

戈利木单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的临床研究进展

冯 静

武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

摘 要: 戈利木单抗作为一种新型的抗肿瘤坏死因子 (TNF)- α 制剂, 已在国外开展了经典的诱导缓解研究试验和维持缓解研究试验。临床试验已证实其对中重度溃疡性结肠炎的治疗有较好效果, 具有起效快、临床缓解率和黏膜愈合率高以及不良反应少等优点。主要对戈利木单抗已开展的经典临床研究试验、疗效和安全性以及存在的问题和解决办法的研究进展进行综述, 以期为临床安全合理使用戈利木单抗提供参考。

关键词: 戈利木单抗; 溃疡性结肠炎; 疗效; 安全性

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)03-0872-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.064

Research progress on golimumab in treatment of moderate to severe ulcerative colitis

FENG Jing

Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Golimumab is a novel anti-tumor necrosis factor (TNF)- α preparation, and the classic induced remission study and maintenance mitigation research trial of golimumab have been carried out overseas. Golimumab has been proved to be effective in the treatment of refractory or severe ulcerative colitis with rapid onset, high clinical remission rate, high mucosal healing rate, and less adverse reactions. Research progress on classic clinical trial, curative effect, security, existing problems, and solution of golimumab are reviewed in this paper, in order to provide references for safe and appropriate use of golimumab in clinic.

Key words: golimumab; ulcerative colitis; curative effect; security

在过去十几年中, 抗肿瘤坏死因子 (TNF)- α 单抗在中度至重度溃疡性结肠炎的生物治疗中发挥了重要作用。其可促进溃疡性结肠炎的临床缓解及黏膜愈合, 降低疾病加重风险及手术率, 已被临床广泛应用^[1]。到目前为止一共有 3 个抗 TNF- α 单抗即英夫利昔单抗、阿达木单抗和戈利木单抗被批准用于溃疡性结肠炎的治疗。

作为治疗溃疡性结肠炎的第 1 种抗 TNF- α 生物制剂英夫利昔单抗于 2005 年经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准进入临床后, 已经充分显示了良好的临床有效性和安全性^[2]。纯人源化抗 TNF- α 的 IgG1 单抗阿达木单抗也于 2012 年被 FDA 批准用于对免疫抑制剂反应不佳的中至重度活动性溃疡性结肠炎的治疗。然而, 不管是在临床试验期还是在上市后的疗效、安全性再评价期均发现, TNF- α

抑制剂首次应用无效和应用过程中最终失效的发生率分别为 10%~40%、20%~60%^[3-4]。虽然加大 TNF- α 抑制剂剂量, 开展治疗药物监测或与其他免疫抑制剂联用都可以优化治疗方案, 降低应用过程中最终失效的发生率, 但倘若患者对上述治疗均无效或首次给予 TNF- α 抑制剂就出现无应答现象, 新 TNF- α 抑制剂的出现就成了解决上述问题的期盼焦点^[3-4]。

戈利木单抗作为 TNF- α 阻滞剂的新成员, 是一种重组全人源性 IgG1 型抗 TNF- α 单克隆抗体, 其结构与人类 IgG 完全相同, 能特异性和高亲和性地与 TNF- α 结合, 阻止 TNF- α 与细胞表面的 TNF- α 受体结合, 从而拮抗 TNF- α 的生物学活性^[5]。相比较戈利木单抗和阿达木单抗, 戈利木单抗结构更加稳定, 并且与 TNF- α 的结合能力更强^[6]。该药对激

收稿日期: 2018-11-12

作者简介: 冯 静, 药师, 硕士, 研究方向为药物代谢、药物基因组学。E-mail: fengj163@163.com

素、氨基水杨酸类、硫嘌呤类疗效不充分及不耐受的难治性溃疡性结肠炎患者,可诱导或维持临床反应、改善内镜下的黏膜外观、缓解临床症状等^[7]。虽然该药已在国外开展了经典的诱导缓解研究试验和维持缓解研究试验^[7-9],也已被FDA批准用于中重度溃疡性结肠炎的治疗,但目前在国内的应用还比较少。因此,本文对戈利木单抗已开展的经典临床研究试验、疗效和安全性以及存在的问题和解决办法的研究进展进行综述,以期临床安全合理使用戈利木单抗提供参考。

