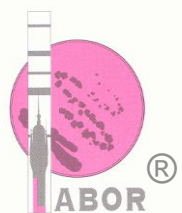




Alkoholmarker – Diagnostische Bedeutung von PEth und EtG

Dr. Michael Böttcher

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel GmbH



Alkoholmissbrauch

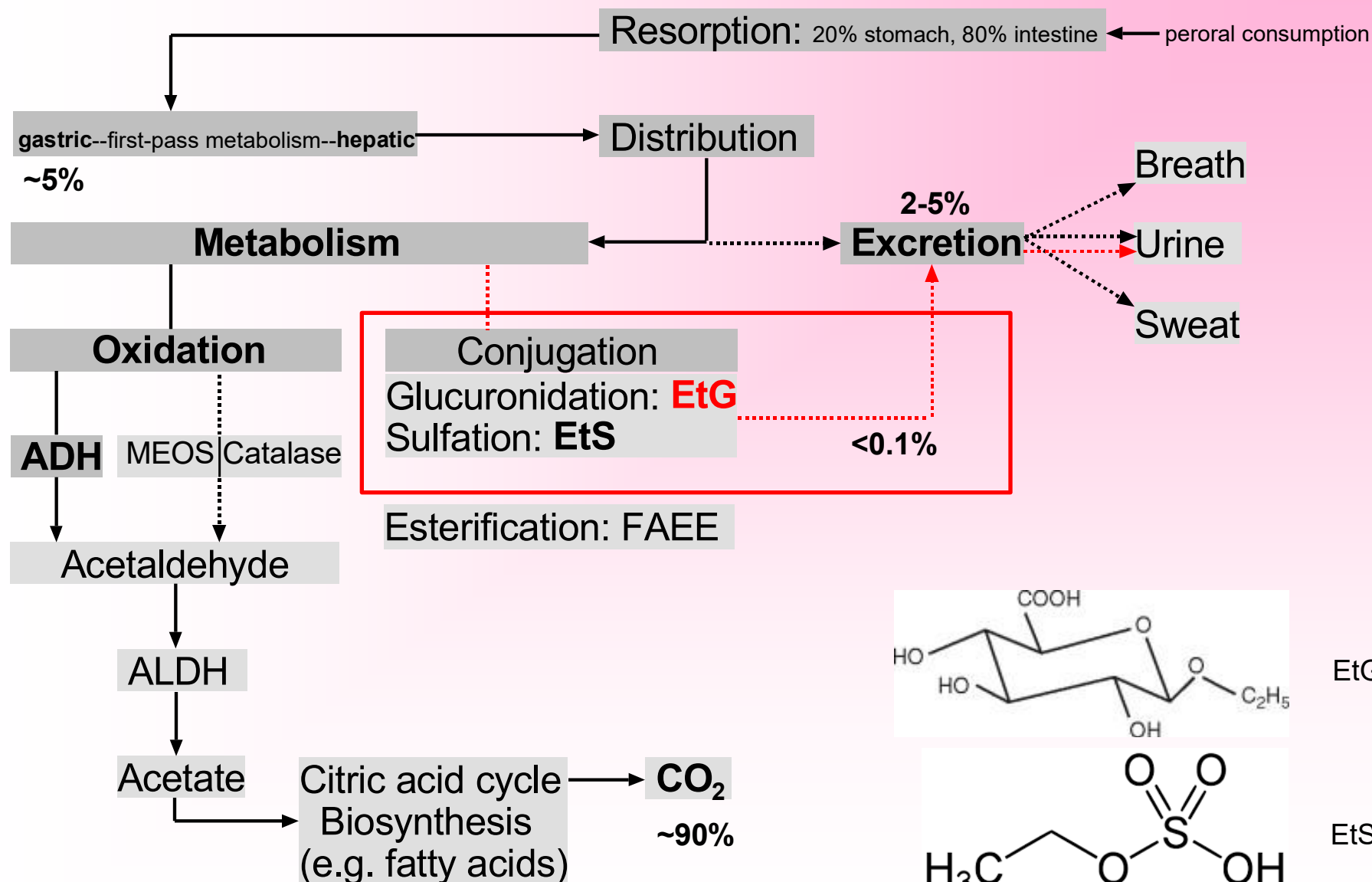
Biomarker chronischer/riskanter Alkoholkonsum

- g-GT
- MCV
- CDT
- **PEth?**

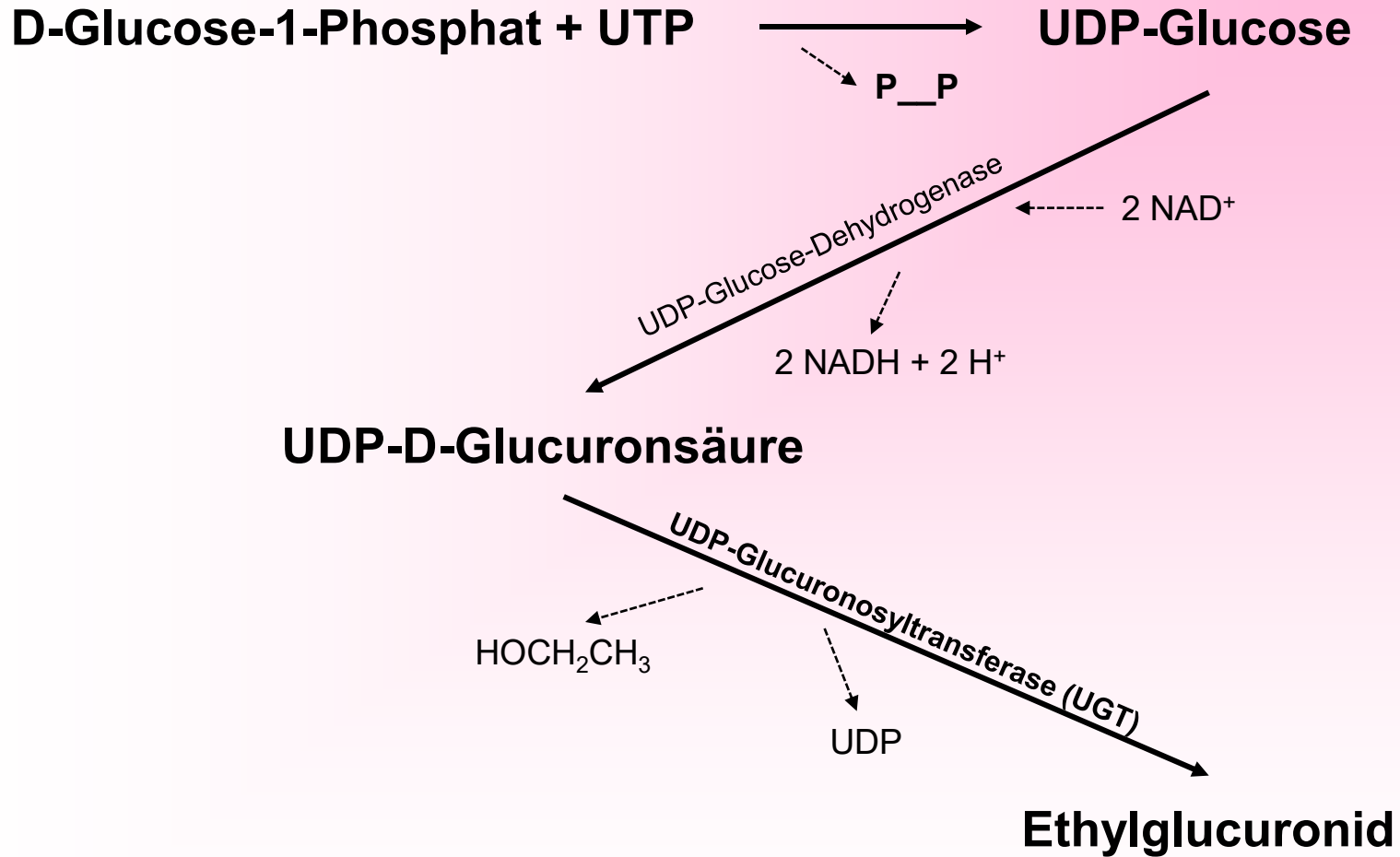
Biomarker Abstinenzmonitoring

- Ethanol (blood)
- Ethanol (urine)
- **EtG** (urine, hair, **blood?**)
- **PEth?**

Metabolism of Ethanol and Ethyl Glucuronide



Phase II Konjugationsreaktion bildet Ethylglucuronid



EtG Analytik im Urin: Präanalytische Pitfalls

- A) Patient
- EIA Screening: AK/AG – Reaktion Enzym
 - fremder Urin
 - in vitro Verdünnung
 - in vivo Verdünnung
- } Probennahme unter Aufsicht!
Kreatinin!
- Kreatinin
- B) Bakterien:
- Hydrolyse von EtG (Harnwegsinfekt: Glucuronidasen)
 - EtG Bildung nach Probennahme (Diabetis + Harnwegsinfekt)
- C) Matrix
- EIA: falsch negativ durch interferierende Substanzen
 - EIA: falsch positiv durch unerwünschte Kreuzreaktivitäten
 - LC-MS/MS: nicht vorhersehbare Matrixeffekte

EtG Analytik im Urin: Klinische Pitfalls

nicht intentionelle Aufnahme von Alkohol

- Einatmen (Desinfektionsmittel, Arbeitsplatz!)
- Trinken (flüssige Medikamente, Mund-/Haarwasser, „alkoholfreie“ Getränke)
- Nahrungsmittel
- Auto-Brewery Syndrom

Detection of Ethylglucuronide in Urine following the Application of Germ-X

To the Editor:

Ethylglucuronide (EtG) is a non-volatile, water-soluble direct metabolite of ethanol, a biological state marker of recent alcohol consumption, that is becoming a routine assay in many laboratories (1). It can be detected for an extended time period (up to 5 days) after alcohol is completely eliminated from the body and has found wide acceptance in the detection of relapse in recovering alcoholics, monitoring of medical professionals, and detection in postmortem specimens (2,3). There is a great deal of literature on the methodology of detection of EtG in urine, serum, plasma, and hair (4,5), but an accepted "cut-off" concentration for urine analysis has not been widely adopted. Although several publications list the limit of quantitation between 0.05 and 0.5 mg/L of urine, cut-offs in commercial laboratories in the U.S. range from 0.10 to 1.0 mg/L.

In the medical profession, hand sanitizers are used routinely throughout the day. Many of these sanitizers contain ethanol, potentially exposing individuals who enter hospital wards on multiple occasions to the absorption of ethanol through the skin. The objective of our study was to determine whether measurable EtG could be detected following frequent application of the hand sanitizer Germ-X, which contains 62% ethanol.

Four individuals volunteered to take part in the study. Each subject applied Germ-X hand sanitizer at different time intervals. Prior to urine sample collection, hands were washed with soap and water. Urine samples were collected before the experiment began and then at time intervals of approximately 4 h throughout the workday. Each experiment was conducted on a different day, with a four- or five-day interval. The study participants did not consume ethyl alcohol between study days.

EtG was measured in urine using a modification of the liquid chromatography-tandem mass spectrometry method described by Morini et al. (6), with a limit of quantitation of 0.05 mg/L. Specimens were also analyzed for ethanol using headspace gas chromatography with a detection limit of 0.01 g%.

Experimental group #1 ($n = 3$) applied Germ-X every 60 min throughout the workday. Experimental group #2 ($n = 4$) applied Germ-X every 30 min throughout the workday. Experimental group #3 ($n = 2$) applied Germ-X every 15 min throughout the workday. None of the subjects were positive for EtG or ethanol before the experiments were started, and no ethanol was detected in any subject throughout the studies. Experimental groups #1 and #2 did not show the presence of EtG in the urine throughout the study period. However, in Experimental group #3, EtG was detected following application of Germ-X every 15 min throughout the workday at a concentration of 0.062 mg/L (Table I) in one subject.

The generation of measurable concentrations of EtG following the application of an ethanol containing hand sanitizer

Table I. Experimental Group #3: Subject A

Germ-X Application Interval	Every 60 min	Every 30 min	Every 15 min
Before experiment			
8:15 am	not detected	not detected	not detected
11:00 am	not detected	not detected	not detected
4:45 pm	not detected	not detected	0.062 mg/L

**Einatmen:
Desinfektionsmittel
Medizinische Cremes**

Bacillol: 32%

Softa-Man: 45%

Sterillium Med: 85%

Händedesinfektion auf Ethanolbasis
mit bewährtem Hautpflegekomplex.



