

Az antitestképződés gyakorisága biológiai terápiák során gyulladásos bélbetegségekben

Saját adatokkal illusztrálva

Kovács Krisztián¹  ■ Nagypál Petra dr.² ■ Vásárhelyi Barna dr.¹
Dezsőfi-Gottl Antal dr.² ■ Béres Nóra Judit dr.² ■ Miheller Pál dr.³
Iliás Ákos dr.⁴ ■ Balogh Anna dr.² ■ Prehoda Bence dr.² ■ Tóbi Luca dr.²
Szabó Attila dr.² ■ Cseh Áron dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében a biológiai terápiák forradalmi változást hoztak, lehetővé téve a nyálkahártyaszintű gyógyulást és a tartós remissziót. E készítmények hatékonyságát azonban jelentősen korlátozza az immunogenitás, vagyis a gyógyszerellenes antitestek képződése, amely hatásvesztéshez vezethet. Vizsgálatunk célja a hazai mérési eredmények áttekintése volt tumornekrozisfaktor-gátló infliximab (IFX)- és adalimumab (ADA)-, valamint másodvonalbeli vedolizumab (VDZ)- és ustekinumab (UST)-terápia mellett. A 2020 és 2025 között a Semmelweis Egyetemen gondozott 153 (IFX/ADA), valamint 183 (UST/VDZ) gyermek és felnőtt, gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteg adatait elemeztük a két terápiás csoportban. Az elemzés során a keresztmetszeti adatgyűjtés módszerét alkalmaztuk, kiegészítve a legújabb immunoassay-technikák által szolgáltatott adatokkal. A teljes populációban az antitestképződés aránya a két kezelési csoportban 21% és 20% volt (IFX/ADA: 32/153; USTE/VDZ: 37/181; $p = 0,98$). A terápiák közötti összehasonlításban az IFX mellett nagyobb immunogenitás volt megfigyelhető (33,0%), amely meghaladta az ADA esetében tapasztalt értéket (12,0%; $p = 0,001$). Az antitest-pozitivitás UST mellett alacsony (15,0%), míg VDZ mellett nem szignifikánsan, de nagyobb arány volt mérhető (28,0%; $p = 0,105$). A gyulladásos bélbetegség típusa, az életkor és a nem szerint egyik terápiacsoportban sem volt kimutatható különbség az antitestképződés gyakoriságában. Eredményeink rámutatnak, hogy bár a biológiai szerek átlagos immunogenitása hasonló lehet, az egyes molekulák között jelentős eltérések vannak. Az IFX nagy immunogenitása, szemben az ADA alacsonyabb értékével, indokolja a szoros proaktív monitorozást és a kombinációs kezelést. A VDZ és az UST esetében az eredmények árnyaltabb megközelítést igényelnek, figyelembe véve az esetleges tranzitorikus antitestek jelenlétét. A vizsgálat alátámasztja a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás kiemelt szerepét a terápia optimalizálásában. *Orv Hetil.* 2026; 167(8): 291–299.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, biológiai terápia, immunogenitás, gyógyszerellenes antitest, terápiás gyógyszer-szint-monitorozás

Frequency of antibody formation during biological therapies in inflammatory bowel diseases

Illustrated by original data

Biological therapies have revolutionized the treatment of inflammatory bowel diseases enabling mucosal healing and sustained remission. However, their long-term effectiveness is substantially limited by immunogenicity, namely the development of anti-drug antibodies, which may lead to secondary loss of response. The aim of our study was to evaluate real-world immunogenicity data in Hungary among patients treated with tumor necrosis factor inhibitors infliximab (IFX) and adalimumab (ADA), as well as second-line biological agents vedolizumab (VDZ) and ustekinu-

mab (UST). We performed a cross-sectional analysis of 153 inflammatory bowel disease patients receiving IFX or ADA and 183 patients treated with UST or VDZ, followed at Semmelweis University between 2020 and 2025. Both pediatric and adult patients were included. Immunogenicity data were assessed using modern immunoassay techniques, and results were analyzed according to treatment groups, disease characteristics, age, and sex. The overall prevalence of anti-drug antibodies was comparable between treatment groups (IFX/ADA: 21%, 32/153; UST/VDZ: 20%, 37/181; $p = 0.98$). In molecule-specific analyses, IFX was associated with significantly higher immunogenicity (33.0%) compared with ADA (12.0%; $p = 0.001$). Antibody positivity was low in patients treated with UST (15.0%), while a non-significantly higher rate was observed with VDZ (28.0%; $p = 0.105$). No significant differences in immunogenicity were detected according to inflammatory bowel diseases subtype, age, or sex. Although the overall immunogenicity of biological therapies may appear similar, substantial differences exist between individual agents. The higher immunogenicity of IFX compared with ADA supports the need for proactive therapeutic drug monitoring and, where appropriate, combination therapy. In the case of VDZ and UST, a more nuanced interpretation is required, considering the potential presence of transient antibodies. Our findings further emphasize the pivotal role of therapeutic drug monitoring in optimizing biological treatment strategies in inflammatory bowel diseases.

Keywords: inflammatory bowel disease, biological therapy, immunogenicity, anti-drug antibodies, therapeutic drug monitoring

Kovács K, Nagypál P, Vásárhelyi B, Dezsőfi-Gottl A, Béres NJ, Miheller P, Iliás Á, Balogh A, Prehoda B, Tóbi L, Szabó A, Cseh Á. [Frequency of antibody formation during biological therapies in inflammatory bowel diseases. Illustrated by original data]. *Orv Hetil.* 2026; 167(8): 291–299.

(Beérkezett: 2025. december 18.; elfogadva: 2026. január 6.)

