

Alkoholmarkören fosfatidyletanol (PEth) – så bedöms testresultatet

VÄRDET KAN INDIKERA MEN INTE SLÅ FAST KONSUMTIONSNIVÅER

Hög och regelbunden alkoholkonsumtion är ett stort och allvarligt samhällsproblem som medför ökad risk för olyckor, våld, sjukdom och beroendutveckling, vilket i sin tur ökar belastningen på sjukvården. Det kan dock vara svårt att identifiera alkohol som grundorsak till ett medicinskt problem. Klinisk intervju och testformuläret AUDIT («Alcohol use disorders identification test») utnyttjas ofta för screening av riskfylld och medicinskt skadlig alkoholkonsumtion, men om man underrapporterar sitt intag, förnekar associerade problem eller saknar sjukdomsinsikt kan vårdbehov missas.

Olika alkoholtest

Sjukvården efterfrågar därför specifika alkoholmarkörer som objektiva laboriemått för att anting-

»PEth är en grupp membranmolekyler som bildas från fosfatidylkolin i närvaro av etanol genom transfosfatidylering av enzymet fosfolipas D ...«

en påvisa ett aktuellt alkoholintag, eller en hög konsumtionsnivå som riskerar att få medicinska konsekvenser, eller styrka nykterhet [1]. Den mest uppenbara metoden är att undersöka förekomst av alkohol (etanol) genom ett utandnings- eller blodprov [2], men den kliniska nyttan begränsas av kort detektionstid. Efter avslutat alkoholintag sjunker etanolhalten i blodet med i genomsnitt 0,15–0,20 promille i timmen [3], varför även ett stort alkoholintag sällan är påvisbart nästa dag. Mätning av två etanolmetaboliter, etylglukuronid (EtG) och etylsulfat (EtS), i urinen erbjuder längre detektionstid och kan påvisa alkoholintag i upp till ett par dygn efteråt, beroende på intagets storlek [1, 4].

För att identifiera en medicinskt skadlig alkoholkonsumtion har sjukvården länge förlitat sig på indirekta laboriemått, främst leverskademarkörer (GT, ASAT och ALAT) och de röda blodkropparnas medelvoly (MCV). Nackdelar med dessa test som markörer för alkoholöverkonsumtion är både låg sensitivitet och låg specificitet.

För ungefär 30 år sedan introducerades mätning av kolhydratfattigt transferrin (CDT) i serum som den

Anders Helander, sjukhuskemist, klinisk kemi och klinisk farmakologi, Karolinska universitetslaboratoriet; institutionen för laboriemedicin, Karolinska institutet, Stockholm
 ● anders.helander@ki.se

Therese Hansson, sjukhuskemist, Medicinsk service, Laboriemedicin, Region Skåne; klinisk kemi och farmakologi, Skånes universitetssjukhus Lund

första alkoholspecifika, rutinmässigt användbara riskbruksmarkören [1]. En förhöjd CDT-nivå beror så gott som alltid på regelbunden hög alkoholkonsumtion. Genetiska varianter av transferrin och svår akut leversjukdom kan ibland komplicera bedömningen av analysresultatet men orsakar inte falskt positiva provsvar [5, 6], vilket inte heller läkemedelsanvändning gör. Däremot utesluter inte ett mätvärde inom referensintervallet förekomst av hög alkoholkonsumtion, eftersom en tydlig CDT-stegring inte ses hos alla [7, 8]. Förhöjda CDT-värden förekommer även vid sällsynna genetiska sjukdomar (medfödd fruktosintolerans, galaktosemi och medfödda glykosyleringsstörningar [CDG-syndrom]) och testet utnyttjas rutinmässigt för CDG-screening hos barn [9]. CDT-mätningen är internationellt standardiserad (CDT-IFCC) [10].

Alkoholmarkören fosfatidyletanol (PEth)

En annan alkoholmarkör är fosfatidyletanol (PEth), som mäts i helblod. PEth är en grupp membranmolekyler som bildas från fosfatidylkolin i närvaro av etanol genom transfosfatidylering av enzymet fosfolipas D (PLD). Utan etanol hydrolyseras fosfatidylkolin i stället till fosfatidsyra. PEth består av en glycerofosfoetanolgrupp på vilken två fettsyror, samma eller olika, är kopplade. Ett stort antal olika PEth-former har identifierats [11], vilket relaterar till förekomsten av motsvarande fosfatidylkolin [12, 13].

