-Glutamyltransferase/ or exp Latex/ or carbohydrate* deficient transferrin*.ti,ab,kf. or cdt.ti,ab,kf. or cdt hplc*.ti,ab,kf. or capillary electrophoresis.ti,ab,kf. or hpce.ti,ab,kf. or latex.ti,ab,kf. or gamma glutamyl transferase.ti,ab,kf. or gamma gt.ti,ab,kf. or glutamic transferase.ti,ab,kf. or glutamyl transferase.ti,ab,kf. or glutamyl transpeptidase.ti,ab,kf. or glutamyltransferase.ti,ab,kf. or glutamyltranspeptidase.ti,ab,kf. or transpeptidase.ti,ab,kf. or ggt.ti,ab,kf.	87000
3	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (sensitivity or specificity).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/ or ((false or true) adj3 (negative or positive)).ti,ab.	5381940
4	1 and 2 and 3	1085
5	limit 4 to yr="2018 -Current"	149
6	5 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	148
7	exp Meta-Analysis/ or exp Network Meta-Analysis/ or exp Systematic Review/ or (networkmeta analy* or networkmetaanaly* or metaanaly* or meta analy* or metanaly* or prisma or prospero or metaanali* or meta anali* or metanali*).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or structured literature) adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or ((structured or systemic*) adj3 (review* or overview* or synth*) adj3 literature).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 (review* or overview*)) and (search* or database* or data base*).ti,ab,kf. or ((data extraction* or data source*) and (study selection* or studies selection*).ti,ab,kf. or (search strateg* and selection criteria*).ti,ab,kf. or (data source* and data synth*).ti,ab,kf. or (medline* or pubmed* or pub med* or embase or cochrane*).ti,ab,kf. or cochrane.jw. or ((critical* or rapid*) adj2 (review* or overview* or synth*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synth*)) and (search* or database* or data base*).ab. or metasynt*.ti,ab,kf. or meta synth*.ti,ab,kf.	819634
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2868106
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or ((multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (('OR" or "RR") adj6 CI).ab.)) or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or	7982625

	(observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/	
10	6 and 7 - SR	4
11	(6 and 8) not 10 - RCT	21
12	(6 and 9) not (10 or 11) - Observationeel	92
13	10 or 11 or 12 - Totaal	117

Bijlage 5 Module 7 'Laboratorium onderzoek' uit Richtlijn 2020

Uitgangsvraag

Welke bevindingen bij laboratoriumonderzoek dragen bij om alcoholmisbruik aan te tonen in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de diagnostische waarde van biomarkers in deze en welke zijn geschikt om alcoholmisbruik aan te tonen?
2. Welke zijn de te hanteren beslisgrenzen?
3. Wat is de diagnostische accuratesse van deze biomarkers?

Algemene inleiding

Laboratoriumonderzoek kan gebruikt worden ter bevestiging van het diagnostische vermoeden van alcoholmisbruik, maar ook als confrontatiemiddel. Laboratoriumonderzoek geeft, afhankelijk van de gebruikte parameters, een weerslag van het alcoholgebruik over een bepaalde tijdsperiode, die kan variëren van minder dan één dag tot meerdere weken. Hiervoor zijn biochemische indicatoren, onderverdeeld in directe indicatoren (ethanol en metabolieten van ethanol) en indirecte indicatoren, die de effecten van alcohol op organen of de stofwisseling weerspiegelen, beschikbaar (Van de Wiel, 2009). Voor het bevestigen of weerleggen van chronisch overmatig alcoholgebruik wordt traditioneel zowel chemisch onderzoek (GGT, ASAT, ALAT, CDT) als hematologisch onderzoek (MCV) ingezet.¹ Laboratoriumonderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van de rijgeschiktheid wordt op verzoek van de psychiater uitgevoerd door goedgekeurde medische laboratoria. Dit gebeurt conform de NVKC Richtlijn 'Geschiktheid van CDT-analysemethoden' en de CBR-notitie 'Kies het juiste laboratorium'.

Zoeken en selecteren

Literatuur analyse is gedaan voor de biomarkers CDT, GGT, MCV, ASAT & ALAT. Focus op deze markers is mede gebaseerd op het historisch gebruik in Nederland en de praktische uitvoerbaarheid en brede beschikbaarheid in medische en/of forensische laboratoria.

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Populatie: cliënt die door psychiater onderzocht moet worden vanwege mogelijk alcoholmisbruik;

Interventie: CDT, GGT, MCV, ALAT en ASAT-bepaling;

¹ Alcohol wordt in het lichaam voornamelijk via acetaldehyde omgezet in acetyl-CoA en als brandstof gebruikt, dan wel als vet opgeslagen en leidt dan tot leversteatose. Overmatig alcoholgebruik leidt tot een reversibele steatose, die op de duur kan overgaan in fibrose, cirrose en soms leverkanker of alcoholische hepatitis. Acetaldehyde en het onder invloed van alcohol en/of roken door lipide peroxydatie ontstane malonaldehyde zijn vooral verantwoordelijk voor de levertoxiciteit. Deze aldehyden en ontstane radicalen zorgen zowel voor cel schade als voor een verlaging van de antioxidanten concentratie, waaronder glutathion.

Een CDT-verhoging ontstaat door een remming van acetaldehyde op de voor glycosylering van transferrine noodzakelijke enzymen in het zogenaamde golgicomplex van de levercel. Een GGT-verhoging wordt vooral veroorzaakt door enzyminductie ten gevolge van verlaging van de antioxidanten (glutathion) en verder door obstructieve leverziekten. ASAT en ALAT komen vrij bij levercel schade en in verhoogde mate (vooral mitochondriaal ASAT) bij het afsterven van levercellen. MCV-verhoging wordt zowel veroorzaakt door een effect van acetaldehyde op de erytropoëse in het beenmerg als door de vaak voorkomende B12/foliumzuur deficiënties bij alcoholici.

Outcome: diagnostische waarde (area under the ROC-curve voor vergelijking biomarkers) en diagnostische accuratesse van de biomarkers.

Zoeken en selecteren (Methode)

Gecombineerde biomarkers CDT, GGT, MCV, ALAT/ASAT en EtG

In het uitgevoerde literatuuronderzoek zijn studies geselecteerd die de gecombineerde diagnostische waarde van CDT, GGT, MCV en/of ALAT/ASAT beschreven. Vanwege voortschrijdend inzicht werd eerst in de databases Medline (OVID) en Embase op 08-08-2018 gezocht naar studies die de diagnostische waarde en accuratesse van CDT voor alcoholmisbruik in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid beschreven. Deze zoekactie leverde 249 treffers op. Vervolgens werd op 10 september 2018 in de databases Medline (OVID), Embase met relevante zoektermen gezocht naar studies die de diagnostische waarde en accuratesse van GGT, ethyl glucuronide (EtG) en MCV voor alcoholmisbruik in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid beschrijven. Hierbij werd beperkt op studies die driv^{*2} in titel of abstract hadden. Deze literatuurzoekactie leverde 60 treffers op. Vanwege het ontbreken van een aantal belangrijke publicaties werd de literatuursearch op 19 februari 2019 uitgebreid, waarbij de beperking op driv^{*} werd opgeheven. Deze literatuurzoekactie leverde 644 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: studies naar diagnostische waarde van CDT, GGT en/of MCV en ALAT/ASAT in de algemene populatie of populaties die in aanmerking kwamen voor onderzoek naar rijgeschiktheid of bij mensen met alcoholproblematiek.

Geëxcludeerd werden case-control studies en studies naar de behandeling van alcoholmisbruik en bij alcoholverslaafden, artikelen over cognitieve functie, intoxicatiestudies, studies bij levertransplantatiepatiënten, studies over delirium tremens en postmortem studies.

Na raadpleging van de volledige tekst werden voor gecombineerde biomarkers uiteindelijk de volgende vier studies geïnccludeerd: Bergström, 2008; Kharbouche, 2012; McDonald, 2013 en Pirro, 2011 (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording voor de studies die eerst werden opgevraagd en later alsnog geëxcludeerd).

