

B-PEth och andra markörer för överkonsumtion av alkohol

En jämförande undersökning i allmänpraxis



BO BJERRE, docent, distriktsläkare, Kvarnsvedens vårdcentral, Borlänge
bo.bjerre@ltdalarna.se

Det är väl känt att självrapportering av alkoholvanor (mängd och frekvens) i många fall är otillförlitlig, varför olika typer av laborietest (biokemiska alkoholmarkörer) kommit att utnyttjas som mer objektiva mått på den aktuella alkoholkonsumtionen. Inte minst vid körkortsmedicinska ärenden är det nödvändigt med objektiva mätmetoder för att klarlägga alkoholvanorna. Under mer »frivilliga« förhållanden, som vid pågående behandling av alkoholmissbruk/-beroende kan alkoholmarkörer, utöver självrapportering, fungera som stöd i behandlingsarbetet. Beroende på i vilket sammanhang biologiska alkoholmarkörer används, kan kravet på sensitivitet (förmågan att identifiera individer med skadlig alkoholkonsumtion) och specificitet (förmågan att fria individer utan alkoholproblem) variera.

Under många år var transaminaser (ASAT, ALAT) och gamma-GT, som återspeglar alkoholens cellskadande effekter på levern, samt erytrocytens medelcellvolym (MCV), som indikerar skador på de röda blodkropparna, de traditionella markörerna. En väsentlig nackdel med dessa markörer är den relativt begränsade sensitiviteten och, framför allt för transaminaserna, den låga specificiteten. Såväl ASAT, ALAT som GT har dock visat sig vara av stort värde i behandlingsarbete för att följa en patients förändringar av alkoholkonsumtionen över tid (för en översikt se exempelvis Conigrave et al [1]). De senaste tio åren har CDT (kolhydratfattigt transferrin), som är en markör för alkoholrelaterade biokemiska förändringar vid bildningen av transferrin, varit den främsta alkoholmarkören, i första hand tack vare dess höga specificitet.

Det är framför allt CDT-analyser med HPLC-metoden som har blivit den etablerade metoden för påvisande av förhöjd alkoholkonsumtion [2]. Genom den kalibrering av HPLC-metoder som genomfördes i Sverige för några år sedan har också en enhetlig beslutsgräns kunnat införas. Genom att beslutsgränsen samtidigt höjdes från +2SD (97,5-percentilen) till +3SD (99-percentilen) ökade CDT-analysens specificitet på bekostnad av en minskad sensitivitet, det vill säga fler individer med förhöjd alkoholkonsumtion missas genom att CDT-värdet ligger under beslutsgränsen. Därför finns det skäl att försöka hitta markörer som har en större förmåga att påvisa förhöjd alkoholkonsumtion.

Under de senaste åren har en sådan »känsligare« alkoholmarkör, B-PEth (fosfatidyletanol i helblod), börjat användas

»Från klinisk, praktisk synpunkt uppstår dock problemet att tolka om den påvisade alkoholkonsumtionen är att betrakta som skadlig eller inte.«

rutinmässigt. De kliniska undersökningar där B-PEth utvärderats har gällt dels friska försökspersoner, dels alkoholberoende personer under avgiftning eller med aktivt missbruk [3-8]. Den diagnostiska sensitiviteten har uppgetts vara 99 procent, det vill säga betydligt större än för andra alkoholmarkörer, när man undersökt aktivt drickande alkoholberoende personer [5]. Sammanfattningsvis talar de redovisade studierna för att B-PEth erbjuder stora fördelar genom att föregående alkoholkonsumtion kan påvisas mycket tidigare med B-PEth än med andra markörer. Från klinisk, praktisk synpunkt uppstår dock problemet att tolka om den påvisade alkoholkonsumtionen är att betrakta som skadlig eller inte. I de publicerade undersökningarna finner man nämligen att den höga sensitiviteten är relaterad till att även mycket låga halter av B-PEth redovisas som tecken på alkoholkonsumtion, men att någon egentlig »beslutsgräns« som indikerar skadligt hög konsumtion, inte presenteras.

Syftet med undersökningen var att studera i vilken utsträckning alkoholmarkören B-PEth tillför och/eller kompletterar övriga, gängse biologiska alkoholmarkörer när det gäller att värdera alkoholvanor och alkoholkonsumtion under rutinmässiga förhållanden vid en allmänläkarmottagning.

