

# ECCO 2024 克罗恩病新疗法、新策略

蔡昌盛<sup>1</sup> 沈骏<sup>1</sup>

**[摘要]** 第 19 届欧洲克罗恩和结肠炎组织年会的主题是“炎症性肠病中的跨界”。本次会议发布了炎症性肠病新疗法、新策略以及新治疗终点的进展。本届年会在克罗恩病的治疗方法方面突出了新型生物制剂、小分子药物的疗效研究和安全性分析。在克罗恩病的治疗策略方面纳入了更多新理念,炎症生物学标志物与“降阶梯”和“升阶梯”策略、等位基因指导用药、外科手术方式和肛周瘘管癌的筛选策略等为临床治疗的优化提供了新方向。本文对会议关于克罗恩病的新疗法和新策略做一综述,以期为我国克罗恩病的研究方向提供一些新的思路。

**[关键词]** 克罗恩病;生物制剂;小分子药物;治疗策略

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2024.08.10

**[中图分类号]** R259 **[文献标志码]** A

## ECCO 2024: new therapy and strategies for Crohn's disease

CAI Changsheng SHEN Jun

(Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai Inflammatory Bowel Disease Research Center, Shanghai, 200127, China)

Corresponding author: SHEN Jun, E-mail: shenjun@vip.163.com

**Abstract** The 19th European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Annual Congress focused on "Crossing borders in inflammatory bowel disease". The congress unveiled advancements in new therapies, strategies, and treatment endpoints for inflammatory bowel disease. Highlighted at this year's ECCO congress were novel biologic agents, efficacy studies on small molecule drugs, and safety analyses in the treatment of Crohn's disease. The treatment strategies for Crohn's disease incorporated new concepts, including inflammatory biomarkers coupled with "step-up" and "step-down" approaches, pharmacogenomics, surgical methods, and screening strategies for perianal fistula carcinoma, offering fresh perspectives for optimizing clinical treatments. This view discusses the new therapies and strategies presented at the conference, aiming to provide insights into research directions for Crohn's disease in our country.

**Key words** Crohn's disease; biologic agents; small molecule drugs; treatment strategies

2024 年第 19 届欧洲克罗恩和结肠炎组织 (European Crohn's and Colitis Organisation) 年会 (ECCO 2024) 在瑞典首都斯德哥尔摩举行。本次 ECCO 会议的主题是“炎症性肠病中的跨界”。这个主题主要包含两方面的意义,一方面是跨界定义炎症性肠病新的疗法、新的策略以及新的治疗终点;另一方面,这一主题是关于照护世界各地的所有炎症性肠病患者。本次 ECCO 会议共计收录了 1 420 篇摘要,为历年之最,超过了 2021 年 (841 篇)、2022 年 (865 篇) 和 2023 年 (1 084 篇),今年的 ECCO 会议摘要收录也同样分为口头报告 (Oral Presentation)、数字口头报告 (Digital Oral Presentation) 及壁报;基础科学、临床诊断和结局、临床治疗和观测、流行病学、基因组、微生物学和护理共 9

个板块。本文对本次 ECCO 会议期间在克罗恩病治疗领域涌现出的新方法和新策略作一综述,着重归纳口头报告和数字口头报告两个板块的研究进展,以期为克罗恩病治疗领域的临床研究提供一些思路。

### 1 克罗恩病的新疗法

#### 1.1 VIVID-1 研究

VIVID-1 研究是 Mirikizumab 治疗中重度克罗恩病的 3 期、随机、双盲、活性药物及安慰剂对照的疗效和安全性研究,主要研究 Mirikizumab 在 52 周期间对于中重度克罗恩病的主要疗效和安全性<sup>[1]</sup>。成年克罗恩病患者 ( $n=1\ 065$ ) 按 6:3:2 被随机分为 3 个组, Mirikizumab 单抗组 ( $n=579$ ) 在 0、4 和 8 周分别通过静脉注射 900 mg, 然后从 12~52 周每 4 周皮下注射 300 mg; 安慰剂组 ( $n=199$ ) 或乌司奴单抗 (Ustekinumab, UST) 组 ( $n=287$ ) 在 0 周以约 6 mg/kg 的剂量静脉注射,

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所 上海市炎症性肠病研究中心 (上海, 200127)  
通信作者: 沈骏, E-mail: shenjun@vip.163.com