Rövidítések

AADA = antiadalimumab-antitest; ADA = adalimumab; AIFX = antiinfiximab-antitest; AUST = antiustekinumab-antitest; AVDZ = antivedolizumab-antitest; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; ECCO = (European Crohn's and Colitis Organisation) Európai Crohn és Colitis Szervezet; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunszorbens-vizsgálat; ESPGHAN = (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) Európai Gyermek-gastroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság; HLA = humán leukocytantigén; HMSA = (homogenous mobility shift assay) homogén mobilitási eltolódási vizsgálat; IFX = infliximab; OR = (odds ratio) esélyhányados; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; UST = ustekinumab; VDZ = vedolizumab

A gyulladásos bélbetegségek, amelyek legfontosabb képviselői a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa, a gastro-intestinalis traktus krónikus, relapsusokkal és remissziókkal tarkított gyulladásos kórképei. E betegségek etiológiája multifaktoriális: a genetikai hajlam, a környezeti tényezők (mint például a táplálkozás és a dohányzás), valamint a bél mikrobiomjának dysbiosisa együttesen vezetnek az immunrendszer diszregulációjához és a bélfal autoimmun jellegű károsodásához. A betegségek növekvő incidenciája és prevalenciája világszerte, így hazánkban is, jelentős népegészségügyi kihívást jelent, különös tekintettel a fiatal életkorban történő manifesztációra, amely hosszú távú, élethosszig tartó orvosi ellátást és gondozást igényel [1].

Az elmúlt két évtizedben a gyulladásos bélbetegségek kezelése forradalmi változásokon ment keresztül. A ha-

gyományos terápiás piramis – amely az aminoszalicilátoktól a kortikoszteroidokon át az immunszuppresszív szerekgig (azatioprin, metotrexát) terjedt – csúcán megjelentek a biológiai terápiák. A tumornekrózisfaktor-alfa (TNF α)-gátlók, mint az infliximab (IFX) és az adalimumab (ADA) bevezetése drámaian javította a közép-súlyos és súlyos betegek prognózisát, lehetővé téve nemcsak a klinikai tünetmentességet, hanem a szigorúbb végpontnak számító nyálkahártya-gyógyulást is. Ezt követően a terápiás paletta tovább bővült új hatásmechanizmusú szerekekkel, mint az alfa4-béta7-integrin-gátló vedolizumab (VDZ) és az interleukin-12/23-gátló ustekinumab (UST), amelyek célzottabb hatást és kedvezőbb mellékhatásprofilot ígértek [2, 3].

Mindazonáltal a biológiai terápiák klinikai sikerét jelentősen korlátozza a hatásvesztés jelensége. A betegek jelentős része, mintegy 10–30%-a primer nonresponder, azaz már a bevezető kezelésre sem reagál megfelelően. Még aggasztóbb a szekunder hatásvesztés aránya, amely a kezdetben jól reagáló betegek 20–50%-át érinti a fenntartó kezelés során. A hatásvesztés hátterében számos tényező állhat, de a legfontosabb és leginkább befolyásolható faktor a gyógyszer immunogenitása, vagyis a szervezet immunrendszerének reakciója a terápiás fehérjére, amely gyógyszerellenes antitestek termelésében nyilvánul meg [4].

Az immunogenitás nem csupán a gyógyszer szint csökkenését és a terápiás hatás elvesztését idézi elő, hanem növeli az infúziós reakciók és egyéb szisztémás mellékhatások kockázatát is. Az orvostudomány fejlődésével párhuzamosan megjelent a terápiás gyógyszer szint-monitorozás koncepciója, amely lehetővé teszi a gyógyszer szintek

és az antitestek pontos mérését, ezáltal a terápia optimalizálását. Alkalmazása a reaktív (tünetvezérelt) megközelítésről főleg gyermekkorban és a TNF-gátlóknál egyre inkább a proaktív (megelőző) stratégia felé tolódik el, amelynek célja a tartós remisszió fenntartása és az immunogenitás megelőzése [5, 6].

A jelen közlemény célja, hogy áttekintést adjon az immunogenitás kialakulásának mechanizmusáról, az antitestképződés gyakoriságáról különböző biológiai szerek esetén, a klinikai következményekről, valamint részletesen tárgyalja a megelőzés és a kezelés bizonyítékokon alapuló lehetőségeit, különös tekintettel a kombinációs terápiára és a proaktív monitorozásra. A tanulmány emellett bemutatja a Semmelweis Egyetemen végzett keresztmetszeti vizsgálatunk eredményeit, összehasonlítva a hazai adatokat a nemzetközi irodalommal.

Az immunogenitás elméleti alapjai és mechanizmusa

A terápiás fehérjemolekulák immunrendszeri felismerése

A biológiai készítmények, lévén nagy molekulatömegű fehérjék, potenciálisan immunogének a szervezet számára. Az immunrendszer a terápiás monoklonális antitesteket „idegenként” ismerheti fel, ami adaptív immunválaszt vált ki. Ez a folyamat a dendritikus sejtek általi antigénprezentációval kezdődik, amely aktiválja a CD4⁺ T-helper-sejteket. Ezek a sejtek stimulálják a B-sejteket, amelyek plazmasejttekké differenciálódva specifikus antitesteket termelnek a gyógyszermolekula ellen [1].

Az immunogenitás mértéke több tényezőtől függ:

- A gyógyszer szerkezete: A kiméra antitestek (mint az IFX, amely kb. 25%-ban egéregedetű fehérjeszekvenciát tartalmaz) immunogénobbak, mint a humanizált (például VDZ) vagy a teljesen humán (például ADA, UST) antitestek. Ennek ellenére a teljesen humán antitestek sem mentesek az immunogenitástól, mivel az idiotípusos régiók (a kötőhelyek) is tartalmazhatnak immunogén epitópokat.
- A gyógyszer tisztasága és formulációja: Az aggregátumok jelenléte növelheti az immunogenitást.
- Adagolási stratégia: Az epizodikus kezelés (csak panasz esetén történő adás) jelentősen növeli a szenzitizáció esélyét a rendszeres, fenntartó kezeléssel szemben.
- Betegspecifikus tényezők: A beteg immunstatusa és genetikai háttere meghatározó. A legújabb kutatások, mint például a PANTS-vizsgálat, azonosították a HLA-DQA1*05 allélt mint az immunogenitás független genetikai prediktorát. Azoknál a betegeknél, akik hordozzák ezt az allélt, nagyobb az anti-TNF-antitestek kialakulásának kockázata, függetlenül attól, hogy IFX-t vagy ADA-t kapnak [7].