Grunden för användningen av PEth som alkoholmarkör är att bildningen kräver etanol, vilket garan-

HUVUDBUDSKAP

- Fosfatidyletanol (PEth) bildas enzymatiskt från fosfatidylkolin i närvaro av etanol.
- Eftersom bildningen kräver etanol, nivån ökar vid upprepat intag och eliminationen sker långsamt, kan PEth utnyttjas som en specifik alkoholmarkör.
- Användningen av PEth har ökat mycket under senare år.
- I Sverige används samstämmiga mätmetoder, vilket möjliggör tillämpning av harmoniserade gränsvärden.
- Ett mätbart PEth bekräftar alkoholintag men kan inte avgöra exakt mängd eller tidpunkt på grund av individuell variation i testrespons och halveringstid.
- Ett PEth-värde över 0,30 $\mu\text{mol/l}$ är en stark indikator för överkonsumtion av alkohol.
- Ett negativt PEth-resultat utesluter regelbunden hög alkoholkonsumtion men bekräftar inte totalnykterhet.

terar hög specificitet, samt att koncentrationen i blodet stiger vid upprepad exponering och sjunker långsamt vid avhållsamhet från alkohol [14]. För 10 år sedan (2013), när användningen av PEth började ta fart i landet, utarbetade Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi ett förslag för nationell harmonisering av PEth-mätning och gemensamma svarsrutiner vid bedömning av testresultat [15]. Equalis, som verkar för tillförlitliga och jämförbara undersökningsresultat inom hälso- och sjukvården, startade parallellt ett externt kvalitetskontrollprogram för PEth. Sedan dess har användningen av PEth fortsatt att öka, vilket resulterat i ökad efterfrågan på kunskap om markören och tolkningen av resultat.

Blodprovstagning och PEth-mätning. PEth mäts i helblod efter extraktion från cellmembran som huvudsakligen härrör från de röda blodkropparna. Vanligen används ett venöst blodprov samlat i EDTA-rör [15]. Provet kan förvaras i ett par dygn vid rumstemperatur, flera veckor i kyl eller i år vid -80°C utan att PEth-värdet påverkas [16, 17]. Även kapillärblod samlat på filter-

»... koncentrationen i blodet stiger vid upprepad exponering och sjunker långsamt vid avhållsamhet från alkohol.«

papper (DBS, »dried blood spots«) kan utnyttjas [18, 19].

Ursprungligen mättes totalmängden PEth med vätskekromatografi (HPLC) och ljusspridningsdetektor som inte särskilde olika former [8]. Fördelen med den metoden var att värdet utgjorde ett mått på etanolens reaktion med samtliga fosfatidylkolin. Nackdelar var långa analysstider samt att metoden endast klarade av att mäta högre PEth-koncentrationer som nås först efter långvarig hög konsumtion [8]. Senare introducerades vätskekromatografisk-masspektrometrisk (LC-MS) mätning av enskilda PEth-former [12, 16], vilket är en fördel för metodharmonisering och jämförbarhet av resultat. Metodiken är även snabbare och känsligare och kan påvisa lägre PEth-nivåer (lägre alkoholintag) [15]. I dag använder alla svenska laboratorier LC-MS för PEth-mätning.

Den PEth-form som oftast förekommer i högst koncentration i blodet, och som är enskilt känsligast som alkoholmarkör [20], innehåller en palmitinsyra (16:0; 16 kolatomer utan dubbelbindningar) och en oljesyra (18:1; 18 kolatomer och en dubbelbindning) och kallas »PEth 16:0/18:1«. PEth 16:0/18:1-koncentrationen korrelerar väl med totala PEth-mängden och är den form som dagens rutinmässiga mätning, och den nationella harmoniseringen, baseras på (B-PEth 16:0/18:1, NPU-kod NPU28874) [15]. I Sverige anges PEth-värdet i enheten $\mu\text{mol/l}$, vilket även fortsättningsvis rekommenderas, medan många andra länder använder $\mu\text{g/l}$ (eller ng/ml). För att översätta ett PEth-värde i $\mu\text{mol/l}$ till enheten $\mu\text{g/l}$ (eller ng/ml) multipliceras värdet

med 703 (molekylvikten för PEth 16:0/18:1).

Eftersom PEth i helblod huvudsakligen härrör från de röda blodkropparnas cellmembran påverkas mätvärdet av hematologiska parametrar, främst erytrocytvolymfractionen (hematokrit), men effekten är måttlig och knappast relevant vid rutinmässig bedömning av provsvar [13, 19]. Kraftig anemi kan dock orsaka ett falskt lågt PEth-värde [21].