MATERIAL OCH METOD

Undersökningen pågick under ett och ett halvt år (mars 2007–september 2008). Totalt 179 provtagningar utfördes under undersökningsperioden. På den aktuella vårdcentralen finns sedan tidigare en rutin med frekvent användning av alkoholmarkörer. Undersökningen var avsedd att spegla endast det rutinmässiga förfarandet, varför ingen som helst förändring av de ordinarie rutinerna för användning av alkoholmarkörer introducerades. Provtagningarna genomfördes på samtliga

SAMMANFATTAT

Självrapportering av alkoholvanor är ofta otillförlitlig, inte minst i körkortsärenden. Därför finns ett stort behov av tillförlitliga alkoholmarkörer.

Traditionella markörer som ASAT, ALAT, GT och MCV har en begränsad förmåga att identifiera personer med förhöjd alkoholkonsumtion.

CDT har en mycket hög säkerhet vid påvisande av skadligt hög alkoholkonsumtion, men liksom övriga markörer en begränsad sensitivitet.

B-PEth är en ny markör, en direkt etanolmetabolit, med mycket hög sensitivitet och specificitet.

I undersökningen jämförs B-PEth med övriga alkoholmarkörer vid användning i rutinbruk på en allmänläkarmottagning.

Studien talar för att B-PEth totalt sett inte identifierar fler patienter med alkoholöverkonsumtion än vad CDT gör. Däremot bedöms B-PEth vara bättre än övriga markörer på att identifiera den överkonsumtion som skett under tiden som närmast föregått provtagningen.

Det återstår dock att fastställa en beslutsgräns för B-PEth som representerar skadligt hög konsumtion.

konsekutiva patienter där någon av de fem ordinarie läkarna rutinmässigt bedömt att kontroll av alkoholmarkörer var motiverad. I de fall det rörde sig om körkortsärenden skedde all provtagning i samband med oplanerade besök, det vill säga patienten inställde sig till provtagning med högst en dags varsel. Rutinmässigt utfördes i samtliga dessa fall provtagning med B-PEth-analys jämsides med provtagning av ASAT, ALAT, GT, MCV och CDT.

Analyserna av B-PEth utfördes på avdelningen för klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund. Den nedre svarsgården vid påvisande av B-PEth var fram till oktober 2007 0,25 µmol/l, men den ändrades därefter till 0,7. Ändringen av den nedre svarsgården genomfördes enbart av rent praktiska skäl och var således inte förenad med någon metodologisk förändring.

Övriga prover analyserades vid Klinisk-kemiska laboratoriet, Falu lasarett, och som referensvärden användes de som laboratoriet angivit. Sammantaget togs prov på 88 olika personer (50 män och 38 kvinnor). Som mest togs prov vid 9 olika tillfällen på en och samma individ (körkortsärende).

Kostnaderna för de enskilda analyserna var för ASAT, ALAT och GT vardera 15 kronor, MCV 28 kronor, CDT 230 kronor och B-PEth 240 kronor.

Resultat

Som framgår av Tabell I utfördes en majoritet av de 179 konsekutiva analyserna av alkoholmarkörer i samband med körkortsärenden. Knappt en fjärdedel av provtagningarna gjordes på patienter där ingen klar misstanke om alkoholmissbruk förelåg. Här rörde det sig i huvudsak om oklara sjukskrivningsfall eller svårtolkade symtombilder.

Av journaluppgifter framgick att diagnosen alkoholbero-

TABELL I. Basdata; anledning till provtagning respektive medicinsk diagnos.

Anledning	Antal prov
Körkortsärende	107
Kliniskt misstänkt missbruk	34
Ingen klar misstanke	38
Totalt	179
Medicinsk diagnos	Antal patienter
Beroende/missbruk alkohol	39
Beroende/missbruk narkotika	18
Ingen säker diagnos	31
Totalt	88

TABELL II. Totala antalet fall där någon av de 6 alkoholmarkörerna uppvisade värden över referensområdet.

Markör	Antal fall
CDT	28
B-PEth >0,7	30
MCV	16
GT	22
ASAT	22
ALAT	21

TABELL III. Den totala procentuella andelen provtagningar där någon alkoholmarkör, B-PEth respektive CDT, uppvisat värden över referensområdet.

Anledning till provtagning	Andel med någon markör förhöjd	Andel med PEth >0,7	Andel med förhöjt CDT
Körkortsärende	19	6	9
Kliniskt misstänkt missbruk	76	59	44
Ingen klar misstanke	47	11	8
Totalt	34	17	16

TABELL IV. Antal fall av B-PEth-värden ≥0,7 respektive 2,0 µmol/l och antalet av dessa som samtidigt har CDT, MCV eller levervärden över referensnivån.

B-PEth	Antal	CDT	MCV	GT, ASAT el ALAT
≥0,7	30	23	8	10
≥2,0	13	11	4	6

TABELL V. Antal fall av CDT-värden ≥referensnivån och antalet av dessa fall som samtidigt har B-PEth, MCV eller levervärden över referensnivån.