De zoekverantwoordingen zijn weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

Deelvraag 1 Diagnostische waarde biomarkers alcoholmisbruik

Inleiding

Bij een vergelijking van biomarkers naar alcoholmisbruik moet gekeken worden naar de aanwezigheid van een causale directe relatie tussen de biomarker en alcoholinname. Het niveau van de biomarker in het bloed wordt dan vergeleken met zelf-gerapporteerde alcoholinname. Er zijn geen studies bekend waarbij aan grotere groepen gedocumenteerd verschillende hoeveelheden alcohol werd toegediend en vervolgens de respons werd gemeten.

Bij deze uitgangsvraag wordt de diagnostische waarde van MCV, ASAT & ALAT, CDT en GGT onderling vergeleken met behulp van ROC-curves en AUC-waarden.³

² Verwijzend naar 'drivers' en 'drivers under influence (DUI)'.

³ Een ROC-curve is een grafiek waarin de sensitiviteit en specificiteit voor alle mogelijke afkapwaarden worden afgebeeld. Op de y-as staat de sensitiviteit en op de x-as staat 1-specificiteit. De curve loopt van linksonder (sensitiviteit 0%, specificiteit 100%) naar rechtsboven (sensitiviteit 100%, specificiteit 0%). De

Samenvatting literatuur

Literatuur analyse is gedaan voor de biomarkers MCV, ASAT & ALAT, CDT en GGT. Aanvullend wordt kort ingegaan op potentiële nieuwe markers als PEth, EtG en haaranalyse.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de systematische literatuuranalyse, zie tabel 6.1 en tabel 6.2 voor een overzicht van deze studies. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Tabel 6.1 Area under the ROC-curve (AUC) voor CDT, GGT, ALAT/ASAT en MCV van de geïnccludeerde studies

Studie	Methode CDT	Methode GGT	AUC CDT	AUC GGT	AUC ALAT/ASAT	AUC MCV	Type populatie
Bergström 2008	HPLC, IFCC referentie-methode	Reflexie spectrofotometrie Vitros	0,83 man, en 0,82 vrouw	0,69	-	-	'Licht/ matig' drinken versus 'hevig drinken' in algemene populatie gezondheidscentrum, continue verdeling
Kharbouche 2012	CDT Capillaire elektroforese, Analis methode	γGT Dimension® Xpand® Plus (Siemens)	0,80	0,76	0,60 en 0,65	-	Alcoholici, sociale drinkers en non-drinkers; drie gelijke groepen
McDonald 2013	Capillaire elektroforese Sebia methode	Kinetische colorimetrische methode	0,75	0,61	ALAT 0,55 ASAT 0,61	0,70	Algemene gezondheidscheck en continue inname verdeling
Pirro 2011	HPLC, BioRad methode	GGT, IFCC-methode	0,77	0,83	0,73 en 0,61	0,73	Alcoholici, sociale drinkers en non-drinkers; drie gelijke groepen

ROC-curve is ook een maat voor de waarde van een test, los van het afkappunt. Naarmate de curve meer in de linkerbovenhoek ligt, is de test beter omdat zowel de sensitiviteit als de specificiteit de ideale 100% dichter benaderen; de oppervlakte onder de ROC-curve (area under the curve, AUC) is daarom een samenvattende maat. De waarden 0,5 en 1,0 corresponderen met respectievelijk geen en een perfect diagnostisch vermogen.

Tabel 6.2 Kenmerken van studies waarin de diagnostische waarde van CDT en GGT werd beschreven: setting land, onderzoeksdesign, %vrouwen, leeftijd, prevalentie hevig drinken, type bepaling, afkappunt en referentiestandaard

Studie referentie	Studie kenmerken	Type studie	Aantal patiënten	Proportie vrouwelijk Geslacht	Beschrijving alcoholgebruik	Leeftijd	Prevalentie hevig drinken	Methode CDT	CDT-afkappunt	Methode GGT	GGT afkappunt (µg/g)	Referentie standaard
Bergström, 2008	Setting: algemene populatie Land: Australië, Brazilië, Canada, Finland en Japan	Cross-sectioneel	1387	32%	Niet drinken, licht tot matig drinken, hevig drinken	18-65	24%	HPLC, IFCC referentie methode	2,0%	GGT (zie Conigrave et al., 2002)		WHO/ISBRA Interview Schema
Kharbouche, 2012	Setting: deelnemers werden geworven m.b.v. advertenties en posters Land: Zwitserland	Cross-sectioneel	43 geheel-onthouders, 44 laag-risico drinkers, 38 at-risk drinkers	55%	'geheelonthouders, laag-risico drinkers, at-risk drinkers'	Gemm. Geheel-onthouders 37,5 ± 16,6, laag-risico drinkers 35,3 ± 13,1 risico drinkers 42,3 ± 14,0	30% risico drinken	Capillaire elektroforese CDT	via ROC geoptimaliseerde cutoff, waarde niet vermeld	GGT gemeten met Dimension Xpand plus (Siemens)	via ROC geoptimaliseerde cutoff, waarde niet benoemd niet vermeld	Dagelijks alcohol zelf-rapportage dagboek gemeten over een driemaandelijks e periode
Mc Donald, 2013	Setting: Algemene populatie Land: Rusland	Cross-sectioneel	1023	0%	Niet drinken, huidig drinken; gevaarlijk drink patroon	27-59	Niet gespecificeerd	Capillaire elektroforese, Sebia methode	1,3%	Kinetische colorimetrische methode	referentie interval 80 IU/l	Zelf-gerapporteerde alcoholinname mbv een vragenlijst
Pirro, 2011	Setting: ontwenningskliniek en algemene populatie Country: Italië	Cross-sectioneel	175	17%	Niet drinken, sociaal drinken, hevig drinken	22-74	59/175=34%	HPLC BioRad methode	2,0%	GGT, in overeenstemming met de Internationale Federatie van Klinische Chemie (IFCC) aanbevelingen	64 IU/l	Audit vragenlijst en interviews door artsen

Beschrijving van de studies

Bergström (2008) valideerde CDT tegen een gestructureerd interview bij 1387 personen in de WHO/ISBRA-studie. De deelnemers waren uit vijf landen afkomstig: Australië, Brazilië, Canada, Finland en Japan. De deelnemers waren 18 tot 65 jaar oud (gemiddeld 36,9; mediaan 35), 68% waren mannen (in Australië en Finland werden uitsluitend mannen geworven) en 32% vrouwen. Op basis van de interviews werden de deelnemers geclassificeerd als 'niet-drinker' (niet drinkend tot en met maximaal zes gelegenheden per jaar en niet meer dan 15g ethanol per keer), 'lichte tot matige drinker' (minstens eens per maand maar minder dan 210 g/week mannen en 140 g/week vrouwen), en 'zware drinker' (>210g/week mannen; >140 g/week vrouwen; geen geschiedenis van alcohol gerelateerde problemen).

Kharbouche (2012) includeerde 125 personen in de categorieën 'geheelonthouders', 'laag-risicodrinkers', 'at-risk drinkers' en 'hevige drinkers'. Alcoholgebruik werd ingeschat aan de hand van een prospectief bijgehouden dagboek, de 'daily alcohol self-monitoring log' (DASM-log). De biomarkers CDT, GGT, ALAT/ASAT en EtG werden bepaald.

