

Nationell harmonisering av alkoholmarkören PEth

Equalis expertgrupp för läkemedel och toxicologi har i samarbete med de svenska laboratorier som i dag utför analyser av alkoholmarkören fosfatidyletanol (PEth) tagit fram ett förslag till harmonisering av mätning och svarsrutiner för PEth.

Laboratorietest för att påvisa aktuellt intag eller regelbunden överkonsumtion av alkohol (alkoholmarkörer) har fått en allt vidare och mera omfattande användning i dagens samhälle. Nya känsliga och specifika biomarkörer erbjuder objektiv kvantitativ information om aktuell alkoholkonsumtion och kan indikera om bruket riskerar att orsaka medicinska komplikationer [1].

Vilket eller vilka test som bör utnyttjas i det enskilda fallet beror på frågeställningen och syftet: akut eller kroniskt drickande, missbruks-testning eller hälsokontroll?

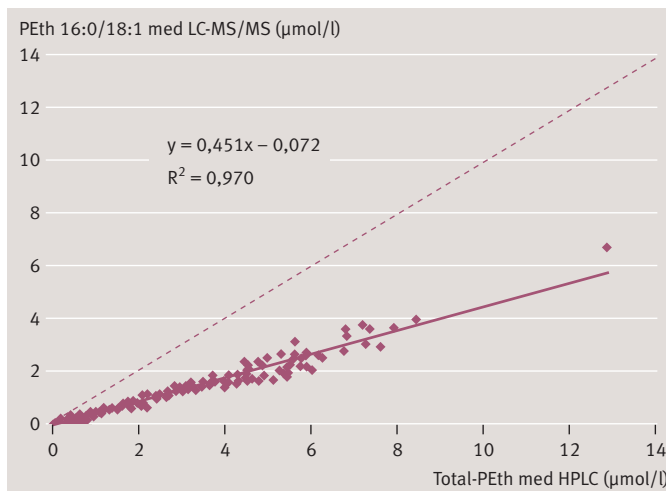
För att påvisa eller avfärda alkoholintag under de senaste 1–2 dygnen, exempelvis ett återfall vid behandling i öppenvård, är mätning av de konjugerade etanolmetaboliterna etylglukuronid (EtG) och etylsulfat (EtS) i urinprov aktuell [1]. Om frågeställningen i stället gäller långvarig

överkonsumtion är andelen kolhydratfattigt transferrin (CDT) i blodprov (serum) ett lämpligt och ofta använt test. Mätning av leverenzymet gammaglutamyltransferas kan även utnyttjas som ett komplement för att indikera alkoholrelaterad organskada.

Fosfatidyletanol (PEth; från engelskans phosphatidylethanol) är en annan alkoholmarkör som fått ökad användning under senare år. PEth är ett samlingsnamn för en stor grupp fosfolipider som bildas från membranmolekylen fosfatidylkolin i närvaro av etanol, och där olika PEth-former skiljer sig åt i fettsyrasammansättning [2]. Normalt metaboliseras fosfatidylkolin till fosfatidsyra via enzymet fosfolipas D, men i närvaro av etanol bildas i stället PEth.

Eftersom PEth bildas endast i närvaro av etanol kan mätning av PEth-koncentrationen i blodprov (helblod) utnyttjas som en specifik alkoholmarkör [3].

PEth-bildningen efter alkoholintag är dosberoende med individuell variation [4, 5], varför det är svårt att identifiera ett exakt gränsvärde som skiljer »normalbruk« från »riskbruk« (överkon-



Figur 1. Jämförelse mellan mätvärden för PEth 16:0/18:1 (LC-MS/MS) och total-PEth (HPLC) i 287 patientprov som skickats för mätning av alkoholmarkören PEth. Resultaten visar att PEth 16:0/18:1 utgjorde i medeltal 45 procent av total-PEth (data från Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund).

sumtion). Däremot är markören mycket användbar för att skilja mellan total nykterhet (inget PEth) och alkoholkonsumtion (något PEth) samt vid behandlingsuppföljning. PEth introducerades ursprungligen som ett test för »alkoholmissbruk« som avspeglar överkonsumtion under de senaste veckorna till månaden [3].

Nyare studier utförda med känsligare mätteknik har dock visat att även enstaka större intag, motsvarande en blodalkoholhalten på ungefär 1 promille och däröver (»berusningsdrickande«), kan generera en mätbar PEth-nivå redan inom något dygn [5, 6]. I en annan studie kunde PEth påvisas i mer än hälften av alla prov från vanliga blodgivare, om än mestadels på relativt låg nivå [7].

