

Markku J. Savolainen ja Kristina Hotakainen

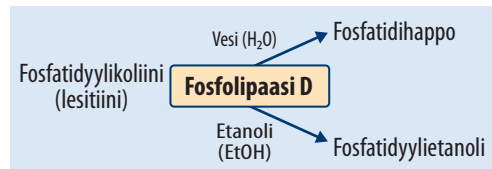
Fosfatidyylietanolin (PEth) määrittäminen – testi luotettavampaan alkoholinkäytön osoittamiseen

Alkoholin suurkulutus altistaa monille sairauksille, tapaturmille ja äkkikuolemalle. Yli 560 000 suomalaista käyttää alkoholia niin paljon, että pitkäaikaisten terveyshaittojen riski on suurentunut (1). Heistäkin suurin osa (58 %) pitää itseään kohtuukäyttäjinä. Alkoholia paljon juova on usein myös terveydenhuollon palveluiden suurkuluttaja. Riskikuluttaja ei aina tunnista ylittäneensä riskirajan, eikä suurkulutuksen huomaaminen ole helppoa terveydenhuollon ammattilaisillekaan. Suurkulutus pitäisi kuitenkin tunnistaa jo ennen kuin se on aiheuttanut pitkälle edenneitä psyykkisiä tai somaattisia sairauksia.

Useimmat potilaat vastaavat kysymykseen alkoholin käytöstään rehellisesti suoraan, mutta saattavat silti aliarvioida juodun alkoholin määrää. AUDIT-kysely antaa viitettä juomisen riskistä ja voi myös herättää potilaan vähentämään alkoholinkäyttöään.

Laboratoriotutkimuksista on apua haastattelun ja statuslöydösten tukena. Päivystystilanteessa puhallutuksen tulos kuvaa alkoholinkäyttöä tilannetta välittömästi edeltäneinä tunteina. Hengitysilman tai veren alkoholipitoisuuden jo normaalistuttua on mahdollista määrittää virtsasta etyyli-glukuronidin tai sen aineenvaihduntatuotteen etyyli-sulfaatin pitoisuus (2,3).

Pitkäaikaiseen suurkulutukseen viittaavat suurentuneet maksa-arvot (GT, ALAT, ASAT), HDL-kolesteroli- (Kol-HDL) ja triglyseridipitoisuudet (Trigly) sekä makrosytoosi (EMCV) (4). Huonon herkkyytensä ja tarkkuutensa vuoksi ne eivät sovi suurkulutuksen varhaiseen tunnistamiseen, mutta antavat usein kliinikolle vinkkiä tarkempia tutkimuksia ja keskustelua varten.



KUVA. Fosfolipaasi D -entsyymin katalysoima reaktio, jossa etanolin läsnäollessa muodostuu epänormaalia fosfolipidiä, fosfatidyylietanolia.

Niukkahiilihydraattisen transferrinin (CDT) määrittystä käytetään sekä perusterveydenhuollossa että erikoissairaanhoidossa suurkulutuksen toteamisessa (3,4). Se kuvaa vähintään kahden viikon runsasta juomista, vielä 1–2 viikkoa juomisen lopettamisen jälkeenkin. CDT-määrittäminen voi kuitenkin antaa vääriä positiivisia tuloksia, ja toisaalta viitevälin ylittyminen vaatii yleensä huomattavia päiväannoksia (50–80 g/vrk eli 4–7 ravintola-annosta).

Viime vuosina on alkoholin suurkulutuksen toteamiseksi yleistynyt fosfatidyylietanolin (PEth) pitoisuuden määrittäminen (3,5–7). Se on normaalista poikkeava fosfolipidi, jota syntyy ainoastaan silloin, kun elimistössä on etyyli-alkoholia (etanolia). Fosfolipaasi D pilkkoo koliinitähteen elimistön yleisimmästä fosfolipidistä, fosfatidyylikoliinista (lesitiini), jolloin syntyy nopeasti metaboloituvaa fosfatidihappoa (**KUVA**). Jos läsnä on kuitenkin etanolimolekyyliä, ne osallistuvat hanakkaasti reaktioon ja tuloksena on PEth, joka säilyy elimistössä huomattavan pitkään rikastumalla punasolukalvoille (7–11).

