

---

# Egenskaper hos biologiska läkemedel och terapeutiska antikroppar

SAKARI JOKIRANTA

---

Biologiska läkemedel är läkemedel som produceras av celler. Största delen av dem är mycket stora molekyler. Läkemedlens storlek och proteinstruktur gör att de har egenskaper som avviker från sedvanliga läkemedel. De viktigaste egenskaperna är att de elimineras långsamt ur kroppen samt att proteinstrukturen och produktionen i cellerna ger möjlighet till strukturell variabilitet och till immunogenicitet, åtminstone vad beträffar mab-läkemedel med antikroppsstruktur. Faktorer som leder till immunogenicitet bör undvikas eftersom immunogenicitet, d.v.s. det immunsvar som läkemedlet orsakar hos patienten, inte är önskvärd och minskar behandlingens effekt. Därför bör de mest immuniserande läkemedlen inte tillfälligt sättas ut, och vid sidan av dem är det oftast bra att använda ett traditionellt läkemedel som minskar immuniseringen, exempelvis metotrexat. Eftersom de biologiska läkemedlens elimineringshastighet och immunisering varierar från patient till patient, har uppföljning av läkemedlens koncentration och antikropps nivåer visat sig vara ett effektivt sätt att styra individuell läkemedelsterapi vid långvarig behandling.

De senaste åren har användningen av biologiska läkemedel snabbt ökat både i Finland och i den övriga västvärlden. Detta beror på att nya läkemedel har kommit ut på marknaden, indikationerna för de äldre läkemedlen har utvidgats och på att de också har använts i större utsträckning på de tidigare indikationerna. Det har uppskattats att cirka en tredjedel av de läkemedel som är under utveckling eller som nyligen har kommit ut på marknaden är biologiska läkemedel, såsom de antikropps-baserade mab-läkemedlen. Att de biologiska läkemedlen så snabbt har blivit vanligare märks inom praktisk läkarverksamhet inte bara på att allt fler specialiteter har börjat använda dessa läkemedel, utan också på att primärvårdsläkare allt oftare träffar på patienter som använder ett biologiskt läkemedel för en kronisk inflammatorisk sjukdom. Denna artikel belyser de biologiska läkemedlens väsen och egenskaper och redogör också för de särdrag vid användningen av läkemedlen som är viktigast ur primärvårdsläkarens synpunkt.

## Vad är biologiska läkemedel?

Definitionen på biologiskt läkemedel är att läkemedelsmolekylen inte framställs syntetiskt

utan produceras i levande celler. I praktiken är de biologiska läkemedlen proteiner eller kortare peptider som består av aminosyrakedjor, trots att cellframställda kolhydrater eller eventuella framtida DNA-vacciner i princip hör till samma grupp. Molekyler som isolerats ur djurblood eller t.ex. antiserum har traditionellt inte ansetts vara biologiska läkemedel. De första biologiska läkemedlen som framställdes i laboratorieförhållanden var små peptidhormoner som insulin och tillväxthormon. Användningen av dem skiljer sig inte väsentligt från traditionella läkemedel, och därför behandlar denna artikel främst de nya, mer högmolekylära biologiska läkemedlen och deras egenskaper.

### SKRIBENTEN

**Sakari Jokiranta** är docent och specialistläkare i klinisk mikrobiologi. Han verkar som klinisk lärare i bakteriologi och immunologi vid Helsingfors universitet och som medicinsk chef vid Yhtyneet Medix Laboratoriot.

---

## Hur skiljer sig biologiska läkemedel från andra läkemedel?

Tre viktiga faktorer som skiljer biologiska läkemedel som inte är av hormontyp från syntetiska läkemedel är storlek, den strukturella variabilitet som proteinstrukturen och produktionen i celler möjliggör och eventuell immunogenicitet. Största delen av de biologiska läkemedel som inte har hormonstruktur är antikroppsmolekyler, och också de övriga är vanligen artificiella proteinhybrider där en beståndsdel är en del av en antikropp. Det är därför lätt att förstå att de särskilda egenskaperna hos de flesta högmolekylära biologiska läkemedlen uttryckligen har sin grund i den antikroppslignande uppbyggnaden.