Ett problem med PEth-användningen är att dagens rutiner för att mäta och svara ut PEth-resultat skiljer sig åt mellan svenska laboratorier. Ursprungligen användes en högtrycksvätskekromatografi (HPLC) som inte kunde särskilja olika PEth-former

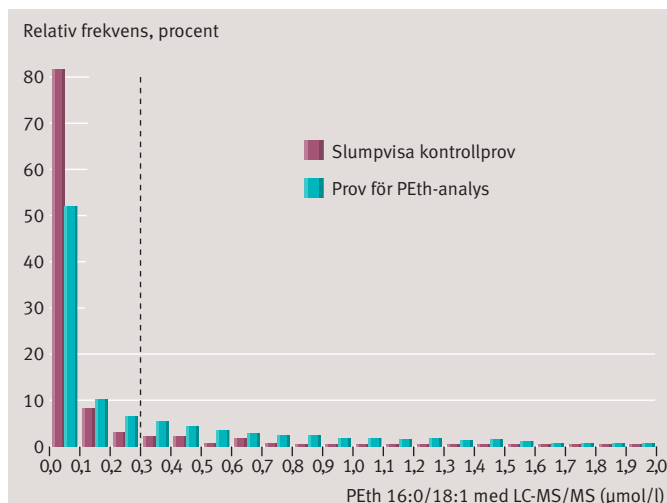
utan mätte en odefinierad totalmängd (total-PEth) [3]. Denna metod är inte längre i rutinmässigt kliniskt bruk, utan alla laboratorier utnyttjar i stället en känslig och specifik massspektrometrisk metodik (LC-MS/MS) som möjliggör samtidig mätning av ett flertal enskilda PEth-former [2, 7]. I dag mäter dock alla laboratorier endast en av dessa, PEth 16:0/18:1, som vanligen är den som förekommer i högst koncentration i blodet och som korrelerar väl med totalkoncentrationen [2, 8].

Vid tidpunkten då LC-MS/MS-metodiken introducerades för PEth-analys var publicerade kliniska data huvudsakligen baserade på koncentrationer av total-PEth uppskattade med HPLC-metoden. Detta gjorde att laboratorierna valde att fortsätta svara ut ett »total-PEth«, vars värde uppskattas från PEth 16:0/18:1-värdet via en omräkningsfaktor. I dag lämnar vissa laboratorier fortfarande ut ett sådant uppskattat total-PEth, några lämnar ut både ett uppskattat total-PEth

FAKTA 1.

Förslag till harmonisering av alkoholmarkören PEth

- Försättningsvis kommer endast koncentrationen av PEth-formen 16:0/18:1 att svaras ut till kunden (trivialnamn: B-PEth 16:0/18:1; NPU-kod: NPU28874).
- Eftersom koncentrationen av PEth 16:0/18:1 utgör i medeltal ungefär 45 procent av total-PEth (Figur 1) behöver gränsvärdena justeras nedåt, och patienternas mätvärden kommer att sjunka i motsvarande grad.
- Ett negativt resultat (<0,05 µmol/l PEth 16:0/18:1) tyder på ingen eller endast låg, sporadisk alkoholkonsumtion.
- Som gränsvärde för att indikera ett mer omfattande, regelbundet alkoholintag (»överkonsumtion«) föreslås 0,30 µmol/l PEth 16:0/18:1 (Figur 2).
- Mätvärden i intervallet 0,05–0,30 µmol/l PEth 16:0/18:1 indikerar »måttlig konsumtion« (eller motsvarande formulering).
- Förändringen träder i kraft under hösten 2013, och respektive laboratorium ansvarar för att informera sina kunder.



Figur 2. Relativ fördelning av mätvärden för PETH 16:0/18:1 i 6 942 helblodprov som skickats för mätning av alkoholmarkören PETH (alla värden som översteg 2,0 µmol/l [5,9 procent] har exkluderats i figuren) samt i 134 slumpvisa blodprov (kontroller) från ett kliniskt-kemiskt rutinlaboratorium (data från Karolinska universitetslaboratoriet, Huddinge). Den streckade linjen anger föreslaget gränsvärde (0,30 µmol/l PETH 16:0/18:1) för att indikera alkoholöverkonsumtion.

och den uppmätta mängden PETH 16:0/18:1, medan andra endast svarar ut PETH 16:0/18:1. Mätvärden och gränsvärden från olika laboratorier är därmed inte direkt jämförbara, vilket kan vara mycket förvirrande för kunden och försvårar tolkningen. Detta bör åtgärdas genom en nationell samordning av PETH-analysen, där alla laboratorier övergår till att svara ut det som mäts med dagens metodik, PETH 16:0/18:1.

Ett förslag till harmonisering av mätning och svarsrutiner för alkoholmarkören PETH (Fakta 1) har tagits fram inom ramen för Equalis (Extern kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin i Sverige) expertgrupp för läkemedel och toxikologi. Arbetet har skett i samarbete med samtliga svenska laboratorier som i dag utför PETH-analysen, och förslaget förankrades vid ett användarmöte i Stockholm i mars 2013.

Förhoppningen är att harmoniseringen kommer att förbättra och förenkla användningen av alkoholmarkören PETH för både kunden (kliniken och patienten) och laboratoriet. Harmoniseringen ligger dessutom väl i fas med att Equalis har startat ett kvalitetssäkringsprogram för PETH 16:0/18:1 i syfte att

säkerställa hög analytisk kvalitet och jämförbarhet av resultat mellan olika laboratorier.

