

Phosphatidylethanol (PEth) – informatiefolder

Wat is phosphatidylethanol?

Phosphatidylethanol (PEth) is een **directe alcoholmerker**, m.a.w. een stof die in het lichaam gevormd wordt door een directe reactie van alcohol (ethanol) met een lichaamseigen stof (phosphatidylcholine, aanwezig in de membraan van rode bloedcellen). Dit wil zeggen dat **PEth enkel aanwezig is in het bloed als er gebruik van alcohol is geweest**. Hierdoor is het een zeer specifieke merker; veel specifiekere dan merkers die momenteel gebruikt worden in het kader van opvolging van (afwezigheid van) alcoholmisbruik (%CDT, CDT, GGT, ALT, AST en MCV), waarvan een abnormaal resultaat niet enkel kan worden veroorzaakt door alcoholinname. Bovendien geeft de PEth concentratie in het bloed een **indicatie van de mate waarin alcohol werd gedronken gedurende de voorbije maand**. Om die reden wordt een PEth analyse internationaal meer en meer aangewend om het gebruik van alcohol te monitoren bij bv. mensen die op de wachtlijst staan voor een levertransplantatie, een levertransplantatie ondergingen of bv bij mensen wiens rijbewijs ingetrokken werd na een veroordeling voor het rijden onder invloed. In al deze gevallen moeten de personen abtinent zijn, of mogen ze slechts in beperkte mate alcohol gebruiken.

Hoe worden de resultaten geïnterpreteerd?

De PEth concentratie is afhankelijk van de hoeveelheid alcohol die wordt gedronken. Elke consumptie van alcohol zal zorgen voor een bijdrage; wanneer geen alcohol wordt gedronken neemt de concentratie gestaag af (de halfwaardetijd is ongeveer 8 dagen). Zodoende geeft de gemeten concentratie ons een beeld van wat iemand gemiddeld dronk gedurende de afgelopen maand. In het Laboratorium voor Toxicologie van de UGent wordt onderstaande beoordelingstabel gebruikt voor de evaluatie van een PEth resultaat. Internationaal wordt een 'cut-off' (beslissingslimiet) van 200 ng/mL gehanteerd, waarbij voor waarden hierboven geldt dat deze suggestief zijn voor overmatig alcohol gebruik. Wij brengen echter nog een extra marge in rekening en leggen deze 'cut-off' slechts op 270 ng/ml, waarbij we rekening houden met de onzekerheid op een kwantitatieve bepaling. Zodoende geven we de persoon naar wie het onderzoek loopt dus het voordeel van de twijfel.

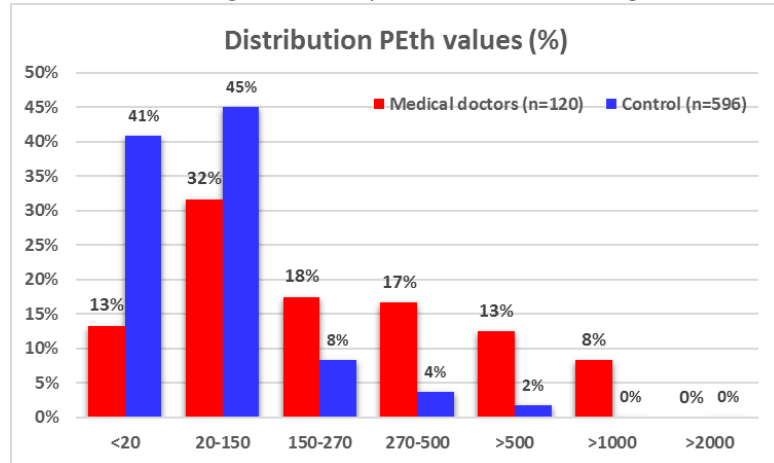
| | | | |
|-------------------|---|-----------------|---|
| | | | |
| < LLoQ (10 ng/mL) | compatibel met geheelonthouding | 150 - 270 ng/mL | sociale drinker, belangrijker alcohol gebruik |
| 10 - 20 ng/mL | compatibel met geheelonthouding of beperkt alcoholgebruik | 270 - 500 ng/mL | suggestief voor overmatig alcoholgebruik |
| 20 - 150 ng/mL | sociale drinker | > 500 ng/mL | overmatig alcoholgebruik |

