

Gyógyszerellenes antitestek laboratóriumi vizsgálata gyulladáso- s bélbetegségben alkalmazott biológiai terápia során

Ph.D. tézisek

Kovács Krisztián

Elméleti és Transzlációs Orvostudományi Tagozat
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Cseh Áron, PhD, Egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Shemirani Amir-Houshang PhD

Dr. Patai Árpád, Egyetemi adjunktus

Komplex vizsgálbizottság elnöke:

Prof. Dr. Tóth Miklós, DSc, Egyetemi tanár

Komplex vizsgálbizottság tagjai:

Dr. Lakatos Kinga, PhD

Dr. Cseh Áron, PhD, Egyetemi adjunktus

Budapest
2026

1. Bevezetés

A gyulladássos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD), elsősorban a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) krónikus, relapszáló lefolyású kórképek, amelyek patogenezisében genetikai, immunológiai és környezeti tényezők komplex kölcsönhatása játszik szerepet. Az elmúlt két évtizedben a biológiai terápiák - különösen a TNF- α -gátlók (influximab, adalimumab), valamint az újabb hatásmechanizmusú szerek (vedolizumab, ustekinumab) - alapvetően megváltoztatták az IBD kezelését.

A biológiai terápiák alkalmazását azonban jelentősen befolyásolja az immunogenitás, vagyis az anti-gyógyszer ellenes antitestek (anti-drug antibodies, ADA) kialakulása. Ezek az antitestek fokozhatják a gyógyszer clearance-ét, csökkenthetik a szérumszintet, neutralizálhatják a hatóanyagot, és klinikai értelemben másodlagos hatásvesztéshez vezethetnek. A terápiás gyógyszer szint-monitorozás (therapeutic drug monitoring, TDM) és az antitest-meghatározás egyre fontosabb szerepet kap a személyre szabott kezelésben.

Disszertációmban azt vizsgáltam, hogy a különböző biológiai terápiák során milyen gyakorisággal alakul ki antitestválasz,

milyen tényezők befolyásolják az immunogenitást, illetve hogyan illeszthetők be a laboratóriumi mérések a klinikai döntéshozatalba.

2. Célkitűzések

Munkám fő céljai az alábbiak voltak:

1. Infliximabbal és adalimumabbal kezelt IBD-betegek adatainak retrospektív elemzése a gyógyszerszintek és gyógyszer ellenes antitestek előfordulásának vizsgálata.
2. Annak elemzése, hogy milyen klinikai tényezők (életkor, betegség típusa, kezelés időtartama) befolyásolják az anti-IFX és anti-ADA kialakulását.
3. A másod- és harmadvonalbeli biológiai terápiák (vedolizumab, ustekinumab) immunogenitásának összehasonlítása az első vonalbeli anti-TNF- α kezelésekkel.

3. Módszerek

Vizsgálataink során összesen 336 IBD-beteg adatait elemeztük.

- 153 beteg részesült első vonalbeli infliximab vagy adalimumab terápiában.

- 183 beteg kapott másod-, vagy harmadvonalbeli vedolizumab, vagy ustekinumab kezelést.

A betegek a Semmelweis Egyetem gyermekgyógyászati és belgyógyászati centrumainak gondozásában álltak 2020 és 2025 között. A populáció gyermek- és felnőttkorú betegeket egyaránt tartalmazott, CD és UC diagnózissal.

A szérum gyógyszerszinteket és anti-gyógyszer ellenes antitesteket ELISA módszerrel (LisaTracker Duo készletek) határoztuk meg. A mérések során gyógyszer-toleráns eljárásokat alkalmaztunk, amelyek lehetővé tették az antitestek kimutatását a gyógyszer jelenlétében is.

Az indukciós és fenntartó fázisban külön meghatározott cél mélyvölgyi-szinteket alkalmaztunk. A statisztikai feldolgozás során hierarchikus-logisztikus regressziós modellekkel vizsgáltuk az antitest-pozitivitást befolyásoló tényezőket, valamint az egyes biológiai terápiák közötti különbségeket.

4. Eredmények

4.1. Anti-TNF- α kezelések

Az infliximabbal és adalimumabbal kezelt betegek körében az antitest-pozitivitás összesített gyakorisága 21% volt. Szignifikáns különbséget találtunk a két készítmény között: infliximab esetén hozzávetőlegesen 33%, míg adalimumab esetén körülbelül 12% volt az antitest-pozitivitás.