Sterillium® med verbindet eine breite Wirksamkeit mit einer sehr guten Hautverträglichkeit.

- umfassend wirksam, z. B. gegenüber unbewüllten Viren wie Adeno-, Rota- und murine Noroviren
- sehr gut hautverträglich
- farbstoff- und parfümfrei



www.hartmann.com
Die sehr gute Hautverträglichkeit von Sterillium® med wurde in einem Randomisiert Placebo-Kontroll-Studium (RPS) an über 1000 Probanden nachgewiesen.

Paul Hartmann AG, 89522 Heidenheim, www.hartmann.de

HARTMANN
hilft heilen.

EtOH 99% v/v

Mögliche Gründe für falsch positive Immunoassays

Inhalationsanästhetikum

Received: 21 May 2017 | Revised: 18 June 2017 | Accepted: 19 June 2017
DOI: 10.1002/dta.2233

WILEY

CORRESPONDENCE CASE REPORT

Sevoflurane metabolite cross-react in the ethyl glucuronide DRI® immunoassay

Drug Test Anal. 2018;10:379–380.

4 | CONCLUSIONS

The sevoflurane metabolite HFIP glucuronide cross-reacts in the DRI® EtG immunoassay based on indirect evidence. Experiments with HFIP-glucuronide reference substance should be carried out in order to confirm this conclusion.

Michael Böttcher
David Kühne
Olof Beck

MVZ Labor Dessau GmbH, Dessau-Rosslau, Germany

Propyl-Gluc.
Butyl-Gluc.
HFIP-Gluc. (Sevofluran-Metabolit)
Trichlorethyl-Gluc. (Chloralhydrat-Metabolit)

Hypnotikum



Forensic Science International

Volume 184, Issues 1–3, 30 January 2009, Pages e27–e29



Preliminary communication

False-positive ethyl glucuronide immunoassay screening associated with chloral hydrate medication as confirmed by LC–MS/MS and self-medication

Torsten Arndt ^a, Birgit Gierden ^a, Brunhilde Güssregen ^a, Annika Werle ^a, Joachim Grüner ^b

Desinfektionsmittel



Forensic Science International

Volume 241, August 2014, Pages 84–86

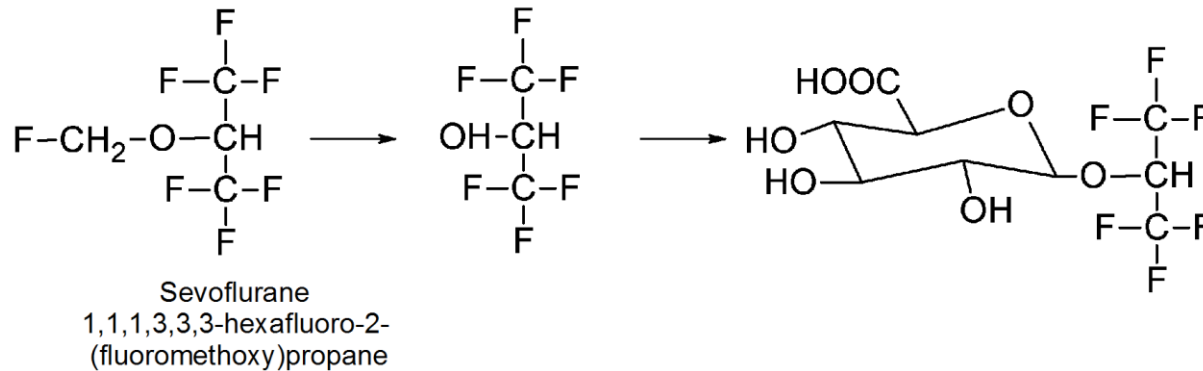


Cross-reaction of propyl and butyl alcohol glucuronides with an ethyl glucuronide enzyme immunoassay

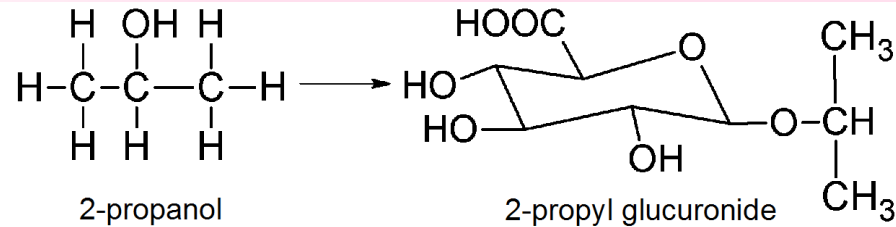
Torsten Arndt ^a, Reinhold Beyreiß, Stefanie Schröfel, Karsten Stemmerich

Mögliche Gründe für falsch positive Immunoassays

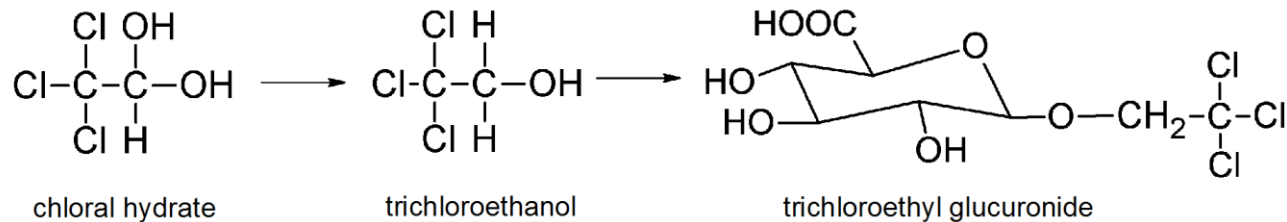
HFIP-glucuronide



2-propyl glucuronide



Trichloroethyl glucuronide



Präanalytische Probleme: Bakterielle Glucuronidasen!

Borsäure-Röhrchen! Cave! EIA-Screening

Alternative: Gefroren versenden Dried Urine Spot EtG im Blut (niedrige Cutoffs)

Urinary Tract Infection: A Risk Factor for False-Negative Urinary Ethyl Glucuronide but Not Ethyl Sulfate in the Detection of Recent Alcohol Consumption, Anders Helander* and Helen Dahl (Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet and University Hospital, Stockholm, Sweden; *address correspondence to this author at: Alcohol Laboratory, L7:03, Karolinska University Hospital Solna, SE-171 76 Stockholm, Sweden; fax 46-8-51771532, e-mail anders.helander@cns.ki.se)

After consumption of alcoholic beverages, the bulk of the ethanol dose (95%–98%) is eliminated in a 2-stage oxidation process mainly in the liver, first to acetaldehyde by alcohol dehydrogenase and then further to acetic acid by aldehyde dehydrogenase. The remainder is excreted unchanged in urine, sweat, and expired air (1). In addition, a very small fraction (<0.1%) of the ingested ethanol undergoes phase II conjugation reactions to produce ethyl glucuronide (EtG) and ethyl sulfate (EtS) (2, 3), catalyzed by uridine diphosphate-glucuronosyltransferase or sulfotransferase, respectively. EtG and EtS are eventually excreted in the urine. As both of these nonoxidative direct ethanol metabolites show much longer elimination times than ethanol itself (3), the interest in EtG and EtS has focused largely on their use as sensitive and specific biomarkers of recent alcohol intake with clinical and forensic applications (4, 5). A positive finding of EtG and/or EtS provides a strong indication that the person was recently drinking alcohol, even when the ethanol concentration has returned to 0 or is no longer measurable.

Glucuronide and sulfate conjugates of endogenous and exogenous origin are cleaved by β -glucuronidase and sulfatase, enzymes that are widely distributed among animals and plants. β -Glucuronidase is also present with high activity in most strains of *Escherichia coli* (6). Because this characteristic is rather unique for *E. coli* compared with other bacterial species, β -glucuronidase assays with chromogenic and fluorogenic substrates have been devel-

oped for the rapid and specific identification of *E. coli* in clinical microbiological diagnostics and for testing contamination of food and water (7, 8). Sulfatase activity has been detected in many different bacteria (9), but not in *E. coli* (10, 11), or only in very low amounts (12).

E. coli is the most common bacterium isolated in clinical laboratories and is also the predominant pathogen (~80%) in urinary tract infections (UTIs) (13). This study, therefore, evaluated whether the presence of *E. coli* or other common pathogens in urine specimens, resulting from UTIs or possible contamination during sampling and handling, could give false-negative EtG and EtS results in the detection of recent alcohol consumption because of hydrolysis by bacterial β -glucuronidase and sulfatase.

Fresh clinical urine specimens ($n = 46$; stored refrigerated) containing confirmed bacterial growth at a density of 10^3 to $>10^5$ colony-forming units (CFU)/mL and with $>80\%$ of samples containing $>10^5$ CFU/mL, as identified by culture on standard solid media, were obtained from the microbiology laboratory at the Karolinska University Hospital. Specimens were collected consecutively from the routine pool of infected urine samples and were also selected to include different pathogens. The samples were supplemented with 1 mg/L each of EtG (Medichem Diagnostics) and EtS (TCI); they were then split into 3 tubes (without preservatives), which were placed at -20 , 4 , and 22°C . Urine without the addition of EtG and EtS served as controls. At the start and after 1, 2, and 5 days of storage at 4 and 22°C , samples were placed at -20°C until taken for analysis of EtG and EtS by a sensitive and specific direct electrospray liquid chromatographic-mass spectrometric (LC-MS) method (3). LC-MS analysis was performed in the negative ion mode, with selected ion monitoring of the pseudomolecular ions at m/z 125 for EtS (M_r 126.1) and m/z 130 for EtS- D_3 (pentadeuterated internal standard, prepared by reaction of ethanol- D_3 with chlorosulfonic acid; Sigma-Aldrich) and at m/z 221 and m/z 226 for EtG (M_r 222.1) and EtG- D_3 (internal standard;

Table 1. Uropathogens tested for causing falsely low or false-negative EtG or EtS results as a result of hydrolysis by bacterial β -glucuronidase and sulfatase.

Uropathogen identified	Urine specimens tested, n	Specimens causing hydrolysis of EtG, ^a n (%)	Specimens causing hydrolysis of EtS, ^a n
<i>E. coli</i>	25	17 (68) ^b	0
<i>Enterococcus</i> sp.	5	0 (0)	0
Group B streptococci	3	0 (0)	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	1 (33) ^c	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0 (0)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0 (0)	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0 (0)	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0 (0)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100) ^c	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0)	0
<i>Morganella morganii</i>	1	0 (0)	0

^a EtG and EtS (1 mg/L of each) were added to fresh UTI specimens, which were then stored in sealed plastic vials (without preservative) at 22°C for 1–5 days, after which EtG and EtS were measured by LC-MS.

^b Bacterial count, 10^3 to $>10^5$ CFU/mL.

^c Bacterial count, $>10^5$ CFU/mL.