Tot op heden werd er in de literatuur nog geen melding gemaakt van het voorkomen van vals positieve (personen bij wie er geen blootstelling aan ethanol was maar die toch PEth positief zouden zijn) of vals negatieve resultaten (personen die wél drinken, maar bij wie PEth niet gevormd wordt).

Ter info, om meer voeling te krijgen met de PEth-resultaten geven we nog deze resultaten van 2 “zelf-experimenten” onder het personeel van het Labo voor Toxicologie:

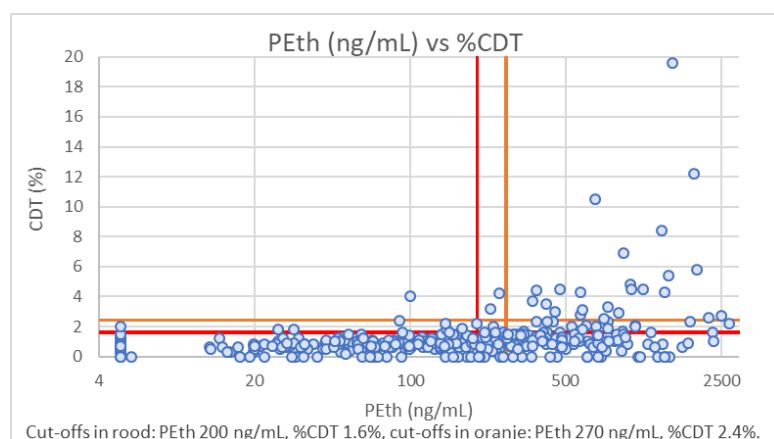
- minimum 4 consumpties/dag, op dagelijkse basis, gedurende >2 weken gaf een concentratie van 135 ng/ml.
- dagelijkse inname van één tripel (2 eenheden alcohol) is net voldoende om bij dezelfde persoon de PEth concentratie op 60 ng/ml te houden. Na een 5-tal dagen niet drinken viel de concentratie terug op 35 ng/ml.

Het Laboratorium voor Toxicologie voerde het voorbije jaar reeds bepalingen uit in opdracht van wetsartsen, in het kader van opvolging van personen die in een zogenaamd hersteltraject zitten voor teruggave van het rijbewijs. Wanneer de bekomen resultaten van deze populatie vergeleken worden met deze van een controle groep (onderstaande figuur), is het duidelijk dat er een andere verdeling is van de gevonden concentraties, met een verschuiving naar hogere PEth waarden bij de personen in een hersteltraject. De controlegroep in onderstaande figuur omvat personen die werden gerekruteerd in het kader van een grootschalige studie naar de afname van PEth gedurende 1 maand abstinentie, waarbij een voorwaarde was dat men alcohol had geconsumeerd in de maand voorafgaand aan de afname; hierbij is het vergelijkingspunt de aanvang van deze studie (let wel: ook bij de waarden < 20 ng/mL was er veelal een detecteerbaar signaal).



Phosphatidylethanol, meerwaarde t.o.v. de klassieke parameters.