McDonald (2013) valideerde CDT tegen zelf-gerapporteerde alcoholinname bij 1023 mannen uit de algemene populatie in Izhevsk, Rusland. Deze mannen waren at random benaderd vanuit het bevolkingsregister, origineel als lid van de controlegroep van een andere studie. Voorwaarde voor deelname aan deze studie was de bepaling van minstens één biomarker. De interviews werden face-to-face uitgevoerd door getrainde sociologen met een vragenlijst die ontworpen was om zeer gedetailleerde alcoholinname uit te vragen gedurende de voorgaande 12 maanden. Na dit interview kregen deelnemers een gezondheidscheck aangeboden door een arts, daarbij werd ook bloed afgenomen. Bij net iets meer dan 50% van de deelnemers werd bloed afgenomen en waren drie of meer biomarkers beschikbaar. De volgende biomarkers waren bepaald: carbohydraatdeficiënt transferrine (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) en mean cell volume of erythrocytes (MCV) en hepatitis B en C status. De diagnostische waarde werd bepaald in vergelijking met de zelf-gerapporteerde inname. Analyses werden beschreven voor drinkers versus niet-drinkers; 'gevaarlijke drinkers (waarbij ook het drinken van alcohol die niet voor consumptie bedoeld was werd meegenomen)' versus niet-gevaarlijke drinkers, >40g/dag versus <40g/dag en riskante versus niet riskante drinker. Gekozen werd om de data te gebruiken van de grenswaarde 40 g/dag

Pirro (2011) includeerde 175 deelnemers in twee alcoholontwenningssklinieken in Piedmont, Italië. Van deze deelnemers werden er 65 ingedeeld als niet-drinkers (dit waren deels vrijwilligers), 51 als sociale drinkers (in de kliniek vanwege een andere verslaving) en 59 als actieve hevige drinkers. Deze indeling werd gemaakt door artsen met gebruik van de Audit en uitgebreide interviews.

CDT werd bepaald met de HPLC reagent kit van BioRad (Munich, Germany) met een afkappunt van 2,0%. De biomarkers ASAT, ALAT, gamma-GT, CDT en MCV werden bepaald in bloed en ETG werd bepaald in haarsamples.

Beschrijving resultaten

In de vier studies werd telkens gevonden dat CDT en GGT een hogere area under the ROC-curve hadden dan ASAT/ALAT en MCV (zie tabel 6.1). De AUC-waardes varieerden tussen:

CDT 0,75 – 0,83

GGT 0,61 – 0,83

ALAT 0,55 – 0,73

ASAT 0,61 – 0,65
MCV 0,70 – 0,73

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de diagnostische waarde werd als laag gewaardeerd vanwege de volgende factoren: alcoholinname werd vaak niet uitgevraagd door een psychiater maar door anderen of met een (vaak niet-gevalideerde) vragenlijst. Hierbij is een hoog risico op bias aangezien alcoholconsumptie vaak wordt ondergerapporteerd. Verder kwam de populatie in deze studies niet overeen met de populatie van de richtlijn namelijk mensen die waren aangehouden wegens rijden met een te hoog alcoholpercentage, dus daarom werd de bewijskracht verlaagd wegens indirectheid. Een andere tekortkoming was de heterogeniteit in de studieopzet, de prevalentie van problematisch drinkgedrag varieerde van 24% tot 34%, of was niet aangegeven.

Conclusie

Diagnostische waarde van biomarkers

Laag GRADE	<i>Diagnostische waarde</i>
	De diagnostische waarde van CDT en GGT was goed, respectievelijk redelijk, met voor CDT een AUC rond de 0,80 en voor GGT een AUC van 0,6 tot 0,8. Dat is duidelijk beter dan voor ASAT, ALAT en MCV, met diagnostische waarden grotendeels variërend tussen 0,6 en 0,7.
	<i>Bronnen: (Bergström, 2008; Kharbouche, 2012; McDonald, 2013; Pirro, 2011)</i>

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Area Under the Curve (AUC)

De gevonden AUC-waardes in de geïncludeerde studies varieerden. Dit komt mede door verschillen in het uitgevoerde labonderzoek, populatie verschillen (populaties met continue verdeling versus bimodale of trimodale populaties), referentiemethode zoals een interview of alcoholdagboekje en gehanteerde definities van drinkgedrag. Ook is zelf-gerapporteerd drinkgedrag gevoelig voor het geven van sociaal wenselijke antwoorden wat leidt tot rapportagebias. Toch wordt ervan uit gegaan dat ondanks een onderrapportage er wel onderscheid te maken is tussen mensen die heel veel drinken en mensen die weinig drinken.

Een AUC rond 0,6 of lager betekent ongeschiktheid van de marker, indien de studie correct is opgezet. Op basis van de AUC-waarden in de geïncludeerde studies blijkt dat CDT en in mindere mate GGT beter geschikt zijn dan ASAT, ALAT of MCV voor het opsporen van overmatig alcoholgebruik (voor nadere overwegingen rondom ASAT/ALAT en MCV zie Richtlijn 2020, bijlage 4).

CDT blijkt binnen de groep CDT, MCV, GGT, ASAT, ALAT het meest geschikt om recidieven te voorspellen van alcoholgebruik door automobilisten (Maenhout, 2014). De overige parameters scoorden nauwelijks beter dan willekeurig positief/negatief. In de algemene populatie en vergelijkende studies met de traditionele biomarkers GGT, MCV of ASAT en ALAT scoort CDT het beste, zoals onder meer uit de AUC-waarden blijkt (zie tabel 6.1).

Comorbiditeit

De ideale biomarker wordt niet of nauwelijks beïnvloed door comorbiditeit. Vaak worden bij studies van biomarkers voor alcoholisme de populaties opgeschoond voor andere pathologie

zoals diabetes, hetgeen ten opzichte van de algemene populaties de resultaten kan beïnvloeden.

Comorbiditeit CDT

Een licht verhoogde waarde van CDT kan ook voorkomen bij 'endstage' leverziekten, bij sterk verlaagde transferrineconcentraties (Latex methode), bij een levercarcinoom en in de tweede helft van de zwangerschap (Arndt, 2001; Fleming, 2004; Bortolotti, 2006; Bergström CCA, 2008; Kenan, 2011). Bij studies met de N-Latex methode werd door sommigen een verminderde respons voor CDT gemeld bij vrouwen (Whitfield, 2008; Kok, 2015), dat kan ook te maken hebben met onderrapportage van het alcoholgebruik. Leeftijd is ook genoemd als factor (jongere mensen verwerken alcohol sneller) of geslacht (vrouwen hebben een lagere respons dan mannen), echter in een uitgebreide studie met de HPLC-methode was er geen significant verschil aantoonbaar voor geslacht, leeftijd, roken of BMI (Bergström, 2008) (zie ook bijlage 2). Het voedingspatroon, frequent voorkomende ziektebeelden en het gebruik van de meest voorkomende geneesmiddelen in de huisartsenpraktijk blijken geen effect op de CDT-bepaling te hebben (Meerkerk, 1998; Fleming, 2004).

Comorbiditeit GGT

De waarde van GGT in het bloed kan ook verhoogd zijn door andere oorzaken. Er is een breed scala van klinische aandoeningen, die leiden tot een significant verhoogde GGT-waarde. Daarnaast geven leefstijl of omgevingsfactoren als roken of contact met xenobiotica verhoogde GGT-waarden terwijl ruim gebruik van koffie de GGT-waarde weer aanzienlijk kan doen dalen (zie ook bijlage 2). Tabel 6.3 biedt een overzicht van voornaamste oorzaken van een verhoogde GGT-waarde.

Tabel 6.3 Voornaamste oorzaken verhoogd GGT

Galweg obstructie (galstenen, leververvetting)
Enzym inductie (alcohol, geneesmiddelen en xenobiotica, zie onderaan deze tabel)
Hepatitis (viraal, toxisch, alcoholisch), mononucleosis infectiosa
Lever pathologie (cirrhose, tumor)
Pancreas pathologie
Chronische nierziekten
Cardiovasculaire ziekten (leverstuwings/hartfalen, post AMI, hypertensie)
Kanker (borst, prostaat, longen etc)
Diabetes
Colitis
Hemochromatose
Hodgkin & Non-Hodgkin
Orale anticonceptie

Enzyminductie leidt tot een maximaal twee a drievoudige GGT-verhoging ten opzichte van bovengrens normaal, naast alcohol moeten genoemd worden:

- Geneesmiddelen, waaronder barbituraten, psychofarmaca, statines, antidepressiva, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, antireumatica, MAO-remmers, anabole steroïden, thiazide diuretica, cytostatica, streptokinase, hoge paracetamol doses, NSAIDs, antibiotica, antifungica (voor een uitgebreide lijst raadpleeg Wu, 2006).
- Xenobiotica, waaronder oplosmiddelen als tetra, pesticiden.