EtG im Blut: Nachweisfenster im Vergleich zum Urin Studie 1

DE GRUYTER

J Lab Med 2020; 44(4): 211–219



Drug Monitoring and Toxicology

Edited by: W. Steimer

Jasna Neumann, Olof Beck, Anders Helander, Norbert Dahmen and Michael Böttcher*

Sensitive determination of ethyl glucuronide in serum and whole blood: detection time after alcohol exposure compared with urine

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinik Mainz

n = 46 Pat.; 36 m., 25 bis 74 Jahre, 10 w., 32 bis 68 Jahre;
Pat. zur Entgiftung stationär aufgenommen
Tag der stationären Aufnahme (Tag 0): BrAC u. Anamnese

gepaarte Proben:

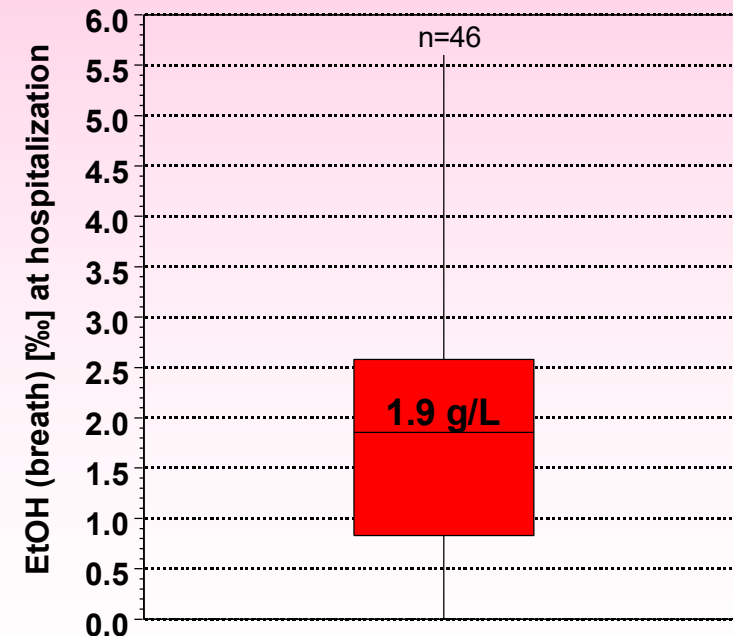
Urin Proben: von Tag 1 (0.83 h – 48.25 h) bis Tag 7
Vollblut Proben: von Tag 1 (0.17 h – 47.8 h) bis Tag 5
und Tag 7

EtG:

Cutoff Urin: 100 ng/mL

Cutoff Vollblut (WB): 1 ng/mL

BrAC



EtG im Blut: Nachweisfenster im Vergleich zum Urin

DE GRUYTER

Neumann et al.: Sensitive determination of ethyl glucuronide in serum and whole blood — 217

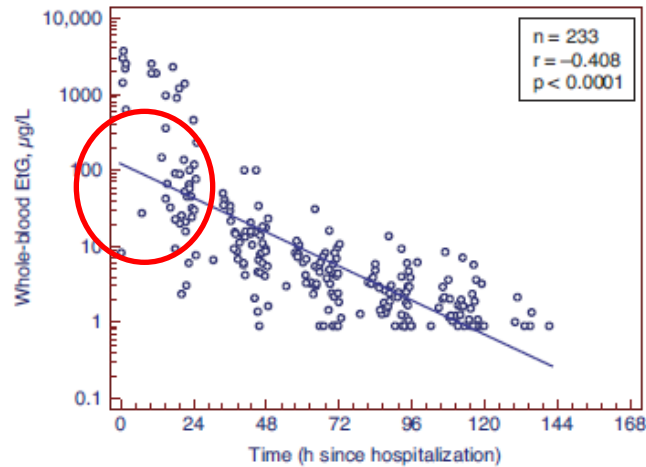


Figure 3: The correlation between EtG in whole blood and time since hospitalization presented in semilogarithmic scale. The regression line indicates an elimination half-life of 16 h. The figure includes the data including the first negative sample set to a value of 0.9 µg/L.

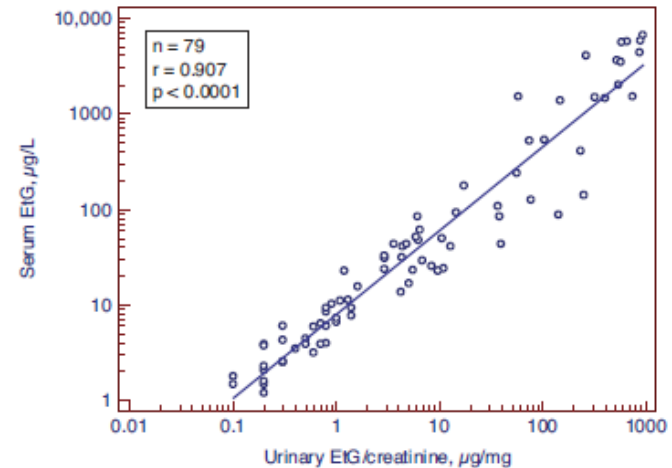
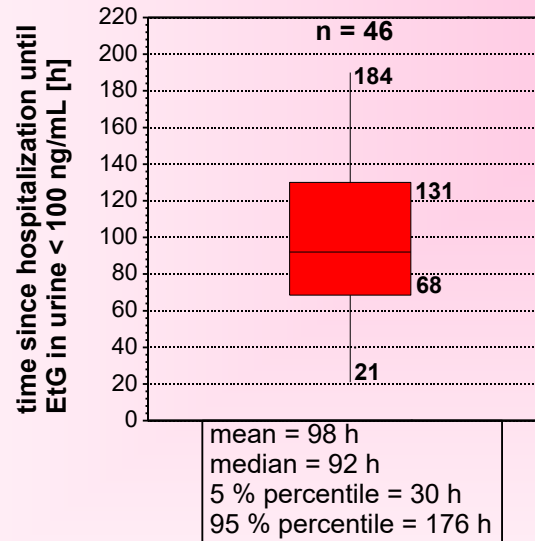
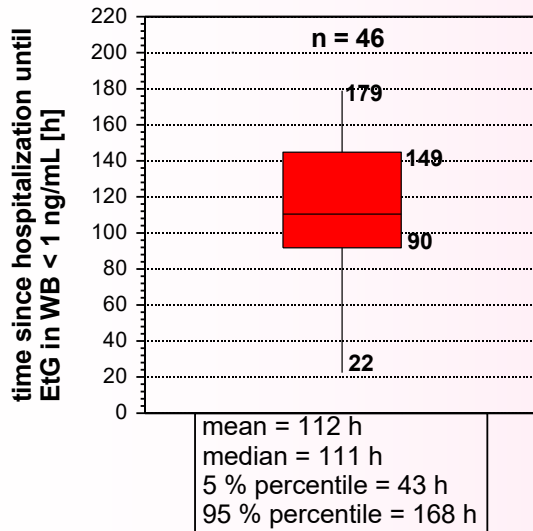


Figure 4: The correlation between EtG in serum and urine presented in logarithmic scale.

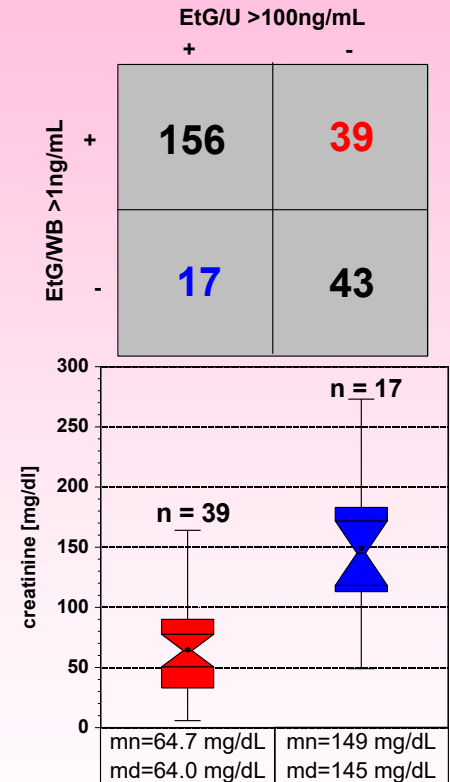
Data are combined from day 1 of study 1 and positive cases from study 2. The urine concentrations were normalized using the creatinine concentrations, which increased the correlation coefficient from 0.790 to 0.907. The statistical calculations were with non-logarithmic data.

Nachweiszeiten EtG im Urin (Cutoff: 100 ng/ml) : 21 – 184 h; **Mittelwert: 98 h**; Median 92 h
Nachweiszeiten EtG im Vollblut (Cutoff: 1 ng/ml): 22 – 179 h; **Mittelwert: 112 h**; Median 111 h

EtG im Blut: Nachweisfenster im Vergleich zum Urin



Nachweiszeit von EtG im Vollblut (Cutoff: 1 ng/mL) länger als im Urin (Cutoff: 100 ng/mL).



EtG im Blut: Nachweisfenster im Vergleich zum Urin

Schlussfolgerung:

EtG:	- Nachweiszeit im Urin:	~ 21 – 184 h, md = 92 h	Cutoff: 100 ng/mL
	- Nachweiszeit im Vollblut:	~ 22 – 179 h, md = 111 h	Cutoff: 1 ng/mL

→ EtG Positivrate im Vollblut ist etwas höher als im Urin („39:17“)

→ Vollblut, Serum und Plasma sind eine Alternative zum Urin

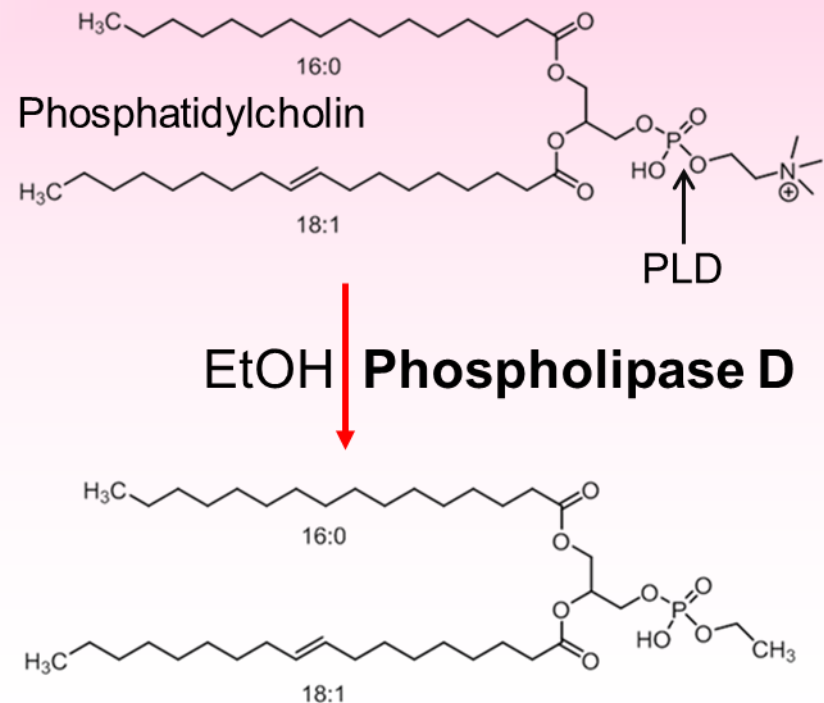
→ Einsatz von Kapillarvollblut möglich:

- „semi-invasiv“
- kein medizinisches Fachpersonal notwendig
- keine Urinabgabe unter Aufsicht notwendig (Privatsphäre!)

Was sind Phosphatidylethanoole (PEths)

- PEth ist ein Sammelbegriff für Phospholipide die aus Phosphatidylcholin in Anwesenheit von Alkohol (Cosubstrat statt Wasser) durch Phospholipase D (PLD) in den Membranen der Erythrozyten.
- 48 Homologe von PEth konnten bisher identifiziert werden (Gann et al. 2010) mit Fettsäuren von 14-22 C-Atomen.

Das Palmitoyl/Oleoyl (16:0/18:1) ist das Homolog mit dem Isomer, welches den größten Anteil ausmacht: 40% des Gesamt-PEths. PEth (16:0/18:1) ist der Zielanalyt in dieser Studie



Es wird angenommen, dass PEth (16:0/18:1) repräsentativ für alle PEth-Formen ist. (Helander + Zheng 2009)

Phosphatidylethanol

Ethylglucuronid (direkter Biomarker):

- hohe Spezifität
- kurze Eliminationshalbwertszeit/kurzes Nachweisfenster
- keine Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Alkoholkonsum möglich
- Korrelation mit der Alkoholdosis (Serum)?

→ Abstinenzmarker

CDT (indirekter Biomarker):

- höchste diagnostische Spezifität aller „klassischen“ Biomarker (g-GT, MCV) für chronischen Alkoholkonsum
- langes Nachweisfenster
- stabil bei Lagerung und Transport
- Jedoch: geringe diagnostische Sensitivität auch bei gewohnheitsmäßigem Konsum
- erkennt nicht alle Trinkschemata, kein Nachweis akuter Rückfälle und von Trinkepisoden

→ Marker für chronischen Alkoholkonsum

Einer für alles und alles in einem...?!