Antitesttípusok és hatásmechanizmusok

Az antitestek két fő kategóriába sorolhatók a funkciójuk alapján:

- Neutralizáló antitestek (neutralizing antibodies): ezek az antitestek közvetlenül a gyógyszer aktív kötőhelyéhez (Fab-régió) kapcsolódnak, megakadályozva, hogy a gyógyszer a célmolekulához (például TNF α , α 4 β 7-integrin) kötődjék. Ezzel közvetlenül semlegesítik a terápiás hatást.
- Nem neutralizáló antitestek (non-neutralizing/binding antibodies): ezek az antitestek a gyógyszermolekula egyéb részeihez kötődnek. Bár közvetlenül nem gátolják a kötődést, immunkomplexeket képeznek, amelyeket a reticuloendothelialis rendszer (máj, lép) gyorsabban eliminál. Ennek következménye a gyógyszer felezési idejének csökkenése és a szérumszint esése (accelerated clearance).

Klinikai szempontból mindkét típus releváns, mivel végső soron mindkettő a gyógyszer szint csökkenéséhez és a terápiás válaszvesztéshez vezet. A „clearing” (tisztító) hatás miatt még a nem neutralizáló antitestek is funkcionális elégtelenséget okoznak.

Az antitestképződés gyakorisága és jellemzői biológiai terápia szerint

A különböző biológiai terápiák eltérő immunogenitási profillal rendelkeznek, amelyet a klinikai vizsgálatok és a valós életbeli adatok is alátámasztanak [1].

Infliximab

Az IFX esetében az antitestképződés előfordulása a legnagyobb a biológiai szerek között. Számos vizsgálat 10–60% közötti gyakoriságról számol be, a mérési módszertől és a betegpopulációtól függően. A PANTS-vizsgálat adatai szerint a betegek jelentős részénél már a kezelés korai szakaszában (az indukciót követő hetekben) megjelennek az antitestek, ami a 14. heti alacsony gyógyszer-szint egyik fő oka. Az antitestek jelenléte fokozza az akut és késői infúziós reakciók kockázatát, gyorsítja a készítmény eliminációját, és a terápiás válaszvesztés egyik legfőbb okozója [8].

Adalimumab

Az ADA esetében annak ellenére, hogy teljesen humán monoklonális antitest, az antitestképződés gyakorisága 5–30% közé tehető. A PAILOt-vizsgálat gyermekgyógyászati kohorszában igazolták, hogy az alacsony gyógyszer-szintek hajlamosítanak az antitestek kialakulására, és a proaktív dózisoptimalizálás csökkentheti ezt a kockázatot. Alacsony titerű antitestképződés is elegendő lehet a gyógyszer-szint jelentős csökkenéséhez, ami klinikai relapsushoz vezet [9].

Vedolizumab

A VDZ az egyik legalacsonyabb immunogenitású biológiai szer a gyulladásos bélbetegségek kezelésében. A GEMINI regisztrációs vizsgálatokban az antitestek előfordulása <5% volt, és ezek többsége tranzitorikus, klinikai következmény nélküli antitestnek bizonyult. Ugyanakkor újabb kutatások, amelyek érzékenyebb, gyógyszer-toleráns assay-eket alkalmaztak, nagyobb immunogenitási rátákat is kimutattak, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést megszakították, majd újra-indították. *Williet és mtsai* rávilágítottak, hogy bár az antitestek jelenléte nem mindig jár azonnali hatásvesztéssel, a gyógyszer-szintek csökkenését okozhatja. A vizsgálatunkban mért arány is erre a jelenségre, illetve az alkalmazott teszt érzékenységre utalhat [10, 11].

Ustekinumab

Az UST ellen kialakuló antitestek ritkák (3–5%), jellemzően alacsony titerűek, és a legtöbb vizsgálat nem mutatott ki klinikailag jelentős hatásromlást. Az IM-UNITI vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során 5 éves utánkövetés mellett is alacsony maradt az immunogenitási ráta [12]. Ám *Roblin és mtsai* friss adatai szerint a gyógyszer-toleráns assay-ekkel detektált antitestek összefüggésbe hozhatók a terápiás válaszvesztéssel azoknál a betegeknél, akiknél alacsony gyógyszer-szintet mértek [13].

Az immunogenitás klinikai következményei

Az immunogenitás klinikai manifesztációja sokrétű, és alapvetően befolyásolja a terápiás választ. A szekunder hatásvesztés a leggyakoribb következmény. Az antitestek felgyorsítják a gyógyszer eliminációját, így a szérumkoncentráció a terápiás küszöb alá esik. Ennek következtében a gyulladásos folyamatok újraaktiválódnak, a tünetek visszatérnek, és nő a szövődmények (sipolyok, szűkületek) kockázata [14].

Infúziós és injekciós reakciók is előfordulnak, az IFX esetében az antitestek (különösen a magas titerűek) erős korrelációt mutatnak az akut infúziós reakciókkal (anafilaxia, hipotenzió, dyspnoe). Emellett késői típusú, szérumbetegség-szerű reakciók (ízületi fájdalom, láz, kiütés) is előfordulhatnak az immunkomplexek lerakódása miatt. Az ADA-nál a reakciók általában lokálisak (bőrpír, fájdalom az injekció helyén), de a szisztémás hatás sem kizárt [15].