1 诱导缓解研究

经典的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验 PURSUIT 的研究数据是戈利木单抗被批准用于对传统药物治疗反应不佳的中重度活动性溃疡性结肠炎治疗的里程碑。PURSUIT 试验包括两个诱导缓解治疗研究 PURSUIT-SC^[8]和 PURSUIT-IV^[7],以及1个维持缓解治疗研究 PURSUIT-M^[9]。这项研究的研究对象均为 Mayo 评分为 6~12 分,内镜检查亚级评分为 2 分,对常规治疗药物(激素、氨基水杨酸类、硫嘌呤类)治疗无效或不耐受,且既往未使用 TNF- α 阻断剂的溃疡性结肠炎患者。

1.1 PURSUIT-SC 试验

PURSUIT-SC 试验^[8]是对戈利木单抗皮下给药进行的评估,包括两个诱导缓解研究亚试验:1个II期临床研究,初步评价戈利木单抗对目标适应症患者的治疗作用和安全性,并初步确定给药剂量方案;1个III期临床研究,进一步验证II期临床研究所确定的戈利木单抗给药剂量对目标适应症患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系。

在II期临床研究中,共设计了A、B、C3组戈利木单抗诱导缓解剂量,即在0、2周时A、B、C组分别给予戈利木单抗,A(400、200 mg)、B(200、100 mg)、C(100、50 mg)。该研究发现皮下注射的戈利木单抗存在剂量正相关性,即戈利木单抗血药浓度越高,Mayo 评分相对于基线值的降幅越大,溃疡性结肠炎患者的临床有效率及缓解率也越高。该研究最终将A、B组选作III期临床研究的剂量方案。

在III期临床研究中,3 761 例溃疡性结肠炎患者被随机分到了戈利木单抗治疗组和安慰剂组。在此研究中确定的首个研究终点即为在给药第6周时的临床有效率。而临床有效被定义为:Mayo 评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 且 ≥ 3 分,而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该分项评分为0或1分。临床

缓解被定义为:Mayo 评分 ≤ 2 分且便血的分项评分均为0分。结果显示在第6周时,戈利木单抗治疗A、B组的临床有效率分别为54.9%、51.0%,而安慰剂组仅为30.3%;A、B组的临床缓解率分别为17.9%、17.8%,而安慰剂组仅为6.4%。

1.2 PURSUIT-IV 试验

PURSUIT-IV 试验^[7]是对中重度溃疡性结肠炎患者进行单剂量静脉给予戈利木单抗诱导治疗,然后在给药后第6周时评估疗效。与PURSUIT-SC试验一样^[8],PURSUIT-IV 试验也包括1个II期临床研究和1个III期临床研究,两个诱导缓解研究亚试验。在II期临床研究中也设计了3组戈利木单抗诱导缓解剂量,分别为1、2、4 mg/kg,但并未发现明显的剂量相关性,因此只好选择高剂量组(2、4 mg/kg组)进行III期临床研究。在II期和III期临床研究中,共有291例患者被随机分到戈利木单抗组和安慰剂组,但研究结果显示,在第6周时戈利木单抗组和安慰剂组无论在临床有效率还是内镜下的黏膜愈合率均无明显差异。

上述PURSUIT-SC和PURSUIT-IV试验对比研究表明,在6周的诱导期间,戈利木单抗皮下给药的药动学可能有助于维持戈利木单抗的有效血药浓度,而静脉给药方式并无此优势。

此后,Bosca-Watts等^[10]在多中心进行的对接受戈利木单抗治疗的33例中重度溃疡性结肠炎患者为期1年的研究也验证了PURSUIT-SC试验结论。该研究对象中有27.3%患者是首次使用TNF- α 阻滞剂,而另外72.7%患者之前接受过英夫利昔单抗或阿达木单抗的治疗。在第14周时发现Mayo评分至少降低了3分,69.7%患者显示临床有效。同时,根据医师全球评分(PGA)可以发现戈利木单抗的临床缓解率和临床有效率分别为24.0%、55.0%。同时也发现70.8%激素依赖患者在研究终止时可以停用激素。但仍有30.0%患者对戈利木单抗无效,需要接受手术治疗。另外也发现,之前未接受过TNF- α 阻滞剂治疗的患者比接受过此类药物治疗的患者临床有效率更高。Tursi等^[11]对23例溃疡性结肠炎患者的现实实践研究也证实,经过8周诱导观察发现戈利木单抗的临床缓解率和临床有效率分别为34.8%、100.0%。虽然上述两个研究通过现实实践证实了PURSUIT-SC试验结论,但这些研究却存在着样本量偏少(均小于50例)的问题,所以对戈利木单抗的诱导缓解研究还需要多中心,多种族,大