Phosphatidylethanol (PEth, direkter Biomarker):

- hohe Spezifität
- langes Nachweisfenster
- ähnlich sensitiv wie EtG auch für einmaligen Alkoholkonsum ???
- Intra-individuelle Korrelation mit der Alkoholdosis
→ Therapie Kontrolle bei Trinkmengenreduktion möglich
- in vitro Bildung kleiner PEth-Mengen bei gleichzeitiger Anwesenheit von Alkohol → Trockenprobe?
- Stabilitätsprobleme bei Transport und Lagerung → Trockenprobe?

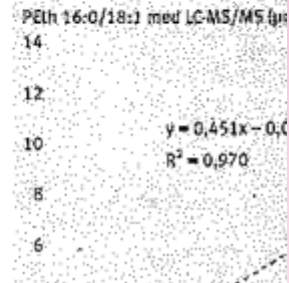
Differenzierung möglich: Abstinenz / „social drinking“ / „riskful drinking“?

Nationell harmonisering av alkoholmarkören PEth

Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi har i samarbete med de svenska laboratorier som i dag utför analyser av alkoholmarkören fosfatidyletanol (PEth) tagit fram ett förslag till harmonisering av mätning och svarsrutiner för PEth.

Överkonsumtion är andelen kolhydratfattigt transferrin (CDT) i blodprov (serum) ett lämpligt och ofta använt test. Mätning av leverenzymet gammaglutamyltransferas kan även utnyttjas som ett komplement för att indikera alkoholrelaterad organskada.

Fosfatidyletanol (PEth; från



FAKTA 1.

Förslag till harmonisering av alkoholmarkören PEth

- Försättningsvis kommer endast koncentrationen av PEth-formen 16:0/18:1 att svaras ut till kunden (trivialnamn: B-PEth 16:0/18:1; NPU-kod: NPU28874).
- Eftersom koncentrationen av PEth 16:0/18:1 utgör i medeltal ungefär 45 procent av total-PEth (Figur 1) behöver gränsvärdena justeras nedåt, och patienternas mätvärden kommer att sjunka i motsvarande grad.
- Ett negativt resultat ($<0,05 \mu\text{mol/l}$ PEth 16:0/18:1) tyder på ingen eller endast låg, sporadisk alkoholkonsumtion.
- Som gränsvärde för att indikera ett mer omfattande, regelbundet alkoholinlag («överkonsumtion») föreslås $0,30 \mu\text{mol/l}$ PEth 16:0/18:1 (Figur 2).
- Mätvärden i intervallet $0,05-0,30 \mu\text{mol/l}$ PEth 16:0/18:1 indikerar «måttlig konsumtion» (eller motsvarande formulering).
- Förändringen träder i kraft under hösten 2013, och respektive laboratorium ansvarar för att informera sina kunder.

2013
cutoffs for PEth
established in
Sweden

riskful drinking
social drinking



LETTER TO THE EDITOR

Consensus for the use of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) for the assessment of abstinence and alcohol consumption in clinical and forensic practice (2022 Consensus of Basel)

TABLE 1 Cutoff concentrations for PEth 16:0/18:1 in whole blood reflecting alcohol intake within the month prior to sampling

PEth 16:0/18:1 concentration cutoff	Interpretation
<20 ng/ml	Compatible with abstinence or low alcohol consumption
≥20 ng/ml but <200 ng/ml	Alcohol consumption
≥200 ng/ml	Strongly suggestive of chronic excessive alcohol consumption

Conversion factor:
ng/mL / 703 = μmol/L

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the 2022 PEth in Mind conference participants for the valuable input during the creation of this consensus document.

Abbi Holloway	Julien Déglon
Bruno Journe	Katleen van Uytvanghe
Catalina Dumitrascu	Lana Salah
Christina Ververi	Lars Wilhelm
Christophe Stove	Marc Luginbühl
Delphine Allorge	Marta Massano
Emma Grün	Martin Javors
Florian Hakim	Matthias Bantle
Frederike Stöth	Petri Kylli

Marc Luginbühl¹ 
 Friedrich M. Wurst²
 Frederike Stöth³ 
 Wolfgang Weinmann³ 
 Christophe P. Stove⁴ 
 Katleen Van Uytvanghe⁴ 

→ ¹PEth-NET, Muttens, Switzerland

²Psychiatric University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

³Institute of Forensic Medicine Bern, University of Bern, Bern, Switzerland

⁴Laboratory of Toxicology, Department of Bioanalysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

Frieder Wurst	Rapolas Danilevicius
Götz Schlotterbeck	Sarah Wille
Hideaki Okochi	Sebastian Sahler
James DeFrancesco	Sian Bevan
Jean-Michel Gaulier	Žydrūnas Stanius
Jennifer Kiser	Stefan Gaugler
John Roache	William Griffin
Josefine Herzog	Wolfgang Weinmann
Judith Hahn	You-Jun Fu

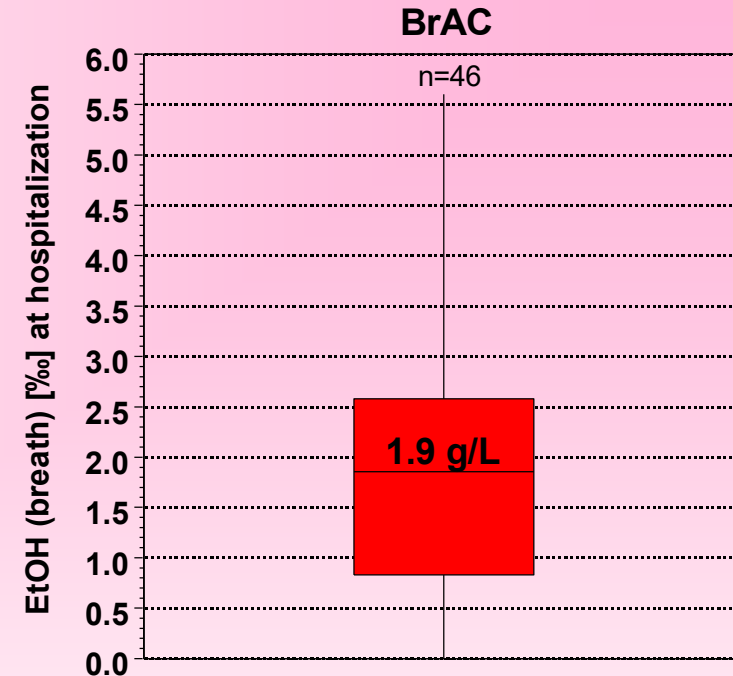
PEth – Halbwertszeit/Nachweiszeit: Studie 1

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinik Mainz

n = 46 Pat.; 36 m., 25 bis 74 Jahre, 10 w., 32 bis 68 Jahre;
Pat. zur Entgiftung stationär aufgenommen
Tag der stationären Aufnahme (Tag 0): BrAC u. Anamnese

gepaarte Proben:

Urin Proben: von Tag 1 (0.83 h – 48.25 h) bis Tag 14
Vollblut Proben: von Tag 1 (0.17 h – 47.8 h) bis Tag 5
und Tag 7, 9, 11, 13



PEth:

2013: Labore in Schweden etablieren Cutoffs für PEth (Homologe 16:0/18:1) im VB
(Helander + Hansson, 2013):

chronischer/regelmäßiger Konsum:	0.3 $\mu\text{mol/L}$ (210 ng/mL) , neu: 200 ng/mL
„Social drinking“:	0.05-0.3 $\mu\text{mol/L}$
Abstinenz/„sporadischer“ Konsum:	<0.05 $\mu\text{mol/L}$ (35 ng/mL), neu: 20 ng/mL

PEth – Halbwertszeit/ Nachweiszeit:

Elimination Characteristics of the Alcohol Biomarker Phosphatidylethanol (PEth) in Blood during Alcohol Detoxification

Anders Helander^{1,2,*}, Michael Böttcher³, Norbert Dahmen⁴,
and Olof Beck^{1,2}

¹Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ²Clinical Pharmacology and
Clinical Chemistry, Karolinska University Laboratory, Stockholm, Sweden, ³MVZ Labor Dessau GmbH, Dessau,
Germany, and ⁴Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Mainz, Germany

Alcohol and Alcoholism, 2019, 1–7

PEth

EtG im Urin

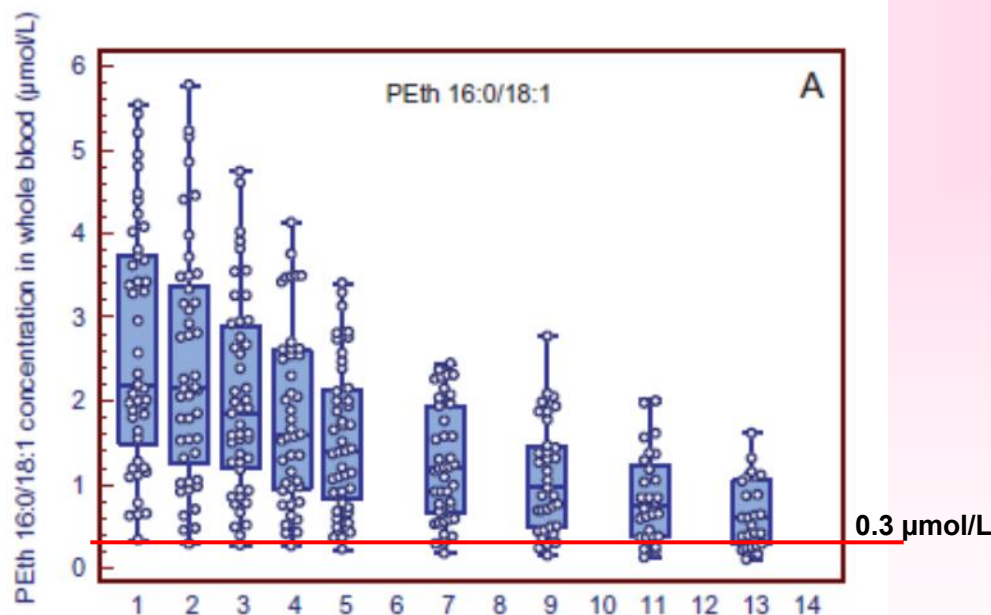


Fig. 2. Whole blood (A) PEth 16:0/18:1, (B) 16:0/18:2 and (C) 16:0/20:4 concentrations over time during alcohol detoxification. Data are individual values and Box-and-Whisker plots where the central box represents the 25–75 percentile, the middle line the median and the horizontal lines the minimum to the maximum value; statistical outliers are indicated by filled circles and far our values by filled squares. The values for a few patients that were instead sampled on Day 6, 8, 10, 12 and 14 are not shown.

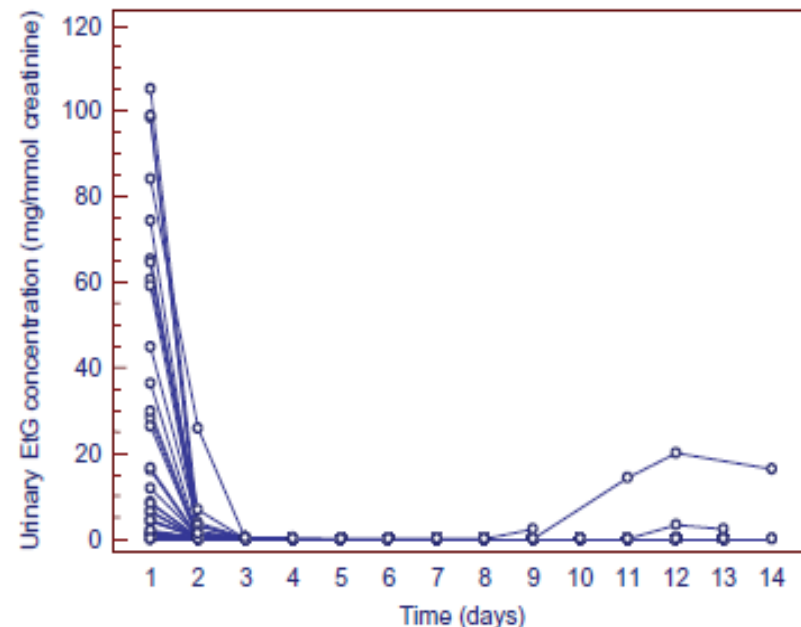


Fig. 1. Individual dot-and-line graphs for urinary EtG values (EtG concentrations normalized to the urinary creatinine concentration) over time in 47 patients during alcohol detoxification. At the end of the study period, elevated EtG values revealed that three subjects had been drinking alcohol on the day before sampling.