## De biologiska läkemedlens molekyllstorlek

Jämfört med syntetiska läkemedel har biologiska hormonläkemedel vanligen klart större molekyllstruktur och de övriga biologiska läkemedlens molekyler är rentav jättestora. Den vanligaste typen av högmolekylärt biologiskt antikroppsläkemedel är mer än 700 gånger så stor som ibuprofen (150 000 jämfört med 206 g/mol) (Figur 1). Storleken har både för- och nackdelar. Den största fördelen är att ett högmolekylärt läkemedel inte filtreras via njurarna och därför avlägsnas mycket långsammare från blodbanan än lågmolekylära läkemedel. Antikroppsmolekylernas eliminationshalveringstid är cirka 7–21 dygn, vilket är en synnerligen lång tid jämfört med lågmolekylära läkemedels halveringstid som högst kan räknas i timmar (1). Det gör att läkemedlets administrationsintervall är långt.

Den största nackdelen med läkemedelsmolekylens storlek är att det går rätt långsamt att producera den i cellerna, vilket gör att kostnaderna för läkemedelsframställningen blir väsentligt större. Kostnaderna ökar också av att produktionen inte kan effektiviseras på samma sätt som vid kemisk syntes, till stor del för att läkemedlet produceras i levande eukaryotiska celler, vilket kräver dyra näringssubstrat avsedda för cellkulturer.

## Strukturell variabilitet och biosimilarer

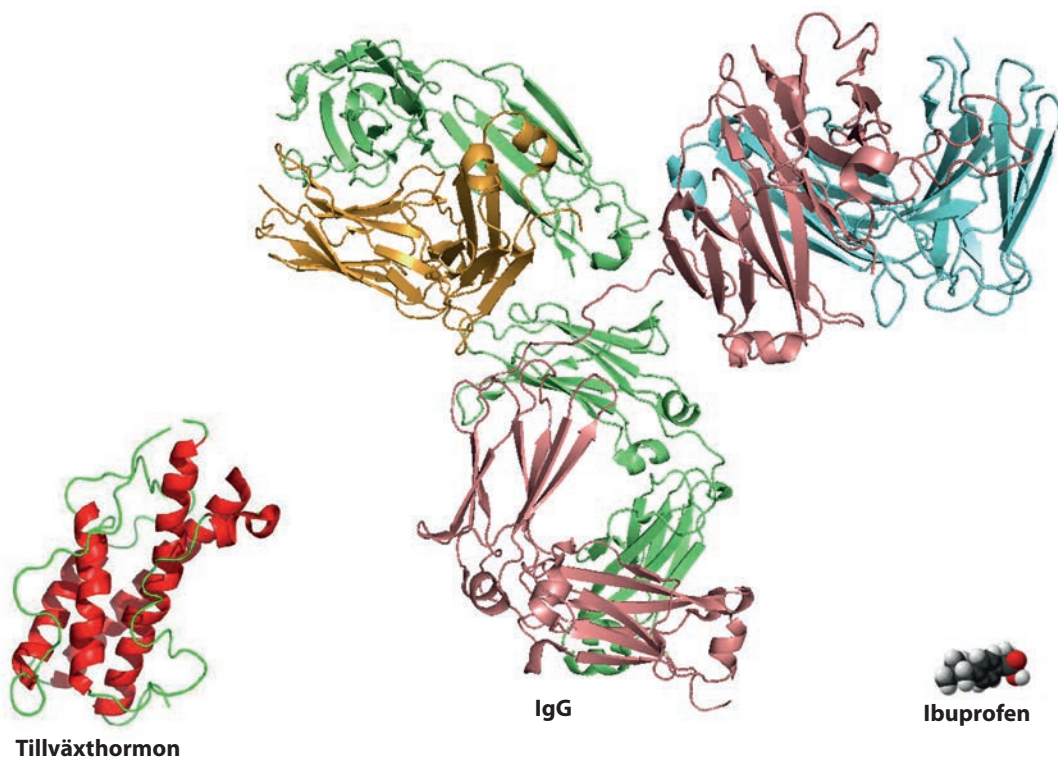
Proteinstrukturen har tre nivåer. Proteinets aminosyrasekvens är den så kallade primärstrukturen. Den bestäms av basordningen i den gen som kodar för proteinet. Denna