Populatie

Studies worden idealiter uitgevoerd in de algemene populatie of bij mensen die worden uitgenodigd voor onderzoek naar rijgeschiktheid. Bergström en McDonald komen met hun selectie uit de algemene populatie het dichtste bij de werkelijke populatie in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid. Waar mogelijk is gekeken naar de discriminatie tussen 'normaal' en 'at risk' gebruik. Kharbouche bijvoorbeeld laat duidelijk zien dat 'heavy' gebruik gemakkelijker te diagnosticeren is met alle biomarkers, dat geldt vooral voor ASAT en ALAT

(AUC heavy stijgt naar respectievelijk 0,79 en 0,73) en minder voor CDT en GGT (AUC heavy respectievelijk 0,84 en 0,79).

Nieuwe biomarkers

Naast de oude indirecte biomarkers als MCV, GGT, ASAT en ALAT (indirecte verhoging door cel schade of metabolisme storing na alcoholmisbruik) en de relatief nieuwe marker CDT trekken vooral de nieuwe directe biomarkers (alcohol metabolieten) in bloed, urine en haar-monsters de aandacht.

Voorbeelden van die directe biomarkers zijn ethylglucuronide (EtG) in bloed en urine, fosfatidylethanol (PEth) in bloed en EtG of vetzure ethylesters (FAEES) in haar. Een technische belemmering is dat het meten van de nieuwste biomarkers vaak erg gecompliceerd is en daardoor buiten het bereik van veel laboratoria valt. Eveneens belangrijk is dat voor onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen (dus voor forensisch gebruik) naast een goed gevalideerde methode ook terdege onderbouwde en geaccepteerde grenzen aanwezig moeten zijn. Aangezien dit nog niet het geval is, worden PEth, EtG in urine of haaranalyse buiten beschouwing gelaten in deze richtlijn (een korte toelichting wordt gegeven in bijlage 1). Het meten van alcohol in bloed of in adem wordt niet ingezet bij onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen en valt daarmee buiten het bestek van deze richtlijn.

Aanbevelingen

CDT en in mindere mate GGT zijn de meest geschikte laboratoriumparameters voor onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen. MCV, ASAT en ALAT zijn niet meer vereist in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid. Het meten van MCV, ASAT en ALAT levert geen meerwaarde op naast CDT en GGT en wordt niet meegenomen in de afweging van alcoholmisbruik. Door het wegvallen van MCV vervalt ook de noodzaak Hb, Ht en erythrocyten te laten bepalen en deze bepalingen worden daarom niet meer aanbevolen in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid.

Het meten van CDT is geschikt om met hoge mate van zekerheid alcoholmisbruik aan te tonen in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid. Voor kwantitatief onderzoek en bij hogere prevalentie, zoals bij onderzoek naar rijgeschiktheid, scoort CDT in vergelijking met andere algemeen gebruikte laboratoriumtesten het beste voor het opsporen van alcoholmisbruik. Aan de CDT-uitslag moet daarom de meeste waarde worden toegekend.

De werkgroep is van mening dat het meten van GGT bijdraagt aan het opsporen van alcoholmisbruik bij onderzoek naar rijgeschiktheid. Een solitair verhoogde GGT (boven het afkappunt) vormt alleen een aanwijzing voor alcoholmisbruik als andere mogelijke oorzaken, waaronder leverpathologie of enzyminductie, aannemelijk zijn uitgesloten.

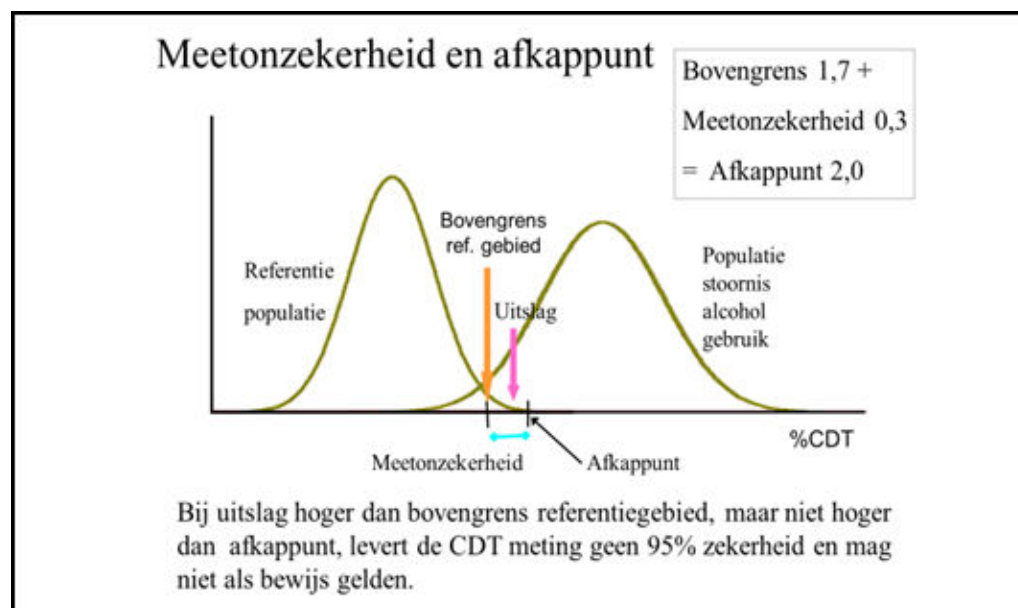
Deelvraag 2: Beslisgrenzen (afkappunten) voor CDT en GGT

Inleiding

Bij het gebruik van biomarkers is het noodzakelijk om klinische ijkpunten te definiëren. De psychiatrische criteria t.a.v. alcoholmisbruik zijn echter niet direct te vertalen naar een corresponderend niveau van een biomarker. Als alternatief wordt daarom gekozen om de normale populatie vast te stellen plus de meetfout om met zekerheid vast te kunnen stellen wanneer iemand daarbuiten valt. Deze procedure is vergelijkbaar met onderzoek naar aanwezigheid van alcohol of drugs in bloed.

Bij de medische interpretatie van laboratoriumonderzoek wordt een uitslag doorgaans vergeleken met een grenswaarde zoals de bovengrens van een 'referentiegebied'. Een referentie gebied (of referentie interval) werd vroeger ook het normaalwaarde gebied genoemd. Het referentiegebied wordt gedefinieerd als de centrale waarden die met 95% van de gezonde populatie corresponderen, dwz 2,5% van de gezonden valt boven de bovengrens en 2,5% van de gezonden valt beneden de ondergrens. Gebruik van deze 95%-referentiegebied bovengrens, zonder rekening te houden met de meetfout, leidt tot een significant percentage fout positieven, hetgeen ongewenst is voor juridische of forensische zaken. Verder is de bovengrens van een normale populatie zeker niet hetzelfde als de ondergrens van een bewezen stoornis.

Bij juridische of forensische zaken wordt zo mogelijk gewerkt met een beslisgrens, ook afkappunt genoemd, waarboven de afwijking zeer waarschijnlijk is. Dit afkappunt is vastgesteld op basis van wetenschappelijk onderzoek en houdt rekening met de meetfout en met de intra-individuele variatie voor de betrokken biomarker. Het afkappunt wordt berekend op basis van de bovengrens plus de meetonzekerheid (meetfout en biologische variatie), zie figuur 6.1. Het afkappunt geldt voor één enkelvoudige meting in één van de goedgekeurde medische laboratoria. Voor een uitslag hoger dan het afkappunt mag met een statistische zekerheid van 95% gesteld worden, dat deze niet meer tot de normale populatie behoort.



Figuur 6.1 Meetonzekerheid en afkappunt CDT

Het laboratorium rapporteert een bevinding voor de bepaalde biomarkers. Bij de interpretatie van laboratoriumonderzoek wordt deze waarde vergeleken met een grenswaarde. Boven deze grenswaarde is afwijkend alcoholgebruik zeer waarschijnlijk. Verder moet er bij het hanteren van een grenswaarde altijd rekening gehouden worden met de meetfout van de methode en met de intra-individuele variatie. Daarnaast moet bij de individuele beoordeling van een laboratoriumuitslag rekening gehouden worden met eventuele verstoringende comorbiditeit (zie overwegingen onder deelvraag 1 in deze module) bij de betrokkene en indien van toepassing ook met monstertransport en opslagcondities. Doel bij het onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheid is om met grote mate van zekerheid chronisch overmatig gebruik aan te tonen of uit te sluiten, het gaat niet om het meten van recent alcohol gebruik.

