**Voorstel voor een correctiefactor voor de relatieve efficacy van geneesmiddelen met sterke eiwitbinding**

Dr. Philip J.G.M. Voets, M.D. Ph.D.

Een groot deel van de veelgebruikte geneesmiddelen in de klinische praktijk kent een zekere mate van eiwitbinding, die kan variëren van niet of nauwelijks (e.g., lithium: <1%) tot zeer sterk (e.g., acenocoumarol: >99%). Veranderingen in de plasma-eiwitspiegels veranderen de vrije geneesmiddelfractie en daarmee hun farmacologische werkzaamheid (efficacy). Toch wordt, zeker in eerste instantie, vaak enkel de totale plasmaspiegel van een geneesmiddel bepaald, omdat het bepalen van een vrije geneesmiddelfractie significant bewerkelijker en duurder is. In talloze fysiologische of pathologische situaties kunnen forse schommelingen ontstaan in de concentraties van geneesmiddelbindende plasma-eiwitten in de circulatie, waarvan albumine veruit het belangrijkste voorbeeld is (om deze reden worden verderop plasma-eiwitten en plasma-albumine gemakshalve als synoniem gebruikt, hetgeen geen invloed heeft op de modelontwikkeling). Bekende voorbeelden van een verlaagde plasma-albuminespiegel zijn cirrose, nefrotisch syndroom en katabole toestanden, zoals een negatieve acutefasereactie tijdens ernstige ziekte of het gebruik van glucocorticosteroïden. Een verhoogde plasma-albuminespiegel kan voorkomen bij onder andere hemoconcentratie tijdens dehydratie. Hoewel veel clinci weliswaar een intuïtief beeld hebben bij de farmacokinetische effecten van veranderingen in plasma-eiwitconcentraties, is hiervoor bij mijn beste weten nooit een formele stelregel ontwikkeld. Het is spijtig dat de veranderde eiwitbinding van geneesmiddelen een ondergeschoven kindje is binnen de farmacokinetiek, aangezien de klinische consequenties hiervan zeer significant kunnen zijn. Hieronder wordt daarom een eenvoudige en klinisch toespasbare correctiefactor voor de relatieve efficacy van sterk eiwitgebonden (>90%) geneesmiddelen afgeleid. Omdat een exogeen geneesmiddel in een eindige, bekende dosis worden toegediend en niet door het lichaam zelf worden “aangevuld” bij een te lage vrije fractie in het plasma, zoals dat wel het geval is bij onder andere endogene hormonen en elektrolyten, is het onderstaande model enkel van toepassing op de efficacy van eiwitgebonden geneesmiddelen en niet toe te passen op eiwitgebonden hormonen en elektrolyten. Het lichaam streeft bij deze laatste stoffen immers naar homeostase en dus is de vrije fractie in de circulatie geen betrouwbare afspiegeling meer van veranderde eiwitbinding.

De onderstaande correctiefactor geeft een eenvoudige manier om de verwachte efficacy van een geneesmiddel te corrigeren voor afwijkende plasma-eiwitspiegels. In sommige gevallen heeft een geneesmiddel de plasma-eiwitten juist nodig om op plaats van bestemming te komen, zoals geldt voor onder andere het diureticum furosemide. In dat geval is het te kort door de bocht om te stellen dat het effect van het geneesmiddel correleert met de vrije (niet-eiwitgebonden) fractie. Dit betreft echter een zeer klein aantal geneesmiddelen. Voor het leeuwendeel van de geneesmiddelen mag –*argumenti causa*– aangenomen worden dat het effect van een geneesmiddel correleert met de vrije fractie in het plasma en dat enkel de vrije geneesmiddelfractie farmacologisch actief is. Verder wordt aangenomen dat het bindende eiwit ten opzichte van het geneesmiddel altijd in ruime overmaat aanwezig is in de circulatie, hetgeen zeer redelijk is aangezien de fysiologische plasmaconcentratie van alleen al albumine grofweg 40 g/L bedraagt versus geneesmiddelspiegels die doorgaans gemeten worden in mg/L, µg/L of zelfs pg/L . Het model laat afwijkingen in de geneesmiddelenklaring (zoals bij nefrotisch syndroom of cirrose), de kwaliteit van geneesmiddel-eiwitbinding (zoals bijvoorbeeld bij de aanwezigheid van uremische toxines verminderd is) en het verdelingsvolume (zoals bij extreme hypoalbuminemie bijvoorbeeld kan veranderen) buiten beschouwing en gaat uit van een verder fysiologische situatie, waarin een verandering van de plasma-eiwitspiegel de relevante variabele is en de totale hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam in beide situatie gelijk is.