样本的研究进一步验证。

2 维持缓解试验

PURSUIT-M 试验评估了皮下注射戈利木单抗对中重度溃疡性结肠炎患者长期维持治疗的疗效^[9]。该试验的研究对象为 PURSUIT-SC 和 PURSUIT-IV 试验中对戈利木单抗有疗效的患者。一共 464 例溃疡性结肠炎患者被随机分配接受皮下注射戈利木单抗 50、100 mg 或安慰剂的治疗, 每 4 周一次, 持续注射至第 52 周, 观察至第 54 周。试验中会用 Mayo 评分每 4 周评估一次疗效, 然后在第 30、54 周额外增加内镜检查加以评估。研究的主要终点为经过 54 周戈利木单抗治疗后患者的连续临床反应率 (CCR)。相比较英夫利昔单抗和阿达木单抗的临床缓解研究试验^[12-13], PURSUIT-M 研究的方法学有两个突出优点: 一是对戈利木单抗长期维持治疗疗效评估的研究对象是诱导试验 PURSUIT-SC 和 PURSUIT-IV 中仅对戈利木单抗有疗效反应的患者, 因此研究对象更有针对性; 二是试验最主要的研究终点是 CCR, 而 CCR 是对整个 54 周观察期临床疗效的评估, 并非是对某个固定时间点的评估, 所以研究终点设定的更准确、更全面。

该试验结果显示戈利木单抗 50、100 mg 组的 CCR 值分别为 47.0%、49.7%, 明显高于安慰剂组 (仅为 31.2%)。此外, 与安慰剂组相比, 接受 100 mg 戈利木单抗治疗的很多患者在第 30、54 周时都获得了临床缓解 (27.8% vs 15.6%) 和内镜下黏膜愈合 (42.4% vs 26.6%)。Colombel 等^[14]对 PURSUIT-M 试验的分析也证实了上述试验结果。研究表明获得 54 周 CCR 的患者比未获得 CCR 的患者拥有更好的临床效果, 特别是有一部分原本需要服用激素治疗的 CCR 患者, 在治疗中可以逐步停用激素, 同时也能获得临床缓解和内镜下缓解^[14]。上述研究对象均为欧美人群, 而针对亚洲人群的研究的确有限, 仅有 Hibi 等^[15]对 144 例日本中重度溃疡性结肠炎患者进行为期 54 周的 III 期临床研究。该研究中患者首先需接受为期 6 周的诱导缓解研究, 其中对戈利木单抗有临床反应的 123 例患者进入维持缓解研究。研究发现在第 30、54 周时, 戈利木单抗治疗组的患者临床缓解率约为 50.0%, 而安慰剂组仅为 6.5%, 另外戈利木单抗治疗组和安慰剂组的黏膜愈合率也有明显差异, 分别为 59.4%、16.1%。Hibi 等的研究结论进一步验证了 PURSUIT-M 试验结论。

在结束了 PURSUIT-M 试验 54 周的随访后, 符

合研究条件的溃疡性结肠炎患者将进入为期 3 年的非盲长期扩展试验。而患者将继续维持在 PURSUIT-M 研究中的剂量治疗, 当然在疾病复发情况下, 戈利木单抗 50 mg 组和安慰剂组的剂量可以调整为戈利木单抗 100 mg。之前在维持治疗中接受戈利木单抗治疗的患者, 在第 104 周时有 80.5% 患者的 PGA 为 0 或 1 分, 而有 56.4% 患者 PGA 为 0 分。对于之前在 PURSUIT-M 维持治疗研究中可以停用激素的患者在第 104 周时仍有 88.5% 患者可以不使用激素治疗^[16]。同样, Gibson 等^[17]对使用戈利木单抗的中重度溃疡性结肠炎患者的 2 年随访也证实, 在第 104 周时有 80.5% 患者 PGA 评分为 0 或 1, 其中有 56.4% 患者 PGA 评分为 0, 且约有 86.0% 患者在观察期间保持疾病无活动状态或轻微活动状态。另外, 在第 54 周时能撤除激素治疗的 174 例患者中约有 88.5% 在第 104 周时仍然可以一直不使用激素。上述试验通过 1、2 年甚至 3 年的随访研究验证了戈利木单抗在难治性溃疡性结肠炎治疗中的作用。