basordning kan mycket lätt undersökas för att säkerställa att den är riktig. Proteinets sekundärstruktur är den struktur som bildas när aminosyrakedjan veckar sig, och tertiärstrukturen är förhållandet mellan delarna i det veckade proteinet. Under veckningsprocessen kan det uppkomma fel eller avvikelser om det finns något avvikande i den läkemedelsproducerande cellen eller om man till exempel använder en annorlunda celltyp. Tertiärstrukturen, d.v.s. hela proteinets slutliga struktur, kan troligen också påverkas av extracellulära förhållanden som cellernas näringssubstrat, förvaringsvätskans sammansättning och pH-värde, förvaringstemperaturen och liknande. Det gör att varje läkemedelssats måste testas separat för att säkerställa att läkemedlet håller jämn kvalitet. Enbart kemiska analyser är inte en adekvat testmetod.

En central faktor beträffande den biologiska variabiliteten är att identisk aminosyrasekvens inte i sig garanterar att läkemedel från två olika fabriker har likadan verkan. Till skillnad från praxis beträffande lågmolekylära läkemedel och deras generiska preparat används inte termen generiskt preparat om ”kopior” av biologiska läkemedel utan man talar om biosimilarer. Jämfört med originalpreparatet har biosimilarer exakt samma aminosyrasekvens, men det kan förekomma skillnader i proteinets tertiärstruktur eller i de kolhydratkedjor som har fogats till aminosyrakedjan vid den intracellulära glykosyleringen. Därför är det teoretiskt möjligt att en biosimilar och originalpreparatet har vissa skillnader t.ex. med avseende på immunogenicitet (2).

## Immunogenicitet

För den kliniskt verksamma läkaren är den största skillnaden mellan traditionella läkemedel och högmolekylära biologiska läkemedel att patienten lätt kan immuniseras mot biologiska läkemedel som innehåller någon för kroppen främmande struktur. Kroppen identifierar molekyler som främmande på två sätt: molekylens ytf orm och de elektriska laddningarna på den kan vara främmande och det kan finnas främmande peptider i molekylens aminosyrakedja. Det finns praktiskt taget alltid ett kroppsfrämmande område på ytan av läkemedel med antikropsstruktur, eftersom antikroppens bindning till sitt mål bestäms av det främmande områdets form och laddningsegenskaper. Därför har största delen eller rentav alla patienter som får ett