然后从 8~48 周每 8 周皮下注射 90 mg。在 12 周时,对于安慰剂组中有应答的患者继续使用安慰剂至 52 周;无反应的患者按上述所述接受相同盲法的 Mirikizumab 治疗方案(静脉注射然后皮下注射)。主要治疗终点是:①12 周时的患者自我报告临床应答和 52 周时的内镜应答;②12 周时的患者自我报告临床反应和 52 周时根据克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)的临床缓解情况。在安慰剂组中 48.7% 的患者以及在 Mirikizumab 组中 48.5% 的患者之前至少 1 种生物制剂失应答,15.6% 的安慰剂组和 18.3% 的 Mirikizumab 组患者分别失败了 1 种以上的生物制剂。两个主要终点以及关键次要终点均达成。在 52 周时, Mirikizumab 在有或无生物制剂失败史的患者中具有类似的应答率和治疗效果。在这项 Mirikizumab 3 期的克罗恩病研究中, Mirikizumab 与安慰剂相比,在两个共同主要复合终点和所有关键次要终点上都差异有统计学意义且临床意义有明显的改善,安全性良好。

## 1.2 PIZZICATO 研究

PIZZICATO 研究是一项为期 64 周的 2a 期随机、双盲、诱导-维持期联合研究(NCT02958865)。该研究针对 18~75 岁的中度至重度活动性克罗恩病患者,这些患者对激素、免疫抑制剂或传统生物制剂的疗效不佳、失应答或耐受性差,患者分为口服 Ritlecitinib(RIT, JAK3/TEC 家族激酶抑制剂)或 Brepocitinib(BRE, TYK2/JAK1 抑制剂)<sup>[2]</sup>。244 例患者被随机分配到 RIT 组(初始剂量为 200 mg/d, 8 周后调整至 50 mg/d)或 BRE 组(60 mg/d),与安慰剂对照,按 2:1 的比例分配。诱导缓解期结束后,患者转为接受 RIT 50 mg/d 或 BRE 30 mg/d 的开放标签治疗。到第 12 周时,与安慰剂组相比, RIT 200、50 mg/d 和 BRE 60 mg/d 在达到 SES-CD 50(SES-CD 较基线降低  $\geq 50\%$ ) 的患者比例显著更高(相较安慰剂组变化: RIT 14.3%, 90% CI: 4.0~24.5; BRE 21.4%, 90% CI: 10.0~32.9)。第 8、12 周 RIT 和第 12 周 BRE 在 CDAI 缓解、CDAI-100、临床应答以及平均每日液/软便频率或每日疼痛次数方面,与安慰剂组相比均差异有统计学意义; RIT 和 BRE 在诱导期都达到了主要终点,与安慰剂组患者相比,显示出显著的临床改善;在安全性方面,两组的大多数治疗紧急不良事件均为轻度或中度,研究期间未发生死亡或恶性肿瘤。RIT 组有 1 例患者报告了肺栓塞的治疗紧急不良事件。

## 1.3 U-ENDURE LTE 研究

乌帕替尼(Upadacitinib, UPA)是一种口服 Janus 激酶抑制剂,用于中度至重度活动性克罗恩病的治疗。U-ENDURE LTE 研究(NCT03345823)

旨在评估 UPA 作为维持治疗的长期疗效和安全性<sup>[3]</sup>。完成 U-ENDURE 52 周维持研究的患者有资格参加后续延长(LTE)研究,并继续接受他们先前分配的治疗方法:安慰剂(PBO)( $n=89$ ), UPA 15 mg/d(UPA15), 1 次/d( $n=107$ ), 或 UPA 30 mg/d(UPA30), 1 次/d( $n=173$ )。在 LTE 第 48 周时,对各组的临床反应、临床缓解、内镜下反应、内镜下缓解以及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和粪钙卫蛋白水平进行评估。从 LTE 开始到目前为止,各组临床缓解率在 LTE 第 48 周保持稳定,内镜下应答率和缓解率分别为: PBO 32.9% 和 27.8%, UPA15 59.6% 和 42.4%, UPA30 66.5% 和 47.3%。UPA 和 PBO 治疗的大多数特殊不良事件发生率相似。在完成 LTE 的患者中,超过两年的 UPA 治疗在临床和内镜终点上显示出持续的疗效,并在克罗恩病患者中保持了总体良好的安全性。