PEth– Halbwertszeit/Nachweiszeit:

Schlussfolgerung:

- PEth:**
- Eliminations-HWZ für PEth 16:0/18:1: ~4 – 10 Tage (mean: 6.3 d, md: 6.1 d)
 - Eliminations-HWZ für die anderen betrachteten PEth-Homologen war geringer

PEth im Vergleich zu anderen Biomarkern eines chronischen Alkoholkonsums.

Article

Performance of PEth Compared With Other Alcohol Biomarkers in Subjects Presenting For Occupational and Pre-Employment Medical Examination

Jasna Neumann¹, Olof Beck^{1,2}, Anders Helander³, and Michael Böttcher^{1,*}

¹MVZ Labor Dessau GmbH, Bauhüttenstrasse 6, D-06847 Dessau-Roßlau, Germany, ²Department of Clinical Neuroscience, CPF, Norra Stationsgatan 69, Karolinska Institutet, Stockholm, SE-171 77, Sweden, and ³Department of Laboratory Medicine, C1:74, Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, SE-141 86, Sweden

Alcohol and Alcoholism, 2020, 55(4) 401–408

doi: 10.1093/alcalc/agaa027

Advance Access Publication Date: 4 May 2020

Article

Vergleich der PEth-Konzentration mit anderen Alkohol-Biomarkern (GGT+MCV und CDT) von Individuen mit klinischen Anzeichen bzw. klinischem Verdacht für alkoholbedingte Störungen.

PEth und Alkoholmarker: Studienpopulation

Studie 2

519 Proben (414 Pr. von m. / 105 Pr. von w.)

509 Individuen (m. = 405; w. = 104)

Patienten wurden einbestellt bei:

- Arbeitsmedizinern
- medizinischer Dienst der Arbeitsagenturen

zur Abklärung bekannter oder klinischer Anzeichen für alkoholbedingte Störungen.

Routineproben:

CDT Cutoff: 2.0 % (Disialotransferrin)

MCV Referenzbereich: 85 – 95 fL

yGT Referenzbereich: <1.05 $\mu\text{mol/L}^*\text{s}$ (Männer)

<0.75 $\mu\text{mol/L}^*\text{s}$ (Frauen)

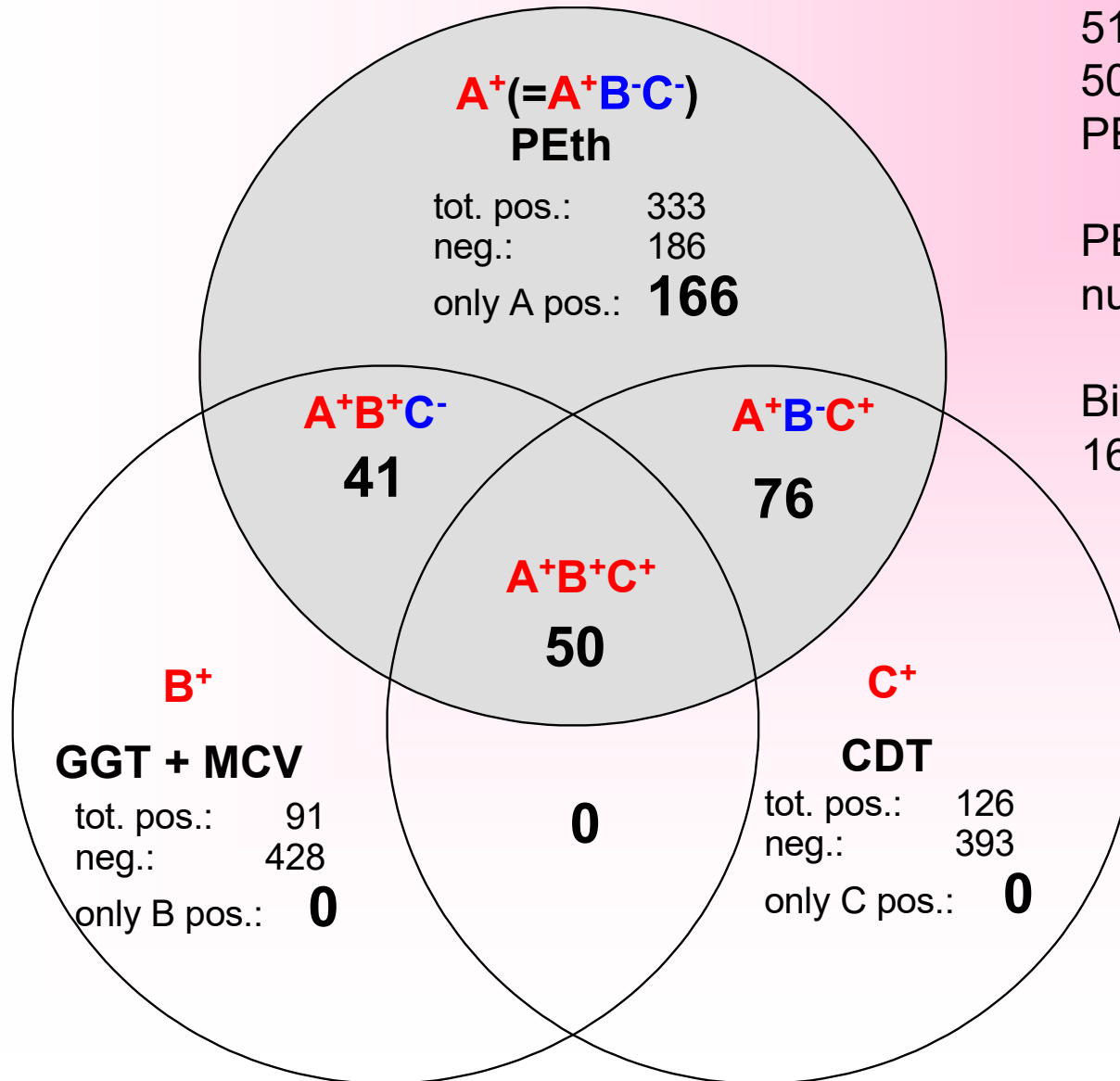
Studie:

EtG (Serum): Cutoff = 1 ng/mL

PEth (EDTA-Vollblut): Cutoff 1 = 0.05 $\mu\text{mol/L}$ (Abstinenz/gelegentlicher Konsum)

Cutoff 2 = 0.3 $\mu\text{mol/L}$ (chronischer Alkoholkonsum)

PEth und Alkoholmarker: positive Proben für PEth und Biomarker



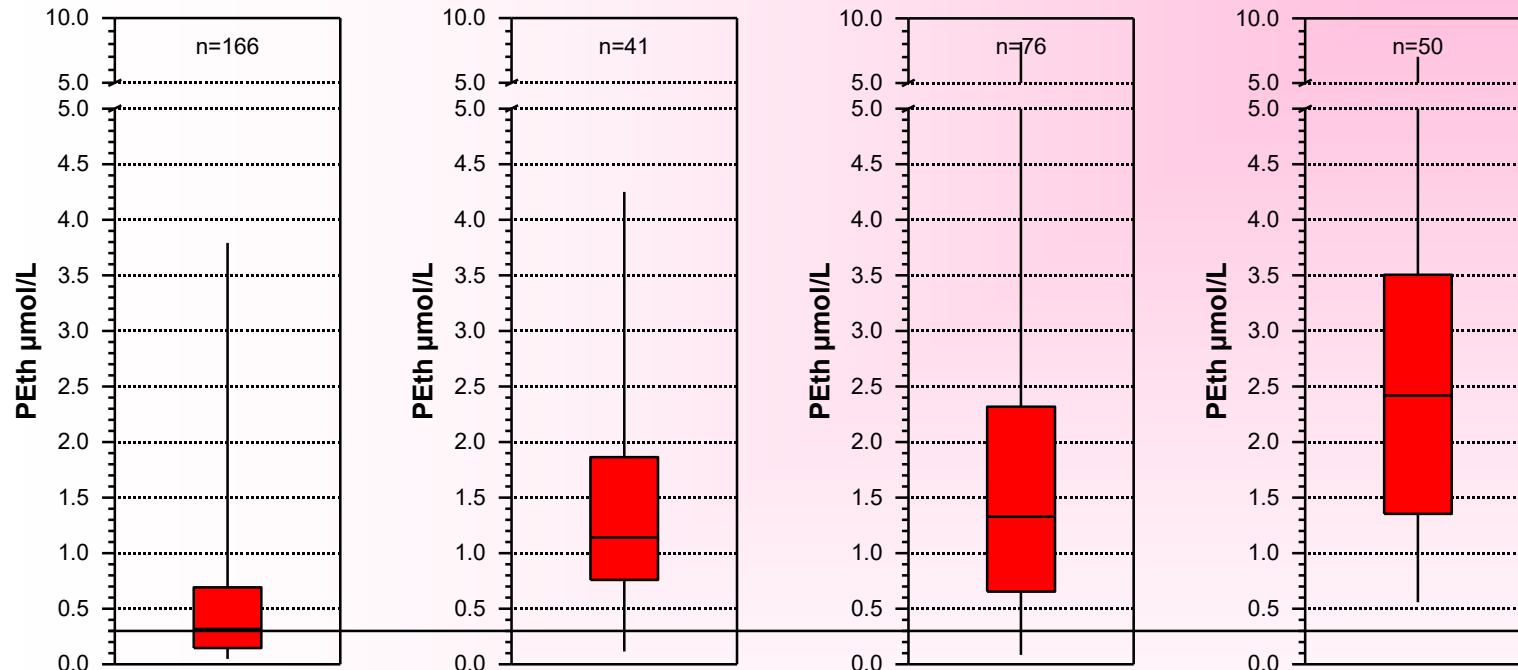
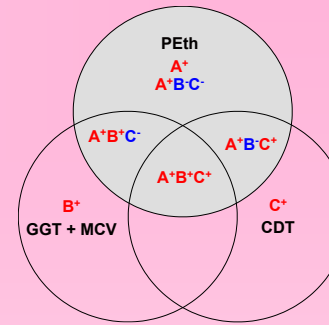
519 Proben
509 Patienten
PEth Cutoff: 0.05 $\mu\text{mol/L}$

PEth positiv: 333 Proben
nur PEth positiv: 166 Proben

Biomarker + PEth positiv:
167 Proben

PEth und Alkoholmarker:

Verteilung der PEth Konzentrationen (n = 333) basierend auf unterschiedlichen Alkoholbiomarker Konstellationen