Risk för PEth-bildning efter provtagning. Ett blodprov från en alkoholpåverkad person innehåller sannolikt alltid PEth, eftersom bildningen startar kort efter varje alkoholintag [22]. Om provet inte hanteras enligt anvisningen kan PEth-bildningen fortsätta från etanolen i provröret och orsaka ett falskt högt resultat. Om provet hanteras enligt anvisningen och inte lagras längre tid än ett par dygn vid rumstemperatur, men inte heller fryses vid -20°C eftersom PLD är aktivt vid låg temperatur, är risken minimal att ett positivt PEth-prov skulle vara kliniskt missvisande på grund av bildning i provröret [16]. Blodprov för PEth-mätning bör dock tas när patienten är nykter, vilket vid misstanke kan kontrolleras genom ett utandningsprov. Provtagning av kapillärblod på filterpapper som behandlats med en PLD-hämmare eliminerar risken för fortsatt PEth-bildning [18].

I studier av patientmaterial hittades etanol i 4 respektive 12 procent av PEth-proven [16, 23], vilket innebär risk för fortsatt bildning efter provtagningen. PEth-nivåerna i dessa prov var dock så höga att de inte helt kan förklaras av bildning i provröret.

PEth-nivåer som uppmätts efter alkoholintag

Enligt den nationella harmoniseringen bedömdes PEth-värden under $0,05 \mu\text{mol/l}$ ($\sim 35 \mu\text{g/l}$) som låg, sporadisk alkoholkonsumtion eller nykterhet, och mätvärden över $0,30 \mu\text{mol/l}$ ($\sim 210 \mu\text{g/l}$) som regelbundet högt alkoholintag [15].

PEth-värden efter engångsdoser av etanol. I en forskningsstudie, där försökspersoner drack 20 g etanol, eller drygt 1,5 »standardglas« (ett svenskt standardglas motsvarar 12 g etanol, vilket är innehållet i en flaska starköl, ett litet glas vin eller 4 cl starksprit) tre kvällar i rad och blodprov togs nästa dag, var PEth-värdet $0,06 \mu\text{mol/l}$ som högst efter tredje dagen [24]. I andra studier med en engångsdos på 0,25-0,80 g etanol/kg kroppsvikt, motsvarande 1,5-4,5 standardglas för en person på 70 kg, kunde PEth påvisas i blodet inom en halvtimme, och maximala nivåer, som högst $0,21 \mu\text{mol/l}$, nåddes efter ett par timmar [22, 25]. Högre etandoser gav generellt högre PEth-värden men med stor individuell variation, trots att intaget anpassats till kroppsvikten. I en annan studie drack försökspersoner en engångsdos som beräknades ge en blod-etanolhalt på 1 (uppmätt nivå 0,6-1,1) promille. Detta resulterade i variabla PEth-värden från drygt $0,05 \mu\text{mol/l}$ till nästan $0,30 \mu\text{mol/l}$ [26], och PEth var mätbart i flera dygn, i ett fall 12 dygn, efteråt.

Deltagarna i dessa studier var alkoholkonsumenter, och några uppvissade mätbara PEth-värden vid försökets start, trots uppmaning att avstå från alkohol en tid före försöket. Detta kan dock inte förklara den stora interindividuella variationen. När försökspersoner som avstått alkohol i en månad fick dricka en

engångsdos på upp till 0,6 g etanol/kg noterades inga PEth-värden över 0,03 $\mu\text{mol/l}$ [27]. Den synbarligen lägre PEth-responsen jämfört med övriga doseringsstudier indikerar att PEth-bildningen kan induceras vid regelbunden alkoholkonsumtion [23].

PEth-värden efter upprepad etanoldosering. I en studie med alkoholintag 5 dagar i sträck av en individanpassad dos som beräknades ge en blodetanolhalt på 1 promille, för att efterlikna kontinuerligt »berusningsdrickande« (avser intag av 5 eller fler standardglas vid samma tillfälle, eller till minst 1 promille), steg PEth-värdet successivt till som högst 0,10–0,34 $\mu\text{mol/l}$ [28].

Ännu större och längre alkoholexponeringar kan inte göras av etiska skäl, utan här hänvisas man till patientdata som ofta baseras på självrapporterad alkoholkonsumtion, vilket kan innebära trovärdighetsproblem. I en öppenvårdsstudie av högkonsumenter som frivilligt sökt hjälp för att minska sitt alkoholintag korrelerade PEth-värdet bäst med de senaste 2 veckornas drickande [29]. De som uppvisade ett PEth-värde över gränsvärdet 0,30 $\mu\text{mol/l}$ rapporterade ett dagligt intag av i genomsnitt 3,5 (median 2,9) standardglas, men den individuella variationen mellan uppgivet intag och mätvärde var stor [29].