## 1.4 SEQUENCE 头对头研究

SEQUENCE(NCT04524611)研究是一项开放标签、多中心、随机、疗效评估-盲法的研究,旨在比较 Risankizumab(RZB)与 UST 在先前接受抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )治疗未获成功的中度至重度克罗恩病患者中的疗效和安全性<sup>[4]</sup>。在此研究中,50% 的患者在第 24 周时报告了 CDAI 临床缓解(CDAI $<150$ ),这是主要治疗终点。研究进一步评估了 RZB 与 UST 在实现第 24 周临床缓解和其他症状改善方面的疗效。研究纳入了对 TNF- $\alpha$  难治性的中度至重度克罗恩病患者,主要疗效分析组的患者按 1:1 比例随机分配,接受 RZB(在基线、第 4 周和第 8 周时静脉注射 600 mg 作为诱导治疗,随后从第 12 周开始每 8 周皮下注射 360 mg 作为维持治疗)或 UST(单次基于体重的静脉注射诱导治疗,然后从第 8 周开始每 8 周皮下注射 90 mg 作为维持治疗),治疗持续至第 48 周。值得注意的是,从第 2 周开始,所有患者均使用激素。主要研究终点中还包括 CDAI 临床应答和大便频率(SF)/腹痛评分(APS),第 48 周时的 CDAI 临床缓解被设定为次要终点。此外,还事后评估了第 8 周和第 24 周的 CDAI 临床缓解,以及从基线到第 8 周和第 24 周的平均 APS、SF 和 CDAI 的变化。相较于 UST, RZB 在 CDAI 临床缓解率(59.6% vs 42.6%,  $P<0.001$ )、SF/APS 临床缓解(55.7% vs 41.1%,  $P<0.001$ )和 CDAI 临床反应(69.8% vs 54.3%,  $P<0.001$ )方面表现更佳,第 48 周时观察到了类似的结果。RZB 组在 APS、SF 和 CDAI 上的平均降低幅度比 UST 组更大,并在第 8 周时就已显现(APS:  $-0.9$  vs  $-0.8$ ; SF:  $-3.0$  vs  $-2.3$ ; CDAI:  $-136.3$  vs  $-117.1$ ;  $P<0.05$ )。在这项头对头研究中, RZB 在改善克罗恩病患者症状方面的

效果优于 UST。

### 1.5 FORTIFY 开放标签长期扩展研究

FORTIFY 维持治疗的开放标签延伸 (OLE) 亚组分析正在进行中,旨在评估 RZB 治疗中重度克罗恩病的长期疗效和安全性<sup>[5]</sup>。FORTIFY (NCT03105102) OLE 包括了完成 52 周维持剂量给药的 FORTIFY 亚组分析患者以及参与 RZB 第 2 阶段 OLE 的患者。从第 56 周起,所有患者每 8 周接受 180 mg 皮下注射(SC)RZB,而之前接受过挽救治疗(单次 1 200 mg 静脉注射 RZB)的患者则继续使用 360 mg SC Q8w。在 OLE 期间,对于症状增加且有炎症客观标志的反应不足患者,可以接受上述挽救治疗。对两个治疗组(RZB 180 mg 和 360 mg SC)的数据进行汇总评估,临床结果每 24 周评估一次,内镜检查每 96 周进行一次。共有 1 147 例患者进入 OLE 分析,其中 203 例(17.7%) 在 OLE 期间接受了挽救治疗;从第 56~152 周,RZB 维持了较为稳定的临床应答率和缓解率: CDAI 临床应答率为 85.8%~86.5%; 增强临床应答率为 88.6%~89.2%; CDAI 临床缓解率为 68.5%~77.6%; SF/APS 临床缓解率为 64.4%~71.0%。在第 56 周和第 152 周,内镜应答率分别为 53.4% 和 74.2%, 内镜缓解率为 37.5% 和 58.9%, 无溃疡内镜表现为 31.0% 和 50.0%。在 FORTIFY 研究中,接受长期 RZB 维持治疗的患者在至少 3 年的治疗期间显示出持续的临床和内镜疗效。