**Modelafleiding**

In de meest gebruikte, eenvoudige uitdrukking is er in de circulatie voor eiwitgebonden geneesmiddelen sprake van een evenwichtsreactie waarbij een geneesmiddel-eiwitcomplex $DP$ dissocieert tot ongebonden of vrij geneesmiddel $D$ en eiwit $P$ zonder gebonden geneesmiddel:

$$DP⇄D+P$$

De dissociatieconstante $K\_{d}$ wordt als volgt gedefinieerd:

$$\frac{\left[D\right]\left[P\right]}{\left[DP\right]}=K\_{d}$$

Voor de totale concentratie geneesmiddel in de circulatie $\left[D\right]\_{0}$ is de som van de concentratie van de vrije geneesmiddelfractie $\left[D\right]=α\left[D\right]\_{0}$ en de concentratie van de eiwitgebonden geneesmiddelfractie $\left[DP\right]=\left(1-α\right)\left[D\right]\_{0}$, waarbij de dissociatiefractie $α$ een getal voorstelt tussen 0 en 1:

$$\left[D\right]\_{0}=\left[D\right]+\left[DP\right]=α\left[D\right]\_{0}+\left(1-α\right)\left[D\right]\_{0}$$

Omdat dit model enkel toepasbaar is op geneesmiddelen met een significante mate van eiwitbinding (>90%) in de circulatie, mag aangenomen worden dat:

$$\left[DP\right]\gg \left[D\right], ergo: 1-α≈1$$

En tevens geldt:

$$\left[P\right]\gg \left[DP\right], ergo: \left[P\right]≈\left[P\right]\_{0}$$

En dus mag gesteld worden dat:

$$\left[D\right]=α\left[D\right]\_{0}=\frac{K\_{d}}{\left[P\right]\_{0}}\left[D\right]\_{0}$$

Hieruit volgt:

$$α=\frac{K\_{d}}{\left[P\right]\_{0}}$$

De efficacy $E$ van een geneesmiddel wordt doorgaans beschreven door middel van een Michaelis-Menten-achtige concentratie-effectcurve, waarbij aangenomen wordt dat voor de farmacologische werkzaamheid tot stand komt door binding van een geneesmiddel aan een receptor. Maximale verzadiging van deze receptoren leidt tot een maximale efficacy $E\_{max}$, waarna verdere verhoging van de concentratie van een ongebonden geneesmiddel in de circulatie geen toegevoegde waarde meer heeft. Dit wordt als volgt beschreven:

$$\frac{E}{E\_{max}}=\frac{α\left[D\right]\_{0}}{α\left[D\right]\_{0}+EC\_{50}}=\frac{1}{1+\frac{EC\_{50}}{α\left[D\right]\_{0}}}=\frac{1}{1+\frac{EC\_{50}\left[P\right]\_{0}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}}}$$

In de bovenstaande vergelijking stelt $EC\_{50}$ de geneesmiddelconcentratie waarbij de helft van $E\_{max}$ bereikt wordt voor. Vanzelfsprekend is het bovenstaande concentratie-effectmodel een gesimplificeerde weergave van de werkelijkheid, maar voor de afleiding van dit model goed verdedigbaar en bruikbaar.

Als de efficacy van een sterk eiwitgebonden geneesmiddel in een situatie met plasma-eiwitconcentratie $\left[P\right]\_{0,1}$ wordt vergeleken met die met plasma-eiwitconcentratie $\left[P\right]\_{0,2}$ en de overige parameters niet veranderen, kan de relatieve efficacy of “efficacy-ratio” $γ$ bepaald worden door beide uitdrukkingen op elkaar te delen en algebraïsch te vereenvoudigen:

$$γ={\left(\frac{E\_{2}}{E\_{max}}\right)}/{\left(\frac{E\_{2}}{E\_{max}}\right)}=\frac{E\_{1}}{E\_{2}}=\frac{{1}/{\left(1+\frac{EC\_{50}\left[P\right]\_{0,1}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}}\right)}}{{1}/{\left(1+\frac{EC\_{50}\left[P\right]\_{0,2}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}}\right)}}=\frac{K\_{d}\left[D\right]\_{0}+EC\_{50}\left[P\right]\_{0,2}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}+EC\_{50}\left[P\right]\_{0,1}}$$

Als tevens mag worden aangenomen dat:

$$EC\_{50}\left[P\right]\_{0}\gg K\_{d}\left[D\right]\_{0}$$

Hetgeen een geldige aanname lijkt gezien de orde-van-grootteverschillen tussen de concentraties van eiwitten en geneesmiddelen en de circulatie en het feit dat $K\_{d}$ erg klein is bij eiwitten die sterk eiwitgebonden zijn, dan volgt hieruit dat de efficacy van een sterk eiwitgebonden geneesmiddel omgekeerd evenredig is met de plasmaconcentratie van het bindende eiwit, namelijk:

$$γ=\frac{E\_{1}}{E\_{2}}=\frac{\left[P\right]\_{0,2}}{\left[P\right]\_{0,1}}$$

Op deze manier kan bij een patiënt waarbij –hetzij door ziekte, hetzij anderszins– een significante verandering in de plasma-eiwitconcentratie optreedt een beredeneerde inschatting worden gemaakt van hoe de werkzaamheid van een toegediend geneesmiddel zich naar verwachting verhoudt tot de oorspronkelijke situatie.