Keresztimmunogenitás hiánya esetében fontos megjegyezni, hogy az egyik szer elleni antitestképződés nem jelenti automatikusan azt, hogy a beteg más biológiai szerekre is antitestet fog termelni. *Costable és mtsai* igazolták, hogy a korábbi anti-TNF-terápia során kialakult immunogenitás nem növeli a VDZ vagy UST elleni antitestképződés kockázatát, így ezek a szerek biztonságos alternatívát jelentenek [5].

Az antitestek időbeli viselkedése is meghatározó. Beszélhetünk tranzitorikus (átmeneti) és perzisztens (tartós) antitestekről. A tranzitorikus antitestek gyakran alacsony titerben jelennek meg, majd spontán eltűnnek, és kevésbé befolyásolják a hosszú távú kimenetelt. Ezzel szemben a perzisztens antitestek tartós jelenléte szinte mindig a gyógyszer-szint tartós csökkenéséhez és a kezelés végleges hatástalanságához vezet [16].

Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás: reaktív és proaktív megközelítések

A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás a gyulladásos bélbetegségek kezelésének egyik legfontosabb eszközévé vált a biológiai terápiák optimalizálása során [17].

Reaktív terápiás gyógyszer-szint-monitorozás

A reaktív terápiás gyógyszer-szint-monitorozás a válaszvesztés vagy tünetek megjelenése esetén alkalmazott stratégia. Segít megkülönböztetni a hatásvesztés okait:

- Farmakokinetikai ok: alacsony gyógyszer-szint, amely lehet immunogén (magas antitest-titer) vagy nem immunogén (nincs antitest, de gyors a clearance) eredetű.
- Farmakodinámiás ok: megfelelő gyógyszer-szint mellett is aktív a betegség (mechanisztikus elégtelenség, például nem TNF-vezérelt gyulladás).

Proaktív terápiás gyógyszer-szint-monitorozás

A proaktív terápiás gyógyszer-szint-monitorozás során a gyógyszer-szinteket és az antitesteket rendszeres időközönként, a beteg klinikai állapotától függetlenül mérik, azzal a céllal, hogy a gyógyszer-szintet egy meghatározott terápiás ablakban tartsák. IFX és ADA esetén egyre több adat, köztük a PAILOT és PANTS vizsgálatok eredményei utalnak arra, hogy a proaktív terápiás gyógyszer-szint-monitorozás jobb fenntartó kimenetekkel jár. A PAILOT-vizsgálat gyermekeknél igazolta, hogy a proaktív monitorozás szignifikánsan növelte a szteroidmentes remisszió arányát. A proaktív megközelítés révén megelőzhető az alacsony gyógyszer-szint kialakulása, ami az immunogenitás egyik legfőbb kiváltó oka [18, 19].

Az immunogenitás megelőzésének és kezelésének lehetőségei

A biológiai terápiák tartósságának kulcsa az immunogenitás megelőzése. A szakirodalom és a klinikai tapasztalatok alapján több stratégia is rendelkezésre áll.

Kombinált immunszuppresszió

Ez az egyik legtöbbet alkalmazott preventív módszer, különösen az IFX esetében. A mérőföldkönek számító

SONIC-vizsgálat eredményei egyértelműen igazolták, hogy IFX és azatioprin kombinált alkalmazása szignifikánsan csökkentette az antitestek kialakulását a monoterápiához képest (0,9% vs. 14,6%), és ezzel párhuzamosan növelte a szteroidmentes remisszió arányát [20].

Az immunmodulátorok (tiopurinok vagy metotrexát) hatásmechanizmusa kettős: egyrészt gátolják az antitest-termelő B-sejtek proliferációját, másrészt farmakokinetikai interakció révén növelik a biológiai szer szérumszintjét. A PANTS-vizsgálat megerősítette, hogy ez a protektív hatás ADA esetén is érvényesül, bár kisebb mértékben, és különösen fontos lehet a HLA-DQA1*05 allélt hordozó, genetikailag veszélyeztetett betegeknél [7].

Proaktív gyógyszer-szint-optimalizálás

Az alacsony gyógyszer-szint az immunogenitás egyik legfőbb hajtóereje. Ha a gyógyszer koncentrációja tartósan alacsony, az immunrendszer könnyebben indít ellene választ. A proaktív terápiás gyógyszer-szint-monitorozás segítségével biztosítható, hogy a gyógyszer-szint mindig a „biztonságos”, immuntoleranciát elősegítő tartományban maradjon. A megfelelő indukciós dózisok és a fenntartó kezelés során a dózisintenzifikáció (ha szükséges) megelőzheti az antitestek megjelenését [17].

Folyamatos kezelés

A korai tapasztalatok (főként IFX esetén) megmutatták, hogy az epizodikus („on-demand”) kezelés, amikor a gyógyszert csak a tünetek visszatérésekor adják, drámaian megnöveli az immunogenitás kockázatát a folyamatos fenntartó kezeléshez képest. A modern terápiás protokollok ezért kizárólag a rendszeres adagolást javasolják [8].

Teendők antitestek megjelenése esetén

A kezelés során kialakult antitestek esetén a teendő az antitestek mennyiségétől és a gyógyszer-szinttől függ:

- Alacsony titerű antitest + alacsony gyógyszer-szint: a dózis emelése vagy az adagolási intervallum csökkentése (intenzifikáció) gyakran sikeres lehet. A nagyobb gyógyszer-dózis képes „telíteni” és semlegesíteni az antitesteket, valamint visszaállítani a terápiás gyógyszer-szintet. Ebben az esetben gyakran javasolt immunosuppresszáns (például azatioprin) hozzáadása is a „visszasuppresszáns” érdekében.
- „Magas titerű antitest + alacsony/mérhetetlen gyógyszer-szint: ez általában tartós hatásvesztést jelez. Ilyenkor a dózisemelés általában hatástalan és költséges, ezért osztályon belüli váltás (például IFX-ről ADA-ra) vagy osztályváltás (más hatásmechanizmusú szer, például VDZ, UST) javasolt [17].