## 2 克罗恩病的新策略

### 2.1 PROFILE 研究

PROFILE 研究 (predicting outcomes for Crohn's disease using a molecular biomarker, PROFILE) 是一项针对新诊断克罗恩病患者治疗策略的多中心、随机、开放标签、生物标志物分层的临床研究<sup>[6]</sup>。克罗恩病患者的临床治疗应答存在显著差异,对于新诊断患者的治疗策略也存在多样性。PROFILE 项目旨在结合基于炎症生物学标志物与“降阶梯”和“升阶梯”策略在新诊断克罗恩病患者中的临床应用。该研究在英国的 40 家医院招募了新诊断的活动性克罗恩病成年患者 [Harvey Bradshaw 指数  $\geq 7$ , C-反应蛋白(CRP)  $>$  正常上限或粪钙卫蛋白  $\geq 200 \mu\text{g/g}$ , 并且内镜检查证实存在活动性炎症]。在进行炎症生物学标志物测试后,患者被随机分配到“降阶梯”(英夫利昔单抗/免疫抑制剂)或“升阶梯”(传统)治疗策略组,根据以下因素分层治疗:炎症生物学标志物高低(称为 IBDhi/IBDlo)、内镜检测显示的炎症程度(轻度/中度/重度)和范围(结肠/其他)。主要治疗终点是持续达到 48 周无激素和无手术缓解,次要终点是内镜缓解(溃疡消失)。从 2017 年 12 月 29 日—2022 年 1

月 5 日期间共有 386 例患者入组,379 例患者符合研究条件。研究结果表明与“升阶梯”组(190 例患者中的 15%)相比,“降阶梯”组(189 例患者中的 79%)持续无激素和无手术缓解率显著更高,差异为 64%(95% CI: 57%~72%,  $P < 0.001$ )。在第 48 周,“降阶梯”组的内镜缓解率较“升阶梯”组更高(67% vs 44%, 95% CI: 11%~36%,  $P < 0.001$ )。“升阶梯”组的不良事件发生率(包括疾病复发)和严重不良事件发生率较低,并且需要腹部手术的并发症较少,没有增加感染的风险。研究表明,与“升阶梯”治疗相比,采用联合英夫利昔单抗/免疫抑制剂的“降阶梯”治疗在持续无激素和手术缓解方面取得了更显著的效果。炎症生物学标志物在 PROFILE 研究中未显示出额外的临床价值。对于新诊断的活动性克罗恩病患者,“降阶梯”治疗现在应被视为标准治疗方法而无需考虑炎症生物学标志物水平。

### 2.2 在克罗恩病的原发回结肠切除术中,扩展性肠系膜切除术并不优于保留肠系膜切除术

近年来扩展性肠系膜切除术被提出作为改善克罗恩病患者接受回结肠切除术(ICR)后临床结局的新策略。此项研究旨在分析扩展性肠系膜切除术(直至回结肠干水平,即干预组)与传统的保留肠系膜切除术(对照组)在 ICR 术后结果的临床相关性<sup>[7]</sup>。在这项国际随机对照试验中,研究者将年龄  $\geq 16$  岁的患者按 1:1 比例随机分配到干预组或对照组,并采用标准化的吻合技术(侧对侧吻合术)。结局指标包括术后发病率、组织病理学结果和术后克罗恩病药物的使用。在纳入的 129 例患者中,56 例(43.4%)为男性,中位年龄为 36 岁(IQR 22~55),两组患者在基线特征上差异无统计学意义。内镜下复发率干预组为 43.5%,对照组为 42.2%,差异无统计学意义( $P = 1.0$ );内镜检查的中位时间为 6 个月(IQR (6~7));术后药物预防在干预组的患者中更为常见(28% vs 14%),而在对照组中,内镜检查后开始用药的患者比例更高(干预组 20% vs 对照组 27%)。这导致两组在 6 个月后服用克罗恩病药物的患者比例相似,干预组为 48%,对照组为 41%。切除标本长度、失血量和手术时间在两组间差异无统计学意义。这是首个在克罗恩病 ICR 期间研究扩展性肠系膜切除术效果的随机对照试验。研究结果表明,在内镜下复发或其他围手术期结果方面,扩展性肠系膜切除术并未显示出明显优势。

