Ter inleiding

F.M. BELPAIRE¹

In dit themanummer zijn de lezingen opgenomen die werden gehouden op de Farmacochemie-Congresdag van 19 september 1980, georganiseerd door de Vlaamse Chemische Vereniging (sectie Medicinale Chemie) en de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging (sectie Farmacochemie), in het Heymans Instituut voor Farmacologie te Gent met als thema 'Serumeiwitbinding van geneesmiddelen'.

De kennis van de serumeiwitbinding van geneesmiddelen heeft de laatste jaren meer en meer belangstelling gekregen. Op deze symposiumdag werden biochemische, farmacokinetische en klinische aspecten van dit probleem besproken.

Als eerste probleem werden de bindingsplaatsen en de bindingsmechanismen aan de orde gesteld. Verscheidene serumeiwitten, zoals albumine, lipoproteïnen en glycoproteïnen, kunnen geneesmiddelen binden. Albumine, het voornaamste bindingseiwit, zou verschillende specifieke plaatsen bezitten voor binding van geneesmiddelen en van endogene stoffen zoals bilirubine en tryptofaan. Voor de binding van geneesmiddelen aan albumine zou vooral de hydrofobe binding belangrijk zijn. Enkele geneesmiddelen met basische structuur binden op het α^1 -zure glycoproteïne en op lipoproteïnen.

De methodologie bij het meten van de serumeiwitbinding werd als tweede aspect besproken. Verscheidene methoden zijn beschikbaar om de binding te meten, zoals evenwichtsdi dialyse, ultrafiltratie, ultracentrifugatie en gelfiltratie. Evenwichtsdi dialyse is veruit de meest gebruikte. Grote aandacht dient te worden besteed aan de ionensamenstelling en de pH van de buffer en het serum, daar verandering in deze parameters de binding sterk kan beïnvloeden.

Als derde aspect werd de verandering van de serumeiwitbinding van geneesmiddelen bij een aantal ziekte toestanden, zoals nierinsufficiëntie, leverziekten en inflammatoire aandoeningen, besproken. Eén van de voornaamste oorzaken daarbij is de veranderde serumeiwitconcentratie: voor de albumineconcentratie gaat het meestal om een daling,

terwijl het voor de lipoproteïnenconcentratie en de concentratie van α_1 -zure glycoproteïne meestal om een stijging gaat. Competitie met endogene stoffen of veranderingen in de conformatie van de albuminemolecule zijn andere mogelijke oorzaken van veranderde serumeiwitbinding.

Het farmacokinetische belang van serumeiwitbinding werd door een vierde spreker besproken. Het lot van vele geneesmiddelen in het lichaam wordt beïnvloed door hun binding aan serumeiwitten. Het distributievolume wordt door de serumeiwitbinding beïnvloed, evenals de snelheid van diffusie naar de weefsels. Ook de eliminatie wordt door de binding beïnvloed. Zo zal de glomerulaire filtratie van farmaca in de nier duidelijk door de binding aan serumeiwitten worden geremd. Serumeiwitbinding heeft weinig invloed op de klaring van stoffen met een hoge extractie; wanneer de extractie echter laag is, zal de klaring afhankelijk zijn van de binding.

Het klinische belang van de serumeiwitbinding werd als vijfde punt behandeld. Wanneer de vrije fractie van een geneesmiddel verandert door een ziekte toestand of door interacties zal echter de vrije concentratie meestal niet blijvend veranderen. Het klinische belang van dergelijke veranderingen in eiwitbinding is waarschijnlijk meestal niet groot².

Als laatste onderwerp van deze reeks werd het belang van serumeiwitbinding bij geneesmiddelenmonitoring besproken. Men dient zich de vraag te stellen in hoeverre men bij gebruik van totale plasmaconcentraties bij de monitoring van de individuele patiënt op veranderingen in serumeiwitbinding bedacht moet zijn. Een dergelijke verandering kan voor sommige farmaca inderdaad de evaluatie bemoeilijken.

Veranderingen in eiwitbinding komen dus frequent voor. De navolgende artikelen dragen er toe bij het farmacokinetische en klinische belang van dergelijke veranderingen op juiste waarde te schatten.

¹J.F. & C. Heymans Instituut voor Farmakodynamie en Therapie der Rijksuniversiteit, De Pintelaan 135, B-9000 Gent, België.

²Omdat de tekst van deze bijdrage ons niet tijdig heeft bereikt, kon de lezing over dit onderwerp niet in dit themanummer worden opgenomen – Red.