In het kader van rijvaardigheidsonderzoeken wordt klassiek een CDT analyse gevraagd om een idee te krijgen over iemands alcoholinname over een langere periode. Uit internationaal onderzoek, evenals uit onze eigen bevindingen (zie onderstaande figuur), blijkt echter dat een **CDT bepaling absoluut niet gevoelig genoeg** is. In de populatie van personen die een rijvaardigheidsonderzoek ondergaan ligt het **probleem van verkeerd scoren** niet zozeer bij die personen die een verhoogde CDT waarde hebben (hoewel CDT ook verhoogd kan zijn door een andere onderliggend medisch probleem), maar **bij die personen die net géén verhoogd CDT hebben, terwijl ze wel overmatig drinken**. Immers, hoewel een verhoogde CDT sterk indicatief is voor een chronisch overmatig alcoholgebruik, kan **uit de afwezigheid van een gestegen CDT waarde niét worden besloten dat er sprake zou zijn van abstinentie of afwezigheid van overmatig drinken**. Er blijken immers heel wat personen te zijn die een risicovol, overmatig alcoholgebruik vertonen en toch een normale CDT hebben. De figuur hiernaast toont vergelijkende resultaten van een onderzoek op een Belgische populatie. Volgens het PEth resultaat hebben alle personen rechts onderaan (PEth > 200 - 270 ng/mL) een overmatig alcoholgebruik, hoewel 60% van deze groep een normale CDT waarde heeft (< 1.6%).



Wat met betrekking tot alcoholmerkers in haar?

Voor de opvolging in het kader van rijvaardigheidsonderzoeken kan ook een andere directe alcoholmerker (ethylglucuronide, EtG) in haar gemonitord worden. Nadelen verbonden aan deze techniek zijn dat (1) de bepaling onderhevig kan zijn aan vals negatieve/vals positieve resultaten (bv. door het behandelen (kleuren) van het haar of het gebruik van EtG-houdende cosmetica), (2) de staalname moet gebeuren door een getraind persoon, (3) de huidige richtlijnen om te besluiten tot abstinentie – sociaal drinken – overmatig drinken in principe enkel kunnen worden toegepast op een onbehandeld haarstaal, afgenomen ter hoogte van de kruin, wat een probleem is bij vele mannen (omwille van kaalheid) én vrouwen (omwille van behandeling van het haar).

Hoe verloopt een staalafname?

Een staalafname voor PEth-analyse verloopt vrij eenvoudig en kan gebeuren door de te testen persoon zelf en/of onder toezicht van iemand anders. Een bloeddruppel gevormd door een vingerprik gemaakt met een lancetje (vergelijkbaar met de vingerprik die een patiënt met suikerziekte maakt wanneer deze zijn glucosespiegel meet) wordt opgezogen door een absorberend materiaal vastgehecht op een staafje. Na drogen (~2 uur) kan het staal opgeborgen worden met wat droogmiddel en bewaard of verstuurd worden. De QR-code hiernaast leidt naar een filmpje dat toont hoe een staalname verloopt.



Hoe verloopt een PEth-analyse?

De eerste stap in het analyseproces is het afzonderen van de alcoholmerker PEth uit het bloed. Deze stap, die “extractie” genoemd wordt, houdt in dat we PEth losmaken van de rode bloedcellen in het met gedroogd bloed gevulde tipje dat je ons aanleverde. Hiervoor dompelen we dit tipje eerst gedurende een uur in een waterige oplossing, waardoor een deel van het staal oplost (zie foto hiernaast). Daarna voegen we hexaan toe (dit is een niet-watremengbare vloeistof) en gaan we flink schudden gedurende 10 minuten. Hierbij zal de alcoholmerker PEth overgaan van de het waterig extract naar de hexaan die werd toegevoegd. De hexaan (met daarin nu het PEth) wordt afgezonderd en drooggedampt, waarna het bekomen extract wordt heropgelost, om vervolgens te worden onderworpen aan een procedure die een combinatie inhoudt van “vloeistofchromatografie” en “massaspectrometrie”. Dit is een technisch zeer geavanceerde configuratie (hiernaast afgebeeld, met een kostprijs van ~300.000€), die enerzijds toelaat om PEth te scheiden van vele andere stoffen die nog in het extract aanwezig zijn en anderzijds toelaat heel selectief en heel gevoelig PEth te detecteren. Dit laatste gebeurt op basis van de moleculaire samenstelling van PEth – concreet wordt de molecule in de massaspectrometer gesplitst in karakteristieke fragmenten (elk met een karakteristieke “massa”), die voorkomen in welbepaalde verhoudingen (“spectrum”) en kunnen worden gemeten (cfr. “metrie”). Uiteindelijk is de mate waarin deze fragmenten voorkomen (de hoogte van het gemeten signaal) een maat voor de concentratie waarin PEth aanwezig is.