Célkitűzés

Kutatásaink célja az volt, hogy az általunk vizsgált, különböző gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegektől származó minták alapján áttekintsük a hazai antitestmérések eredményeit a tumornekrózisfaktor-gátló IFX- és ADA-, valamint a másodvonalbeli VDZ- és UST-kezelések esetében, és összehasonlítsuk a három (ADA, IFX–UST–VDZ) eltérő hatásmechanizmusú készítmény antitestképződésének incidenciáját.

Betegek és módszerek

A betegek kiválasztása

Vizsgálatunk során 153, IFX- és ADA-, valamint 183, UST- és VDZ-terápiát kapó gyermek és felnőtt, gyulladásos bélbetegséggel kezelt beteget vizsgáltunk, akik a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján, illetve Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján álltak gondozásban 2020 és 2025 között. A beválasztási kritériumokat a gyermekek esetében az Európai Gyermek-gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság (ESPGHAN), felnőttek esetében pedig az Európai Crohn és Colitis Szervezet (ECCO) diagnosztikai ajánlásai alapján állapítottuk meg [21], illetve feltétel volt, hogy legyen legalább egy terápiás gyógyszer-szint-monitorozási eredményük. Az elemzések során ugyanakkor kizártuk azokat a betegeredményeket, amelyek egy személy esetén több gyógyszer-szintmérési pontot is tartalmaztak, illetve ezeknek a betegeknek csak az első mérési pontját vettük figyelembe.

Etikai engedélyek

A kutatásba beválogatott összes résztvevőt tájékoztattuk a vizsgálat elvégzéséről, annak menetéről, és mindenkiktől írásbeli beleegyezést kértünk. Minden eljárást az etikai bizottság (az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága) által kiadott, 19048-Á2/2018/EKU számú etikai engedélyünkben foglaltak szerint végeztünk. Az adatokat anonimizáltuk, ezáltal biztosítva, hogy az eredmények a későbbiekben se legyenek összevethetők egyik, a vizsgálatban részt vevő pácienssel sem. A vizsgálatban végzett összes eljárás az 1964. évi Helsinki Nyilatkozattal és annak későbbi módosításaival összhangban történt.

Módszerek

Közvetlenül a soron következő gyógyszerbeadás előtt minden betegtől natív vérmintát vettünk. A mintákat centrifugálást (szobahőmérsékleten, 2300 × g, 10 percig) követően –20 °C-on tároltuk, és ADA-, AADA-, IFX- és AIFX-, UST- és AUST-, valamint VDZ- és AVDZ-koncentráció méréséhez használtuk. A méréseket

LisaTracker Duo Infliximab, Duo Adalimumab, Duo Ustekinumab, valamint Duo Vedolizumab In Vitro Diagnostic (IVD) minősítésű ELISA-kitekkel (Biosynex Theradiag, Croissy Beaubourg, Franciaország) végeztük. A méréseket a DAS-, APE-, ELITE-, ELISA-készülékkel (DAS Instruments, Róma, Olaszország) végeztük a gyártó előírásainak megfelelően [22].

Statisztikai elemzések

Vizsgálataink során először külön statisztikai elemzéseket végeztünk az első vonalbeli (IFX, ADA), majd pedig a másod- vagy harmadvonalbeli (UST, VDZ) biológiai terápiák során. Olyan modelleket igyekeztünk felállítani, amelyek előre jelezhetik a szuboptimális gyógyszer-szintek kialakulását, valamint a terápiák során esetlegesen megjelenő antitestek képződésének rizikójáról is információt adnak. Jelen elemzésünk során azt vizsgáltuk, hogy mennyire hasonlít az első vonalbeli terápiák antitestképződési prevalenciája a második vonalban alkalmazott szerekéhez. Ehhez a két csoportban kapott eredményeket hasonlítottuk össze khi-négyszet (χ^2) statisztikai módszer segítségével.

Eredmények

Korábban már publikált első vonalbeli terápiás eredményeinket ($n = 153$; ADA/IFX) összehasonlítottuk a másodvonaltbeli biológiai terápiák ($n = 181$; VDZ/UST) esetén tapasztalt antitestképződési rátákkal, valamint az

immunszuppresszív kezelések azokra gyakorolt hatásával [23] (1. táblázat, 1. ábra).

A két adatbázis betegösszetétele némileg eltért egymástól. A gyermekek aránya a TNF-gátlót kapó populációban 26% volt, míg az USTE/VDZ csoportban lényegesen nagyobb: 42%. A teljes beteganyagban a Crohn-betegségben szenvedők aránya 57–60%, míg a colitis ulcerosában szenvedőké 40–43% volt.

Az ellenanyag-képződés előfordulása a két adatbázisban egyezően 21%-nak, illetve 20%-nak bizonyult (IFX/ADA: 32/153; UST/VDZ: 37/181). A két csoport közötti különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($\chi^2 = 0,0006$; $p = 0,98$). A betegcsoportok a gyulladásos bélbetegség típusa szerinti bontásban sem mutattak eltérést: Crohn-betegség esetén ($p = 0,92$) és colitis ulcerosa esetén ($p = 0,21$) is azonos immunogenitási arány volt megfigyelhető.