Többváltozós elemzésben igazoltuk, hogy a kezelés időtartama és a betegség kezdetének életkora szignifikánsan befolyásolja az antitestképződés kockázatát. Gyermekkori kezdetű IBD esetén - különösen colitis ulcerosában, infliximab kezelés mellett nagyobb valószínűséggel alakult ki antitestválasz.

4.2. Másod- és harmadvonalbeli biológiai terápiák

A vedolizumab és ustekinumab csoportban az összesített immunogenitási arány körülbelül 20% volt, azonban jelentős különbségek mutatkoztak a készítmények között.

Az ustekinumab esetében az antitestképződés ritka volt, összhangban a nemzetközi irodalommal. A vedolizumabnál a korábbi klinikai vizsgálatoknál magasabb arányú antitest-

pozitivitást észleltünk, amely feltehetően a gyógyszer-toleráns mérési módszer nagyobb érzékenységevel magyarázható.

Nem találtunk szignifikáns különbséget az immunogenitás gyakoriságában Crohn-betegség és colitis ulcerosa között, illetve nem igazoltunk nemi vagy életkori különbséget.

4.3. Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás

Eredményeink megerősítették, hogy az alacsony gyógyszer-szint és az antitest-pozitivitás szorosan összefügg a klinikai hatásvesztéssel. A TDM-alapú algoritmusok alkalmazása lehetővé teszi a dózisintenzifikációt, a kombinációs terápia vagy a hatásmechanizmus-váltás racionális megválasztását.

Vizsgálataink tehát alátámasztják, hogy az immunogenitás továbbra is az anti-TNF- α terápiák egyik legfontosabb limitáló tényezője. Az infliximab magasabb antitestképződési aránya összhangban van nemzetközi adatokkal, és magyarázatot ad a gyakrabban szükségessé váló dózismódosításra és terápiaváltásra.

A más hatásmechanizmusú biológiai szerek - különösen az ustekinumab - kedvezőbb immunogenitási profilja alátámasztja ezek szerepét másod- és harmadvonalbeli kezelésként. A

vedolizumab esetében észlelt magasabb antitest-pozitivitás felhívja a figyelmet arra, hogy a modern, gyógyszer-toleráns módszerek „rejtett” immunogenitást is kimutathatnak, amelyek klinikai relevanciája további vizsgálatokat igényel.

Eredményeink hangsúlyozzák a TDM jelentőségét a személyre szabott terápia kialakításában, különösen másodlagos hatásvesztés esetén.

6. Következtetések

1. Vizsgálataink igazolták, hogy az anti-TNF- α terápiák során az immunogenitás gyakori jelenség és infliximab kezelés mellett szignifikánsan magasabb a gyógyszer ellenes antitestek előfordulása, mint adalimumab esetén.
2. Kimutattuk, hogy a kezelés időtartama és a gyermekkori betegségkezdet - különösen colitis ulcerosában - szignifikánsan növeli az antitestképződés kockázatát.
3. Saját beteganyagban megerősítettük az ustekinumab alacsony immunogenitását, míg vedolizumab esetében a modern, gyógyszer-toleráns mérési módszerekkel a korábban leírtánál magasabb antitest-pozitivitás volt kimutatható.
4. Eredményeink rámutattak arra, hogy a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás és a gyógyszer ellenes antitestek vizsgálata elengedhetetlen a biológiai terápia személyre szabott optimalizálásához és a racionális klinikai döntéshozatalhoz.

8. Saját közlemények

8.1. A dolgozathoz kapcsolódó közlemények

1. **Kovács K**, Nagypál P, Vásárhelyi B, Dezsőfi-Gottl A, Béres N, Miheller P, et al. Interaction of clinical factors modestly predict anti-TNF-alpha antibody formation in a real-world cohort of inflammatory bowel disease patients. *Biomedicines*. 2025;13:2622.