Boven: foto van tipje waarbij een extract wordt gemaakt van het gedroogd bloed. Onder: foto van de configuratie gebruikt voor de analyse.

De analyse van één staaltje via deze configuratie vergt zo’n 11 minuten – bij elke analyse worden daarenboven nog andere stalen, zoals kwaliteitscontrolestalen, gelopen. Gedetailleerde informatie over de methode en de validatie ervan is terug te vinden onder: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914020309851>.

Kostprijs van de analyse.

Het Laboratorium voor Toxicologie voert de PEth-analyse op routinematige wijze uit, onder scope van ISO 17025 accreditatie, in onderstaande gevallen (niet limitatief):

- in opdracht van privépersonen die abstinentie willen (of moeten) aantonen gedurende 1 of meerdere maanden;
- in het kader van gerechtelijke opdrachten, waarbij we bv. een uitspraak doen over al dan niet overmatig drankgebruik gedurende de afgelopen maand;
- in het kader van klinische vragen, waarbij er twijfel is inzake het gebruik van alcoholische dranken door een betrokkene (bv. levertransplantatiepatiënten);
- in het kader van de procedure voor teruggave van het rijbewijs.

PEth analyses worden ondertussen routinematig uitgevoerd in tientallen laboratoria in de Verenigde Staten en doorheen Europa, o.m. in het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Noorwegen, Zweden, etc. De door ons bekomen resultaten liggen volledig in lijn met deze bekomen door onze internationale collega's, waarbij de superioriteit t.a.v. de indirecte merker CDT werd aangetoond.

De prijzen die gehanteerd worden zijn de volgende:

- 150€ excl. BTW voor een enkelvoudige analyse
- 500€ excl. BTW voor 4 opeenvolgende analyses; elke bijkomende analyse 125€

(m.a.w. indien een persoon 6 maanden abstinentie dient aan te tonen, met afname om de ~5 weken, komt dit op 625€ excl. BTW)

De bovenvermelde prijzen omvatten:

- het aanleveren van de staalnamekits (per kit 2 'samplers', voor afname van een 'A' en een 'B' staal) voor het uitvoeren van de vingerprik;
- de eigenlijke analyse, volledig uitgevoerd onder ISO 17025 accreditatie;
- de rapportering (voor deze laatste hanteren we als richttermijn <14 dagen na staalontvangst);
- de facturatie;
- het verlenen van advies inzake interpretatie van de resultaten;
- desgevallend (wanneer een persoon zich zelf komt aanmelden op onze dienst) de kost van de staalname (gesuperviseerd).

Deze prijzen worden marktconform geacht, gelet op de aangeboden dienstverlening en de techniciteit van de onder accreditatie uitgevoerde analyse. Deze prijzen liggen in dezelfde grootteorde van deze voor de analyses van drugs in het verkeer, waarbij eveneens geldt dat deze via een geaccrediteerde massaspectrometrie-gebaseerde procedure dienen te worden uitgevoerd, met gebruik van stabiel gemerkte interne standaarden.

Contact

Prof. Dr. Apr. Christophe Stove - Toxicoloog
Dr. Katleen Van Uytfanghe
Christophe.Stove@UGent.be – Katleen.VanUytfanghe@ugent.be
T +32 9 264 81 21

Laboratorium voor Toxicologie
Ottergemsesteenweg 460
9000 GENT
België