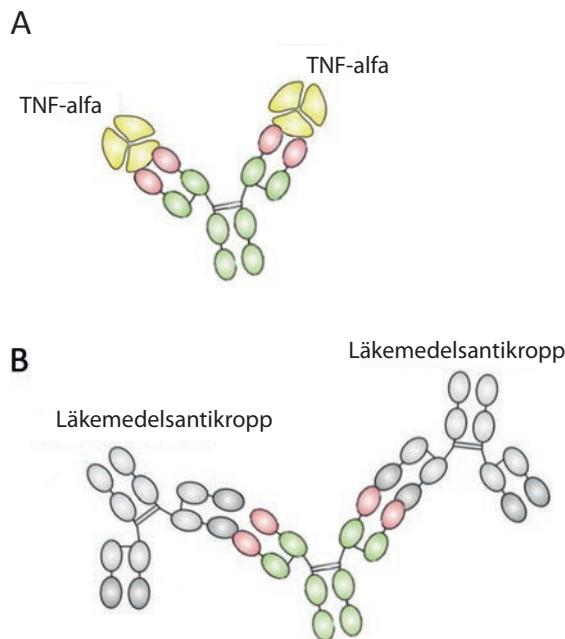
**Figur 1.** Jämförelse av molekylstorleken mellan biologiska läkemedel (tillväxthormon och immunglobulin av klass IgG representerar mab-läkemedel) och ett traditionellt syntetiskt läkemedel (ibuprofen). IgG:s struktur visas som en kombination av kristallstrukturer. Tillväxthormonets struktur är från källan <http://chemistry.umeche.maine.edu/MAT500/Proteins9.html> och ibuprofenets struktur från källan Wikipedia (Ben Mills).

biologiskt läkemedel B-celler som identifierar läkemedlet som främmande.

Alla patienter utvecklar inte ett kraftigt immunsvår mot samma högmolekylära biologiska läkemedel. Det har sannolikt två huvudorsaker. För det första hindrar den ständiga stora halten av läkemedel i kroppen aktivering av de B-celler som identifierar läkemedlet, och på så sätt uppstår så kallad tolerans mot läkemedlet. Om läkemedlet tillfälligt sätts ut eller om dosintervallet förlängs alltför mycket håller sig läkemedelskoncentrationen inte på tillräckligt hög nivå för att upprätthålla toleransen, och därför ser man ofta en kliniskt skadlig immunisering efter ett uppehåll. En annan orsak till individuella skillnader vid immuniseringen är att B-cellerna behöver hjälp av T-cellerna för att sätta igång och upprätthålla ett kraftigt immunsvår. För denna assistans används HLA-molekyler som är olika hos olika människor (s.k. vävnadstyp). Om t.ex. molekylen HLA-DR3 hos en patient kan presentera en främmande peptid från ett proteinläkemedel för T-cellerna så att det uppstår en kraftig immunisering som producerar antikroppar

mot läkemedlet, kan det hända att samma presentation inte sker under förmedling av molekylen HLA-DR2 hos en annan patient. Därför kan man anta att patientens HLA-arvsmassa inverkar på hur sannolikt det är att en immunisering sker (3).

Man kan också påverka risken för immunisering genom att jämsides med det biologiska läkemedlet använda metotrexat eller azatioprin. Det är oklart varför just dessa läkemedel minskar risken medan t.ex. kortikosteroider inte gör det. Man kan dock anta att då metotrexat och azatioprin förhindrar celledelning i B- och T-cellerna och därmed deras förökning, förhindrar de också uppkomsten av kliniskt betydande mängder läkemedelsantikroppar. Då kan läkemedelskoncentrationen också vid svag immunisering hållas på så hög nivå att immunsvåret slocknar. I klinisk praxis är det viktigt att sträva efter att använda speciellt metotrexat i tillräckligt hög dos, åtminstone för patienter som behandlas med infliximab och adalimumab, eftersom immunisering kan motverkas bättre med stora än med små doser (4).



**Figur 2.** Schematisk bild av hur en antikropp som binds till ett läkemedel påverkar läkemedlets förmåga att binda sin målstruktur. A. Ett mab-läkemedel (t.ex. infliximab) bundet till sin målstruktur TNF-alfa. B. Läkemedelsantikroppar hindrar läkemedlet från att bindas till TNF-alfa genom att bindas till samma plats på läkemedlet.