IF: 3,9

2. **Kovács K**, Nagypál P, Vásárhelyi B, Dezsőfi-Gottl A, Béres N, et. al. Frequency of Antibody Formation During Biological Therapies in Inflammatory Bowel Diseases: A Review with Original Data. 2026. *Orv. Hetil.* Elfogadott közlemény. DOI: 101556/650.2026.33493

IF: 0,9

8.2. A dolgozathoz nem kapcsolódó közlemények

1. Haghghi, A. S. Tóth, Z. O. Demeter, B. Hutka, A. Zsidai, L. Lengyel, S. Haghghi, M. Pannier, G. Le Cosquer, E. S. Meunier, B. Ágg, N. Makra, E. Ostorházi, B. Ligeti, **K. Kovács**, Á. Kelemen, A. Jakab, G. Wachtl, G. Kökény, D. Szabó, P. Ferdinandy, J.-P. Motta, N. Vergnolle, K. Gyires, and Z. S. Zádori, “Oral indomethacin modifies small intestine biofilms and host-microbe interaction mediators,” LIFE SCIENCES, vol. 384, 2026.

IF.: 5,1

2. H. Katona, Á. Soltész, E. Kovács, Z. Szakál-Tóth, E. Tamáska, K. Rácz, T. Radovits, A. Fintha, **K. Kovács**, L. Hurler, Z. Prohászka, B. Merkely, and E. Németh, “Decreased vasoregulatory dysfunction associated with intra-operative hemoadsorption treatment is related to mitigated post-transplant procalcitonin rather than cytokine or complement response,” FRONTIERS IN MEDICINE, vol. 12, 2025.

IF.: 3,1

3. S. Haghghi, A. Haghghi, Z. S. Zádori, **K. Kovács**, A. Manzéger, and G. Kökény, “Celecoxib and naproxen disrupt autophagy and activate EGR1 in kidney tubules,”

EXPERIMENTAL AND MOLECULAR PATHOLOGY,
vol. 144, 2025. IF.: 3,7

4. G. Karvaly, **K. Kovács**, M. Gyarmati, D. Gerszi, S. Nagy, D. A. Jalal, Z. Tóth, B. Vasarhelyi, and B. Gyarmati, “Reference data on estrogen metabolome in healthy pregnancy,” MOLECULAR AND CELLULAR PROBES, vol. 74, 2024.

IF.: 3,0

5. L. Tóbi, B. Prehoda, A. M. Balogh, P. Nagypál, **K. Kovács**, P. Miheller, Á. Iliás, A. Dezsőfi-Gottl, and Á. Cseh, “Transition is associated with lower disease activity, fewer relapses, better medication adherence, and lower lost-to-follow-up rate as opposed to self-transfer in pediatric-onset inflammatory bowel disease patients: results of a longitudinal, follow-up, controlled study,” THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY, vol. 17, 2024.

IF.: 3,4

6. Á. Cseh, B. Prehoda, L. Tóbi, A. Balogh, **K. Kovács**, P. Nagypál, and A. Arató, “A gyulladákos bélbetegség korszerű kezelése gyermekkorban,” ORVOSI HETILAP, vol. 164, no. 25, pp. 963–970, 2023.

IF.: 0,9

7. J. Müller, P. Egyed, D. Erdelyi, **K. Kovacs**, K. Mudra, S. Szabo, B. Egyed, and K. Gabor, “Our Experiences with Asparaginase Activity Measurements in Children with Lymphoblastic Diseases,” CHILDREN (BASEL), vol. 10, no. 7, 2023.

IF.: 2,1

8. B. Bányai, Z. Vass, S. Kiss, A. Balogh, D. Brandhuber, G. Karvaly, **K. Kovács**, G. L. Nádasy, L. Hunyady, G. Dörnyei, E. M. Horváth, and M. Szekeres, “Role of CB1 cannabinoid receptors in vascular responses and vascular remodeling of the aorta in female mice,” INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 24, no. 22, 2023.

IF.: 4,9

9. É. Csöndör, G. Karvaly, R. Ligetvári, **K. Kovács**, Z. Komka, Á. Móra, T. Stromájer-Rácz, A. Oláh, M. Tóth, and P. Ács, “Adrenal, Gonadal and Peripherally Steroid Changes in Response to Extreme Physical Stress for Characterizing Load Capacity in Athletes,” METABOLITES, vol. 12, no. 2, 2022.

IF.: 3,7

10. **K. Kovács**, G. B. Karvaly, R. Farkas, and B. Vásárhelyi, “Az aszimmetrikus és a szimmetrikus dimetilált arginin

(ADMA/SDMA) klinikai és diagnosztikai jelentősége,”
ORVOSI HETILAP, vol. 163, no. 13, pp. 500–505, 2022.