3 安全性

戈利木单抗临床最常见的毒副作用包括上呼吸道感染、皮肤注射部位红肿。此外, 使用戈利木单抗的患者可能会增加严重感染、真菌感染、乙型肝炎、淋巴瘤、心衰、神经系统症状、过敏反应等风险。在 PURSUIT-M 研究^[9]中, 治疗组和安慰剂组在 54 周的随访中不良反应的发生率无明显差异: 安慰剂组、50、100 mg 剂量组的严重不良反应发生率分别为 7.7%、8.4%、14.3%, 其中严重感染的发生率分别为 1.9%、3.2%、3.2%。Hibi 等^[15]对日本溃疡性结肠炎患者的研究显示戈利木单抗不良反应发生情况与 PURSUIT-M 的研究一致。然而, Shah 等^[18]的 Meta 分析则表明 TNF- α 阻滞剂组发生不良反应的风险明显高于安慰剂组。上述研究是对戈利木单抗短期安全性的观察, 但其治疗溃疡性结肠炎的长期安全性考察未有文献报道, 所以戈利木单抗长期安全性的数据只能从其治疗风湿性疾病 (如类风湿性关节炎、银屑病关节炎以及强直性脊柱炎) 的研究中获取^[19-22]。戈利木单抗与其他 TNF- α 阻滞剂不良反应发生率相当, 在长期随访中未发现新增的严重的不良反应, 如恶性肿瘤、严重感染或注射部位反应等。虽然戈利木单抗不良反应发生率较低, 但 FDA 黑框警告提出: 接受戈利木单抗治疗的患者发生可能导致住院甚至死亡的严重感染的机会增加, 多见于合并使用免疫抑制剂如甲氨蝶呤和糖皮质激素

素的患者。Mitrev 等^[23]提出可以通过治疗药物监测方式来优化 TNF- α 阻滞剂的治疗,因此建议对存在慢性或复发性感染的患者需权衡利弊后给药,对于出现感染体征的患者进行密切监测,必要时给予相应治疗。

4 存在的问题及提高方法

在治疗过程中,有一部分中重度溃疡性结肠炎患者可能由于药物剂量不够(血药浓度未达到治疗窗),或给药的依从性差(未按时按量服药)或对治疗药物不耐受等原因而导致疗效不佳^[24]。目前针对这种情况的治疗一般采用的是渐进式的升级疗法,即当一种药物治疗方案效果不佳时,则根据疾病的活动程度和扩展程度,采取联合另外一种药物共同治疗或换成一种疗效更好,不良反应发生风险可能更高的药物治疗或升级为手术治疗。因此,生物制剂便给那些对激素、氨基水杨酸类、硫嘌呤类疗效不充分及不耐受的难治性溃疡性结肠炎患者带来了福音,极大的避免了手术的痛苦^[25]。

前面的短期诱导研究以及长期维持缓解研究充分证明了戈利木单抗治疗难治性溃疡性结肠炎的有效性,但目前仍约有 50.0%患者在诱导缓解研究中无临床反应,另外高达 40.0%患者在诱导缓解治疗时有效而在维持缓解治疗时失去疗效。在大多数患者中,患者疗效差与戈利木单抗血药浓度低有关,尽管目前戈利木单抗的治疗窗尚未确定,但通过治疗药物监测来逐步提高戈利木单抗的剂量以达到争强疗效的方法已逐步被认可^[26]。同样,Drabik 等^[27]的研究提出除监测戈利木单抗药物浓度之外,由于产生临床疗效时粪钙卫蛋白一般都会降低,所以对粪钙卫蛋白监测也是提高临床有效率的又一方法。尽管上述研究均提出了通过监测戈利木单抗血药浓度以提高疗效的说法,但目前戈利木单抗浓度升高与疗效增强间的正相关关系还有待于进一步验证。在 PURSUIT-M 研究^[9]中,有一个亚组是对给予戈利木单抗 50 mg 治疗后一直无临床反应的患者进行了分析,将其中一部分患者的 GLB 剂量调整为 100 mg 与未调整剂量的患者之间比较,发现在 54 周时剂量调整与否两组之间疗效无差异,即升高戈利木单抗的剂量并不增强疗效。另外,Deodhar 等^[22]对戈利木单抗治疗强直性脊柱炎的观察发现,对于戈利木单抗 50 mg 治疗无效的患者将剂量调整为 100 mg 后,疾病症状反而加重。因此,通过何种方式以提高戈利木单抗的临床有效率,而血药浓度监测或粪