### 2.3 Kono-S 吻合术和侧-侧功能性末端吻合术在切除克罗恩病回肠末端后的内镜复发率对比研究

2003 年,克罗恩病治疗中引入了一种新的吻合技术——Kono-S。随后的研究观察到,与传统吻合技术相比,Kono-S 能显著降低内镜和手术复

发生率。本研究旨在比较克罗恩病患者在接受末端回肠切除术后 3~6 个月内,采用 Kono-S 吻合与侧-侧功能性末端吻合术后的内镜复发率<sup>[8]</sup>。这项前瞻性、多中心、随机试验在 8 个国际中心进行(NCT03256240)。研究纳入了需要选择性回盲切除的克罗恩病末端回肠炎患者,并将他们随机分配至 Kono-S 组(组 1)或侧-侧功能性末端吻合组(组 2),所有患者在出院时均未使用生物制剂。研究收集了患者的术前、术中、术后直至出院、术后 30 d 及 3~6 个月结肠镜检查时的数据。参与的外科医生通过视频学习了 Kono-S 技术。疾病临床活动性通过 Harvey-Bradshaw 指数(HBI)进行评估,内镜下缓解/复发则通过改良的 Rutgeerts 评分进行分级:Rutgeerts 评分为 0、1 或 2a 定义为内镜下缓解,而 2b 或更高的评分被认为是复发。研究共纳入了 288 例克罗恩病患者,其中 50.7% 为女性,中位年龄为 34 岁(18~81 岁)。154 例患者被随机分配至 Kono-S 组和侧-侧功能性末端吻合术组,278 例(96.5%)患者完成了 30 d 随访。Kono-S 组中过去和现在的吸烟者比例均高于侧-侧功能性末端吻合术组(过去吸烟者 57% vs 30%, $P=0.007$ ;现在吸烟者 33% vs 12%, $P=0.004$ )。Kono-S 组的平均手术时间比侧-侧功能性末端吻合术组长 22 min(154 min vs 132 min, $P=0.386$ ),没有死亡病例。233 例(80.9%)患者在 3~6 个月时接受了结肠镜检查,两组的内镜下复发率( $P=0.883$ )和 HBI 评分( $P=0.109$ )或无复发生存率(Log Rank Mantel-Cox 检验  $P=0.256$ )比较差异无统计学意义。多变量分析显示,当前吸烟者在 3~6 个月的内镜下复发概率显著更高( $OR=2.80, 95\% CI: 1.10 \sim 6.92, P=0.029$ )。因此,Kono-S 吻合术和侧-侧功能性末端吻合术在 3~6 个月的内镜下复发率相似,而吸烟者在术后 3~6 个月的内镜复发率明显较高,与所采用的手术技术无关。

#### 2.4 超加工食品作为 IBD 触发因素的机制研究

在工业化国家,超加工食品(UPFs)的高消费量与炎症性肠病,尤其是克罗恩病的发病率上升有关。UPFs 含有多种食品添加剂,且经过复杂的工业加工过程。尽管如此,UPFs 引发或加剧肠道炎症的确切机制仍不明确。因此,大多数针对 IBD 的饮食干预措施倾向于完全排除 UPFs,这增加了患者长期遵循这些饮食策略的难度。本研究主要探讨 UPFs 中可能有害的特定成分,以期减少需要从饮食中排除的 UPFs 种类<sup>[9]</sup>。研究人员使用克罗恩病患者的类器官培养物来评估食品添加剂对肠上皮的影响,如渗透性和促炎作用,这些类器官培养在生理上比永生化细胞系更为与疾病相关。首批测试结果已提交给 ECCO。在一项名为 FOAM

的双盲随机安慰剂对照试验中,研究者探讨了 5 种乳化剂的影响,FOAM 研究的结果显示食用任何乳化剂后,粪钙卫蛋白没有增加,研究者接下来将分析无乳化剂饮食和不同乳化剂对血清蛋白质组、肠道通透性和肠道微生物变化的影响<sup>[10]</sup>。同时,研究人员还探究了健康志愿者对无乳化剂饮食的接受度、可行性和依从性,这些都是饮食干预成功的关键因素,尤其是在非药物干预中。提高饮食干预依从性的策略对于这些干预措施在治疗和(或)预防炎症性肠病中的应用至关重要。然而,尽管人们已经认识到 UPFs 可能的有害作用,但目前的知识水平还不足以确定哪些 UPFs 具有害性,哪些对肠道炎症无影响。因此,迫切需要进行更多的临床前和临床研究,以揭示这些 UPFs 在肠道炎症中可能发挥作用的机制,从而制定出合适可行的炎症性肠病患者饮食控制方案。