2. cutoff PEth:
0.3 µmol/L

Group: A+B-C-
80 Proben
< 0.3 µmol/L
aber
86 Proben
> 0.3 µmol/L

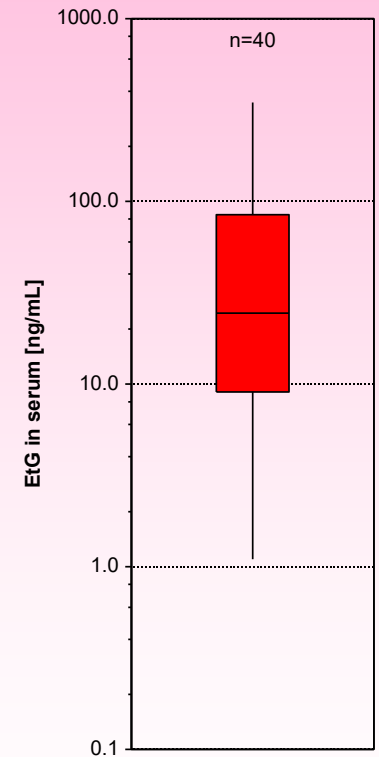
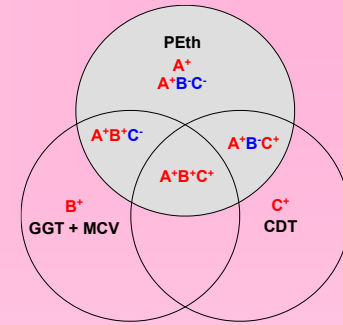
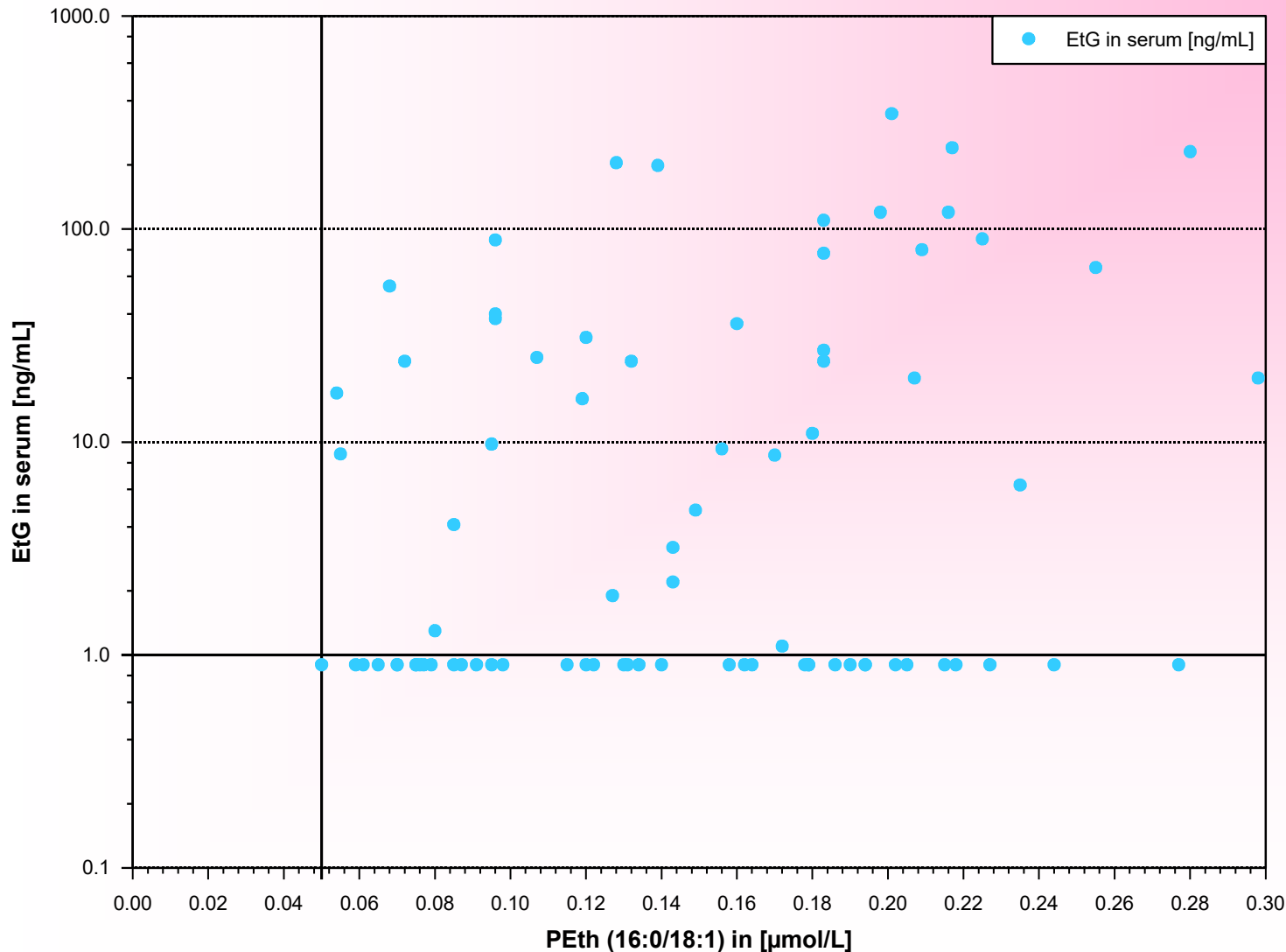
Group: A+B+C-
3 Proben
< 0.3 µmol/L

Group: A+B-C+
12 Proben
< 0.3 µmol/L

Group: A+B+C+
0 Proben
< 0.3 µmol/L

PEth und Alkoholmarker:

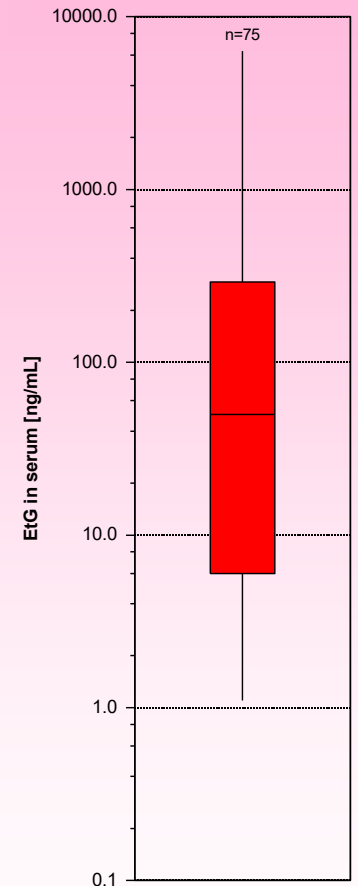
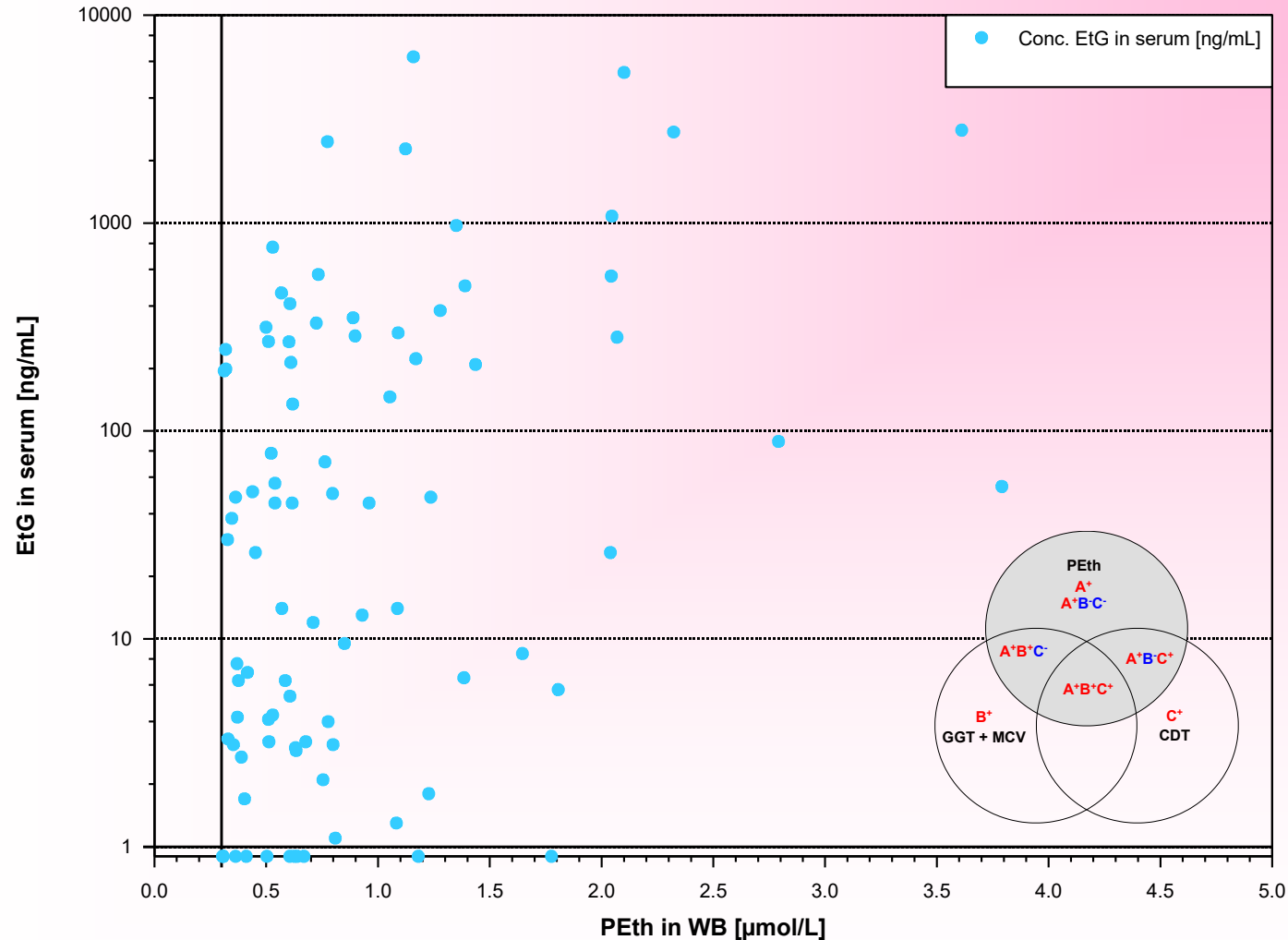
PEth positiv ($<0.3 \mu\text{mol/L}$) **A⁺ B⁻ C⁻** (n = 80) mit korrespondierenden EtG Konzentrationen



n = 40 Proben
EtG < 1 ng/mL
n = 8 Proben
EtG > 100 ng/mL

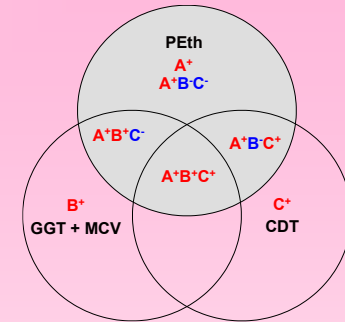
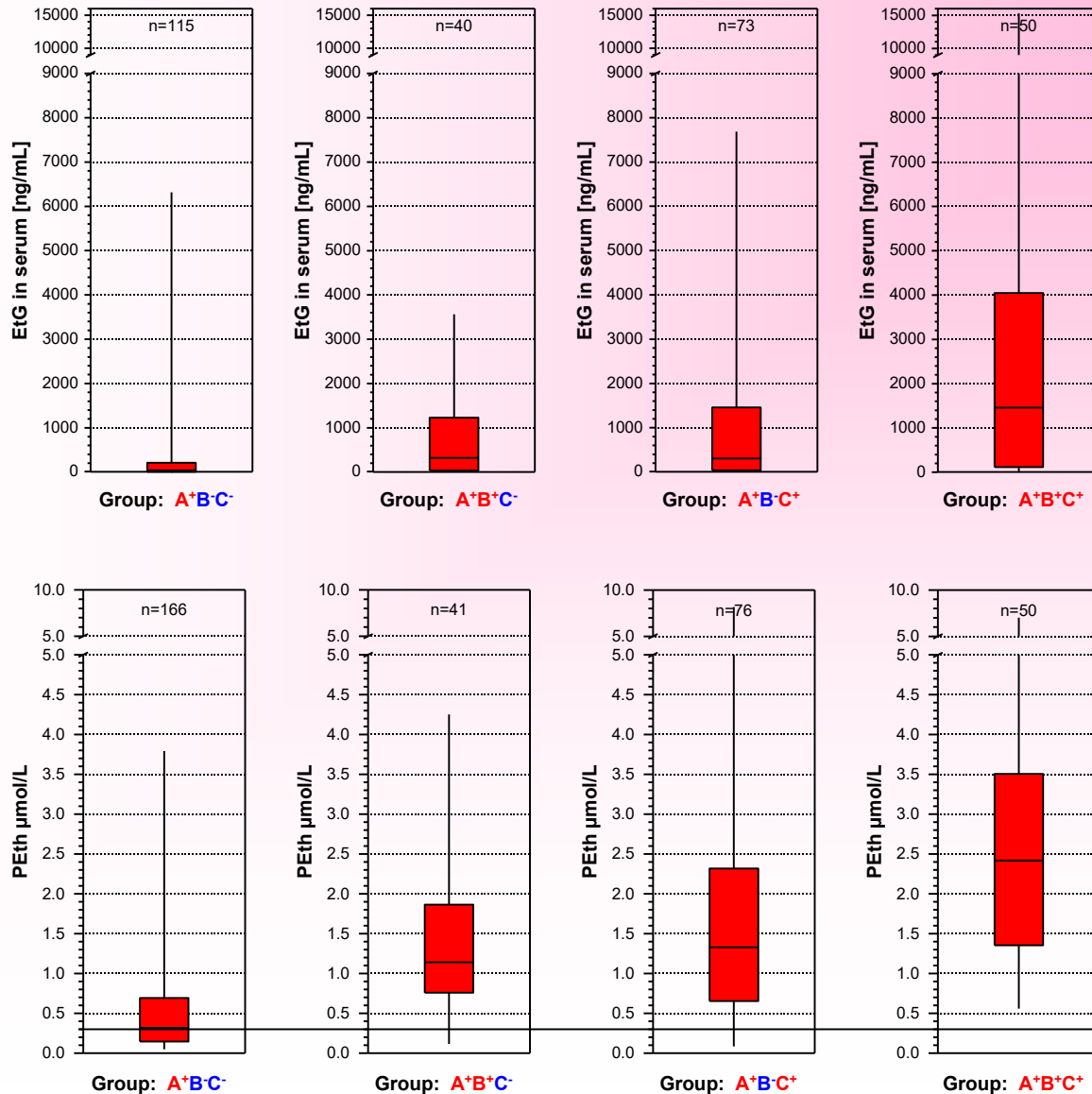
PEth und Alkoholmarker:

PEth positiv ($>0.3 \mu\text{mol/L}$) **A⁺** **B⁻** **C⁻** (n = 86) mit korrespondierenden EtG Konzentrationen



n = 31 Proben
EtG > 100 ng/mL
n = 11 Proben
EtG < 1.0 ng/mL

Verteilung von EtG (n = 278) und PEth (n = 333) Konzentrationen basierend auf unterschiedlichen Alkoholbiomarker Konstellationen



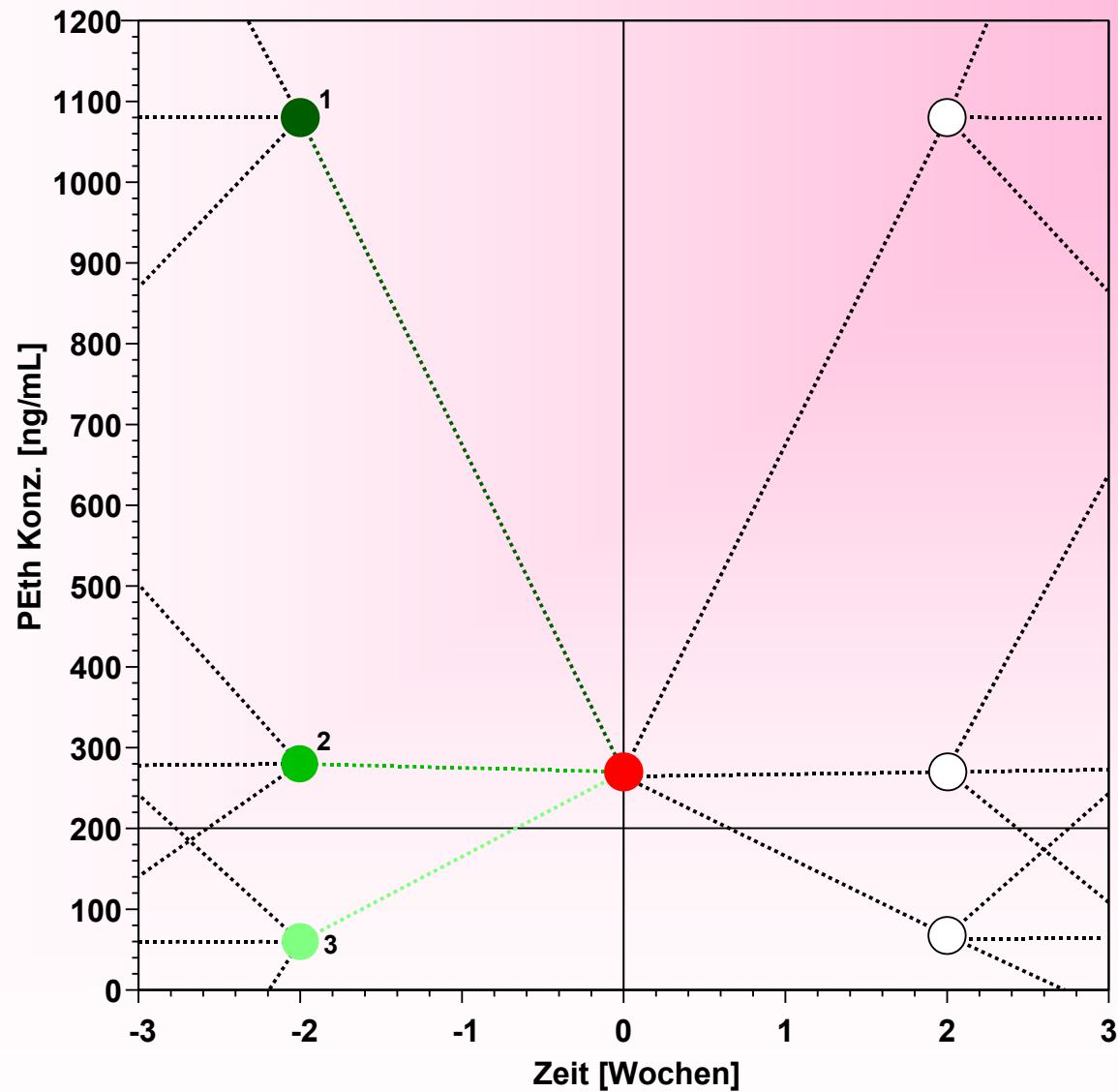
2. cutoff PEth:
0.3 µmol/L

PEth und Alkoholmarker:

Schlussfolgerung:

- PEth ist sensitiver als EtG um einen „kürzlichen“ Alkoholkonsum nachzuweisen
- PEth ist sensitiver als die traditionellen Biomarker um gewohnheitsmäßiges Trinken nachzuweisen
(n = 86 >0.3 µmol/L aber alle Biomarker negativ).
- EtG im S/P/VB kann möglicherweise die Interpretation eines einzelnen PEth-Wertes erleichtern:
Biomarker negativ, **PEth > 0.3 µmol/L**, n = 86 ; EtG >100 : <1.0 = **31:11**
Biomarker negativ, **PEth < 0.3 µmol/L**, n = 80 ; EtG >100 : <1.0 = **8:40**

Unbekannte „Herkunft“ eines PEth-Wertes



Studie 3: PEth und EtG in unterschiedlichen „Populationen“ (EDTA-VB)

Teil 1: Proben aus Laborroutine mit der **Anforderung auf PEth**

- alle Proben wurden zusätzlich auf EtG analysiert
- Ziel: 500 pos. Proben für PEth oder EtG
- insges. 1333 Routine Proben (i.v. EDTA-Vollblut oder Kapillarvollblut) wurden analysiert
- 203 Männer, 204 Frauen, 39 ohne Angabe (von 41 Individuen wurde mehr als eine Probe untersucht)

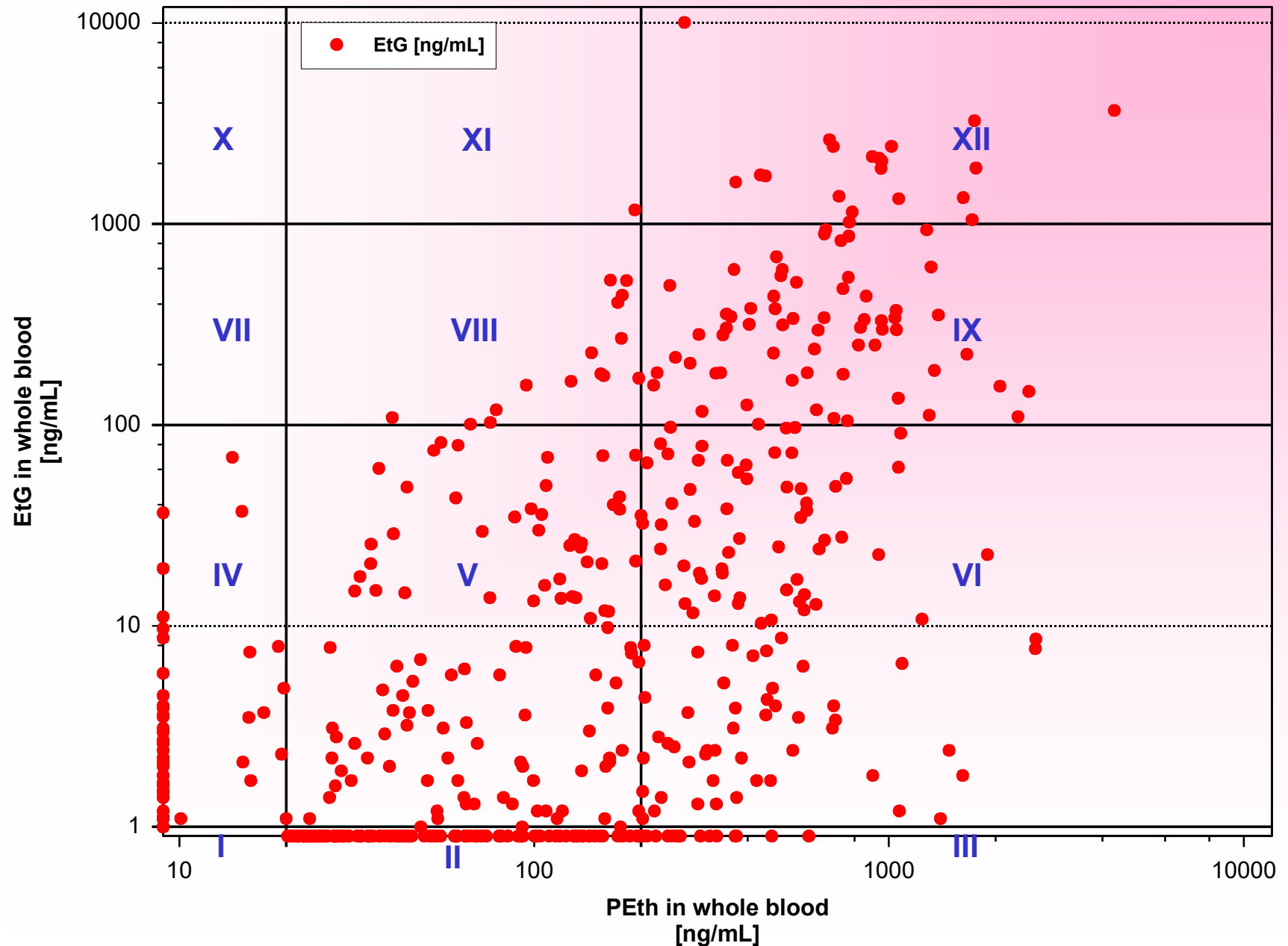
Teil 2: randomisierte Proben aus Laborroutine **ohne Anforderung für einen Alkoholbiomarker**

- 499 Proben von Erwachsenen (18 – 90 Jahre) die am Tag der Analyse abgenommen wurden (aus unserer klinischen Chemie)
- Bestimmung von PEth und EtG
- 258 Männer, 241 Frauen

Teil 3: Negativkontrolle

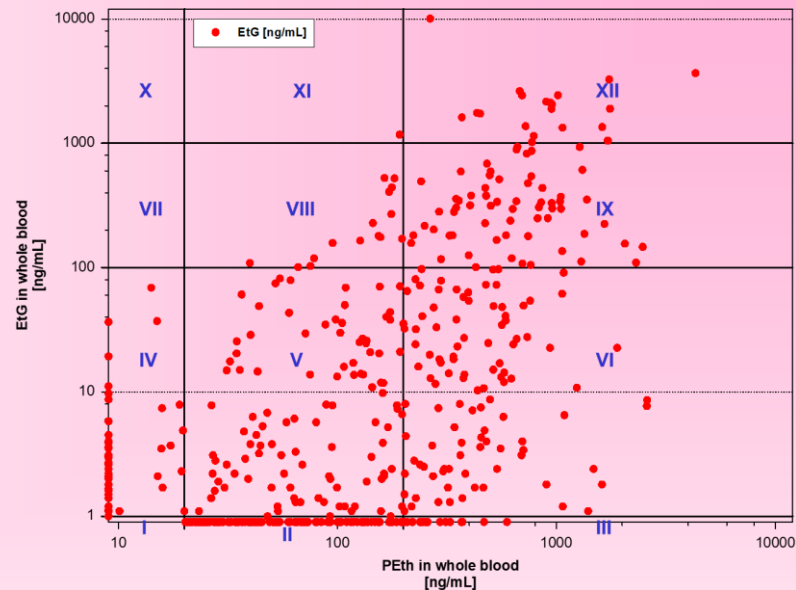
- 250 Proben von Kindern (2 – 12 Jahre) aus unserer klinischen Chemie
- Bestimmung von PEth und EtG
- 129 Jungen, 109 Mädchen (von 12 Kindern gingen 2 Proben ein)

