

Phosphatidylethanol: ein neuer Marker für Alkoholkonsum

N. Donzé¹, M. Augsburger², ¹Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten, ²CURML, Lausanne und Genf

Einleitung

Bis heute ist Ethanol (Ethylalkohol) die in der Freizeit am häufigsten konsumierte Substanz. Hoher oder chronischer Alkoholkonsum kann sich schädlich auf die Gesundheit auswirken oder am Ursprung von Verhaltensweisen stehen, die soziale, berufliche oder gerichtsärztliche Folgen haben können. Gemäss WHO standen 2012 rund 3,3 Millionen Todesfälle oder 5,9% sämtlicher Todesfälle weltweit in Zusammenhang mit Alkoholkonsum. Der Alkoholkonsum gilt auch als ein möglicher ätiologischer Faktor bei über 200 Krankheiten und Verletzungsarten. Um die Risiken in Zusammenhang mit einem Alkoholmissbrauch zu evaluieren, benutzt man gerne den Begriff des Standardglases, das 10 g reinem Ethanol entspricht. Zur Erinnerung: 1 Standardglas entspricht 1 dl Rotwein zu 12 Vol.%, 2,5 dl Bier zu 5 Vol.% oder 2,5 cl Whisky zu 45 Vol.%. Die vor kurzem überarbeiteten Empfehlungen der WHW sprechen von höchstens 2 Standardgläsern (20 g/Tag) für Männer und 1 Standardglas für Frauen, mit zwei Abstinenztagen pro Woche. Für die Evaluation des Alkoholkonsums eines Patienten existieren mehrere bekannte Marker wie ASAT, ALAT, γ GT oder CDT, die als indirekte Marker für den Alkoholmissbrauch gelten, oder Marker wie Ethanol, Ethylglucuronid (EtG), die als direkte Marker für den Alkoholkonsum gelten.

Phosphatidylethanol

Zur Evaluation des Alkoholkonsums, unabhängig davon, ob er missbräuchlich erfolgt oder nicht, wird immer häufiger ein neuer direkter biologischer Marker für den Konsum von Ethanol eingesetzt, der in den 1980er-Jahren entdeckt wurde [1]. Es handelt sich um **Phosphatidylethanol (PEth)** (Abb. 1).

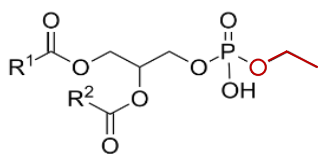


Abb. 1: Struktur des Phosphatidylethanols

Die Bildung von PEth [2] wird durch die Phospholipase D (PLD) katalysiert, ein ubiquitäres Enzym, das normalerweise der Hydrolyse des Phosphatidylcholins in Phosphatidsäure gewidmet ist. Die PLD präsentiert eine hohe Affinität für kurzkettigen Alkohol wie Ethanol (100–1000

höher als für Wasser). In Anwesenheit von Ethanol begünstigt die PLD eine Transphosphatidylierungsreaktion, die zur Bildung von PEth führt. *In vitro* ist bei der Inkubation von Ethanol im menschlichen Blut während 24 Stunden einerseits die Bildung von PEth beobachtet worden. Andererseits ist festgestellt worden, dass die Menge des produzierten PEth direkt proportional zur Konzentration des vorhandenen Ethanols und zur Inkubationszeit ist. Hingegen scheint die Bildung von PEth weder durch den Hämatokriten noch durch das MCV beeinflusst zu sein. Der Molekularmechanismus des Abbaus des PEth ist noch nicht vollständig geklärt. Allerdings benötigt die Bildung des PEth weniger Zeit als sein Abbau. Diese Tatsache führt zu einer Ansammlung von PEth im Blut und stellt deshalb einen interessanten direkten Marker für den Nachweis des Ethanolkonsums während mehrerer Tage nach der Einnahme dar.

Klinische Bedeutung

Klinische Studien bei chronischen Konsumenten [2] zeigen, dass PEth im Blut noch 28 Tage nach Konsumstopp nachweisbar ist. Bei 15 Freiwilligen mit Alkoholmissbrauch, die sich in einer Therapie befinden, beträgt die Halbwertszeit des Abbaus des PEth 4.0 ± 0.7 Tage (3.0–5.3 Tage). Zudem ist aufgezeigt worden, dass Geschlecht, Alter oder BMI (body mass index) die Halbwertszeit des Abbaus des PEth nicht beeinflussen.