#### 2.5 HLA-DQA1 \* 05 等位基因对克罗恩病患者 UST 疗效的影响

在研究炎症性肠病患者时,发现携带 HLA-DQA1 \* 05 等位基因可能与产生抗药物抗体和对抗肿瘤坏死因子(anti-TNF)治疗的反应丧失(LOR)有关联。然而,UST 的免疫原性非常低,似乎不受这种风险影响。因此,在选择炎症性肠病治疗方案时,能够识别出高风险患者、预测治疗失败的可能性,显得尤为重要。此项研究是基于 ENEDI-DA 研究,旨在探讨 HLA-DQA1 \* 05 等位基因与 UST 在失应答和药物持续性中的相关性<sup>[11]</sup>。失应答定义为炎症性肠病相关症状的复发或恶化,导致治疗方案的改变、加强,甚至需要住院或手术干预。通过单变量和多变量 Cox 比例风险回归模型,研究者确定了失应答的独立预测因子。在对 204 例克罗恩病患者进行的研究中,96% 曾接触过生物制剂,其中 61% 接触过两种或更多种生物制剂。患者的粪钙卫蛋白基础水平和 CRP 水平分别为( $907 \pm 970$ )  $\mu\text{g/g}$  和( $16 \pm 25$ )  $\text{mg/dL}$ ;中位随访时间为( $417 \pm 154$ ) d。在此期间,约有 25% 的患者需要优化药物治疗,16% 需要住院,13% 需要手术。约 43% 的患者携带至少 1 个 HLA-DQA1 \* 05 等位基因。然而,该等位基因的存在与否与对 UST 的失应答和药物停用并无显著相关性(20% vs 16%, 11% vs 6%)。多变量分析显示,只有既往接触生物制剂的数量与 UST 治疗的持续性有关,HLA-DQA1 \* 05 等位基因的存在与失应答或 UST 治疗的持久性无显著关联。对于 HLA-DQA1 \* 05 阳性的炎症性肠病患者,特别是在无法使用免疫抑制剂的情况下,可以优先考虑使用 UST 作为一线治疗方案。

#### 2.6 克罗恩病肛周瘻管癌的筛查及管理专家共识

在克罗恩病肛周瘻患者中,瘻管癌是一种罕见

且严重的诊断。瘻管癌的治疗极为复杂,需要多学科团队的密切合作。由于此类病例的低发病率导致相关数据和临床试验缺乏,因此关于瘻管癌的筛查和管理指南不多。国际 TOPCLASS 联盟的多学科专家组制定了克罗恩病肛周瘻管癌的共识指南,以指导临床实践<sup>[10]</sup>。该指南采用纽卡斯尔-渥太华质量评估工具,对文献进行了系统性回顾,涵盖流行病学、危险因素、临床表现、诊断、分期和治疗等方面。通过德尔菲共识方法,专家们对共识声明进行了两轮投票,包括在线调查和混合会议讨论,直至每项声明达到超过 80% 的共识。在筛选的 550 篇文献中,99 篇符合条件,最终 80 篇被纳入分析。整体证据质量较低,但最终形成了 7 项共识声明。共识指出,长期(超过 10 年)患有肛周瘻管的克罗恩病患者,其发展为瘻管癌的风险虽小但确实增加,包括肛门鳞状细胞癌(SCC)和肛管直肠癌。肛门 SCC 的危险因素应考虑人乳头瘤病毒(HPV)感染。瘻管癌的临床表现非特异性,有些病例甚至无症状。新出现或难以治疗的肛周症状应引起对瘻管癌的警觉。目前尚无共识关于无症状肛周瘻管患者的筛查时间和频率,诊断瘻管癌可能需要多种方法,包括在麻醉下进行的反复检查和活检。瘻管癌的治疗需要多学科团队的共同努力,临床医生在处理肛周瘻克罗恩病患者时,应警惕瘻管癌的风险。专家共识强调,在诊断和治疗决策时,应综合考虑患者的瘻管持续时间、HPV 感染状态和肛周症状。跨学科的护理协调对于这一领域至关重要,未来需要更多研究来深入探索。

