

Sakari Jokiranta

Mitä biologisten lääkkeiden nimet kertovat?

Biologiset lääkeaineet ovat elävien solujen tuottamia molekyyliä. Ne poikkeavat oleellisesti tavanomaisista pienimolekyyllisistä lääkkeistä paitsi tuottomenetelmänsä, myös kokonsa ja rakenteensa vuoksi. Osa biologisista lääkkeistä on pieniä peptidejä, kuten hormoneja, mutta valkuaisainerakenteisten suurimolekyyllisten biologisten lääkkeiden määrä ja käyttö lääketieteessä on nopeasti lisääntynyt. Koska valkuaisainerakenteellisen kirjan on kovin laaja, päätyi lääkeaineiden kansainvälisiä nimiä myöntävä Maailman Terveysjärjestön (WHO) komitea jo vuosia sitten yhtenäiseen nimeämiskäytäntöön, jota sittemmin on päivitetty. Tämän nimeämiskäytännön tunteminen helpottaa käytännön lääkäreitä lääkkeiden ominaisuuksien ja käyttötarkoitusten päättelmissä pelkän lääkeaineen nimen perusteella ja auttaa myös monimutkaisten nimien muistamisessa.

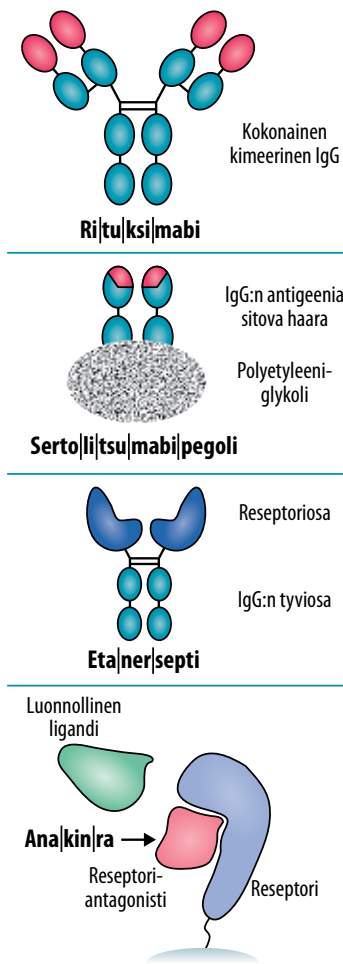
Ensimmäinen laajemmin käytetty vasta-ainepohjainen biologinen lääke rituksimabi tuli Suomessa kliiniseen käyttöön 1990-luvun loppupuolella (1). Tätä ennen muita, vasta-aineisiin pohjautumattomia biologisia lääkkeitä oli ollut kliinisessä käytössä jo pitkään, näistä laajimmin käytettyinä kenties streptokinaasi ja kudoksen plasminogeenin aktivaattori (TPA). Rituksimabi otettiin ensiksi käyttöön B-solulymfooman hoidossa, ja saatiin hyviä tuloksia. Sittemmin sitä on käytetty B-solujen tuhoamiseen immunosuppression aikaansaamiseksi tautteissa, joissa autoimmunitteetti on ainakin osin vasta-ainevälitteinen. Hyvän tehonsa ja tavanomaisista lääkkeistä poikkeavan vaikutusmekanisminsa vuoksi rituksimabi toimi hyvänä esimerkkinä vasta-ainepohjaisesta biologisesta lääkkeestä ja avasi siten ovia kokonaisen uuden alan kehitykselle. Nyt suurimolekyyllisiä biologisia lääkkeitä on Suomesakin käytössä jo useita kymmeniä, ja niiden pitkiä uusia nimiä kohdataan yhä enemmän niin erikoissairaanhoidossa kuin avoterveydenhuollossakin. Biologisten lääkkeiden osuus uusista lääkeaineiden nimihakemuksista lisääntyy myös ja on nyt noin 40 %, joten näiden lääkkeiden nimeämistä sekä nimien taustalla olevia rakenteellisia seikkoja on hyvä tuntea (2).

Vasta-ainerakenteiset biologiset lääkkeet

Suurimolekyylliset biologiset lääkkeet jaetaan usein rakenteellisesti kahteen ryhmään: vasta-ainerakenteiset lääkkeet ja muut suurimolekyylliset biologiset lääkkeet. Jälkimmäisen ryhmän lääkkeet ovat yleensä reseptorirakenteisia tai reseptoreihin sitoutuvia lääkkeitä (3). Vasta-aineet eli immunoglobuliinit ovat plasmamolujen tuottamia suurehkoja valkuaisaineita. Vasta-ainerakenteiset lääkkeet ovat monoklonaalisia eli yhden lääkeaineen kaikki molekyyliyt ovat yhden solulinjan tuottamina samanlaisia. Englanniksi monoklonaalinen vasta-aine on ”monoclonal antibody”, mistä johtuu englanninkielinen lyhenne ”mab”, suomalaisittain kirjoitettuna ”mabi”. Monoklonaalisuuden taustalla olevaan antigeenispesifisyyteen perustuvien vasta-ainelääkkeiden INN-nimien (international nonproprietary names) lopussa on tämän vuoksi liite ”-mabi” (KUVA 1) (4).