Studie: PEth und EtG Teil 1

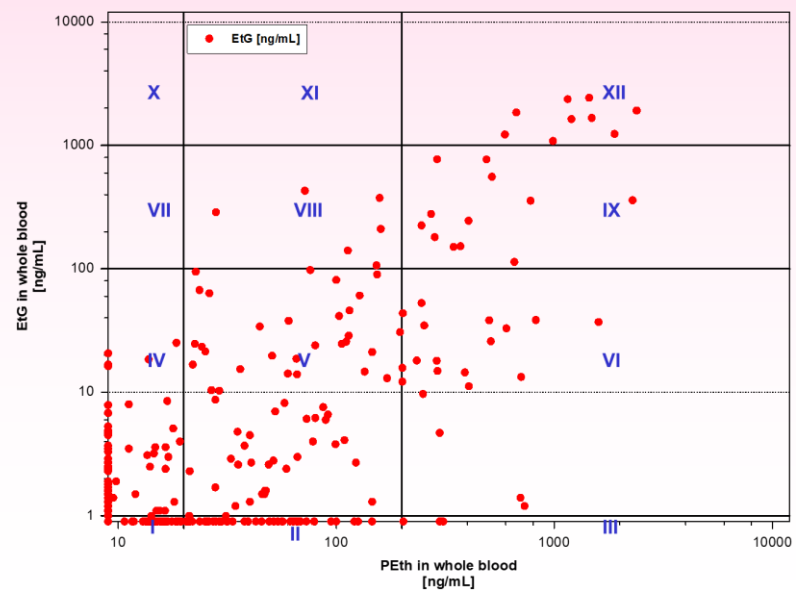


Gruppe	EtG (ng/mL)	PEth (ng/mL)	Anzahl Proben Studien Teil 1	Einordnung
I	<1	<20	(833)	kein nachweisbarer Alkoholkonsum
II	<1	20-200	120	Social Drinker ohne kürzlichen Alkoholkonsum
III	<1	>200	15	mindestens 2 tägige Abstinenz bei ansonsten riskantem Alkoholkonsum
IV	1-100	<20	51	Kürzlicher Konsum einer kleinen oder moderaten Menge Alkohol. Die aufgenommene Menge an Alkohol war nicht ausreichend um eine PEth-Konzentration oberhalb des Cutoffs entstehen zu lassen.
V	1-100	20-200	110	Social Drinker mit kürzlichem Alkoholkonsum
VI	1-100	>200	107	Kurze Zeit der Abstinenz bei sonst riskantem Alkoholkonsum
VII	100-1000	<20	0	Kürzlicher Konsum größerer Menge Alkohol oder sehr nah am Trinkereignis (wenige Stunden)
VIII	100-1000	20-200	15	Kürzlicher Konsum einer großen Menge Alkohol bei sonst moderatem bis erhöhtem Alkoholkonsum
IX	100-1000	>200	62	Moderate bis hohe Wahrscheinlichkeit eines täglichen Alkoholkonsums
X	1000-10000	<20	0	unwahrscheinlich
XI	1000-10000	20-200	1	Kürzlicher Konsum einer sehr großen Menge Alkohol bei sonst moderatem bis erhöhtem Alkoholkonsum
XII	1000-10000	>200	19	täglicher Alkoholkonsum

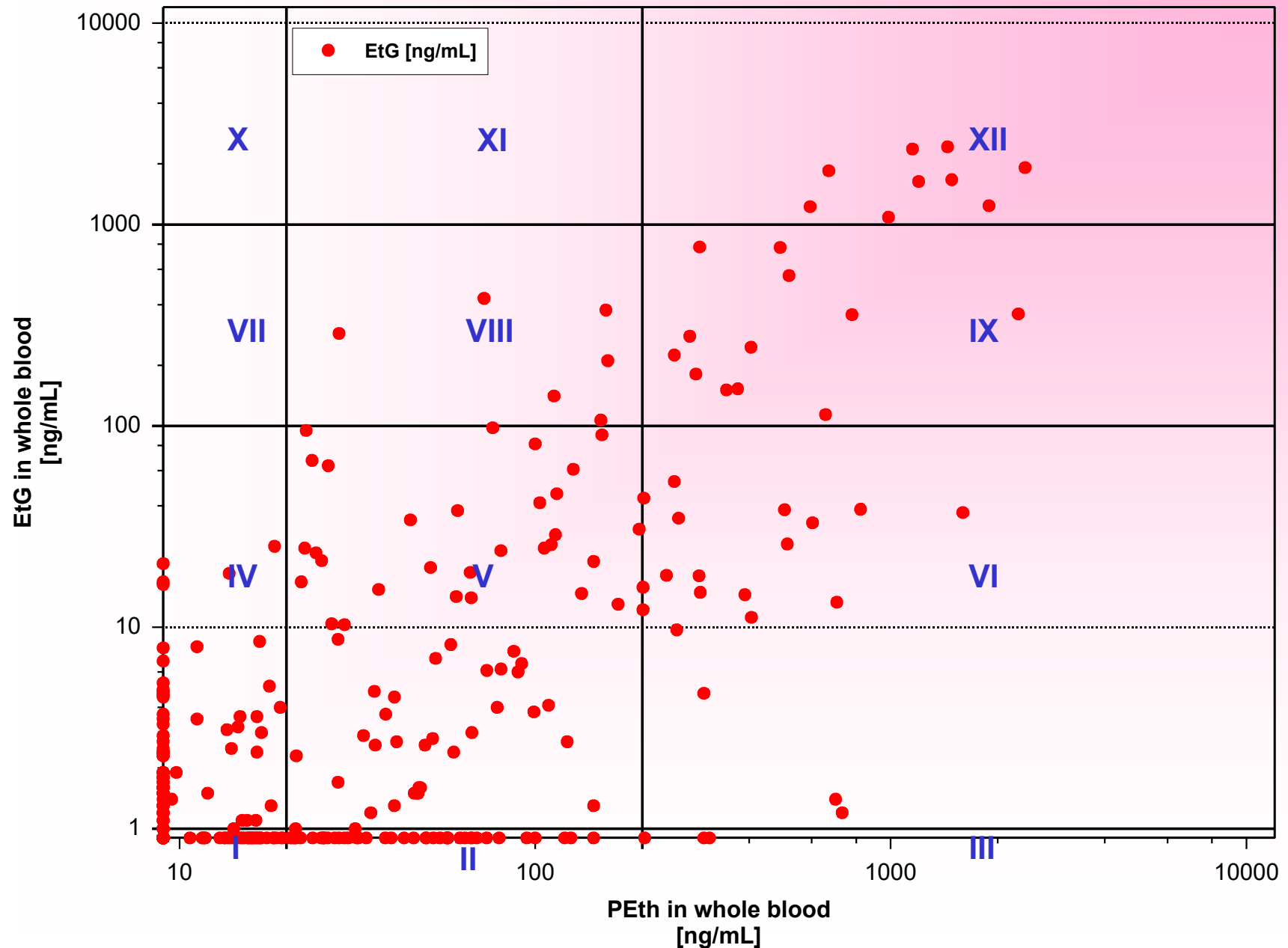
PEth und EtG Teil 1



PEth und EtG Teil 2



Studie: PEth und EtG Teil 2



Studie: PEth und EtG Teil 1&2

Gruppe	EtG (ng/mL)	PEth (ng/mL)	Anzahl Proben Studien Teil 1	Anzahl Proben Studien Teil 2	Einordnung
I	<1	<20	(833)	268	kein nachweisbarer Alkoholkonsum
II	<1	20-200	120	43	Social Drinker ohne kürzlichen Alkoholkonsum
III	<1	>200	15	3	mindestens 2 tägige Abstinenz bei ansonsten riskantem Alkoholkonsum
IV	1-100	<20	51	74	Kürzlicher Konsum einer kleinen oder moderaten Menge Alkohol. Die aufgenommene Menge an Alkohol war nicht ausreichend um eine PEth-Konzentration oberhalb des Cutoffs entstehen zu lassen.
V	1-100	20-200	110	64	Social Drinker mit kürzlichem Alkoholkonsum
VI	1-100	>200	107	20	Kurze Zeit der Abstinenz bei sonst riskantem Alkoholkonsum
VII	100-1000	<20	0	0	Kürzlicher Konsum größerer Menge Alkohol oder sehr nah am Trinkereignis (wenige Stunden)
VIII	100-1000	20-200	15	6	Kürzlicher Konsum einer großen Menge Alkohol bei sonst moderatem bis erhöhtem Alkoholkonsum
IX	100-1000	>200	62	12	Moderate bis hohe Wahrscheinlichkeit eines täglichen Alkoholkonsums
X	1000-10000	<20	0	0	unwahrscheinlich
XI	1000-10000	20-200	1	0	Kürzlicher Konsum einer sehr großen Menge Alkohol bei sonst moderatem bis erhöhtem Alkoholkonsum
XII	1000-10000	>200	19	9	täglicher Alkoholkonsum

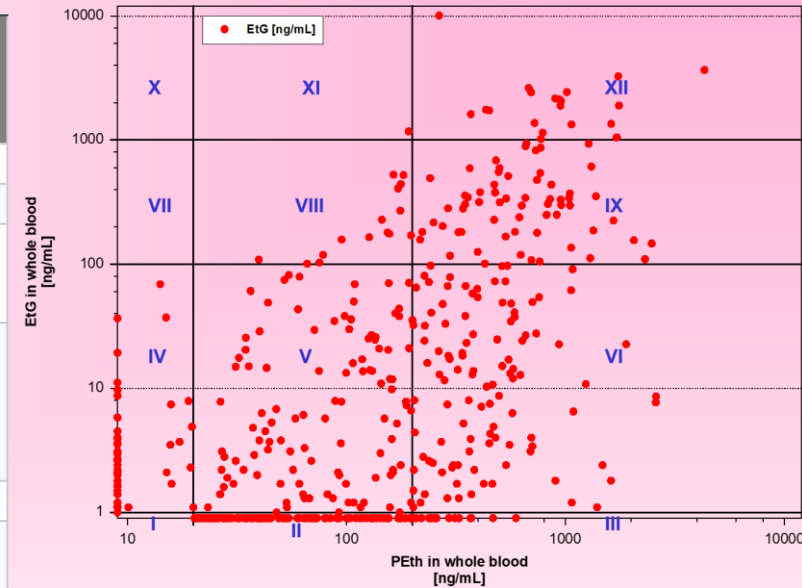
500 231

pos. auf min einen Alkoholbiomarker: 38% bzw. 46%

pos. auf PEth: 34% (nur PEth: 10%) bzw. 31 % (nur PEth: 9%)

pos. auf EtG: 27% (nur EtG: 4%) bzw. 37% (nur EtG: 15%)

PEth und EtG Teil 1



Gruppe nach S3-Leitlinie	Gruppe Studie
risikoarmer Alkoholkonsum	I, II (PEth Werte gering), IV, V (PEth Werte gering)
risikanter Alkoholkonsum	II (höhere PEth Werte), III, V (höhere PEth Werte), VI (im unteren Bereich), VIII, XI
Rauschtrinken (binge drinking)	V (zeitlicher Abstand von 1-2 Tagen), VIII, X, XI
schädlicher Alkoholgebrauch	III, VI, IX, XII
Alkoholabhängigkeit	VI (EtG im höheren Bereich), IX, XII

keine der 250 Kinderproben war positiv für PEth, 10 Proben waren positiv für EtG (1.0 – 1.7 ng/mL)



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Michael.boettcher@laborpraxis-dessau.de