Jo yhdellä kertaa juotu alkoholimäärä, noin yhden promillen humala, saa aikaan PEth:n ilmaantumisen verenkiertoon 1–2 tunnin ku-

luttua. PEth:n puoliintumisaika on 3–5 vuorokautta. Suuremmat annokset lisäävät PEth-pitoisuutta ja pidentävät myös sen säilymistä verenkierrassa. PEth-määrittelyllä voidaankin siten todeta edeltävien 2–4 viikon aikainen juominen. Pitoisuus korreloi positiivisesti käytettyyn alkoholimäärään, joskin yksilöllinen vaihtelu pitää ottaa huomioon (7–11).

PEth on herkin ja tarkin kliinisessä käytössä oleva suurkulutuksen osoittaja ja parempi kuin CDT, maksa-arvot ja MCV erikseen tai yhdistelminä (3,12,13). Koska PEth:ta syntyy elimistössä vain alkoholin läsnäollessa, on tarkkuus käytännössä 100 %. Vääriä positiivisia löydöksiä ei ole osoitettu, mutta kontaminaation seurauksena PEth:tä voi näytteessä muodostua, jos näytteenotossa vastoin ohjeistusta käytetään alkoholititoista ihon puhdistusainetta (14).

PEth-määrittely tehdään kokoverinäytteestä, sillä PEth rikastuu punasolukalvoille ja sen pitoisuus plasmassa on huomattavasti pienempi. Näyte säilyy viileässä kokoverinäytteessä päiviä ja kuivattuna veritaplanäytteessä jopa kuukausia, mutta sitä ei saa pakastaa (15). Kliinisessä käytössä on nestekromatografia-massaspektrometrinen menetelmä, joka on vaativa. Toistaiseksi kliinikon tilaama PEth lähetetään määritettäväksi maamme rajojen ulkopuolelle. Siitä huolimatta tutkimus on edullinen. Nopeampaa ja yksinkertaisempaa immunologista menetelmää on pyritty kehittämään (16,17).

Suurkulutuksen päätösrajan (0,3 µmol/l) ylittyminen viittaa yli 60 gramman eli vähintään viiden annoksen päivittäiseen alkoholin käyttöön. Pitkäaikainen suurkulutus saattaa suurentaa pitoisuuden lukemiin 2–5 µmol/l. Pitoisuuksien 0,1–0,3 µmol/l katsotaan kertovan kohtuukäytöstä ja tätä pienempien abstinenssista (3,18).

”Annosvasteen” suuret yksilölliset erot johtuvat muun muassa fosfolipaasi D:n aktiivisuuden eroista, eikä eri henkilöiden alkoholinkulutusta voida verrata PEth-pitoisuuksia vertailemalla (9). Ehdoton luokittelu joko suurkuluttajaksi tai kohtuukäyttäjäksi ei kertamäärittelyksen perusteella ole täysin luotettavaa.

PEth on hyödyllinen maksasairauksien etiologian selvittelyssä, hoidossa ja seurannassa

(19). PEth-määrittelyä käytetään myös ennen maksansiirtoa varmistamaan vähintään kuuden kuukauden raitistuminen. PEth:n säilyminen elimistössä kohtalaisen pitkään mahdollistaa sen käytön myös kuolemansyynselvityksessä (19).

Toisin kuin CDT-pitoisuus, PEth-pitoisuus ei muutu raskauden aikana. Siksi PEth-määrittelyllä voidaan todeta suurkulutus ja vaikuttaa sitten raskaana olevan naisen juomiseen alkoholin aiheuttaman sikiövaurion ehkäisemiseksi (20). Napaverestä tai vastasyntyneen ihopistonäytteestä määritetty PEth voi tukea diagnoosia.

PEth-pitoisuutta voidaan siis käyttää monissa eri tilanteissa sekä alkoholin suurkulutuksen seulonnassa että abstinenssin osoittamisessa. Työterveyshuollossa ja ajokorttiasioissa suurkulutuksen varmistaminen luotettavalla merkkiaineella luo pohjan neuvonnalle alkoholin aiheuttamien työtaturmien ja liikenneonnettomuuksien ehkäisemiseksi. PEth on mitattavissa myös kohtuukäyttäjiltä ja ennen elinvauriomerkkiaineepitoisuuksien suurenemista, joten korrelaatio käytettyyn alkoholimäärään on selvempi ja aikaikkuna laajempi. Herkkyytensä ja tarkkuutensa ansiosta PEth on tervetullut väline alkoholinkäytön arviointiin ja alkoholihaittojen vähentämiseen. ■