钙卫蛋白监测是否真的能提高戈利木单抗的疗效,降低临床无效率还有待于进一步研究。

5 结语

戈利木单抗用于顽固性或重度溃疡结肠炎的治疗取得了较好效果,具有起效快、临床缓解率及黏膜愈合率高及不良反应少以及给药方便等优点。作为一种新型的抗 TNF- α 制剂,经典的 PURSUIT 试验(诱导缓解试验 PURSUIT-SC^[8]和 PURSUIT-IV^[7],维持缓解试验 PURSUIT-M^[9])已证实戈利木单抗对于中、重度活动性溃疡性结肠炎有显著的诱导缓解和维持缓解治疗作用,尤其适用于英夫利昔单抗和阿达木单抗失去应答或不耐受的溃疡性结肠炎患者,可以避免手术风险以及减少激素类药物的使用甚至停用,提高患者的生活质量。当然 PURSUIT 试验也客观的提出了戈利木单抗治疗溃疡性结肠炎时可能存在的安全性问题。然而,对于戈利木单抗对部分患者治疗无临床反应的问题,以及由于目前的研究多为小样本临床观察性研究,在结果上有可能会有某些偏倚的问题,亟待在未来开展随机、双盲设计的多中心、大样本的研究,以进一步明确戈利木单抗对溃疡性结肠炎患者的疗效和安全性,从而进一步帮助和指导医师正确选择使用该药,改善患者的病情和生活质量。相信在不久的将来,戈利木单抗将在顽固性或重度溃疡结肠炎的个体化治疗中发挥更重要作用,也会为顽固性或重度溃疡结肠炎患者带来更多的福音。

参考文献

- [1] Dignass A, Lindsay J O, Sturm A, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management [J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(10): 991-1030.
- [2] Rutgeerts P, Sandborn W J, Feagan B G, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *New Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [3] Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(1): 24-30.
- [4] Allez M, Karmiris K, Louis E, *et al.* Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(4): 355-366.
- [5] Tracey D, Klareskog L, Sasso E H, *et al.* Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(2): 244-279.

- [6] Shealy D, Cai A, Staquet K, *et al.* Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha [J]. *MAbs*, 2010, 2(4): 428-439.
- [7] Rutgeerts P, Feagan B G, Marano C W, *et al.* Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(5): 504-514.
- [8] Sandborn W J, Feagan B G, Marano C, *et al.* Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 85-95.
- [9] Sandborn W J, Feagan B G, Marano C, *et al.* Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 96-109.
- [10] Bosca-Watts M M, Cortes X, Iborra M, *et al.* Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: observational multicenter study [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(47): 10432-10439.
- [11] Tursi A, Della Valle N, Penna A, *et al.* Letter: effectiveness of golimumab to induce remission in outpatient ulcerative colitis in Italy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(5): 657-658.
- [12] Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, *et al.* Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission [J]. *Inflammatory Bowel Dis*, 2013, 19(5): 1065-1072.
- [13] Sandborn W J, van Assche G, Reinisch W, *et al.* Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2): 257-265.
- [14] Colombel J F, Reinisch W, Gibson P, *et al.* Clinical outcomes in continuous clinical responders with moderately to severely active ulcerative colitis: subanalyses from the PURSUIT-SC maintenance study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(2): S505.
- [15] Hibi T, Imai Y, Senoo A, *et al.* Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study) [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(10): 1101-1111.
- [16] Reinisch W, Gibson P, Sandborn W J, *et al.* OP009 Long-term safety and efficacy of golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT-SC Maintenance study extension [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(1): S6-S7.
- [17] Gibson P R, Feagan B G, Sandborn W J, *et al.* Maintenance of efficacy and continuing safety of golimumab for active ulcerative colitis: PURSUIT-SC Maintenance study extension through 1 year [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7: e168.
- [18] Shah E D, Farida J P, Siegel C A, *et al.* Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: a systematic review and meta-analysis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(4): 570-577.
- [19] Keystone E C, Genovese M C, Hall S, *et al.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(7): 1097-1103.
- [20] Smolen J S, Kay J, Doyle M, *et al.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor a inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 14.
- [21] Kavanaugh A, McInnes I B, Mease P, *et al.* Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1689-1694.
- [22] Deodhar A, Braun J, Inman R D, *et al.* Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 757-761.
- [23] Mitrev N, Leong R W. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor-a agents in inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(3): 303-317.
- [24] Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn W J, *et al.* Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(6): 674-688.
- [25] Dignass A, Eliakim R, Magro F, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis [J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(10): 965-990.
- [26] Strik A S, Berends S E, Mathot R A, *et al.* Golimumab for moderate to severe ulcerative colitis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(5): 401-406.
- [27] Drabik A, Sturm A, Bloemacher M, *et al.* Early Monitoring of Response (MORE) to golimumab therapy based on fecal calprotectin and trough serum levels in patients with ulcerative colitis: a multicenter prospective study [J]. *Jmir Res Protoc*, 2016, 5(2): e124.