### Följder av immunisering

Immunisering mot läkemedel har tre ofördelaktiga verkningar. För det första hindrar de antikroppar som binds vid läkemedlet vanligen läkemedlet från att binda sig till sitt mål (Figur 2). Orsaken är att läkemedel med antikropsstruktur alltid binds till sitt mål med den antigenbindande delen, som är just den del som är främmande för organismen. Antikroppar mot långt humaniserade läkemedel (-zumaber och -umaber) riktar sig således alltid mot just denna viktigaste del av läkemedelsmolekylen. Också för chimära antikroppars (-ximaber) del sker detta så gott som alltid. När en läkemedelsantikropp binds vid läkemedlets antigenbindande ställe kan läkemedlet inte längre binda sig till sin målmolekyl, exempelvis TNF-alfa eller interleukin 6. Alla de läkemedelsmolekyler som en antikropp har bundits till neutraliseras alltså och mister sin effekt (5).

En annan betydande ofördelaktig verkan av immunisering är att läkemedlets eliminering sker snabbare. Detta syns så att dalvärdet av läkemedlet hos immuniserade patienter (plasmakoncentrationen strax före nästa

läkemedelsdos) vanligen är mycket låg. Fenomenet har mest studerats med TNF-alfahämmare. Beträffande dessa läkemedel (t.ex. infliximab och adalimumab) vet man att lågt dalvärde har samband med försämrat kliniskt svar på behandlingen. Enligt metaanalyser är behandlingssvaret hos immuniserade patienter cirka 68 procent sämre än hos icke-immuniserade (6).

En tredje negativ inverkan av immunisering är en väsentligt ökad risk att få biverkningar i samband med läkemedelsinfusionen (eller injektionen). För infliximab är risken hos immuniserade personer cirka 7,7 gånger så stor som hos icke-immuniserade (7). En del av dessa infusionsreaktioner är så kraftiga att behandlingen inte kan fortsätta och samma läkemedel eller biosimilarer inte längre kan användas hos patienten om orsaken till reaktionen är immunisering.

### Mätning av halten av biologiska läkemedel och bestämning av antikroppar

Under de senaste åren har man inom medicinen talat mycket om individualisering eller personalisering. Det är speciellt relevant för biologiska läkemedel eftersom samhället använder stora summor för dessa behandlingar (enbart av TNF-hämmare är den årliga försäljningen cirka 120 miljoner euro). Rent allmänt kan det sägas att läkemedlen, när de ges rätta patienter i rätt dos, är synnerligen effektiva och förbättrar väsentligt patienternas livskvalitet och funktionsförmåga.

När behandlingen personaliseras bör besluten grunda sig antingen på evidens eller på utprovade förändringar i behandlingsschemat. Eftersom de biologiska läkemedlen är dyra är det önskvärt att en förändring av dos eller läkemedel grundar sig på evidens och inte enbart på försök och misstag. För att styra behandlingen med de nya högmolekylära biologiska läkemedlen finns två bestämningsmetoder att tillgå: mätning av läkemedelshalten och bestämning av läkemedelsantikroppar (Tabell I). Mätning av läkemedelskoncentrationen är vanligen förstahandsmetod, eftersom man av koncentrationen också indirekt kan sluta sig till förekomsten av kliniskt betydelsefulla läkemedelsantikroppar. Varje biologiskt läkemedel har sin egen målkoncentration, alltså det koncentrationsintervall som ger största möjliga kliniska nytta. För vissa läkemedel känner man också till den koncentration som inte längre ger någon tilläggsnytta om den

överskrids. Målintervallet för dalvärdet för t.ex. adalimumab är 5–10 µg/ml, eftersom 5 µg/ml räcker för att ge full klinisk nytta och koncentrationer över 10 µg/ml inte ger någon fördel utöver koncentrationer i intervallet 5–10 µg/ml (8). Man kan således styra doseringen eller doseringsintervallet med mätning av läkemedelskoncentrationen, så att man för varje patient uppnår en koncentration som ger optimalt behandlingssvar (9). Det förekommer visserligen smärre variationer i spektret av inflammationsförmedlande ämnen hos olika patienter, vilket gör att behandlingssvaret inte är det önskade hos en del patienter trots att läkemedlets dalvärde är optimalt. I en sådan situation visar koncentrationsmätningen att läkemedlet bör bytas ut till ett annat med annan verkningsmekanism (10).

