

Bijlage PEth en andere nieuwe biomarkers voor overmatig alcoholgebruik (2025)

Fosfatidylethanol (in het Engels Phosphatidyl ethanol, PEth) meting in bloed wordt de laatste jaren meer en meer genoemd als een gevoelige en betrouwbare biomarker voor alcoholmisbruik. In aanwezigheid van alcohol wordt Peth gevormd uit de hydrolyse van fosfatidylcholine door fosfolipase D en preferent ingebouwd in erythrocytmembranen (Perilli 2023).

In PEth zijn twee vetzuurketens gebonden aan een fosfo-ethyl groep. PEth is geen enkelvoudige stof maar een mengsel van stoffen met diverse vetzuurparen, waarbij ruim de helft van het totale PEth uit de 16:0/18:1 en 16:0/18:2 vetzuur combinaties bestaat.

Er bestaat een duidelijke toename van PEth bij langdurige inname (> 2 weken) van alcohol, welke ook gerelateerd is aan de ingenomen hoeveelheid. Echter de toename kent een significantie interindividuele variatie (Helander, 2019) en dit kan bezwaar opleveren bij forensisch gebruik afhankelijk van de gekozen procedure en cutoff. Verder is het doorgaans gemeten PEth 16:0/18:1 in volbloed niet langdurig stabiel bij kamertemperatuur, met een gemiddelde afname van 5% per dag (Aboutara 2023) hetgeen betekent dat de monsterbewerking op de dag van de afname moet plaatsvinden of anders dat het volbloedmonster direct bij -80C dient te worden opgeslagen. Ook kan nog extra PEth ontstaan ná de bloedafname, door in bloed aanwezig alcohol in de uren na inname, hetgeen kan leiden tot vals positieve waarden (Helander & Hansen 2023). Omdat PEth in bloed vooral in erythrocyten membranen aanwezig is, zal het hematocriet een effect hebben op de PEth concentratie (Luginbuhl2022). Ook bij Dried Blood Spot sampling moet daarvoor gecorrigeerd (Beck CCA, 2018).

De halfwaarde tijd bij abstinentie is circa 6 dagen (Helander, 2009). Klinisch gezien lijkt PEth een geschikte biomarker om alcoholgebruik op te sporen of abstinentie te monitoren, maar voor forensisch gebruik bestaan nog een aantal problemen (Luginbuhl 2021, 2022), die verduidelijking behoeven.

In een recent review (Perilli, 2023) wordt als belangrijk probleem opgemerkt dat er variabiliteit in cut-off waarden bestaat, al is deze mede afhankelijk van de diagnosevraagstelling. In de zogenaamde Basel consensus van 2022 wordt door een groep wetenschappers een cutoff van 200 ug/L PEth 16:0/18:1 (Luginbuhl2022) voorgesteld voor de vaststelling van excessief alcohol gebruik, al wordt dit ter discussie gesteld door anderen (Mushhoff, 2023).

Er zijn tot op heden nog geen “Matrix-based” calibratoren voor PEth en het is onvoldoende bekend of vastgelegd qua monsterstabiliteit en opwerking (Luginbuhl,2022).

Geen enkele PEth methode heeft een internationale erkenning, liefst door JCTLM, dat een voorwaarde is voor standaardisatie en herleidbaarheid.

Binnen Nederland is nog weinig ervaring met deze geavanceerde LC-MSMS bepaling, in tegenstelling tot België en Zweden. In incidentele gevallen, waar andere methoden geen uitsluitsel geven, kan PEth een aanvulling zijn van het onderzoek palet.

Concluderend voor PEth

Op basis van gebrek aan standaardisatie meetmethodes, goede calibratoren en uniforme cutoff kan de bepaling van PEth niet gebruikt worden voor het onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen.

EtG in urine

Eliminering van lichaamsvreemde of ongewenste stoffen kan gebeuren door sulfatering of glucuronidering in de lever, waarna de stof gemakkelijker uit te scheiden is. Op deze wijze wordt minder dan 1 % van de ingenomen alcohol (ethanol) in ons lichaam ook omgezet in ethylglucuronide. Na alcohol inname zijn EtG en EtS aantoonbaar in bloed, urine en haar. Meten van EtG of EtS in bloed wordt weinig gebruikt. Op EtG meting in haar komen we later terug.

Afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid is EtG aantoonbaar tot 3 à 4 dagen na gebruik. Een glas (circa 10 g alcohol) kan tot circa 24 uur na inname nog in urine aangetoond worden, 40 g tot 2 á 3 dagen. EtG kan daarom gebruikt worden als abstinentiecontrole, mits elke 2 of 3 dagen een betrouwbaar urinemonster verkregen kan worden. Ook is EtG geschikt om het tijdsvenster van incidenteel alcohol gebruik te verlengen ten opzichte van alcohol in bloed, bijvoorbeeld na een verkeersongeluk.

Als grenswaarde voor alcoholgebruik wordt in Nederland vaak 500 ug/L of 55 ug/mmol kreatinine aanbevolen, hierbij is rekening gehouden met fout verhoogde waarden door bijvoorbeeld gebruik van mondwater spoelingen of frequent gebruik van handreinigers waarin alcohol is verwerkt. McDonell (2017) vindt deze 500 ug/l grens alleen geschikt voor inname de vorige dag en pleit voor 100 ug/L als grens. Nanau (2016) noemt 89% sensitivity en 99% specificity bij een grenswaarde van 500ug/L om een relaps van drinken op te sporen en voor een andere studie 76% sensitivity en 93% specificity bij een grenswaarde van 100 ug/l om drankgebruik in de voorgaande 3 dagen op te sporen.

Als methode voor de bepaling van EtG wordt LC-MS/MS en immunoassay gebruikt. Er is geen standaardisatie, geen gecertificeerd referentiemateriaal, geen consensus over afkappunt of meetonzekerheid. Meten van EtG in urine wordt in Nederland beperkt ingezet ter aantoning van recent alcohol gebruik na een incident of na aanhouding.

Concluderend voor EtG in urine

EtG in urine is geschikt voor abstinentie controle of ter bevestiging van zeer recent (enkele dagen geleden) alcoholgebruik, maar is niet geschikt voor onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen.

Haaranalyse

Haaranalyse is qua monsternamen en techniek moeilijk uitvoerbaar. Meest gebruikt is de bepaling van EtG in haar of van FAES (fatty acids ethyl esters). Het is vooral geschikt om bij een medisch of forensische vraag over een periode van een of meerdere maanden een indicatie te verkrijgen over het gebruik van alcohol. Vals positieve en vaak vals negatieve resultaten worden gerapporteerd afhankelijk van de haarverzorging, frequent shampooën, haarverven, haarbleken, föhnen of andere interfererende omstandigheden. Er zijn geen gecertificeerde standaarden, er is geen eenduidige methode die als referentiemethode geaccepteerd is en er zijn geen internationaal aanvaarde referentiewaarden of beslisgrenzen. Ervaringen bij forensisch gebruik zijn niet consistent positief. Referenties onder andere Hasted (2013); Pragst (2010); Bianchi (2015); Crunelle (2015); Nanau (2016).

Concluderend voor haaranalyse

Gebruik van haaranalyse voor onderzoek naar alcoholmisbruik in het kader van rijgeschiktheidskeuringen moet worden afgeraden. Hooguit is haaranalyse geschikt als semi-kwantitatieve methode.