CDT	Antal	B-PEth ≥0,7	B-PEth ≥2,0	MCV	GT, ASAT el ALAT
≥1,9%	28	23	11	7	7

ende/-missbruk redan var ställd, eller kunde ställas, i 39 av 88 patientfall. Patienternas ålder varierade mellan 18 och 82 år.

I 61 fall av de sammantaget 179 provtagningarna (motsvarande 34 procent) fann man att minst en av de undersökta alkoholmarkörerna visade värden över den angivna referensnivån. Då har även fall av B-PEth-värden ≥0,7 µmol/l inkluderats. Män hade något oftare någon förhöjd markör (37 procent) än kvinnor (29 procent).

Som framgår av Tabell II var B-PEth och CDT förhöjda i något fler fall än övriga alkoholmarkörer. Andelen provtagningar med förhöjda alkoholmarkörer var som förväntat markant högre i gruppen av patienter med kliniskt misstänkt alkoholmissbruk (Tabell III). I patientgruppen där ingen klar misstanke om missbruk förelåg visade anmärkningsvärt nog inte mindre än 47 procent av proven någon förhöjd markör. Endast i 19 procent av provtagningarna i samband med körkortsärendena var någon markör förhöjd.

B-PEth jämfört med CDT. I Tabell IV finner man att i de 30 fall där B-PEth-värdet översteg 0,7 µmol/l var även CDT-värdet förhöjt i 23 av fallen. I samtliga fall utom fyra, var minst en annan markör utöver B-PEth förhöjd.

I drygt 80 procent av alla fall av förhöjt CDT var även B-PEth förhöjt (Tabell V). Endast i 11 av 28 fall av förhöjt CDT översteg B-PEth-värdet 2,0 µmol/l, vilket anges motsvara en genomsnittlig daglig alkoholkonsumtion av 50 g ren alkohol.

I vardera 2 procent av alla provtagningar var endera CDT eller B-PEth den enda alkoholmarkör som var förhöjd.

B-PEth jämfört med övriga markörer. En jämförelse har även gjorts mellan B-PEth och övriga alkoholmarkörer (ASAT, ALAT, GT och MCV). I 12 av de 30 fallen med förhöjt B-PEth var någon av dessa markörer (framför allt GT och/eller MCV) förhöjd.

B-PEth och CDT i olika subgrupper. Totalt sett var B-PEth respektive CDT förhöjt i 17 respektive 16 procent av alla provtagningar (Tabell III) och andelen kvinnor och män med förhöjda värden var likartad. I gruppen med körkortsärenden var motsvarande andel förhöjda värden enbart 6 respektive 9 procent. Bland patienter med kliniskt misstänkt missbruk var frekvensen förhöjda värden markant högre och samtidigt no-

terades en något, men statistiskt inte signifikant, högre andel förhöjda B-PEth- än CDT-värden; 59 respektive 44 procent.

Klinisk bedömning

Ett försök har också gjorts att bedöma i vilken utsträckning B-PEth-värdena var i överensstämmelse med övriga alkoholmarkörer och den kliniska uppfattningen. Bedömningen grundade sig på att kliniska och anamnestiska uppgifter talade för att den observerade förhöjningen av en annan alkoholmarkör var förorsakad av alkoholöverkonsumtion. De fall där förhöjda värden av leverenzymmer inte misstänktes relaterade till aktuell alkoholkonsumtion har då undantagits.

I 159 av de 179 fallen bedömdes B-PEth-resultaten överensstämma, men inte i 11 procent av fallen. I dessa 20 fall var B-PEth-värdet under referensnivån samtidigt som en eller flera av övriga alkoholmarkörer visade förhöjt värde.

Fallbeskrivning

En 58-årig man söker för förlängd sjukskrivning till följd av värk i en fot. Av journaler framgick att han i april 2007 hittades medvetslös i sitt hem, enligt egen uppgift efter att ha tagit en tablett Sobril och några starköl. Han hade uppenbarligen legat där ett flertal timmar eftersom han hade utvecklat ett kompartmentsyndrom i höft- och glutealmuskulatur. Sekundärt till detta uppträdde en perifer nervskada med droppfot, men den rehabiliterades påfallande väl. Vid det aktuella besöket hade han ett sluddrigt tal och misstänktes vara alkoholpåverkad, vilket dock förnekades.