Individuella skillnader i PEth-bildningen kan bero på skillnader i PLD-aktivitet och koncentrationen av fosfatidylkolin 16:0/18:1, där den senare delvis påverkas av dieten [30]. Vid upprepat högt alkoholintag förändras även fosfolipidernas fettsyrasammansättning i de röda blodkropparna [31], vilket ökar andelen fosfatidylkolin 16:0/18:1 och därmed mängden PEth 16:0/18:1 som kan bildas [13].

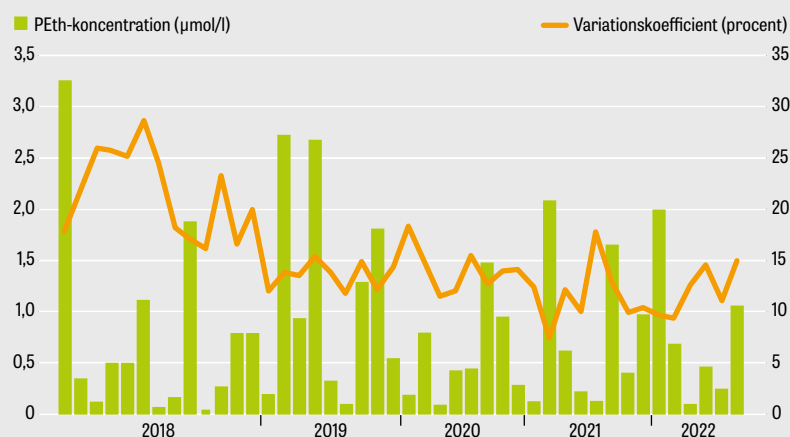
Halveringstid för PEth vid avhållsamhet från alkohol. Även halveringstiden för PEth vid avhållsamhet från alkohol efter tidigare intag varierar mycket mellan individer, både hos försökspersoner efter intag av engångsdoser [22], patienter i öppenvårdsbehandling [7] och högkonsumenter under abstinensbehandling [14, 32]. Halveringstiden för PEth 16:0/18:1 varierar mellan 4 och 10

»Halveringstiden för PEth 16:0/18:1 varierar mellan 4 och 10 dygn, vilket innebär att PEth som långtidsmarkör avspeglar de senaste veckornas till dryga månadens alkoholintag ...«

dygn, vilket innebär att PEth som långtidsmarkör avspeglar de senaste veckornas till dryga månadens alkoholintag (5 halveringstider), och detektionstiden beror på utgångsvärdet och eliminationshastigheten.

Olika PEth-former uppvisar även något olika halveringstider [14], vilket skulle kunna utnyttjas för mer tillförlitlig beräkning av mängd och tidpunkt för alkoholintaget [14, 25], men detta har inte kommit till praktisk användning.

FIGUR 1. Resultat från Equalis externa kvalitetskontrollprogram för mätning av B-fosfatidyletanol 16:0/18:1 i helblod



► Figuren visar PEth-medelvärdet i utskickade kontrollprov under 2018–2022 och spridningen i inrapporterade mätvärden (variationskoefficienten) för de svenska laboratorierna. Under 2018 ingick även några testprov, och 2022 blev ett utskick inställt. Överensstämmelsen i mätvärden för PEth har gradvis förbättrats, och variationskoefficientens medelvärde har sjunkit från över 20 procent 2018 till i genomsnitt 12 procent under 2021–2022. Spridningen har varit oberoende av PEth-nivån i intervallet 0,05–3,3 $\mu\text{mol/l}$.

Resultat från extern kvalitetskontroll av PEth-mätning

Parallellt med den nationella harmoniseringen av PEth-mätning och svarsrutiner år 2013 [15] startade Equalis ett externt kvalitetssäkringsprogram (EQA) för mätning av B-fosfatidyletanol 16:0/18:1. Hög analytisk kvalitet och samstämmighet i resultat mellan laboratorier krävs för användning av gemensamma beslutsgränser. Initialt deltog 6 laboratorier, samtliga svenska, men i takt med ett ökat kliniskt intresse för PEth, både i Sverige och senare internationellt, har antalet stigit till 55 laboratorier från 14 länder (13 europeiska och Australien), varav 15 svenska och 34 nordiska deltagare.

Förutom den hjälp som deltagande i EQA-programmet erbjuder, genom utskick av kontrollprov med okänt PEth-innehåll (4 utskick per år med 3 prov i varje) och återkoppling på det egna mätvärdet i jämförelse med förväntat och övriga resultat, har expertgruppen samarbetat med de svenska laboratorierna för att nå bättre överensstämmelse genom testutskick och diskussioner vid möten. Skillnaderna visades bero på olika rutiner för provupparbetning (hemolyserat blod rekommenderas) samt, huvudsakligen, i beredning och förvaring av kalibratorer (förvaring bör ske vid -80°C och tiden i rumstemperatur och kyl minimeras). Detta arbete har gradvis förbättrat överensstämmelsen av PEth-resultat mellan laboratorierna från drygt 20 procents spridning 2018 till i genomsnitt 12 procent under 2021–2022, oberoende av PEth-nivån i intervallet 0,05–3,3 $\mu\text{mol/l}$ (Figur 1). EQA-programmets kvalitetsmål, att det egna mätvärdet inte får avvika mer än ± 20 procent från omgångens medelvärde, har förbättrats under de senaste två åren och uppfyllts av 83–100 procent av laboratorierna.