Overwegingen bij CDT

Metingen ten behoeve van onderzoek naar rijgeschiktheid in het kader van alcoholmisbruik worden uitgevoerd in gespecificeerde laboratoria. Sinds 2019 zijn de resultaten van alle in Nederland toegelaten methoden gestandaardiseerd, dat wil zeggen herleidbaar naar de IFCC HPLC referentiemethode en leveren daardoor, voor hetzelfde monster, vergelijkbare resultaten. De NVKC hanteert de aanbevolen IFCC-bovengrens van het 95% referentiegebied (Schellenberg, 2017) van 1,7% voor de HPLC-referentiemethode, de meetonzekerheid van 0,3 procentpunt en het afkappunt (beslisgrens) van 2,0% voor forensisch gebruik, waaronder begrepen onderzoek naar rijgeschiktheid. Het afkappunt 2,0% is dus de hoogste waarde die nog voor kan komen bij de normale populatie, rekening houdend met de meetonzekerheid. Voor CDT komt dit afkappunt overeen met de waarde genoemd in de geldende NVKC Richtlijn 'Geschiktheid van CDT-analysemethoden'.

Bij twijfel of bij dispuut van een uitslag gevonden met een commerciële methode, moet de IFCC-referentiemethode (HPLC volgens Helander, 2003) worden ingezet⁴. De uitslag van de referentiemethode is doorslaggevend. Rapportage van CDT-resultaten met de IFCC-referentiemethode of met een daarop gestandaardiseerde commerciële methode is herkenbaar door gebruik van de aanduiding CDTIFCC. Met de introductie van de CDTIFCC is het gebruiken van de overzichtstabel in de NVKC Richtlijn (2015) van methode afhankelijke bovengrenzen en afkappunten, verleden tijd geworden. De IFCC-standaardisatie, de bijbehorende bovengrens en het afkappunt zijn met ingang van 2019 overgenomen door het CBR (zie brief CBR aan laboratoria d.d. 14 december 2018). Daarmee ligt vast dat sensitiviteit, specificiteit en diagnostische accuratesse gekoppeld moet zijn aan een CDTIFCC van 2,0%.

Aanbeveling CDT

Een CDT-uitslag > 2,0% (het afkappunt), als enkelvoudige uitslag verkregen met een conform IFCC gestandaardiseerde methode of met de IFCC-referentiemethode, betekent een niet meer normale waarde, rekening houdend met de meetonzekerheid. Mits andere oorzaken aantoonbaar zijn uitgesloten kan een dergelijke CDT-uitslag **dienen als bewijs** voor alcoholmisbruik in de laatste weken.

Een uitslag hoger dan de bovengrens van het referentie interval (1,7%), maar lager of gelijk aan het afkappunt (2,0%) geldt **niet als aanwijzing of bewijs** voor alcoholmisbruik in de laatste weken.

Overwegingen bij GGT

De GGT-activiteit in serum of plasma wordt gemeten met een colorimetrische methode en glutamyl-carboxy p-nitroanilide als substraat. Aanbevolen wordt de IFCC-methode bij 37°C, dan wel een methode die hiertegen is gestandaardiseerd. Ingevroren monsters zijn een jaar stabiel bij -20°C.

Wat betreft beslisgrenzen wordt voor GGT uitgegaan van de bovengrens van normaal volgens internationaal IFCC-referentiegebieden onderzoek. Daarboven op komt voor forensisch gebruik, waaronder inbegrepen onderzoek naar rijgeschiktheid, een gepubliceerde marge voor de meetonzekerheid. Voor de IFCC-methode, uitgevoerd bij 37°C

⁴ Betrokkenen heeft recht om herkeuring op gebruikte bloedmonster te laten uitvoeren. Dit verzoek kan ook door advocaat worden gedaan (zie module 2).

is uitgegaan van internationaal referentie-interval onderzoek (Ceriotti, 2010) plus de meetonzekerheid (9% volgens Zhou, 2018). Ceriotti (2010) vond een referentie interval van 12-68 U/L voor mannen, met 9% meetonzekerheid erbij wordt het afkappunt dan 74 U/L. Voor vrouwen werd een referentie interval van 6-40 U/L gevonden, met 9% meetonzekerheid erbij wordt het afkappunt dan 44 U/L.

Aanbeveling GGT

Een GGT-uitslag > 74 U/L voor mannen en > 44 U/L voor vrouwen (de afkappunten), als enkelvoudige uitslag verkregen met de IFCC-methode bij 37°C of een daarop gestandaardiseerde methode, betekent een niet meer normale waarde, rekening houdend met de meetonzekerheid. Mits andere oorzaken aantoonbaar zijn uitgesloten, kan een dergelijke GGT-uitslag **dienen als aanwijzing** voor alcoholmisbruik.

Een uitslag hoger dan de bovengrens van het referentie interval (68 U/L voor mannen en 40 U/L voor vrouwen), maar lager of gelijk aan het afkappunt (74 U/L voor mannen en 44 U/L voor vrouwen) geldt **niet als aanwijzing** voor alcoholmisbruik in de laatste weken.

Deelvraag 3 Wat is de diagnostische accuratesse van de biomarkers CDT en GGT

Inleiding

Uit deelvraag 1 is naar voren gekomen dat CDT en in mindere mate GGT de meest geschikte laboratoriumparameters zijn voor een beoordeling van alcoholmisbruik in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid. Hier gaan we nader in op de diagnostische accuratesse van deze biomarkers bij de in deze richtlijn voorgestelde afkappunten.

Samenvatting literatuur

Literatuur analyse is gedaan voor de biomarkers CDT en GGT.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de systematische literatuuranalyse, zie tabel 6.1 en tabel 6.2 voor een overzicht van deze studies. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Beschrijving resultaten

Voor een beschrijving van de geselecteerde studies wordt verwezen naar deelvraag 1 van deze module: wat is de diagnostische waarde van de geselecteerde biomarkers. De diagnostische accuratesse van de geselecteerde studies is weergegeven in tabel 6.4. Bergström (2008) vond voor CDT bij een afkappunt van 2,0%, een sensitiviteit van 36,1% en een specificiteit van 95,9%. Voor GGT werd geen sensitiviteit en specificiteit beschreven en voor de andere biomarkers ook niet.

McDonald (2013) bepaalde CDT met capillaire elektroforese van Sebia met als afkappunt 1,3% zijnde de bovengrens van het referentiegebied. Aangezien de bovengrens van normaal (voor de Sebia CE methode) niet vergelijkbaar is met de afkapgrens 2.0% van de IFCC-referentiemethode (bovengrens normaal plus meetonzekerheid), worden sensitiviteiten specificiteit hier niet beschreven. Voor GGT hanteerde deze studie een afkappunt van 80, dat dicht in de buurt zit van de 74 die deze richtlijn hanteert. Voor GGT werd een sensitiviteit van 30% gevonden en een specificiteit van 80%.

Pirro (2011) bepaalde CDT met de HPLC reagent kit van BioRad (Munich, Germany) met een afkappunt van 2,0%. en vond een sensitiviteit van 50,8% en een specificiteit van 90,5%. Voor

GGT vond de studie van Pirro (2011) een sensitiviteit van 66,1% en een specificiteit van 81,0% wanneer een afkappunt van 64IU/l werd gehanteerd.