Anders Helander
adjungerad professor, sjukhuskemist, Karolinska Universitetslaboratoriet Huddinge; institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet, Stockholm
anders.helander@ki.se

Therese Hansson
tekn dr, sjukhuskemist, Laboratoriemedicin Skåne, Klinisk kemi Lund; för Equalis (Extern kvalitetssäkring inom laboratoriemedicin i Sverige) expertgrupp för läkemedel och toxikologi

REFERENSER

1. Helander A. Biomarkörer kan fänga tidigt riskbruk av alkohol. *Läkartidningen*. 2011;108:2291-5.
2. Isaksson A, Walther L, Alling C, et al. Fosfatidyletanol i blod (B-PETH) – ny markör för alkoholmissbruk. *Läkartidningen*. 2009;106:1094-8.
3. Gnann H, Weinmann W, Thierauf A. Formation of phosphatidylethanol and its subsequent elimination during an extensive drinking experiment over 5 days. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36:1507-11.
4. Helander A, Peter O, Zheng Y. Monitoring of the alcohol biomarkers PETH, CDT and EtG/EtS in an outpatient treatment setting. *Alcohol*. 2012;47:552-7.
5. Zheng Y, Beck O, Helander A. Method development for routine liquid chromatography-mass spectrometry measurement of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PETH) in blood. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1428-35.

LÄS MER Fullständig referenslista
Läkartidningen.se

Blodtrycksbehandling av svarta patienter



■ När vi behandlar blodtryck har vi nytta av att veta att olika folkgrupper svarar olika på blodtryckssänkande läkemedel. På en vårdcentral med stor andel patienter från Afrika söder om Sahara är detta viktigt för det dagliga arbetet. Få studier är gjorda för att undersöka kardiovaskulär behandling av svarta patienter specifikt. De flesta slutsatser får dras ur studier som omfattar fler eller färre svarta försökspersoner. Detta innebär oftast en jämförelse mellan svarta och vita amerikaner. Oavsett detta framkommer en klar skillnad i typ av hypertoni, samt incidens och behandling mellan folkgrupperna.

De svarta patienterna uppvisar en högre grad av saltkänslig hypertoni med låga reninivåer och hög plasma-volym jämfört med vita patienter. Denna patientgrupp sänker också framgångsrikt sitt blodtryck med saltrestriktion [1]. Man kan invända att det krävdes ett mycket lågt koksaltintag för att få en kliniskt relevant blodtrycks-sänkning. Saltkänsliga svarta hypertoni-patienter har också visat sig ha en högre frekvens av njurkomplikationer jämfört med vita patienter [2].

Den mest effektiva läkemedelsgruppen för blodtrycks-sänkning i den svarta gruppen är tiaziddiuretika [3], vilket är rimligt med tanke på att vi behandlar en saltkänslig hypertoni. Även kalcium-antagonister var effektiva blodtryckssänkare till samma nivå som hos vita försökspersoner [2]. Det är rimligt att diuretika och kalciumantagonister har större effekt än ACE-hämmare och betablockerare med tanke på de senare läkemedlens verkan genom bland annat sänkning av angiotensinnivåer.

Detta är också relevant vid hjärtsviktsbehandling. I en analys av data från SOLVD-studien av patienter med vänsterkammarsvikt sågs en signifikant minskad risk för

hospitalisering av vita försökspersoner efter enalaprilbehandling, medan man inte såg denna effekt hos svarta försökspersoner [4]. I African-American heart failure trial (A-HeFT, [5]) sågs en signifikant sänkning av mortalitet hos svarta hjärtsvikts-patienter som fick isosorbid-nitrat-hydralazin, och FDA (USA:s läkemedelsverk) godkände därför detta läkemedel för indikationen hjärtsvikt hos svarta patienter. Vid hypertensiv nefropati vågar man där inte rekommendera kalciumantagonist även om läkemedelsgruppen haft bra effekt [2]. Både vid diabetes-nefropati och hypertensiv nefropati rekommenderar man ACE-hämmare, där tillägg av tiaziddiuretika utjämnar skillnaden i blodtrycks-respons mellan vita och svarta patienter [2].

Sammanfattningsvis finns bristfällig information för evidensbaserad behandling av tex den stora gruppen svensk-somaliska patienter med hypertoni, vilken är i växande. I International Society on Hypertension in Blacks consensus statement från USA förordas kalciumantagonist + ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare (ARB) alternativt tiaziddiuretika + ACE-hämmare/ARB [6].

En stor, svensk multietnisk blodtrycksstudie skulle vara av värde för folkhälsan och gagna patientgrupper med stora medicinska behov. I väntan på detta vill jag betona vikten av en varierad medicinsk behandling vid hjärtsjukdom hos patienter från olika etniska grupper.

Henrik Nyström
ST-läkare, med dr, Kortedala vårdcentral och BVC, Göteborg
Henrik.Nystrom@notkarnan.se



LÄS MER Fullständig referenslista
Läkartidningen.se