Ein vor kurzem bei 11 Konsumenten des Typs "social drinkers" nach 3-wöchiger Abstinenz durchgeführter Versuch,

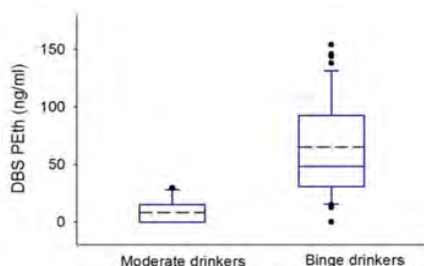


Fig. 2: Vergleich der Konzentration von PEth [Piano et al., 2006]

bei dem sie während 5 aufeinanderfolgenden Tagen 1 g Ethanol pro kg ausgesetzt wurden (täglicher Konsum von 67 bis 109 g/Tag oder 7 bis 10 Gläser), zeigt auf, dass die Halbwertszeit des Abbaus des PEth während der ersten Woche 4.5 bis 10 Tage und während der zweiten Woche 5 bis 12 Tage beträgt.

Andere Studien haben aufgezeigt, dass die Messung des PEth im Blut genügend sensibel ist, um einen Konsum des Typs "binge drinking" nachzuweisen (Abbildung 2) [3].

Seit mehreren Jahren wird die Messung des PEth im Blut für die Evaluation des Alkoholkonsums in einem klinischen oder gerichtsärztlichen Kontext vorgeschlagen. Vor kurzem ist die Messung des PEth ebenfalls für die Evaluation des Alkoholkonsums bei Patienten vorgeschlagen worden, die auf eine Lebertransplantation warten oder die sich in postoperativer Kontrolle befinden.

Die Tabelle fasst den aktuellen Kenntnisstand betreffend die drei Marker für Alkoholkonsum oder -missbrauch zusammen, welche, abgesehen von der Messung des Ethanols selbst, als die aussagekräftigsten gelten.

Marker	Schwellen	Nachweisfenster	Spezifität	Sensibilität
PEth (Blut)	A : < 20 ng/ml E : > 210 ng/ml	2 – 3 Wochen	~100 %	86 – 100 %
EtG (Haar)	A : < 7 pg/mg E : > 30 pg/mg	Bis zu 6 Monaten	93 %	81%
CDT (Serum)	A : < 1.1 % E : > 3 %	2 Wochen	88 %	77 %

Sensibilität, Spezifität und Eigenschaft von drei Markern für den Alkoholkonsum und/oder den Alkoholmissbrauch. A: abstinenter Patient; E: exzessiver Konsument

Material und Tarif

Es ist festgestellt worden, dass PEth in einem Blutröhrchen, bei Zimmertemperatur oder mehrere Tage im Kühlschrank (+4°C) gelagert, instabil ist. Hingegen ist es stabil, wenn die Blutprobe auf einem Löschpapier abgelegt wird [4].

Um möglichst zuverlässige Ergebnisse und unbeschädigte Entnahmen zu erhalten, ist es deshalb entscheidend, die Entnahme direkt auf dem Kit zu entnehmen, das die Generierung eines getrockneten Blutropfens (DBS) ermöglicht. Gleichzeitig muss das Volumen des entnommenen Bluts kontrolliert werden, damit die Möglichkeit besteht, eine quantitative Analyse vorzunehmen (Bild) [4].

Description du dispositif



DBS-Plättchen

	Probe	Kosten (CHF)
Bestimmung LC-MSMS	DBS (diese Bestimmung ist nicht Bestandteil der Liste KLV)	100.--

Literatur

- 1) Ailing C et al. (1983) An abnormal phospholipid in rat organs after ethanol. FEBS Lett 152:24-28 [2] Viel G et al. (2012) Phosphatidylethanol in Blood as a Marker of Chronic Alcohol Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 13(11): 14788–14812
- 2) Piano MR et al. (2015) Phosphatidylethanol levels are elevated and correlate strongly with AUDIT scores in young adult binge drinkers. *Alcohol and Alcoholism* 50(5): 519-525
- 3) Hartmann S et al. (2006) Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker-comparison with gamma-glutamyl-transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addiction Biology* 12: 81-84
- 4) <http://hemaxis.com/wp-content/uploads/2018/03/180228-Hemaxis-DB-IFU-E-F.pdf>

Kontaktpersonen

Nicolas Donzé
Dr Marc Augsburger

nicolas.donze@hopitalvs.ch
marc.augsburger@chuv.ch