Muut suurimolekyylliset biologiset lääkkeet

Vaikka suurin osa suurimolekyyllisistä biologisista lääkkeistä on niin sanottuja mabi-lääkkeitä, muunkinlaisia on, ja nekin voidaan tunnistaa



KUVA 1. Erilaisia valkuaisainerakenteisia suurimolekyylisiä biologisia lääkkeitä. Kunkin kuvan alla tai vieressä oleva lääkeaineen nimi on jaettu pystyviivoin niin, että nimen eri osat erottuvat. Mabi-lääkkeet perustuvat monoklonaalisen vasta-aineen sitoutumiseen kohteeseensa, olipa lääke kokonainen vasta-aine tai esimerkiksi polyetyleeniglykoliin liitetty vasta-aineen osa. Septi-lääkkeet ovat reseptorirakenteisia lääkkeitä. Ra-loppuiset lääkkeet ovat reseptori-antagonisteja, jotka estävät jonkin elimistön luonnollisen ligandin sitoutumisen reseptoriinsa.

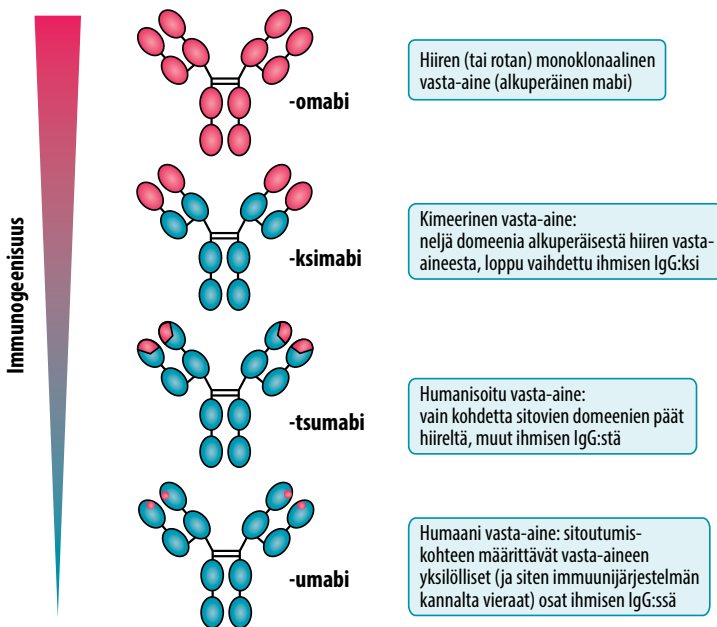
nimen lopussa olevasta lyhenteestä. Osa näistä sisältää ihmisen solujen jonkin reseptorin, jota käytetään tunnistamaan oma luontainen sitoutumiskohteensa. Näitä lääkkeitä voidaan kutsua reseptorilääkkeiksi. Englanniksi reseptori on "receptor", ja niinpä näiden lääkkeiden englanninkielinen lopputunnus on "cept" (4). Suomessa tämä on käännetty muotoon "septi", josta reseptorirakenteiset lääkkeet siis tunnistaa (**KUVA 1**).

Kolmas suurimolekyylisten biologisten lääkkeiden ryhmä perustuu siihen, että jonkin ihmislututyypin tietyn reseptorin toiminta estetään, usein käyttämällä tämän luonnollisen sitoutumiskohteen eli ligandin muokattua osaa tai luontaista reseptorin salpaavaa molekyyliä. Näitä lääkkeitä kutsutaan reseptori-antagonisteiksi, ja niiden lopputunnukseksi on "-ra", ikään kuin lyhenteenä "reseptori-antagonisti"-yhdyksimestä (**KUVA 1**) (5).