## 2.7 CURE-克罗恩病随机对照试验

CURE-克罗恩病是一项前瞻性随机对照临床试验(NCT03555058),旨在评估胶囊内镜在指导克罗恩病患者积极优化治疗方案中的作用<sup>[12]</sup>。研究纳入了小肠受累、临床缓解超过 3 个月(CDAI < 150)的克罗恩病患者。研究包括基线临床、生物标志物、影像学评估、通畅性胶囊内镜检查。根据小肠镜 Lewis 评分,评分  $\geq 350$  的患者被定义为“高风险”群体,并随机分配至积极治疗优化组或继续接受标准治疗 24 个月;评分 < 350 的“低风险”患者则继续其标准治疗。所有患者每 6 个月接受一次小肠镜复查,持续 24 个月。主要研究终点是比较高风险患者在 24 个月时接受标准治疗与积极治疗优化后的临床加重率(CDAI 增加 > 70 分且 CDAI > 150 或需要住院/手术)。次要研究终点包括低风险组与高风险治疗组的发作风险,以及钙卫蛋白、磁共振成像、肠道超声和 Lewis 评分在预测发作方面的特征。在筛选的 118 例患者中,共有 60 例符合条件的患者被纳入研究(每组 20 例)。在胶囊内镜确认为高风险的患者中,被分配至积极治疗优化组的患者接受了优化治疗,包括增加生物制剂

剂量(55%)、开始使用生物制剂(40%)或更换生物制剂(5%)。值得注意的是,在随后的半年度胶囊内镜检查中,45% 接受积极治疗的患者在发现炎症后进行了第 2 次优化治疗。在 24 个月的主要研究终点时,积极治疗优化组中有 25% 的患者出现临床加重,而在高风险治疗组中有 70% 的患者出现临床表现恶化( $OR = 0.14, 95\% CI: 0.04 \sim 0.57, P = 0.006$ )。对于次要研究终点,低风险组的临床复发率虽数值上低于高风险治疗组,但两组间差异无统计学意义(分别为 45%、70%, $OR = 0.3, 95\% CI: 0.1 \sim 1.3, P = 0.11$ )。在所有继续接受标准治疗的患者中,复发者的基线胶囊内镜 Lewis 评分显著高于非复发者[450, IQR(225 ~ 900) vs 225, IQR(135 ~ 600),  $P = 0.03$ ]。本随机对照试验表明,基于胶囊内镜发现对克罗恩病缓解患者进行主动优化治疗,在预防疾病加重方面是安全且有效的,优于继续标准治疗。

## 2.8 RAINBOW-I 炎症性肠病研究:炎症性肠病生物治疗剂量递增的频率和有效性

在治疗炎症性肠病的过程中,生物制剂虽然效果显著,但往往需要调整剂量以维持疗效。本研究的主要目标是描述以下生物制剂剂量调整的频率及其临床效果:英夫利昔单抗(IFX)、阿达木单抗(ADA)、戈利木单抗(GOL)、维得利珠单抗(VED)和 UST。次要目标是探究剂量调整的原因及其持续性,并确定复发和治疗中断后的预测因素<sup>[13]</sup>。研究对象为 ENEIDA 登记册中接受生物制剂治疗的成年患者,特别关注剂量调整情况。采用对数秩检验分析了多个变量对剂量调整持续性和临床复发的影响,通过 Cox 回归模型评估了治疗中断和剂量调整后复发风险的预测因素。在 ENEIDA 登记的 19 720 例接受生物制剂治疗的患者中,有 5 096 例(26%)进行了剂量调整。各生物制剂的年度剂量调整频率如下:IFX 为 5% (95% CI: 4.3% ~ 5.6%)、ADA 为 7% (95% CI: 6.3% ~ 7.7%)、GOL 为 7% (95% CI: 6.9% ~ 7.1%)、VED 为 10% (95% CI: 9.9% ~ 10.1%)、UST 为 12% (95% CI: 11.9% ~ 12.1%)。剂量调整的主要原因是疗效减退(60%),剂量调整后重新获得缓解和临床应答的比例分别为:IFX 49% 和 89%、ADA 41% 和 86%、GOL 46% 和 85%、VED 32% 和 87%、UST 47% 和 92%。在 12 个月和 24 个月时,维持剂量调整的概率分别为:IFX 88% 和 78%、ADA 82% 和 71%、GOL 82% 和 66%、VED 84% 和 75%、UST 93% 和 88%。剂量调整后复发的预测因素包括:IFX:之前接受生物制剂治疗( $HR = 1.2, 95\% CI: 1.1 \sim 1.4$ )和炎症性肠病病程( $HR = 0.97, 95\% CI: 0.96 \sim 0.99$ ); ADA:单药治疗( $HR = 1.20, 95\% CI: 1.01 \sim 1.35$ ); VED:克罗