Etanol i serum uppmättes till 14 mmol/l (motsvarande 0,6 promille). Laboratoriemässigt fann man ett PEth-värde på 6,1 mmol/l, CDT på 10,0 procent. Vidare lätt förhöjda ASAT- och ALAT-värden (0,82 μ kat/l respektive 1,13 μ kat/l), men normala MCV- och GT-värden (94 fl respektive 1,0 μ kat/l).

DISKUSSION

I en klinisk verksamhet som den på en allmänläkarmottagning är det av stort värde att kunna identifiera patienter med skadligt hög alkoholkonsumtion. Naturligtvis bör detta i första hand göras med hjälp av anamnestiska uppgifter. Men, som påpekas bland annat i Läkemedelsboken [9], så »blir alkohol en stor sjukdomsimitator» när en viss konsumtionsnivå överstigs. I dessa fall är inte alltid de anamnestiska uppgifterna tillräckligt vägledande för att bedöma om en skadligt hög alkoholkonsumtion är förklaringen till den redovisade sjukdomsbilden, och här kan alkoholmarkörer vara till stor hjälp. På den aktuella vårdcentralen görs därför alkohol- och droganalyser närmast rutinmässigt vid svårtolkade symtombilder och i oklara sjukskrivningsfall.

I körkortsärenden är alkoholmarkörer av ännu större betydelse eftersom de anamnestiska uppgifterna om aktuella alkoholvanor ofta är svårvärderade. Inte minst från rättslig synpunkt är det av avgörande betydelse att de alkoholmarkörer man använder har en hög tillförlitlighet, det vill säga att specificiteten är hög så att ingen »oskyldig döms».

Mot denna bakgrund är det av intresse att undersöka B-PEth:s användbarhet i en klinisk vardagssituation eftersom denna alkoholmarkör har angetts ha en närmast 100-procentig specificitet [6].

Enligt Statens folkhälsoinstitut [10] bedöms en konsumtionsnivå av alkohol som riskfylld om den för män överstiger 168 g ren alkohol och för kvinnor 108 g per vecka. För CDT motsvarar ett förhöjt värde en genomsnittlig konsumtion på minst cirka 420 g per vecka (60 g/dag) och för B-PEth anges ett värde på cirka 2,0 μ mol/l motsvara en genomsnittlig konsumtion på cirka 350 g per vecka (50 g/dag). Med andra ord indikerar

»Det kan också tyckas förvånande att B-PEth inte identifierar betydligt fler patienter med alkoholöverkonsumtion än vad övriga markörer gör.«

förhöjda värden av CDT och ett B-PEth på cirka 2,0 μ mol/l en klart skadlig alkoholkonsumtion.

Med tanke på att B-PEth på individnivå närmast linjärt registrerar föregående alkoholkonsumtion skulle man kunna förvänta sig att mätbara B-PEth-värden (>0,7 μ mol/l) skulle observeras betydligt mer frekvent än förhöjda CDT-värden i det undersökta patientmaterialet. (Detta inte minst med tanke på att all provtagning skett utan föregående annonsering.) Så var emellertid inte fallet, och en förklaring till detta kan vara att B-PEth återspeglar en kortare tidsperiod. Därmed observeras endast den konsumtion som omedelbart föregått provtagningen. (Halveringstiden för B-PEth beräknas således vara 4 dygn [4] medan CDT:s halveringstid uppges vara cirka 10 dagar vid total avhållsamhet [11].) En sådan förklaring ligger väl i linje med observationen att förhöjda B-PEth-värden påvisades i betydligt större utsträckning bland patienter med kliniskt misstänkt, pågående alkoholmissbruk (59 procent) än bland dem som kommer för provtagning i samband med körkortsärenden (6 procent).

Det kan också tyckas förvånande att B-PEth inte identifierar betydligt fler patienter med alkoholöverkonsumtion än vad övriga markörer gör. Endast i 2 procent av fallen fann man en isolerad B-PEth-förhöjning. En rimlig förklaring till detta kan vara att prevalensen av alkoholöverkonsumtion är relativt låg i materialet som helhet. En sådan förklaring stöds av det förhållandet att en markant högre frekvens förhöjda B-PEth-värden (59 procent) observerades i gruppen av patienter där en klinisk misstanke om alkoholmissbruk förelåg.

Anmärkningsvärt är att minst en förhöjd alkoholmarkör upptäcktes i 34 procent av alla provtagningar medan B-PEth var förhöjt endast i 17 procent av alla fall. Denna diskrepans motiverade en klinisk bedömning av varje enskild patient med utgångspunkt från aktuella och tidigare journal- och laboratorieuppgifter. Detta för att utvärdera om den noterade förhöjningen av övriga alkoholmarkörer sannolikt kunde tillskrivas en skadligt hög alkoholkonsumtion, eller om förklaringen var någon annan. På så sätt bedömdes att i 11 procent av provtagningsfallen motsvarade B-PEth-värdet inte resultatet för övriga alkoholmarkörer.