Vasta-aineiden humanisointi

Biologisten lääkkeiden osalta pyritään siihen, että ne eroaisivat mahdollisimman vähän elimistön valkuaisaineista, jotta potilaan immuunijärjestelmä ei tunnistaisi niitä vieraiksi eli etteivät ne olisi immunogeenisiä. Vasta-ainepohjaisten lääkkeiden osalta tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että alun perin hiirestä peräisin olevien solulinjojen tuottamia vasta-aineita on muokattu yhdistelmä-DNA-tekniikalla enemmän ihmisen vasta-aineita muistuttaviksi. Biologisten lääkkeiden nimeämisessä tämä muokkaus on otettu huomioon ja kuvataan toiseksi viimeisessä tavussa (juuri ennen mabi-päätettä). Aitoa hiiren vasta-ainetta merkitään tavulla "-o-" (5). Kimeeristä vasta-ainetta, jossa vasta-aineen rakenneyksiköstä eli domeeneista kahdeksan kahdestatoista on muutettu ihmisen vastaaviksi, merkitään tavulla "-ksi-". Pidemmälle humanisoitua vasta-ainetta merkitään tavulla "-tsu-" (**KUVA 2**).

Vasta-aineen spesifisyyttä määrittää yleensä kolme sekä raskas- että kevytketjuissa olevaa lenkkiä (kussakin muutamia aminohappoja). Näitä alueita ei vasta-aineissa voida vaihtaa ilman, että vasta-aineen sitoutumista antigeeniin muuttettaisiin, ja ihmisen omassa veressä kiertävissä vasta-aineissakin näistä alueista on miljoonia erilaisia versioita. Niitä vasta-ainepohjaisia lääkkeitä, joiden tuotto on toteutettu alun perinkin ihmisen immunoglobuliinigeenien avulla, merkitään tavulla "-u-" tai "-mu-" ja kutsutaan humaani- eli ihmisvasta-aineiksi. Näissäkin vasta-aineissa antigeenispesifisyyden määrittävät aminohappolenkit ovat yksilöllisiä ja poikkeavat siten kaikista muista vasta-aineista. Lopputuloksen kannalta huolellisesti huma-



KUVA 2. Vasta-ainerakenteisten biologisten lääkkeiden rakennetyypit ja niiden humanisointi. Lääkkeiden immunogeenisuus eli se, kuinka paljon elimistölle vierasta rakennetta lääkkeessä on, pienenee kuvassa ylhäältä alaspäin siten, että omabi-päätteiset lääkkeet aiheuttavat useimmin lääkevasta-aineiden syntymistä ja umabi-päätteiset harvimmin. Immunogeenisuus vaihtelee kuitenkin merkittävästi yksittäisillä lääkeaineilla.

nisoitujen ja humaanivasta-aineiden rakenne on varsin samanlainen.

Immuunivaste voi syntyä mitä tahansa mabi-lääkettä kohtaan, koska kaikki ne sisältävät vähintään antigeenispesifisyyttä määrittävien aminohappolenkkien muodostaman pinnan, jonka elimistö voi tunnistaa vieraaksi. Riski immuunivasteen syntymiseen korreloituu kuitenkin siihen, kuinka paljon elimistölle vierasta rakennetta lääkkeessä on (6). Siten riski niin sanotuilla humaanivasta-aineilla ja humanisoiduilla vasta-aineilla (-u- ja -tsu-merkityt eli umabi- tai tsumabi-lääkkeet) on yleisesti pienempi kuin kimeerisillä vasta-aineilla (-ksi-merkityt eli ksimabi-loppuiset lääkkeet). Suurin immunoitumisriski on hiiren vasta-aineilla (-o-merkityt eli omabi-loppuiset lääkkeet), joita on Suomessa markkinoilla vain yksi. Lääkkeiden väliset immunogeenisuuserot kussakin ryhmässä ovat kuitenkin merkittäviä. Immunoitumisriskiin voidaan vaikuttaa muullakin lääkityksellä, esimerkiksi käyttämällä biologisen lääkkeen ohella metotreksaattia tai atsatiopriinia sekä todennäköisesti myös antamalla lääkettä mahdollisimman säännöllisesti (7).

Käyttökohteiden lyhenteet

Ennen loppuliitteitä biologisten lääkkeiden nimissä on alue, jossa ilmaistaan lääkkeen yleinen käyttö- tai vaikutuskohde. Biologisten lääkkeiden määrän lisääntyessä näitä lyhenteitä on lisätty ja myös hieman muutettu, jotta nimeämiskäytäntö olisi mahdollisimman tarkoituksenmukainen. Vanhojen lääkkeiden nimiä ei kuitenkaan ole muutoksissa vaihdettu, joten lyhenteissä on jonkin verran näennäistä epäloogisuutta. Käytännön lääkärin työn kannalta lienee tärkeintä tunnistaa nimen perusteella ne itselle vieraat biologiset lääkkeet, jotka altistavat potilaan infektioille.

Immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden pääasiallinen käyttö- tai vaikutuskohde on ”-li-” tai ”-lim-” (esimerkiksi inf-li-ksimabi tai ada-lim-u-mabi), jonka muistamista helpottaa yhtäläisyys sanan ”immuunijärjestelmä” kanssa. Varsin monen sinänsä tähän ryhmään kuuluvan lääkkeen kohde on kuitenkin määritelty tarkemmin esimerkiksi lyhenteellä ”-ner-”, joka tarkoittaa TNF-alfaan vaikuttamista (esimerkiksi eta-ner-septi) tai lyhenteellä

Ydinasiat

- ▶ Suurikokoiset biologiset lääkkeet ovat yleensä joko monoklonaalisia vasta-aineita tai niiden osia (mabi-loppuiset lääkkeet), reseptoreita (septi-loppuiset) tai reseptoriantagonisteja (ra-loppuiset).
- ▶ Biologisten lääkkeiden nimestä voi nähdä myös lääkkeiden markkinoilletulovaiheessa tärkeimmäksi arvioidun käyttöalueen tai vaikutusmekanismiin.
- ▶ Mabi-lääkkeiden nimestä voi päätellä, kuinka humanisoitu lääke on, mikä vaikuttaa immunogeenisuuteen.
- ▶ Nimeämiskäytännön tunteminen auttaa lääkäreitä tunnistamaan helposti esimerkiksi immuunipuolustusta häiritsevät biologiset lääkkeet ja syövän hoitoon käytetyt lääkkeet.

”-kin-”, joka tarkoittaa **interleukiineihin** vaikuttamista (esimerkiksi ana-**kin**-ra).

Muista kuin immuunijärjestelmään suoraan vaikuttavista lyhenteistä tavallisin lienee ”-tu-”, jota käytetään **tuomoreiden** eli kasvaimien hoidossa käytettävissä lääkkeissä (esimerkiksi **tras-tu-tsu-mabi**). On myös hyvä huomata, että esimerkiksi tämän tu-tavun sisältävää rituksimabia käytetään nykyään myös immuunisalpaajana, vaikka sen alkuperäinen käyttötarkoitus olikin kasvaimen hoito.

Lopuksi

Biologisten lääkkeiden pitkät ja hankalasti muistettavat nimet ovat hämmentäneet ja ihmetyttäneet monia lääkäreitä. Nimeämiskäy-

tännön tarkoituksena on kuitenkin ollut kuvata valkuaisainelääkkeet sekä rakenteellisesti että käyttökohteen tai kohdemolekyylin suhteen. Nykyisten ja uusienkin suurimolekyylisten biologisten lääkkeiden nimestä voi päätellä lääkkeen perusrakenteen (mabi, septi tai ra), sen, kuinka humanisoitu vasta-aine on (ksimabi, tsumabi, umabi) sekä lääkkeen keskeisen (tai ensimmäisen) käyttö- tai vaikutuskohtaan. Nimestä voi siis päätellä lääkkeestä varsin paljon, ja siten myös nimien muistaminen helpottuu. Käytännön työssä auttaa myös se, jos lääkäri pystyy itselleen vieraastakin lääkkeen nimestä päättämään, minkä tyyppiseen indikaatioon kollega on vastaanotolla käyvälle potilaalle sitä määrännyt. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, ym. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:2188–95.
2. Biological qualifier - an INN proposal. Programme on International Nonproprietary Names (INN) [verkkodokumentti]. INN Working Doc. 14.342. Geneva: WHO 2014. http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf.
3. Kopp-Kubel S. International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. *Bull World Health Organ* 1995;73:275–9.
4. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances: a review [verkkodokumentti]. Geneva: WHO 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/Bio-Rev2014.pdf?ua=1>.
5. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2008:1–138.
6. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies—toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol* 2008;20:431–5.
7. Kriekkaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1914–5.

SAKARI JOKIRANTA, dosentti, klinisen mikrobiologian erikoislääkäri, lääketieteellinen johtaja, Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy
yliopistotutkija, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, Pfizer, Alexion Pharmaceuticals, Pfizer), luentopalkkio (Pfizer, Abbvie, Alexion Pharmaceuticals, MSD, Medac), osakeomistus (Scopeful Oy)

SUMMARY

What do the names of biologicals tell?

Biological drugs differ from conventional synthetic drugs in their method of production, size and structure. Some biologicals are small peptides, but the number of large molecule biologicals having a protein structure has increased rapidly. The structural spectrum of proteins is extensive, whereby the WHO committee issuing international names for medicinal agents has decided on a uniform nomenclature that has already been updated. Knowing this nomenclature will make it easier for the physicians to deduce the properties and applicability of the drugs on the basis of the mere drug name. It will also help remembering the complex names.