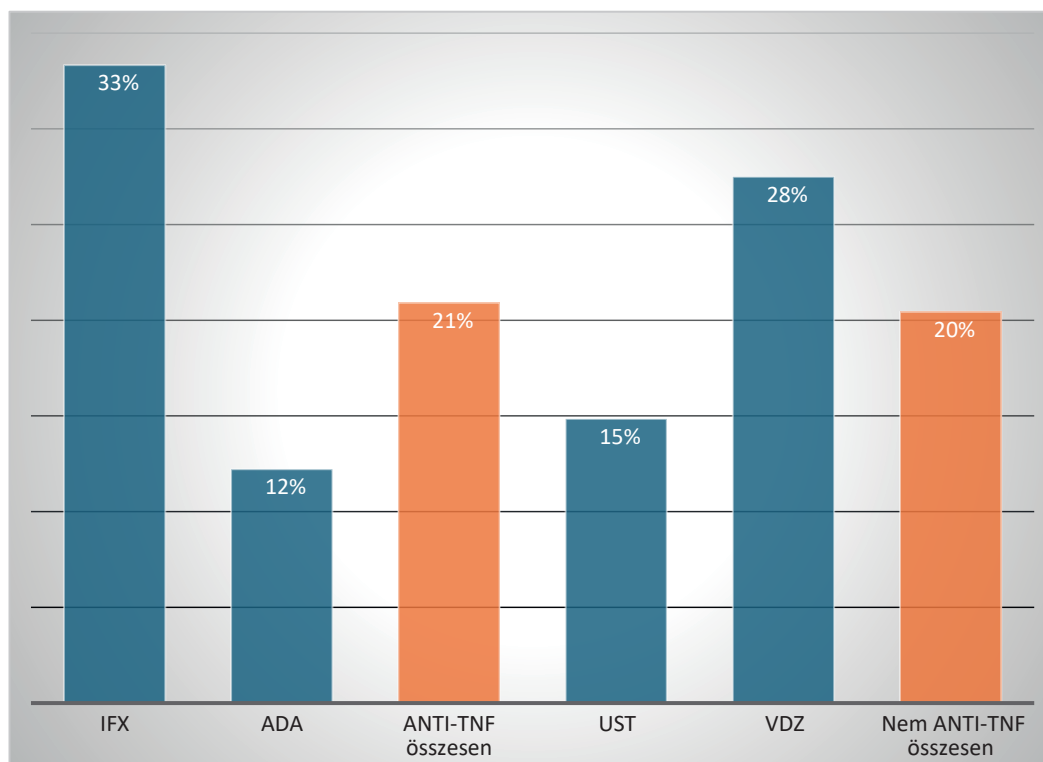
A biológiai terápiák közötti összehasonlítás ugyanakkor lényeges különbségeket mutatott. Az antitestképződés gyakorisága az IFX esetén 33% volt, míg az ADA esetében mindössze 12%, ami szignifikáns eltérést mutatott ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$). A másodvonaltbeli kezelések-nél az UST antitestképződési aránya 15%, míg a VDZ-kezelt betegeké 28% volt, a két csoport különbsége azonban nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($\chi^2 = 2,62$; $p = 0,105$), noha tendenciájában nagyobb immunogenitás volt megfigyelhető a VDZ-terápia esetén. Fontos kiemelni, hogy a VDZ és az UST esetében kimutatott antitestek jelentős része nem társult klinikai hatásvesztéssel, ami arra utal, hogy ezen antitestek egy része alacsony titerű, nem neutralizáló vagy tranzitorikus

1. táblázat | Gyulladásos bélbetegek biológiai terápiás antitestképződési gyakorisága TNF- és nem TNF-gátlók, Crohn-betegség és colitis ulcerosa esetében

Anti-TNF (IFX, ADA)					
	Crohn-betegség		Colitis ulcerosa		Összesen
	IFX	ADA	IFX	ADA	
A betegek száma (ff/nő)	50 (27/23)	59 (23/36)	13 (6/7)	31 (14/17)	153 (70/83)
Gyermekek	10 (6%)	18 (12%)	5 (3%)	7 (5%)	40 (26%)
Felnőttek	40 (26%)	41 (27%)	8 (5%)	24 (16%)	113 (74%)
Immunszuppresszív terápia	19 (38%)	32 (54%)	7 (54%)	14 (45%)	72 (47%)
Antitestképződés IFX/ADA ellen	16 (32%)	5 (8%)	5 (38%)	6 (19%)	32 (21%)

UST-VDZ					
	Crohn-betegség		Colitis ulcerosa		Összesen
	UST	VDZ	UST	VDZ	
A betegek száma (ff/nő)	83 (43/40)	24 (15/9)	18 (8/10)	56 (26/30)	181 (84/97)
Gyermekek	40 (22%)	7 (4%)	9 (50%)	20 (36%)	76 (42%)
Felnőttek	43 (24%)	17 (9%)	9 (50%)	36 (64%)	105 (58%)
Immunszuppresszív terápia	3 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	4 (2%)
Antitestképződés UST/VDZ ellen	13 (16%)	8 (33%)	2 (11%)	14 (25%)	37 (20%)

ADA = adalimumab; IFX = infliximab; TNF = tumornekrózis-faktor; UST = ustekinumab; VDZ = vedolizumab



1. ábra

Gyulladásos bélbetegség biológiai terápiás antitestképződési gyakorisága TNF- és nem TNF-gátlók esetében

ADA = adalimumab; IFX = infliximab; TNF = tumor nekrosis-faktor; UST = ustekinumab; VDZ = vedolizumab

lehet. Az alkalmazott gyógyszer-toleráns mérési módszer fokozott analitikai érzékenysége hozzájárulhatott az antitest-pozitivitás gyakoribb detektálásához, ugyanakkor ez nem feltétlenül jelent klinikailag releváns immunogénitást.

Az anti-TNF-kezelésben részesülő betegek körében lényegesen gyakoribb volt az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazása, mint az UST- vagy VDZ-terápia esetén. Az anti-TNF-csoportban 47%, míg az UST/VDZ csoportban mindössze 2% kapott immunosuppresszív kezelést.

Az elvégzett Fisher-féle egzakt teszt extrém módon szignifikáns különbséget mutatott a két terápiacsoport között ($p = 1,33 \times 10^{-24}$), az OR (odds ratio) 39,3 volt, ami azt jelzi, hogy anti-TNF-kezelés mellett 39,3-szer nagyobb az esély immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazására, mint UST vagy VDZ mellett.