Alla svenska laboratorier utom ett använder i dag den harmoniserade nedre svarsgränsen 0,05 $\mu\text{mol/l}$ [15], men de flesta kan mäta något lägre PEth-nivåer

med god precision (angivna kvantifieringsnivåer är 0,01–0,05 µmol/l). På andra håll i Europa är 0,03 µmol/l, eller 20 µg/l, en vanlig nedre svarsgräns.

Klinisk bedömning av PEth-värden

Enligt den nationella PEth-harmoniseringen 2013 [15] tolkas mätvärden under 0,05 µmol/l som låg, sporadisk alkoholkonsumtion eller nykterhet, medan mätvärden över 0,30 µmol/l indikerar regelbundet högt alkoholintag. Valet av 0,05 µmol/l som nedre beslutsgräns baserades på att laboratorerna då inte kunde mäta lägre PEth-nivåer med tillräckligt god precision. En stor populationsbaserad hälsostudie styrkte att denna gräns är lämplig för att särskilja dem som inte dricker mer än ett standardglas alkohol per dag [33]. Den övre beslutsgränsen 0,30 µmol/l baserades dels på erfarenheter från HPLC-mätningar av total-PEth, efter korrigering för att andelen PEth 16:0/18:1 utgör ungefär 40 procent [15], dels på PEth 16:0/18:1-resultat med LC-MS-metodik i prov från både patienter och blodgivare [20].

Erfarenheter från publicerade studier tyder på att de ursprungliga beslutsgränserna [15] fortfarande är lämpliga att använda (Fakta 1), och de ligger dessutom i nivå med internationella rekommendationer [34]. Ett

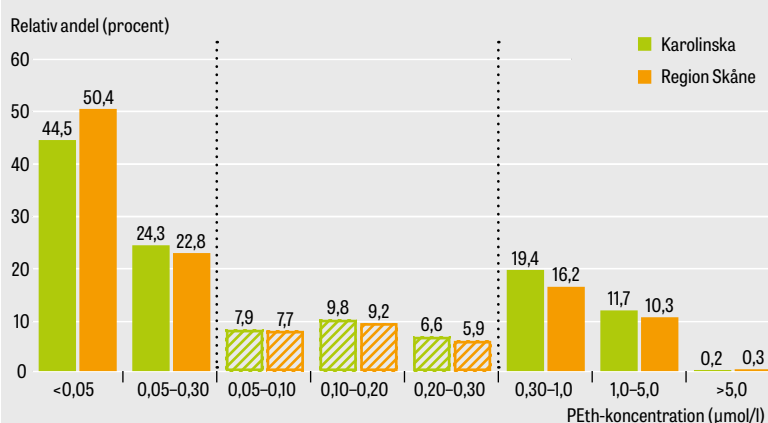
»För att nå PEth-värden över 0,30 µmol/l krävs i de flesta fall ett regelbundet högt alkoholintag, minst motsvarande 'riskkonsumtion' ...«

lågt alkoholintag som resulterar i PEth-värden under 0,05 µmol/l anses inte vara medicinskt skadligt. Studier har dock visat att det är svårt att identifiera en

FAKTA 1. Rekommendationer vid bedömning av mätresultat för alkoholmarkören fosfatidyletanol (PEth; PEth 16:0/18:1) i helblod

- På grund av stor interindividuell skillnad i testrespons och i halveringstid vid avhållsamhet från alkohol går det inte att ange en exakt alkoholkonsumtion eller tidpunkt för intaget baserat på PEth-värdet.
- Ett PEth-värde som överstiger 0,30 µmol/l indikerar regelbunden, hög alkoholkonsumtion, men innebär inte en diagnos av alkoholbrukssyndrom.
- Långvarig hög alkoholkonsumtion kan leda till betydligt högre PEth-värden, i enstaka fall över 10 µmol/l.
- Ett PEth-värde i intervallet 0,05–0,30 µmol/l bekräftar alkoholintag från låg till hög konsumtionsnivå.
- Ett PEth-värde under 0,05 µmol/l tyder på ingen eller endast låg, sporadisk alkoholkonsumtion, men bekräftar inte totalnykterhet.
- Användning av en ännu lägre nedre svarsgräns anses inte kliniskt motiverad, eftersom ett negativt PEth-resultat ändå inte utesluter alkoholintag.

