

## ENANTIOMEREN IN PLAATS VAN RACEMISCHE MENGSELS: EEN VOORUITGANG?

Enantiomeren zijn spiegelbeeldisomeren, zoals de linker- en rechterhand elkaars spiegelbeeld zijn. Een mengsel van gelijke hoeveelheden van elk enantiomeer, wordt een racemisch mengsel genoemd. De laatste jaren werd van meerdere geneesmiddelen die reeds als racemisch mengsel beschikbaar zijn, één van de enantiomeren afzonderlijk gecommercialiseerd. Voor de meeste van deze enantiomeren zijn er weinig argumenten dat dit een vooruitgang betekent.

Enantiomeren zijn spiegelbeeldisomeren, zoals de linker- en rechterhand elkaars spiegelbeeld zijn. Een mengsel van gelijke hoeveelheden van elk enantiomeer, wordt een racemisch mengsel genoemd. Vele geneesmiddelen zijn beschikbaar als racemische mengsels, b.v. bupivacaïne, cetirizine, citalopram, epinefrine, fluoxetine, ofloxacin, omeprazol, salbutamol, sulphiride, warfarine. De laatste jaren werd van meerdere van deze racemische middelen, één van de enantiomeren afzonderlijk op de markt gebracht. Voorbeelden zijn escitalopram (het S-enantiomeer van citalopram), esomeprazol (het S-enantiomeer van omeprazol), levobupivacaïne (het S-enantiomeer van bupivacaïne), levocetirizine (het R-enantiomeer van cetirizine) levofloxacin (het S-enantiomeer van ofloxacin) en levosulpiride (het S-enantiomeer van sulphiride).

Het gebruik van één van de enantiomeren in plaats van het racemische mengsel is slechts interessant als de “andere” enantiomeer, de risico-batenverhouding van het racemische mengsel ongunstig beïnvloedt. Dit is zo wanneer de “andere” enantiomeer niet of minder therapeutisch actief is, maar wel bijdraagt tot de toxiciteit van het mengsel, of tot interacties. Een klassiek voorbeeld is L-dopa: D-dopa is praktisch niet therapeutisch actief, maar is wel toxischer dan het L-dopa; L-dopa bleek dan ook doeltreffender en minder toxisch dan het racemische mengsel D,L-dopa.

In verband met *levofloxacin* kan vermeld worden dat enkel deze enantiomeer van ofloxacin, doch niet de andere enantiomeer antibacteriële activiteit bezit; beide hebben echter dezelfde toxiciteit [n.v.d.r.: levofloxacin kan daardoor hoger worden gedoseerd waardoor het iets meer werkzaam is dan ofloxacin, b.v. bij pneumokokkeninfecties, zie Folia januari 2001 in verband met de indicaties van levofloxacin]. In verband met *esomeprazol* kan vermeld worden dat het ten opzichte van het racemische mengsel omeprazol, wel een gunstiger farmacokinetisch profiel (beter biologische beschikbaarheid) bezit; er is echter geen evidentie dat dit zich vertaalt in een klinisch voordeel. Van *escitalopram* dat in vitro ongeveer 30 keer potenter is dan de andere enantiomeer voor wat betreft de inhibitie van de heropname van serotonine, is niet bewezen dat het een klinisch voordeel biedt ten opzichte van het racemisch mengsel.

Voor vele gecommmercialiseerde enantiomeren van reeds bestaande racemische mengsels, zijn er dus weinig argumenten dat ze een betere risico-baten-verhouding hebben dan het racemische mengsel. Een kritische bemerking is dat het soms hetzelfde bedrijf is dat, na verval van het patent op het racemisch mengsel, één der enantiomeren apart commercialiseert. De enantiomeer wordt dan soms voorgesteld als “een doorbraak”, maar is soms duurder voor de maatschappij en de patiënt, zonder klinisch voordeel.

Naar Do single stereoisomer drugs provide value? *Therapeutics letter*, june-september 2002 (via <http://www.ti.ubc.ca>)

Selling «new» drugs using smole and mirror (images). *Worst pills, best pills news*, maart 2003, blz. 18-20

D.T.M. Visser en L.I. van de Ven: Esomeprazol. Nieuwe ontwikkeling of nieuw jasje? *Pharma Selecta* 17, 20-23 (2001)

Esomeprazole. Un isomère de l'oméprazole sans progrès thérapeutique. *La Revue Prescrire* 22, 248-250 (2002)

E.M. Dettmers en H. Mulder: Levocetirizine. Rechtsdraaiende commercie..? *Pharma Selecta* 18, 75-78 (2002)

### Nota van de redactie

- Een enantiomeer van een reeds vroeger geregistreerd racemisch mengsel, wordt bij de registratie beschouwd als een nieuw actief bestanddeel. Bij de terugbetaling door het RIZIV valt een dergelijk “nieuw” geneesmiddel, zolang het patent loopt, niet onder het “referentierugbetalingssysteem”. Daarenboven duurt het minstens 15 jaar vooraleer het “nieuwe” geneesmiddel wordt onderworpen aan de regel dat de prijs van een actief bestanddeel na 15 jaar terugbetaling, moet verminderd worden.
- Enantiomeren kunnen op verschillende manieren worden benoemd. In dit artikel werd gekozen voor de R/S-notatie. Een uitzondering werd echter gemaakt voor dopa: omdat het afgeleid is van een aminozuur wordt zijn configuratie in het algemeen aangeduid met het prefix D (voor de R-enantiomeer) of L (voor de S-enantiomeer).

---

### FLASH

- ➔ De medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn werd besproken in de Folia van december 2001. Er werd geschreven dat niet-narcotische analgetica en niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca vaak onvoldoende werkzaam zijn, en dat vaak gebruik wordt gemaakt van bepaalde antidepressiva en anti-epileptica. Deze zijn evenwel niet altijd geregistreerd voor deze indicatie, noch daarvoor terugbetaald. In dit verband dient vermeld dat **gabapentine**, waarvan de doeltreffendheid bij **postherpetische neuralgie en diabetische neuropathie** in meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies is aangetoond, nu wordt terugbetaald voor deze twee indicaties, en dit bij patiënten ouder dan 18 jaar in geval amitriptyline onvoldoende doeltreffend bleek of niet verdragen werd of gecontra-indiceerd is.