Tabel 6.4 Sensitiviteit, specificiteit voor CDT, GGT, ALAT/ASAT en MCV van de geïncludeerde studies

Studie	Methode CDT Afkappunt	Methode GGT Afkappunt	Sensitiviteit CDT	Sensitiviteit GGT	Sensitiviteit ALAT en ASAT	Sensitiviteit MCV	Specificiteit CDT	Specificiteit GGT	Specificiteit ALAT en ASAT	Specificiteit MCV	Type populatie
Bergström, 2008	HPLC, IFCC referentie-methode 2,0%	Reflexie spectrofotometrie Vitros 40 IU/l	36%	-	-	-	96%	-	-	-	'Licht/ matig' drinken versus 'hevig drinken' in algemene populatie gezondheidscentrum, continue verdeling
Mcdonald, 2013	capillaire elektroforese, Sebia methode 1,3%	Kinetische colorimetrische methode referentie interval 80 IU/	niet beschreven wegens afkappunt van 1,3%	30%	ALAT 29% ASAT 35%	8,7%	Niet beschreven wegens afkappunt 1,3%%	80%	ALAT 83% ASAT 78%	97%	Algemene gezondheidscheck en continue inname verdeling
Pirro, 2011	HPLC, Biorad methode 2,0%	GGTIFCC-methode	51%	66%	48% en 36%	17%	91%	81%	82% en 80%	97	Alcoholici, sociale drinkers en non-drinkers; drie gelijke groepen

Bewijskracht van de literatuur

- De bewijskracht voor de diagnostische accuratesse in de vorm van sensitiviteit en specificiteit is met twee niveau verlaagd aangezien CDT en GGT biomarker werden gevalideerd tegen zelf-gerapporteerde alcoholinname. Deze alcoholinname werd vaak niet uitgevraagd door een psychiater maar door anderen of met een (vaak niet-gevalideerde) vragenlijst uitgevraagd. Hierbij is een hoog risico op bias aangezien alcoholconsumptie vaak wordt ondergerapporteerd. Tevens werd de bewijskracht verlaagd vanwege heterogeniteit in de studieopzet, waarbij o.a. de prevalentie van problematisch drinkgedrag, varieerde van 24% tot 34% of niet was aangegeven, de gebruikte afkappunten varieerden en de referentiemethode verschilde (zowel interviews als vragenlijsten).

Conclusies

CDT

Laag GRADE	<i>Diagnostische testeigenschappen</i> De sensitiviteit van CDT voor overmatige alcoholinname gevalideerd tegen zelf-gerapporteerde inname met een vragenlijst of gestructureerd interview varieerde van 36 tot 51% en de specificiteit varieerde van 91% tot 96%, bij gebruik van het afkappunt voor CDTifcc van 2,0%. <i>Bronnen: (Bergström, 2008; Pirro, 2011)</i>
-------------------	--

- 15 Gamma GT

Laag/ Zeer laag GRADE	<i>Diagnostische testeigenschappen</i> De sensitiviteit van GGT voor overmatige alcoholinname gevalideerd tegen zelf-gerapporteerde inname met een vragenlijst of gestructureerd interview varieerde van 30 tot 66%, en de specificiteit varieerde van 80% tot 81% bij gebruik van een bovengrens van afkappunt 64 en 80 iU/l. <i>Bronnen: (Bergström, 2008; McDonald, 2013; Pirro, 2011))</i>
------------------------------	--

- 20 Doel bij onderzoek naar rijgeschiktheid is om met grote mate van zekerheid chronisch overmatig gebruik aan te tonen of uit te sluiten. Bij dergelijke forensische metingen is het van belang om het aantal fout-positieven laag te houden. Zowel voor GGT als voor CDT zijn de diagnostische prestaties bij de in deze richtlijn aanbevolen afkappunten zodanig dat er sprake is van een hoge specificiteit en een lage sensitiviteit.⁵

Aanbevelingen

CDT en in mindere mate GGT zijn geschikte laboratoriumparameters voor een beoordeling van alcoholmisbruik in het kader van onderzoek naar rijgeschiktheid.

Bij de gekozen afkappunten t.a.v. alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheid kennen CDT en GGT (bij de aanbevolen methode) een relatief hoge specificiteit en lage sensitiviteit.

- 25

⁵ De sensitiviteit van een test is het percentage terecht positieve uitslagen onder personen die alcohol misbruiken. De specificiteit van een test is het percentage terecht negatieve testuitslagen onder de personen die geen alcohol misbruiken. Hoe hoger de specificiteit is, hoe beter de test mensen die geen alcohol misbruiken als negatief aanwijst. Een test met lage specificiteit geeft aan veel gezonde/normale deelnemers een afwijkende/te hoge uitslag. Bij onderzoek naar rijgeschiktheid zou dat betekenen dat veel verkeersdeelnemers onterecht de conclusie alcoholmisbruik zouden krijgen, hetgeen ongewenst is. Daarom is het afkappunt verhoogd om de kans op dergelijke fout positieve uitslagen laag te houden.

Literatuur

- Alatalo PI, Koivisto HM, Hietala JP, Puukka KS, Bloigu R, Niemelä OJ. Effect of moderate alcohol consumption on liver enzymes increases with increasing body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1097-103.
- Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem.* 2001 Jan;47(1):1-10.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res.* 2006 Sep;4(3):236-41. Review. Erratum in: *Clin Med Res.* 2006 Dec;4(4):342. PubMed PMID: 16988104;
- Bergström JP, Helander A. Clinical characteristics of carbohydrate-deficient transferrin (%disialotransferrin) measured by HPLC: sensitivity, specificity, gender effects, and relationship with other alcohol biomarkers. *Alcohol Alcohol.* 2008; 43(4):436-41. PubMed PMID: 18411243.
- Bianchi V, Premaschi S, Raspagni A, Secco S, Vidali M. A comparison between serum carbohydrate-deficient transferrin and hair ethyl glucuronide in detecting chronic alcohol consumption in routine. *Alcohol Alcohol.* 2015 May;50(3):266-70. doi: 10.1093/alcalc/agv005.
- Bortolotti F, De Paoli G, Tagliaro F. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: a critical review of the literature 2001-2005. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006 Sep 1;841(1-2):96-109.
- Breitling LP, Arndt V, Drath C, Brenner H. Liver enzymes: interaction analysis of smoking with alcohol consumption or BMI, comparing AST and ALT to γ -GT. *PLoS One.* 2011;6(11):e27951. doi: 10.1371/journal.pone.0027951. Epub 2011 Nov 22. PubMed PMID: 22132177.
- Breitling LP, Arndt V, Drath C, Rothenbacher D, Brenner H. Smoking and γ -glutamyltransferase: opposite interactions with alcohol consumption and body mass index. *PLoS One.* 2010 Sep 30;5(9).
- Cerioti F, Henny J, Queralto J, Ziyu S, Özarda Y, Chen B, Boyd JC, Panteghini M; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL); Committee on Reference Systems for Enzymes (C-RSE). Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Nov;48(11):1593-601.
- Chrostek L, Cylwik B, Szmitkowski M, Korcz W. The diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, sialic acid and commonly used markers of alcohol abuse during abstinence. 2006; *Clinica Chimica Acta.* 364; 167-171.
- Crunelle CL, Yegles M, De Doncker M, Dom G, Cappelle D, Maudens KE, van Nuijs AL, Covaci A, Neels H. Influence of repeated permanent coloring and bleaching on ethyl glucuronide concentrations in hair from alcohol-dependent patients. *Forensic Sci Int.* 2015 Feb;247: 18-22. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.11.023.
- Danielsson J, Kangastupa P, Laatikainen T, Aalto M, Niemelä O. Impacts of common factors of lifestyle on serum liver enzymes. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 7;20(33):11743-52.
- Danielsson J, Kangastupa P, Laatikainen T, Aalto M, Niemelä O. Individual and joint impacts of ethanol use, BMI, age and gender on serum gamma-glutamyltransferase levels in healthy volunteers. *Int J Mol Sci.* 2013 Jun 4;14(6):11929-41. doi: 10.3390/ijms140611929.
- Fleming MF, Anton RF, Spies CD. A review of genetic, biological, pharmacological, and clinical factors that affect carbohydrate-deficient transferrin levels. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Sep;28(9):1347-55.