FIGUR 2. PEth-statistik från två svenska sjukhuslaboratorier



► Fördelning av PEth 16:0/18:1-värden i helblod från rutinmässig PEth-mätning vid två svenska sjukhuslaboratorier (medelvärde för 2020–2021), vardera med fler än 60 000 mätningar årligen. Enligt en nationell PEth-harmonisering [15] indikerar mätvärden under 0,05 µmol/l låg, sporadisk alkoholkonsumtion eller nykterhet. PEth-värden mellan 0,05–0,30 µmol/l bekräftar alkoholkonsumtion från låg till hög nivå och presenteras dels sammanslaget, dels fördelat på tre koncentrationsintervall. PEth-värden över 0,30 µmol/l indikerar regelbunden hög alkoholkonsumtion. Enstaka blodprov har uppvisat PEth-värden över 10 µmol/l. Mindre skillnader i fördelningen av mätvärden mellan laboratorerna kan bero på något olika patientpopulationer.

helt riskfri konsumtionsnivå [35]. För att nå PEth-värden över 0,30 µmol/l krävs i de flesta fall ett regelbundet högt alkoholintag, minst motsvarande »riskkonsumtion« [36].

Användning av en lägre svarsgräns än 0,05 µmol/l har ibland föreslagits baserat på önskemålet att bekräfta nykterhet hos patienter på väntelista för levertransplantation [37, 38]. Laboratorerna kan i dag mäta ned till åtminstone 0,03 µmol/l, en PEth-nivå där varken frekvent användning av etanolbaserad handsprit eller munsköljmedel orsakade falskt positiva resultat [39]. Ett negativt PEth-resultat med denna lägre svarsgräns utesluter ändå inte alkoholintag under de senaste dygnet [24], och eftersom den kliniska bedömningen inte förändras, får vinsten med att sänka den nedre beslutsgränsen anses liten. För att bekräfta totalnykterhet är regelbunden mätning av etylglukuroxid och etylsulfat i urinprov ett bättre alternativ [1].

Enligt aktuell PEth-statistik från två svenska sjukhuslaboratorier, vardera med fler än 60 000 mätningar årligen, var 45–50 procent av PEth-resultaten under 0,05 µmol/l, 23–24 procent mellan 0,05–0,30 µmol/l, 16–19 procent mellan 0,30–1,0 µmol/l och 10–12 procent över 1,0 µmol/l (Figur 2). Enstaka mätvärden översteg 10 µmol/l. PEth-proven härrör från olika delar av hälso- och sjukvården, som beroendevård/psykiatri, företagshälsovård, primärvård och internmedicin.

Sammanfattning om PEth som alkoholmarkör

Eftersom PEth bildas i blodet så länge etanol är närvarande och ackumuleras vid upprepad exponering, kan PEth-mätning utnyttjas som en specifik alkoholmarkör och i viss mån ge kvantitativ information (Fakta 1). Bildningen är dosberoende men med stor individuell variation, och liknande PEth-värden kan både bero på flera dagars måttlig alkoholkonsumtion eller ett enstaka stort intag. Intagets storlek och promillehalten, exponeringstiden samt biokemiska faktorer som fos-

»Ett PEth-värde under 0,05 µmol/l, eller ett omätbart värde, indikerar nykterhet eller en låg, medicinskt riskfri konsumtionsnivå.«

fatidylkolinkoncentration och PLD-aktivitet är sannolikt av störst betydelse för det uppmätta PEth-värdet, medan inga könsskillnader har rapporterats [14, 25]. Vid avhållsamhet från alkohol sjunker PEth-nivån långsamt, men även halveringstiden varierar mycket mellan individer. Som långtidsmarkör avspeglar testet ungefär de senaste veckornas till dryga månadens konsumtion, beroende på ursprungligt mätvärde och eliminationshastighet.

På grund av den stora interindividuella variationen ger PEth-värdet endast en ungefärlig uppfattning om alkoholintagets storlek, frekvens och tidpunkt (Fakta 1). Beslutsgränserna är följaktligen inte definitiva för att skilja mellan olika konsumtionsnivåer. En PEth-nivå på 0,30 µmol/l och däröver är dock en indikation om regelbunden, hög alkoholkonsumtion, men är inte liktydig med diagnosen alkoholbrukssyndrom. Ett PEth-värde under 0,05 µmol/l, eller ett omätbart värde, indikerar nykterhet eller en låg, och för vuxna som inte är gravida, medicinskt riskfri konsumtionsnivå. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Författarna företräder Equalis expertgrupp inom läkemedel och toxicologi.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23029*