IF.: 0,9

11. T. Aczél, T. Körtési, J. Kun, P. Urbán, W. Bauer, R. Herczeg, R. Farkas, **K. Kovács**, B. Vásárhelyi, G. B. Karvaly, A. Gyenesei, B. Tuka, J. Tajti, L. Vécsei, K. Bölcskei, and Z. Helyes, “Identification of Disease- and Headache-Specific Mediators and Pathways in Migraine Using Blood Transcriptomic and Metabolomic Analysis,” JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN, vol. 22, no. 1, 2021.

IF.: 7,9

12. B. A. Barta, M. Ruppert, K. E. Frohlich, M. Cosenza-Contreras, A. Oláh, A. A. Sayour, **K. Kovács**, G. B. Karvaly, M. Biniossek, B. Merkely, O. Schilling, and T. Radovits, “Sex-related differences of early cardiac functional and proteomic alterations in a rat model of myocardial ischemia,” JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 19, no. 1, 2021.

IF.: 7,5

13. G. B. Karvaly, M. N. Neely, **K. Kovács**, I. Vincze, B. Vásárhelyi, and R. W. Jelliffe, “Development of a methodology to make individual estimates of the precision

of liquid chromatography-tandem mass spectrometry drug assay results for use in population pharmacokinetic modeling and the optimization of dosage regimens,” PLOS ONE, vol. 15, no. 3, 2020.

IF.: 2,6

14. C. Sumanszki, **K. Kovacs**, G. B. Karvaly, E. Kiss, E. Simon, A. Patocs, M. Toth, Z. Komka, and P. Reismann, “Metabolic and catecholamine response to sympathetic stimulation in early-treated adult male patients with phenylketonuria,” HORMONES-INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 19, no. 3, pp. 395–402, 2020.

IF.: 2,5

15. **K. Kovács**, B. Vásárhelyi, B. Gyarmati, and G. Karvaly, “Az ösztrogénmetabolizmus várandósság alatt [Estrogen metabolism during pregnancy],” ORVOSI HETILAP, vol. 160, no. 26, pp. 1007–1014, 2019.

IF.: 0,9

16. G. Karvaly, **K. Kovács**, K. Mészáros, I. Kocsis, A. Patócs, and B. Vásárhelyi, “The comprehensive characterization of adrenocortical steroidogenesis using two-dimensional ultra-performance liquid chromatography – electrospray ionization tandem mass spectrometry,” JOURNAL OF

PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL
ANALYSIS, vol. 153, pp. 274–283, 2018.

IF.: 3,1

17. G. Karvaly, K. Meszaros, **K. Kovacs**, A. Patocs, Z. Sipak, and B. Vasarhelyi, “Looking beyond linear regression and Bland-Altman plots: a comparison of the clinical performance of 25-hydroxyvitamin D tests,” CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE, vol. 55, no. 3, pp. 385–393, 2017.

IF.: 3,7

18. **K. Kovács**, B. Vásárhelyi, K. Mészáros, A. Patócs, and G. Karvaly, “Az ösztrogénmetabolom biológiai és klinikai jelentősége lokális folyamatokban,” ORVOSI HETILAP, vol. 158, no. 24, pp. 929–937, 2017.

IF.: 0,9

19. G. Karvaly, G. Molnár-Világos, **K. Kovács**, K. Mészáros, A. Patócs, and B. Vásárhelyi, „Evaluation of the Analytical and Clinical Concordance of 25-Hydroxyvitamin D Levels in Dried Blood Spots, Dried Serum Spots, and Serum as Potential Biorepository Specimens,” BIOPRESERVATION AND BIOBANKING, vol. 15, no. 4, pp. 285–292, 2017.

IF.: 1,4

20. E. Sziksz, L. Himer, B. Szebeni, D. Pap, Y. Iwakura, Z. Riedl, D. Szakal, E. Kis, A. Onody, A. Veres-Székely, **K. Kovács**, E. Jávorszky, S. Kőszegi, A. Fekete, F. Brandt, G. Reusz, A. Szabo, T. Tulassay, and A. Vannay, “MatrixMetalloproteinase (mmp)-12 In Renal Fibrosis: Its Effect On Renal Fibroblasts And Regulation By Interleukin (il-17),” PEDIATRIC NEPHROLOGY, vol. 29, no. 9, pp. 1686–1686, 2014.

IF.: 2,6

ΣIF: 66.846