En tänkbar förklaring till denna diskrepans kan vara en låg prevalens av patienter med aktuell överkonsumtion i det undersökta materialet (med en majoritet av körkortsärenden) i kombination med att övriga alkoholmarkörer har en längre halveringstid. Den längre halveringstiden kan medföra en »eftersläpning» och indikera en längre, tidigare period av skadlig alkoholkonsumtion. Speciellt gäller detta för MCV, där förändringar kan uppträda först flera månader efter att alkoholkonsumtionen minskat eller ökat, vilket hänger samman med de röda blodkropparnas överlevnadstid på cirka 120 dagar [12].

En ytterligare väsentlig förklaring tycks vara att de olika alkoholmarkörerna mäter helt olika effekter på kroppen. Detta tydliggörs väl av det redovisade patientfallet där en extremt hög, och sannolikt långvarig, överkonsumtion av alkohol uppmäts med hjälp av såväl CDT som B-PEth, men där MCV- och GT-värdena trots detta är normala.

Det finns således mycket som talar för att de olika alkoholmarkörerna inte uppvisar någon större samvariation utan att de var för sig indikerar varierande organskador och biokemiska

»Av kostnadsskäl är det önskvärt att kunna reducera antalet alkoholmarkörer ...«

förändringar. Därför är det också uppenbart att användningen av ett flertal olika alkoholmarkörer är motiverad för att uppnå en hög sensitivitet när det är av betydelse att inte identifiera bara individer med aktuell konsumtion utan även individer med en längre tids skadligt hög alkoholkonsumtion.

Även om den här undersökningen grundar sig på ett begränsat antal patienter kan patientmaterialet anses vara representativt för en vardagssituation på en allmänläkarmottagning. Det framgår tydligt av denna undersökning liksom av tidigare, att B-PEth en mycket god markör för aktuell överkonsumtion av alkohol och att den som direkt etanolmetabolit har ett »absolut bevisvärde«.

Övriga markörer tycks, med varierande eftersläpning, mer återspegla effekterna av en längre tids skadligt hög konsumtion. Av kostnadsskäl är det önskvärt att kunna reducera antalet alkoholmarkörer, men den här undersökningen ger inget stöd för att i dagsläget utesluta någon av de traditionella markörerna. Fortsatta studier är nödvändiga för att förhoppningsvis kunna definiera en »beslutsgräns« för B-PEth som indikerar skadlig alkoholkonsumtion. Detta är av väsentlig betydelse framför allt i körkortsärenden.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Conigrave K, Davies P, Haber P, Whitfield J. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction*. 2003;98:31-43.
2. Bjerre B, Borg S, Helander A, Jeppson JO, Johnson G, Karlsson K. CDT värdefull markör för överkonsumtion av alkohol. Riktlinjer för dess användning vid körkortsprovning. *Läkartidningen*. 2001;98:677-83.
3. Varga A, Hansson P, Lundqvist C, Alling C. Phosphatidylethanol in blood as a marker of ethanol consumption in healthy volunteers: Comparison with other markers. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22:1832-7.
4. Varga A, Hansson P, Johnson G, Alling C. Normalization rate and cellular localization of phosphatidylethanol in whole blood from chronic alcoholics. *Clinica Chimica Acta*. 2000;299:141-50.
5. Aradottir S, Asanovska G, Gjerss S, Hansson P, Alling C. Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:431-7.
6. Hartmann S, Aradottir S, Graf M, Wiesbeck G, Lesch O, Ramskogler K, et al. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker-comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addict Biol*. 2006;12:81-4.
7. Varga A. Phosphatidylethanol in blood as a marker of alcohol abuse [dissertation]. Lund: Lunds universitet; 2001.
8. Aradottir S. Phosphatidylethanol formation and degradation in blood and organs [dissertation]. Lund: Lunds universitet; 2004.
9. *Läkemedelsboken 2005-2006*. Stockholm: Apoteket AB; 2005; p. 837.
10. Andréasson S, Allebeck P, redaktörer. En kunskapsöversikt om alkoholens positiva och negativa effekter på vår hälsa. Stockholm: Statens Folkhälsoinstitut; 2005.
11. Jeppson JO, Kristenson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem*. 1993;39:2115-20.
12. Hasselblatt M, Martin F, Maul O, Ehrenreich H, Kernbach-Wighton G. Persistent macrocytosis following abstinence from chronic alcohol use. *J Am Med Assoc*. 2001;286:2946.