REFERENSER

- Helander A. Biomarkörer kan fånga tidigt riskbruk av alkohol. *Läkartidningen. 2011;108:2291-5.*
- Helander A, Ivarsson Walther R, Jones AW. Bestämning av alkohol i utandningsluft kan ge fel mätvärde. Varning för ospecifik testning med vissa instrument. *Läkartidningen. 2010;107:110-2.*
- Jones AW. Pharmacokinetics of ethanol - issues of forensic importance. *Forensic Sci Rev. 2011;23(2):91-136.*
- Helander A, Böttcher M, Fehr C, et al. Detection times for urinary ethyl glucuronide and ethyl sulfate in heavy drinkers during alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol. 2009;44(1):55-61.*
- Kenan N, Husand S, Helander A. Importance of HPLC confirmation of problematic carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results from a multi-capillary electrophoresis routine method. *Clin Chim Acta. 2010;411(23-24):1945-50.*
- Bergström JP, Helander A. HPLC evaluation of clinical and pharmacological factors reported to cause false-positive carbohydrate-deficient transferrin (CDT) levels. *Clin Chim Acta. 2008;389(1-2):164-6.*
- Helander A, Péter O, Zheng Y. Monitoring of the alcohol biomarkers PEth, CDT and EtG/ETs in an outpatient treatment setting. *Alcohol Alcohol. 2012;47(5):552-7.*
- Isaksson A, Walther L, Alling C, et al. Fosfatidyletanol i blod (B-PEth) - ny markör för alkoholmissbruk. *Läkartidningen. 2009;106:1094-8.*
- Helander A, Jaeken J, Matthijs G, et al. Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption. *Clin Chim Acta. 2014;431:15-8.*
- Helander A, Wielders J, Anton R, et al; 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;459:19-24.*
- Gnann H, Engelmann C, Skopp G, et al. Identification of 48 homologues of phosphatidylethanol in blood by LC-ESI-MS/MS. *Anal Bioanal Chem. 2010;396(7):2415-23.*
- Helander A, Zheng Y. Molecular species of the alcohol biomarker phosphatidylethanol in human blood measured by LC-MS. *Clin Chem. 2009;55(7):1395-405.*
- Stenton J, Walther L, Hansson T, et al. Inter individual variation and factors regulating the formation of phosphatidylethanol. *Alcohol Clin Exp Res. 2019;43(11):2322-31.*
- Helander A, Böttcher M, Dahmen U, et al. Elimination characteristics of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) in blood during alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol. 2019;54(3):251-7.*
- Helander A, Hansson T. Nationell harmonisering av alkoholmarkören PEth. *Läkartidningen. 2013;110:CHAW.*
- Isaksson A, Walther L, Hansson T, et al. High-throughput LC-MS/MS method for determination of the alcohol use biomarker phosphatidylethanol in clinical samples by use of a simple automated extraction procedure - preanalytical and analytical conditions. *J Appl Lab Med. 2018;2(6):880-92.*
- Skråstad RB, Spigset O, Aamo TO, et al. Stability of phosphatidylethanol 16:0/18:1 in freshly drawn, authentic samples from healthy volunteers. *J Anal Toxicol. 2021;45(4):417-21.*
- Beck O, Mellring M, Löwbeer C, et al. Measurement of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) in dried blood spots and venous blood - importance of inhibition of post-sampling formation from ethanol. *Anal Bioanal Chem. 2021;413(22):5601-6.*
- Beck O, Kenan Modén N, Seferaj S, et al. Study of measurement of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) in dried blood spot (DBS) samples and application of a volumetric DBS device. *Clin Chim Acta. 2018;479:38-42.*
- 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(15-16):1428-35.*
- Hahn JA, Murnane PM, Vittinghoff E, et al. Factors associated with phosphatidylethanol (PEth) sensitivity for detecting unhealthy alcohol use: an individual patient data meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res. 2021;45(6):1166-87.*
- Javors MA, Hill-Kapurturcak N, Roache JD, et al. Characterization of the pharmacokinetics of phosphatidylethanol 16:0/18:1 and 16:0/18:2 in human whole blood after alcohol consumption in a clinical laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(6):1228-34.*
- Neumann J, Beck O, Helander A, et al. Performance of PEth compared with other alcohol biomarkers in subjects presenting for occupational and pre-employment medical examination. *Alcohol Alcohol. 2020;55(4):401-8.*
- Aboutara N, Jungen H, Szczyrk A, et al. PEth 16:0/18:1 and 16:0/18:2 after consumption of low doses of alcohol - a contribution to cutoff discussion. *Drug Test Anal. 2023;15(1):104-14.*
- Hill-Kapurturcak N, Dougherty DM, Roache JD, et al. Differences in the synthesis and elimination of phosphatidylethanol 16:0/18:1 and 16:0/18:2 after acute doses of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res. 2018;42(5):851-60.*
- Schröck A, Thierauf-Emberger A, Schürch S, et al. Phosphatidylethanol (PEth) detected in blood for 3 to 12 days after single consumption of alcohol - a drinking study with 16 volunteers. *Int J Legal Med. 2017;131(1):153-60.*
- Stöth F, Kotzerke E, Thierauf-Emberger A, et al. Can PEth be detected with a cutoff of 20 ng/mL after single alcohol consumption? *J Anal Toxicol. 2023;46(9):e232-8.*
- Gnann H, Weimann W, Thierauf A. Formation of phosphatidylethanol and its subsequent elimination during an extensive drinking experiment over 5 days. *Alcohol Clin Exp Res. 2012;36(9):1507-11.*
- Helander A, Hermansson U, Beck O. Dose-response characteristics of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) - a study of outpatients in treatment for reduced drinking. *Alcohol Alcohol. 2019;54(6):567-73.*
- Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res. 2008;47(5):348-80.*
- Alling C, Gustavsson L, Kristensson-Aas A, et al. Changes in fatty acid composition of major glycerophospholipids in erythrocyte membranes from chronic alcoholics during withdrawal. *Scand J Clin Lab Invest. 1984;44(4):283-9.*
- Stöth F, Weimann W, Soravia LM, et al. Evaluation of phosphatidylethanol elimination in alcohol use disorder patients undergoing withdrawal treatment. *Alcohol Alcohol. Epub 9 mar 2023. doi: 10.1093/alcal/agad010.*
- Skråstad RB, Aamo TO, Andreassen TN, et al. Quantifying alcohol consumption in the general population by analysing phosphatidylethanol concentrations in whole blood: results from 24,574 subjects included in the HUNT4 study. *Alcohol Alcohol. Epub 16 mar 2023. doi: 10.1093/alcal/agad015.*
- 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;63(6):1634-40.*
- GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet. 2018;392(10152):1015-35.*
- Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning (CAN). Hur många dricker riskabelt? [uppdaterat maj 2020]. <https://www.can.se/fragor-och-svar/alkohol/hur-manga-dricker-riskabelt/>
- Erim Y, Böttcher M, Dahmen U, et al. Urinary ethyl glucuronide testing detects alcohol consumption in alcoholic liver disease patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl. 2007;13(5):757-61.*
- Faulkner CS, White CM, Manatsathit W, et al. Positive blood phosphatidylethanol concentration is associated with unfavorable waitlist-related outcomes for patients medically appropriate for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res. 2022;46(4):581-8.*
- Reisfeld GM, Teitelbaum SA, Jones JT, et al. Blood phosphatidylethanol (PEth) concentrations following intensive use of an alcohol-based hand sanitizer. *J Anal Toxicol. 2023;46(9):979-90.*