- Fortman CS, Witte DL. Serum 5'-nucleotidase in patients receiving anti-epileptic drugs. *Am J Clin Pathol.* 1985 Aug;84(2):197-201. PubMed PMID: 2862788
- Gough G, Heathers L, Puckett D, Westerhold C, Ren X, Yu Z, Crabb DW, Liangpunsakul S. The Utility of Commonly Used Laboratory Tests to Screen for Excessive Alcohol Use in Clinical Practice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015 Aug;39(8):1493-500. PubMed PMID: 26110815.
- Hastedt M, Büchner M, Rothe M, Gapert R, Herre S, Krumbiegel F, Tsokos M, Kienast T, Heinz A, Hartwig S. Detecting alcohol abuse: traditional blood alcohol markers compared to ethyl glucuronide (EtG) and fatty acid ethyl esters (FAEEs) measurement in hair. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013 Dec;9(4):471-7. doi: 10.1007/s12024-013-9416-8.
- Helander A, Wienders J, Anton R, Arndt T, Bianchi V, Deenmamode J, Jeppsson JO, Whitfield JB, Weykamp C, Schellenberg F; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Standardisation of Carbohydrate-Deficient Transferrin (IFCC WG-CDT). Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta.* 2016 Aug 1; 459:19-24.
- Helander A, Zheng Y. Molecular species of the alcohol biomarker phosphatidylethanol in human blood measured by LC-MS. *Clin Chem.* 2009 Jul;55(7):1395-405.
- Helander A, Husa A, Jeppsson J-O. Improved HPLC method for carbohydrate-deficient transferrin in serum. *Clin Chem* 2003; 49:1881-1890.
- Keeffe EB, Sunderland MC, Gabourel JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. *Dig Dis Sci.* 1986 Oct;31(10):1056-61.
- Kenan N, Larsson A, Axelsson O, Helander A. Changes in transferrin glycosylation during pregnancy may lead to false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results in testing for riskful alcohol consumption. *Clin Chim Acta.* 2011 Jan 14;412(1-2):129-33.
- Kharbouche H, Faouzi M, Sanchez N, Daepfen JB, Augsburg M, Mangin P, Staub C, Sporkert F. Diagnostic performance of ethyl glucuronide in hair for the investigation of alcohol drinking behavior: a comparison with traditional biomarkers. *Int J Legal Med.* 2012 Mar;126(2):243-50.
- Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers.* 2015; 2015:818570.
- Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Parkkila S, Niemelä O. Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. *J Lab Clin Med.* 2006 Apr;147(4):191-6.
- Kok EE, Wienders JPM, Pasker-de Jong P, Defoury H, Rondes SJA en van de Wiel A. Biomarkers of excessive alcohol intake in alcohol addicts with a normal nutritional status. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2014; 39: 185-188.
- Maenhout TM, Poll A, Vermassen T, De Buyzere ML, Delanghe JR; ROAD Study Group. Usefulness of indirect alcohol biomarkers for predicting recidivism of drunk-driving among previously convicted drunk-driving offenders: results from the recidivism of alcohol-impaired driving (ROAD) study. *Addiction.* 2014 Jan;109(1):71-8.
- McDonald H, Borinskya S, Kiryanov N, Gil A, Helander A, Leon DA. Comparative performance of biomarkers of alcohol consumption in a population sample of working-aged men in Russia: the Izhevsk Family Study. *Addiction.* 2013 Sep;108(9):1579-89. PubMed PMID: 23692391.
- Meerkerk GJ, Njoo KH, Bongers IM, Trienekens P, van Oers JA. The specificity of the CDT assay in general practice: the influence of common chronic diseases and medication on the serum CDT concentration. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998 Jun;22(4):908-13.
- Bergkamp F, Wienders J, Hoedemakers et al. Geschiktheid van CDT-analysemethoden ten behoeve van onderzoek naar chronisch overmatig alcoholgebruik (richtlijn CDT). NVKC Utrecht 2015.

- Pirro V, Valente V, Oliveri P, De Bernardis A, Salomone A, Vincenti M. Chemometric evaluation of nine alcohol biomarkers in a large population of clinically classified subjects: pre-eminence of ethyl glucuronide concentration in hair for confirmatory classification. *Anal Bioanal Chem*; 2011 ;401(7):2153-64. PubMed PMnaaronID: 21901464.
- 5 Porpiglia NM, Bortolotti F, Dorizzi RM, Micciolo R, Tagliaro F. Critical Evaluation of the Association Between Elevated Mean Corpuscular Volume and Alcohol-Related Traffic Accidents: A Retrospective Study on 6244 Car Crash Cases. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Apr 15.
- 10 Pragst F, Rothe M, Moench B, Hastedt M, Herre S, Simmert D. Combined use of fatty acid ethyl esters and ethyl glucuronide in hair for diagnosis of alcohol abuse: interpretation and advantages. *Forensic Sci Int*. 2010 Mar 20;196(1-3):101-10.
- Poikolainen K. Biased cohort studies on alcohol abuse and mortality. *Addiction*. 1997 Jul;92(7):903-4. PubMed PMID: 9293048.
- 15 Schellenberg F, Schwan R, Mennetrey L, Loiseaux MN, Pagès JC, Reynaud M. Dose-effect relation between daily ethanol intake in the range 0-70 grams and %CDT value: validation of a cut-off value. *Alcohol Alcohol*. 2005 Nov-Dec;40(6):531-4.
- Schellenberg F, Wielders J, Anton R, Bianchi V, Deenmamode J, Weykamp C, Whitfield J, Jeppsson JO, Helander A. IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its
- 20 validation and use. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb; 465:91-100.
- Sillanauke P, Massot N, Jousilahti P, Vartiainen E, Sundvall J, Olsson U, Poikolainen K, Pönniö M, Allen JP, Alho H. Dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population. *Am J Epidemiol*. 2000 Oct 15;152(8):747-51.
- 25 Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer - a narrative review. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Feb;48(2):147-57.
- Ullwelling W, Smith K. The PEth Blood Test in the Security Environment: What it is; Why it is Important; and Interpretative Guidelines. *J Forensic Sci*. 2018 Nov;63(6):1634-1640. doi: 10.1111/1556-4029.13874.
- 30 van Beek JHDA, de Moor MHM, Geels LM, Sinke MRT, de Geus EJC, Lubke GH, Kluft C, Neuteboom J, Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. The association of alcohol intake with γ -glutamyl transferase (GGT) levels: evidence for correlated genetic effects. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Jan 1; 134:99-105.
- 35 Van de Wiel A, Wielders JP. Biomarkers voor alcoholmisbruik. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009 Apr 25;153(17):818-23.
- Viel G, Boscolo-Berto R, Cecchetto G, Fais P, Nalesso A, Ferrara SD. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2012 Nov 13;13(11):14788-812. doi: 10.3390/ijms131114788.
- 40 Whitfield JB, Zhu G, Madden PAF, Montgomery GW, Heath AC, Martin NG. Biomarker and Genomic Risk Factors for Liver Function Test Abnormality in Hazardous Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Mar;43(3):473-482.
- Whitfield JB, Heath AC, Madden PA, Pergadia ML, Montgomery GW, Martin NG. Metabolic and biochemical effects of low-to-moderate alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Apr;37(4):575-86. PubMed PMID: 23134229.
- 45 Whitfield JB, Dy V, Madden PA, Heath AC, Martin NG, Montgomery GW. Measuring carbohydrate-deficient transferrin by direct immunoassay: factors affecting diagnostic sensitivity for excessive alcohol intake. *Clin Chem*. 2008 Jul;54(7):1158-65. doi: 10.1373/clinchem.2007.101733. Epub 2008 May 16. PubMed PMID: 18487284.
- 50 Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001 Aug;38(4):263-355. Review. PubMed PMID: 11563810.

Wu, A.H.B. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests Fourth Edition 4th Edition. Druk: 4th. 2006. ISBN 9781437719871.