恩病( $HR = 1.6, 95\%CI: 1.1 \sim 2.2$ )和炎症性肠病病程( $HR = 0.90, 95\%CI: 0.80 \sim 0.99$ ); UST: 溃疡性结肠炎( $HR = 2.4, 95\%CI: 1.5 \sim 3.9$ )。剂量调整后治疗中断的预测因素包括: IFX: 之前接受生物制剂治疗( $HR = 1.2, 95\%CI: 1.1 \sim 1.4$ )和疾病持续时间( $HR = 0.98, 95\%CI: 0.97 \sim 0.99$ ); ADA: 单药治疗( $HR = 1.20, 95\%CI: 1.10 \sim 1.25$ ); UST: 溃疡性结肠炎( $HR = 1.4, 95\%CI: 1.1 \sim 1.9$ )。在长期治疗中,一部分炎症性肠病患者会增加生物制剂的剂量,剂量增加是重新获得疗效和缓解的有效策略。随着时间的推移,剂量增加的持久性似乎相对较高。之前的生物制剂使用、炎症性肠病亚型以及炎症性肠病的快速进展被确定为剂量增加后复发和治疗中断的预测因素。

### 3 结束语

总之,第 19 届 ECCO 年会在克罗恩病的治疗方法方面突出了对于新型生物制剂 Mirikizumab 和 RZB 的研究,小分子药物的研究也向新型小分子 RIT、BRE 等方向扩展;在克罗恩病的治疗策略方面则更为丰富,炎症生物学标志物与“降阶梯”和“升阶梯”策略、等位基因指导用药、外科手术方式和肛周瘘管癌的筛选策略等为临床治疗的优化提供了新的方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Ferrante M, Danese S, Chen M, et al. Op05 primary efficacy and safety of mirikizumab in moderate to severe crohn's disease; Results of the treat-through vivid 1 study[J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i7-i9.
- [2] Vermeire S, Allegretti JR, Kim HJ, et al. Op09 oral ritilecitinib and brepocitinib in patients with moderate to severe active crohn's disease; Data from the pizzicato umbrella study[J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i16.
- [3] D'Haens G, Louis E, Loftus Jr EV, et al. Op10 efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderately to severely active crohn's disease; Results from the endure long-term extension [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i17-i18.
- [4] Dubinsky MC, D'Haens G, Atreya R, et al. Op36 risankizumab versus ustekinumab for the achievement of clinical outcomes and symptom improvement in patients with moderate to severe crohn's disease; Results from the phase 3b sequence trial[J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i65-i66.
- [5] Ferrante M, Panaccione R, Colombel JF, et al. Dop53 long-term efficacy and safety of risankizumab in patients with moderate to severe crohn's disease up to 3 years of treatment; Results from the fortify open-label long-term extension [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i168-i170.
- [6] Noor N, Lee J, Bond S, et al. Op01 profile: A multicentre, randomised, open-label, biomarker-stratified clinical trial of treatment strategies for patients with newly-diagnosed crohn's disease [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i1-i2.
- [7] Van Der Does De Willebois E, Group Ss. Op19 extended mesenterectomy is not superior to mesenteric sparing resection in primary ileocolic resection for crohn's disease in terms of postoperative endoscopic recurrence-results of an international randomised controlled trial [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i36.
- [8] Trencheva K, Spinelli A, Kienle P, et al. Op20 postoperative endoscopic recurrence after resection of crohn's terminal ileitis with kono-s or side-to-side functional end anastomosis; Results of a multicenter prospective randomized trial [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i37.
- [9] Guedelha Sabino J. Op33 mechanistic insights on the role of ultra processed foods as a trigger/fuel for ibd [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i59.
- [10] Wong SY, Rowan C, Law CC, et al. Dop04 screening and management of fistula cancers in patients with perianal fistulising crohn's disease; An expert consensus [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i77-i78.
- [11] Guardiola Capón J, Iborra M, Padró A, et al. Op37 effect of the hla-dqa1 \* 05 allele on the efficacy of ustekinumab in patients with crohn's disease. Multi-center study based on the enaida registry of getecu [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i67.
- [12] Ben-Horin S, Lahat A, Ungar B, et al. Dop29 capsule endoscopy-guided proactive treatment versus standard treatment of patients with quiescent crohn's disease; The cure-cd randomized controlled trial [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i125-i126.
- [13] Rubín De Célix C, Ricart E, Martín-Arranz MD, et al. Dop75 frequency and effectiveness of dose escalation of biologic therapy in inflammatory bowel disease; The rainbow-ibd study of enaida [J]. J Crohns Colitis, 2024, 18: i211-i213.

(收稿日期: 2024-05-13)