SUMMARY

The alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) – recommendations for use and interpretation of test results

Phosphatidylethanol (PEth) is a group of phospholipids that are formed in blood from the corresponding phosphatidylcholines in the presence of ethanol by action of phospholipase D. Since PEth formation requires ethanol, it is used as a specific alcohol biomarker. Use of PEth measurement in whole blood as an alcohol biomarker has risen sharply in recent years, increasing the demand for knowledge about how it should be utilized and test results evaluated. In Sweden, the use since 2013 of harmonized LC-MS analytical methods targeting the main form PEth 16:0/18:1, and confirmation of comparable test results between laboratories in the Equalis (Uppsala, Sweden) external quality control program (CV <15%), has enabled use of common decision limits. A measurable PEth result confirms ethanol exposure, but due to interindividual variations in test response to a given dose and elimination half-life during abstinence, it is not possible to indicate the exact amount or time of alcohol intake. However, a PEth level above 0.30 $\mu\text{mol/L}$ (~210 $\mu\text{g/L}$) is a strong indicator of harmful drinking, while a test result below 0.05 $\mu\text{mol/L}$ (~35 $\mu\text{g/L}$) excludes harmful drinking but does not confirm complete abstinence. According to current test statistics from two Swedish hospital laboratories, each performing > 60 000 routine PEth measurements annually, ~45–50% of the values were < 0.05 $\mu\text{mol/L}$, ~23–24% between 0.05–0.30 $\mu\text{mol/L}$, ~16–19% between 0.30–1.0 $\mu\text{mol/L}$, and ~10–12% > 1.0 $\mu\text{mol/L}$. Some PEth results even exceeded 10 $\mu\text{mol/L}$.