Zhou R, Qin Y, Yin H, Yang Y, Wang Q. Measurement uncertainty of γ -glutamyltransferase (GGT) in human serum by four approaches using different quality assessment data. Clin

5 Chem Lab Med. 2018 Jan 26;56(2):242-248.

10

15

20

Zoekverantwoording 2019

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2008 – juli 2018	1 exp ALCOHOLISM/ or (alcoholism or ((alcohol or drink*) adj2 (heavy or excessive or high or abuse)) or (driv* adj2 (influenc* or drunk*))).ti,ab,kw. (102616) 2 'carbohydrate deficient transferrin'.ti,ab,kw. (823) 3 1 and 2 (619) 4 limit 3 to (english language and yr="2008 -Current") (156) 5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (362990) 6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1776722) 7 4 and 5 (3) 8 4 and 6 (12) 9 4 not (7 or 8) (141) = 156 (153 uniek)	249
Embase (Elsevier)	('alcohol abuse'/exp OR 'alcoholism'/exp OR alcoholism:ab,ti OR (((alcohol OR drink*) NEAR/2 (heavy OR excessive OR high OR abuse)):ab,ti) OR ((driv* NEAR/2 (influenc* OR drunk*)):ab,ti)) AND ('carbohydrate deficient transferrin'/exp OR 'carbohydrate deficient transferrin':ab,ti) AND [english]/lim AND [2008-2018]/py NOT 'conference abstract':it = 240 (234 uniek)	

Bijlage 6 Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Nieuwe aanbevelingen 2025 Gebruik geen CDT bij personen met een transferrine variant. CDT kan niet betrouwbaar worden vastgesteld met behulp van HPLC/CE. Bij een variant kan er zo mogelijk op basis van een HPLC uitslag een schatting gemaakt worden van de gecorrigeerde CDT-waarden. Een CDT uitslag moet als CDT _{IFCC} gerapporteerd worden. Op deze wijze krijgt de aanvrager een uitslag die gestandaardiseerd is op de officiële IFCC referentie methode.	☐ Sterk (doe/ gebruik) /	Zeer laag	☐ LICHT GROEN: vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☐ Nieuwe evidentie X Anders Toelichting: In het veld is de vraag naar voren gekomen hoe om te gaan met transferrine variant.		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000 ☐ < 5000 X 5000-40.000 ☐ > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	☐ Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: Bewust wordt deze module tegelijkertijd met module 8 'Afweging van de onderzoeksbevindingen bij alcoholmisbruik' en module 2 'Achtergrond en juridische basis van vraagstelling CBR bij alcoholmisbruik' herzien. Deze modules hangen sterk samen, en daarmee hangt het implementeren van deze modules samen.		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>

b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>	<i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>	<i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>	-	-
d) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>	-	-
e) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>	<i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>	<i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>
f) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbevelingen in de praktijk?	☐ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☐ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☒ CBR ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbevelingen toe te passen?	N.v.t.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbevelingen zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar [toelichting]
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbevelingen (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☒ Nee

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

5 De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

10 Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Bijlagen bij module 2 – Achtergrond en juridische basis van vraagstelling CBR bij alcoholmisbruik

Bijlage 1 Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbevelingen Het is aan de psychiater, die door het CBR wordt gevraagd een onderzoek naar rijgeschiktheid uit te voeren, om op grond van ondergenoemde criteria, voor zichzelf te beoordelen of hij voldoende onafhankelijk, onpartijdig en deskundig is. Met onafhankelijk en onpartijdig wordt in dit kader bedoeld: 1. De psychiater is niet de behandelend psychiater van de betrokkene 2. De psychiater is	☐ Sterk (doe/ gebruik) / ☐ Zwak (overweeg)	X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ LICHT GROEN: vul tabel A in

niet in dienst van het CBR 3. De psychiater is niet onderworpen aan enige vorm van beïnvloeding of correctie van het oordeel vanuit het CBR 4. De psychiater heeft geen andere relatie met de betrokkene. Om deskundigheid op het gebied van onderzoek in het kader van rijgeschiktheidskeuringen op peil te houden verdient het aanbeveling de relevante (geaccrediteerde) nascholing(en) te volgen. Voor een psychiater die onderzoek in het kader van rijgeschiktheidskeuringen uitvoert verdient het aanbeveling om, teneinde de vereiste vaardigheden op peil te houden, minimaal 10 tot 15 onderzoeken per maand te verrichten, waarvan minimaal vijf onderzoeken in het kader van de Mededelingenprocedure. Zie ook beleidsregel 'aanwijzing keurend medisch specialisten'. Volg de richtlijn Medisch specialistische rapportage in bestuurs- en civielrechtelijk verband (2024) van de Nederlandse Vereniging voor Medisch Specialistische Rapportage.			
--	--	--	--

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
9. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☐ Nieuwe evidentie X Anders Toelichting: Nieuwe wet en regelgeving moest worden verwerkt in deze module, waaronder ook een verwijzing naar de nieuwe richtlijn voor Medisch Specialistische rapportage in bestuurs- en civielrechtelijk verband.		
10. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000 ☐ < 5000 X 5000-40.000 ☐ > 40.000		
11. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	☐ Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: Bewust wordt deze module tegelijkertijd met module 8 'Afweging van de onderzoeksbevindingen bij alcoholmisbruik' en module 7 'laboratoriumonderzoek' herzien. Deze modules hangen sterk samen, en daarmee hangt het implementeren van deze modules samen.		
12. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
g) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>

h) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>
i) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>
j) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>
k) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>
l) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>

13. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbevelingen in de praktijk?	☐ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☐ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☒ CBR ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
14. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbevelingen toe te passen?	<i>N.v.t.</i>
15. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbevelingen zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar <i>[toelichting]</i>
16. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbevelingen (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☒ Nee

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

- 5 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*
- 10 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*

Bijlagen bij module 8 - Afweging van de onderzoeksbevindingen bij alcoholmisbruik

Bijlage 1 Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Voor het vaststellen van alcoholmisbruik, zoals in de wet bedoeld is een compleet onderzoek nodig dat ten minste bestaat uit: gegevens vanuit de aanhoudings- en/of eventuele onderzoeksgechiedenis (in het kader van rijgeschiktheid), de anamnese, het psychiatrisch onderzoek, het lichamelijk onderzoek, het laboratoriumonderzoek en eventueel benodigde aanvullende informatie. Draag er als psychiater zorg voor dat het onderzoek volgens de Richtlijn 'Alcoholmisbruik in het kader van	☐ Sterk (doe/ gebruik) /	Overall bewijskracht Voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	☐ LICHT GROEN: vul tabel A in

rijgeschiktheidskeuringen' heeft plaatsgevonden. Zorg er als beoordelend psychiater voor dat de laboratoriumuitslagen bekend zijn tijdens het onderzoek. Zorg voor een zorgvuldige onderbouwing van de diagnose 'alcoholmisbruik conform DSM 5' danwel de diagnose 'alcoholmisbruik op grond van alle klinische gegevens'. Daarbij dient de conclusie alcoholmisbruik goed en specifiek op de casus van toepassing te zijn, en te zijn onderbouwd zonder dat er ruimte is voor andere interpretaties of te vage algemeenheden. Vermeld in geval van een diagnose alcoholmisbruik in het kader van de Mededelingenprocedure of er sprake is van een stopdatum. Vermeld in geval van een diagnose alcoholmisbruik in het kader van de gezondheidsverklaringprocedure of er sprake dient te zijn van een termijnbeperking.			
--	--	--	--

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
17. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie ☐ Nieuwe evidentie X Anders Toelichting: Nieuwe wet en regelgeving moest worden verwerkt in deze module, waaronder ook een verwijzing naar de nieuwe richtlijn voor Medisch Specialistische rapportage in bestuurs- en civielrechtelijk verband.		
18. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000 ☐ < 5000 X 5000-40.000 ☐ > 40.000		
19. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	☐ Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: Bewust wordt deze module tegelijkertijd met module 2 'Achtergrond en juridische basis van vraagstelling CBR bij alcoholmisbruik' en module 7 'laboratoriumonderzoek' herzien. Deze modules hangen sterk samen, en daarmee hangt het implementeren van deze modules samen.		
20. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Voorbeelden	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
m) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>

n) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>
o) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>
p) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>
q) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i> <i>De aangescherpte aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de nascholingsactiviteiten.</i>
r) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>	<i>Geen, meer in lijn met de standaard procedures en algemene praktijk.</i>

21. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbevelingen in de praktijk?	☐ Patiënt/ cliënt (naaste) ☒ Professional ☒ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder) ☐ Zorgverzekeraars/ NZa ☐ Zorginstituut [duiding nodig] ☒ CBR ☐ (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)
22. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbevelingen toe te passen?	<i>N.v.t.</i>
23. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbevelingen zijn geïmplementeerd?	☒ < 1 jaar ☐ < 2 jaar ☐ < 3 jaar <i>[toelichting]</i>
24. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbevelingen (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	☒ Nee

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