MARKKU J. SAVOLAINEN, sisätautiopin emeritusprofessori, päihdelääketieteen erityispätevyys
Sisätautien tutkimusyksikkö, Medical Research Center, Oulun yliopisto



KRISTINA HOTAKAINEN, kliinisen kemian erikoislääkäri ja dosentti, lääkekouluttajan erityispätevyys, laboratoriosektorin johtaja, kliininen opettaja
Mehiläinen Oy
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Markku Savolainen: Muut sidonnaisuudet (Finland FI112825B Menetelmä alkoholinkulutuksen osoittamiseksi, menetelmässä käytettäviä välineitä sekä niiden valmistus)

Kristina Hotakainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas Pharma, Sanofi, Porasto Oy, Sanoma Pro), luottamustoimet (Suomen kliinisen kemian erikoislääkäriyhdistyksen puheenjohtaja, Lääkäriliiton kliinisen kemian alaosaston johtokunnan puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (Korvaus koulutusaineiston tuottamisesta: Kandidaattikustannus Oy, Kustannus Oy Duodecim)

KIRJALLISUUTTA

1. Näin Suomi juo. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/fi/web/alkoholi-tupakka-ja-riippuvuudet/alkoholi/nain-suomi-juo>.
2. Reisfield GM, Teitelbaum SA, Large SO, ym. The roles of phosphatidylethanol (PEth), ethyl glucuronide (ETG), and ethyl sulfate (ES) in identifying alcohol consumption among participants in professionals' health programs. *Drug Test Anal*, julkaistu verkossa 20.4.2020. DOI:10.1002/dta.2809.
3. Ulwelling 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;63:1634–40.
4. Niemelä O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta* 2007;377:39–49.
5. Isaksson A, Walther L, Hansson T, ym. Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse. *Drug Test Anal* 2011;3:195–200.
6. Viel G, Boscolo-Berto R, Cecchetto G, ym. Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2012;13:14788–812.
7. Hahn JA, Anton RF, Javors MA. The formation, elimination, interpretation, and future research needs of phosphatidylethanol for research studies and clinical practice. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40:2292–5.
8. Aradóttir S, Moller K, Alling C. Phosphatidylethanol formation and degradation in human and rat blood. *Alcohol Alcohol* 2004;39:8–13.
9. Schröck A, Thierauf-Emberger A, Schürch S, ym. 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;131:153–60.
10. Stenton J, Walther L, Hansson T, ym. Inter individual variation and factors regulating the formation of phosphatidylethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2019;43:2322–31.
11. 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.
12. Walther L, de Bejczy A, Löf E, ym. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:2200–8.
13. Kechagias S, Dernroth DN, Blomgren A, ym. Phosphatidylethanol compared with other blood tests as a biomarker of moderate alcohol consumption in healthy volunteers: a prospective randomized study. *Alcohol Alcohol* 2015;50:399–406.
14. Schröck A, Henzi A, Bütikofer P, ym. Determination of the formation rate of phosphatidylethanol by phospholipase D (PLD) in blood and test of two selective PLD inhibitors. *Alcohol* 2018;73:1–7.
15. Nguyen VL, Fitzpatrick M. Should phosphatidylethanol be currently analysed using whole blood, dried blood spots or both? *Clin Chem Lab Med* 2019;57:617–22.
16. Nissinen AE, Mäkelä SM, Vuoristo JT, ym. Immunological detection of in vitro formed phosphatidylethanol – an alcohol biomarker – with monoclonal antibodies. *Alcoholism Clin Exp Res* 2008;32:921–8.
17. Savolainen MJ, Liisanantti MK, Hannuksela ML, ym. Menetelmä alkoholinkulutuksen osoittamiseksi, menetelmässä käytettäviä välineitä sekä niiden valmistus. Patentti FI112825B Suomi 15.1.2004.
18. Helander A, Hansson T. Nationell harmonisering av alkoholmarkören Peth. *Läkartidningen* 2013;110:1747–8.
19. Stewart SH, Koch DG, Willner IR, ym. Validation of blood phosphatidylethanol as an alcohol consumption biomarker in patients with chronic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1706–11.
20. Helander A, Böttcher M, Dahmen N, ym. Elimination characteristics of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) in blood during alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol* 2019;54:251–7.
21. Bracero LA, Maxwell S, Nyanin A, ym. Improving screening for alcohol consumption during pregnancy with phosphatidylethanol. *Reprod Toxicol* 2017; 74:104–7.