Ez a különbség mind statisztikailag, mind klinikai szempontból rendkívül jelentős, és összhangban áll a biológiai terápiák farmakológiai sajátosságaival és a jelenlegi terápiás irányelvekkel. Az anti-TNF-szerek immunogénitása nagyobb, ezért gyakran szükséges az immunosuppresszív kombináció alkalmazása az ellenanyag-képződés csökkentésére. Ezzel szemben az UST és a VDZ immunogénitása alacsony, a kombinált terápia alkalmazása nem része a standard kezelési gyakorlatnak, ami a vizsgált populációban is megfigyelhető volt.

Együttes, többváltozós elemzésben az antitestképződés előfordulását sem az életkor (gyermek/felnőtt fel-

osztás), sem a nem, sem a gyulladásos bélbetegség diagnózisa nem befolyásolta érdemben egyik vizsgált populációban sem.

Megbeszélés

A vizsgálat eredményei alapján a biológiai terápiák immunogénitása a teljes beteganyagban megközelítőleg azonosnak bizonyult, a teljes antitestképződési arány a két csoportban 21%, illetve 20% volt. Ez arra utal, hogy a különböző betegpopulációk (gyermek/felnőtt arány, diagnózismegoszlás) eltérése ellenére az aggregált immunválasz mértéke stabilnak tekinthető.

Jelentős különbség ugyanakkor a terápiák közötti összehasonlításban mutatkozott: az IFX-kezeléshez társult a legnagyobb immunogénitás, amely több mint kétszerese volt az ADA mellett észlelt aránynak. Ez összhangban áll a korábbi nemzetközi megfigyelésekkel, amelyek szerint a kiméra szerkezetű IFX immunogénesebb a teljesen humán ADA-hoz viszonyítva. A PANTS-vizsgálat eredményei is megerősítették, hogy az IFX-monoterápia mellett szignifikánsan gyakoribb az immunogénitás kialakulása [24].

A másodvonalbeli készítmények között az UST mutatta a legkisebb antitestképződési rátát, ami egyezik a nemzetközi irodalommal, ahol a hosszú távú vizsgálatok (például IM-UNITI LTE) is 5% alatti immunogénitást igazoltak [2]. Míg a VDZ-ről ismert, hogy bár immunogénitása általában alacsony, egyes kohorszokban a jelen

vizsgálattal összhangban nagyobb arányban lehet antitest-pozitivitást kimutatni [25]. A vizsgálatunkban mért 28%-os AVDZ-pozitivitás nagyobb a regisztrációs GEMINI-vizsgálatokban közölt 4%-nál [25]. Ez az eltérés valószínűleg a mérési metodikával magyarázható: a modern, gyógyszer-toleráns assay-k képesek kimutatni az antitesteket akkor is, ha a gyógyszer jelen van a szérumban, így feltárják a „rejtett” immunogenitást. *Williet és mtsai* hasonlóan kimutatták, hogy a gyógyszer-toleráns assay-kkel az antitest-pozitivitás gyakoribb lehet, de ezek klinikai relevanciája (hatásvesztés okozása) nem mindig egyértelmű, mivel sok esetben nem neutralizáló vagy átmeneti antitestekről van szó [10].

A különbség azonban ebben az elemzésben nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak, ami részben a kisebb alcsoportlétszámokkal magyarázható. A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa összehasonlításában nem volt kimutatható különbség az antitestképződés gyakoriságában egyik terápiás csoportban sem. Ugyancsak nem azonosítottunk kapcsolatot az antitestképződés és a nem vagy az életkor között. Ez megerősíti azt a feltételezést, hogy az immunogenitást maga a biológiai szer típusa, annak fehérjestruktúrája és farmakokinetikája határozza meg [1].

Az immunogenitás klinikai jelentőségének vizsgálata kapcsán fontos kitérni a kis molekulatömegű, új típusú, gyulladásos bélbetegség elleni gyógyszerek lehetséges szerepére is. Ezek a készítmények (Janus-kináz-gátlók vagy a szfingozin-1-foszfát-receptor-modulátorok) nem fehérjetermészetűek, így alkalmazásuk során antitestképződés nem alakul ki, ami elméleti és gyakorlati előnyt jelenthet az immunogenitás okozta szekunder hatásvesztés elkerülésében.

Klinikailag ez különösen releváns lehet olyan betegek esetében, akiknél több, egymást követő biológiai terápia sikertelensége igazolható antitestképződés miatt. Ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy e készítmények eltérő mellékhatásprofilja és hosszú távú biztonságossági adataik korlátozottabbak voltak miatt alkalmazásuk jelenleg elsősorban gondosan mérlegelt, individualizált döntést igényel. A jövőben a biológiai és kis molekulatömegű terápiák megfelelő sorrendjének és kombinációjának meghatározása kulcsszerepet játszhat a gyulladásos bélbetegségek személyre szabott kezelésében [26].

Limitációk

A vizsgálat értelmezésekor fontos figyelembe venni a módszertani korlátokat, különösen a vizsgálat keresztmetszeti jellegéből adódóakat.

- **Keresztmetszeti jelleg:** a legfontosabb korlát, hogy a betegektől egyetlen időpontban történt mintavétel. Ez a módszer nem teszi lehetővé az antitestképződés dinamikájának megfigyelését, így nem különíthetők el az átmeneti antitestek a tartós antitestektől. Az irodalmi adatok szerint az átmeneti antitestek gyakran spontán eltűnnek, és kevésbé befolyásolják a hosszú távú

klinikai kimenetelt, míg a perzisztens antitestek egyértelműen a hatásvesztéshez és a gyógyszer-szint tartós csökkenéséhez köthetők. Egyetlen mérés alapján a klinikailag releváns immunogenitás mértéke túlbecsülhető lehet [27].