Läkemedelsantikroppar orsakar en snabb sänkning av dalvärdet. Därför bör immunisering misstänkas hos patienter med låg koncentration. Eftersom också dålig följsamhet kan ligga bakom låg läkemedelskoncentration vid läkemedel som patienten själv injicerar, styrs läkemedelsbesluten av mätningen av koncentrationen i fall med lågt dalvärde. Om effekten av ett biologiskt läkemedel minskar efter ett gott svar i början och det fastställs att orsaken är immunisering mot läkemedlet, är det motiverat att byta till ett annat läkemedel med samma verkningsmekanism (10). Läkemedelsantikropparna är läkemedelsspecifika;

de känner alltså inte ingen ett annat läkemedel, vilket gör att tidigare immunisering inte är till nackdel om läkemedlet byts ut.

## Vad bör allmänläkaren veta om biologiska läkemedel?

*Hur känner man igen ett biologiskt läkemedel på substansens namn?*

Antikroppsbaseerade biologiska läkemedel har namn som slutar på -mab (t.ex. adalimumab), medan biologiska läkemedel med receptorstruktur har namn som slutar på -cept (t.ex. etanercept). Om namnet slutar på -ra är det fråga om en receptorantagonist (t.ex. anakinra). Med denna logik är det lätt att identifiera högmolekylära biologiska läkemedel.

*Biologiska läkemedel bör inte i onödan tillfälligt sättas ut*

Att tillfälligt sätta ut ett biologiskt läkemedel ämnat för långvarigt bruk kan föra med sig att patienten lättare immuniseras och därför förlorar möjligheten att använda läkemedlet senare och få nytta av det. Onödiga avbrott kan vara sådana som görs exempelvis för små operationer eller övre luftvägsinfektioner. Vid allvarliga infektioner (som kräver intravenös antibiotikabehandling eller sjukhusvård) bör dock största delen av dessa läkemedel sättas ut av säkerhetsskäl. Också i samband med

Tabell I. De viktigaste uppföljningsstudierna för biologiska läkemedel med förkortningar.

Läkemedel	Koncentrationsbestämning	Målnivå för koncentrationen (µg/ml)	Antikroppsbestämning
Infliximab	S–Inflix	2–10 µg/ml	S–InfliAb
Adalimumab	S–Adalimu	(4–)5–10 µg/ml	S–AdaliAb
Etanercept	S–Etane	> 2,1 µg/ml <sup>1</sup>	S–EtaneAb
Golimumab	S–Golim	> 1,4 µg/ml <sup>1</sup>	S–GolimAb
Certolizumabpegol	S–Serto	> 9 µg/ml <sup>1</sup>	S–SertoAb
Rituximab	S–Rituk		S–RitukAb
Tocilizumab	S–Tosil	(> 1 µg/ml) <sup>1</sup>	S–TosilAb <sup>2</sup>
Ustekinumab	S–Ustek		S–UstekAb
Abatacept	S–Abata		
Natalizumab			S–NatsuAb
TNFα-blockering	S–TNFsalp <sup>2</sup> (rapportgentest)		

<sup>1</sup> Svag evidens, så målnivån är närmast vägledande.

<sup>2</sup> Testet är i valideringskedet, ännu inte tillgängligt; testerna kan beställas åtminstone från Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy eller via dem, utom natalizumabtestet som görs i TYKS-Sapa-laboratoriet.

kroniska infektioner kan det vara bäst att överväga uppehåll i behandlingen. I andra situationer är alternativ till läkemedels-uppehåll att sätta in antibiotikabehandling på lättare indikationer, att hellre avbryta annan immunsuppressiv medicinering eller att i stället för avbrott uppskjuta läkemedels-administrationen med ett par dagar för att få en klarare bild av infektionens svårighetsgrad.

