

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

INFLAMMATIE-GERELATEERDE VERANDERINGEN IN EIWITBINDING BEÏNVLOEDEN FARMACOKINETIEKAuteur **Martijn Manson**

Inflammatie wordt frequent geassocieerd met interindividuele verschillen in de farmacokinetiek. Ten gevolge van systemische inflammatie is het aannemelijk dat de farmacokinetiek van geneesmiddelen tijdens COVID-19 eveneens zal wijzigen. Imatinib wordt momenteel onderzocht als mogelijke behandeling voor COVID-19 en daarom is het belangrijk om meer inzicht te krijgen in de blootstelling aan imatinib in deze populatie.

Bartelink en collega's vergeleken de farmacokinetiek van imatinib in COVID-19-patiënten met patiënten met gastro-intestinale stromale tumoren en/of chronische myeloïde leukemie aan de hand van populatiefarmacokinetische modellen. Totale blootstelling aan imatinib (gebonden + ongebonden fractie) was verhoogd in patiënten met COVID-19, terwijl ongebonden concentraties van imatinib niet verschilden tussen de onderzochte populaties. Hoeveelheden van *alpha-1-acid glycoprotein* (AAG), een acute-fase-eiwit waaraan imatinib sterk bindt, bleek de belangrijkste covariabele om middels bestaande populatiefarmacokinetische modellen de farmacokinetiek van imatinib in COVID-19-patiënten te kunnen voorspellen.

In deze studie werd allereerst een mismatch zichtbaar tussen effecten van COVID-19 op totale en ongebonden fracties van imatinib, waarbij de totale spiegel omwille van de hoge eiwitbinding van imatinib

mogelijk een verkeerd beeld geven van de klinisch relevante blootstelling. In de literatuur wordt een toegenomen (totale) blootstelling tijdens inflammatie vaak gerelateerd aan een afgenomen metabole capaciteit van de CYP450-enzymen. Deze studie verschaft daarentegen belangrijke inzichten rondom een complementair mechanisme. Aangezien bevindingen van het gebruikte farmacokinetisch model impliceren dat de toename van inflammatie-geïnduceerde acute-fase-eiwitten resulteren in verhoogde eiwitbinding van imatinib en daarmee de klaring kunnen verlagen.

Voor toekomstige voorspellingen van de farmacokinetiek van imatinib en andere geneesmiddelen met hoge eiwitbinding tijdens COVID-19 dient door de praktijk rekening gehouden te worden met zowel gebonden als ongebonden fracties, alsmede de consequenties van inflammatie-gerelateerde veranderingen in eiwitbinding. ■

- Bartelink IH, Bet PM, Widmer N, Guidi M, Duijvelaar E, Grob B, Honeywell R, Evelo A, Tielbeek IPE, Snape SD, Hamer H, Decosterd LA, Jan Bogaard H, Aman J, Swart EL. Elevated acute phase proteins affect pharmacokinetics in COVID-19 trials: Lessons from the CounterCOVID - imatinib study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Dec;10(12):1497-1511. doi: 10.1002/psp4.12718.

Citeer als: Manson M. Inflammatie-gerelateerde veranderingen in eiwitbinding beïnvloeden farmacokinetiek. 2022;7:e1732.