- **Ok-okozati összefüggés:** a keresztmetszeti elrendezés miatt nem állapítható meg egyértelmű ok-okozati viszony. Nem dönthető el biztosan, hogy az alacsony gyógyszer-szint vezetett-e az immunizációhoz, vagy az antitestek megjelenése okozta a gyógyszer-szint csökkenését, bár a szakirodalom mindkét irányt alátámasztja.
- **Betegpopuláció:** a heterogén betegcsoport (gyermek és felnőtt, különböző betegségfenotípusok) és a változó előkezelés ('bio-naiv' vs. 'bio-experienced') befolyásolhatja az eredményeket, bár a statisztikai elemzés nem mutatott szignifikáns eltérést e faktorok mentén.
- **Assay-specifikusság:** az eredmények az alkalmazott ELISA-kitek (LisaTracker) érzékenységtől és gyógyszer-toleranciájától függenek, ami megnehezíti a más módszerekkel (például HMSA) végzett vizsgálatokkal való közvetlen összehasonlítást.

Következtetés

Összegzésként elmondható, hogy a két különböző betegpopulációt összehasonlítva az antitestképződési ráta független a kezeléscsoporttól, ugyanakkor terápiás szerek között jelentős különbségek vannak, amelyek a kezelési stratégia megválasztása és a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás gyakorisága szempontjából meghatározóak. A terápiás gyógyszer-szint-monitorozás jelentőségét nem lehet elégszer hangsúlyozni, mivel az antitestképződés korai felismerése és megfelelő kezelése (intenzifikáció vagy terápiaváltás) alapvetően befolyásolja a hosszú távú klinikai kimeneteleket. A vizsgált populációban különösen az IFX esetén indokolt a szoros monitorozás, míg UST és ADA mellett a kisebb immunogenitási kockázat miatt ritkább vizsgálat is elegendő lehet. A jövőben a proaktív terápiás gyógyszer-szint-monitorozási protokollok szélesebb körű bevezetése és a kombinációs terápiák célzott alkalmazása kulcsfontosságú lehet az immunogenitás megelőzésében és a biológiai terápiák hatékonyságának fenntartásában mind a gyermek, mind pedig a felnőtt gyulladásos bélbetegségeknél [28].

Anyagi támogatás: A dolgozat megírása nem részesült anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő arányban és mértékben vettek részt az irodalomkutatásban és a kézirat elkészítésében. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018; 11: 11756283X17750355.
- [2] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1946–1960.
- [3] Farkas K, Székely H, Bacsur P, et al. Therapeutic strategy of Crohn-disease. [A Crohn-betegség terápiás stratégiája.] *Orv Hetil*. 2024; 165(Suppl 1): 1–36. [Hungarian]
- [4] Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of primary response to biologic treatment [anti-TNF, vedolizumab, and ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease: from basic science to clinical practice. *J Crohns Colitis* 2020; 14(5): 694–709.
- [5] Costable NJ, Borman ZA, Ji J, et al. Prior immunogenicity to anti-TNF biologics is not associated with increased anti-drug antibodies to vedolizumab or ustekinumab. *Dig Dis Sci*. 2022; 67: 2480–2484.
- [6] Papamichael K, Afif W, Drobné D, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(2): 171–185.
- [7] Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020; 158: 189–199.
- [8] Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348: 601–608.
- [9] Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, et al. Prospective observational evaluation of adalimumab immunogenicity, drug levels and clinical response in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40: 943–953.
- [10] Williet N, Boschetti G, Fovet M, et al. Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1750–1757.
- [11] Wyant T, Yang L, Lirio RA, et al. Vedolizumab immunogenicity with long-term or interrupted treatment of patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Pharmacol*. 2021; 61: 1174–1181.
- [12] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2022; 162: 495–508.
- [13] Roblin X, Duru G, Papamichael K, et al. Development of antibodies to ustekinumab is associated with loss of response in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2023; 12: 3395.
- [14] Farkas B, Bacsur P, Ivány E, et al. Therapeutic challenges in difficult-to-treat, penetrating Crohn's disease – a multidisciplinary approach. [Terápiás kihívások nehezen kezelhető, penetráló Crohn-betegségben – multidiszciplináris megoldás.] *Orv Hetil*. 2024; 165: 1252–1257. [Hungarian]
- [15] Corica D, Romano C. Biological therapy in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51: 100–110.
- [16] Pinto Pais I, Espinheira MC. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: current therapy and future perspectives. *GE Port J Gastroenterol*. 2019; 26: 268–279.
- [17] Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(11–12): 1037–1053.
- [18] Assa A, Matar M, Turner D, et al. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology* 2019; 157: 985–996. e2.
- [19] Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomized controlled trial. *Gut* 2014; 63: 919–927.
- [20] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1383–1395.
- [21] de Ridder L, Assa A, Bronsky J, et al. Use of biosimilars in pediatric inflammatory bowel disease: an updated position statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68: 144–153.
- [22] BioSynex Theradiag. Lisa Tracker. Available from: <https://www.theradiag.com/theranostic/tracker/lisa-tracker> [accessed: 10 December 2015].
- [23] Kovács K, Nagypál P, Vásárhelyi B, et al. Interaction of clinical factors modestly predict anti-TNF-alpha antibody formation in a real-world cohort of inflammatory bowel disease patients. *Bio-medicines* 2025; 13: 2622.
- [24] Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4: 341–353.
- [25] Williet N, Boschetti G, Fovet M, et al. Vedolizumab trough levels and antidrug antibodies are associated with therapeutic response in inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 753–761.
- [26] Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, et al. Efficacy and safety of advanced oral small molecules for inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2023; 17: 1800–1816.
- [27] Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320–1329. e3.
- [28] Tóbi L, Cseh Á. The characteristics of pediatric-onset inflammatory bowel disease based on our 20-year-long study. [A gyermekkorban kezdődő gyulladásos bélbetegség sajátosságai 20 éves tapasztalatunk alapján.] *Orv Hetil*. 2025; 166: 403–412. [Hungarian]

(Kovács Krisztián,
Budapest, Nagyváradi tér 4., 14. emelet, 1089;
e-mail: kovacs.krisztian1@semmelweis.hu)