#### *Olika biologiska läkemedel har olika inverkan på infektionsbenägenheten*

Den grupp biologiska läkemedel som används mest i Finland är TNF-alfa-blockerarna. De är förknippade med en betydligt ökad risk för aktivering av tuberkulos. Eftersom antalet behandlade patienter hela tiden stiger kan man vänta sig att en del av patienterna också söker sig till primärvården med olika symtom. Det är därför viktigt att beakta möjligheten av tuberkulos som en orsak till utdragen feber eller luftvägssymtom hos dessa patienter.

Infektionsrisken är ökad också för andra biologiska läkemedel än TNF-alfa-blockerare, men varje läkemedel har sin egen riskprofil beroende på verkningsmekanismen. Om patienter som står på någon annan behandling än TNF-alfa-blockerare uppvisar symtom som avviker från sedvanliga lindriga infektionssymtom är det bra att konsultera den specialiserade sjukvården på lättare indikationer än annars.

**Sakari Jokiranta**  
sakari.jokiranta@medix.fi

*Bindningar:*  
*Anställning:*  
*Medicinsk chef/Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy*  
*Föreläsningssarvode: Pfizer, MSD,*  
*Alexion Pharmaceuticals, Scopeful, Abbvie och*  
*Medac*  
*Konsultarvode: Pfizer, MSD,*  
*Alexion Pharmaceuticals, Medscape,*  
*Labquality och Roche.*  
*Betydande delägarskap: Scopeful*

## **Summary**

### ***Biological drugs and therapeutic antibodies***

*Biological drugs are produced in living cells. Large biologicals differ from synthetic drugs by, for example, their slow elimination from the body, their possibility for structural variability due to glycoprotein structure, and their immunogenicity, at least in the case of monoclonal antibodies. Since immunogenicity, resulting in anti-drug antibodies, radically diminishes treatment efficacy, immunogenicity-promoting treatment breaks should be avoided, with possible immunogenicity-reducing methotrexate or azathioprine use preferable. Due to immunogenicity and variability in elimination half-life, rational guidance of treatment decisions by monitoring of drug level and anti-drug antibodies is essential for patients on treatment with large biological drugs.*

## **Referenser**

1. Klotz, U., Teml, A., and Schwab, M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokin* 2007;46:645–660.
2. Chamberlain, P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis* 2013;5:561–574.
3. Billiet, T., Vande Castele, N., Van Stappen, T., Princen, F., Singh, S., Gils, A., Ferrante, M., Van Assche, G., Cleyne, I., and Vermeire, S. Immunogenicity to infliximab is associated with HLA-DRB1. *Gut*. 2015.
4. Krieckaert, C. L., Nurmohamed, M. T., and Wolbink, G. J. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1914–15.
5. Bartelds, G. M., Krieckaert, C. L., Nurmohamed, M. T., van Schouwenburg, P. A., Lems, W. F., Twisk, J. W., Dijkmans, B. A., Aarden, L., and Wolbink, G. J. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460–68.
6. Garces, S., Demengeot, J., and Benito-Garcia, E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1947–55.
7. Baert, F., Drobne, D., Gils, A., Vande Castele, N., Hauenstein, S., Singh, S., Lockton, S., Rutgeerts, P., and Vermeire, S. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 12:1474–81 e–72; quiz e-91.
8. Pouw, M. F., Krieckaert, C. L., Nurmohamed, M. T., van der Kleij, D., Aarden, L., Rispens, T., and Wolbink, G. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2013;74:513–518.
9. van Herwaarden, N., den Broeder, A. A., Jacobs, W., van der Maas, A., Bijlsma, J. W., van Vollenhoven, R. F., and van den Bemt, B. J. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane database of systematic reviews* 9, CD010455 2014.
10. Vincent, F. B., Morand, E. F., Murphy, K., Mackay, F., Mariette, X., and Marcelli, C. (2013) Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165–178.