

## 염증성 장질환에서 생물학제 및 소분자 제제 병용치료

한소정, 천재희

연세대학교 의과대학 내과학교실

### Advanced Combination Therapy in Inflammatory Bowel Disease

So Jung Han and Jae Hee Cheon

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Despite the advances in biological and small-molecule therapies, a substantial proportion of patients with inflammatory bowel disease (IBD) experience multiple treatment failures, constituting difficult-to-treat IBD with remission rates plateauing at 30–50%. Advanced combination therapy (ACT), defined as the concomitant use of two advanced therapies with distinct mechanisms of action, has become a strategy to overcome this therapeutic ceiling. This review aims to synthesize the rationale, clinical evidence, safety profile, and practical implementation strategies of ACT in IBD. A narrative review of randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and real-world observational studies evaluating ACT in IBD was performed, focusing on the mechanistic rationale, efficacy outcomes, safety data, and clinical application strategies. ACT is supported by pharmacokinetic synergy (reduced immunogenicity and improved drug exposure) and pharmacodynamic complementarity (simultaneous blockade of multiple inflammatory pathways). Proof-of-concept RCTs, including VEGA and EXPLORER, along with meta-analyses, revealed higher clinical and endoscopic remission rates with ACT than with monotherapy in refractory populations. The safety profiles are generally comparable to monotherapy, but regimen-specific heterogeneity exists. Although vedolizumab- or ustekinumab-based combinations show favorable long-term safety, regimens including natalizumab or JAK inhibitors warrant caution and close monitoring. Detailed clinical strategies include induction-bridge approaches with JAK inhibitors, safety-anchor strategies with gut-selective agents, mechanistic complementarity strategies for treatment failures, and double-indication strategies for extraintestinal manifestations. ACT is a promising rescue strategy for D2T IBD with encouraging efficacy and acceptable safety. Future research should focus on large-scale RCTs and biomarker-driven strategies to optimize patient selection and treatment protocols for ACT. (Korean J Gastroenterol 2026;86:85-103)

**Key Words:** Inflammatory bowel diseases; Drug therapy, combination; Biological products; Janus kinase inhibitors; Precision medicine

## 서론

염증성 장질환의 치료 패러다임은 단순한 증상 조절에서 목표 지향 치료(treat-to-target) 전략을 거쳐, 내시경적 관해와 점막 치유, 나아가 정밀의료(precision medicine)를 지향하는 방향으로 빠르게 진화해 왔다. 그럼에도 불구하고 실제 임상에서는 생물학적 제제와 소분자제제를 연속적으로 사용

했음에도 지속적인 질병 활성도를 보이거나, 빈번한 스테로이드 사용 또는 반복 수술을 요하는 환자들이 적지 않다. 이러한 환자들은 기존 치료 알고리즘으로는 충분히 조절되지 않는 난치성(difficult-to-treat) 염증성 장질환 환자군에 해당한다.<sup>1,2</sup>

기존의 순차적 단독요법(sequential monotherapy)은 서로 다른 기전을 가진 약제를 순차적으로 사용하면서 용량 최적화(dose optimization)와 약제 교체(switching), 약제 계열

Received December 8, 2025. Revised December 23, 2025. Accepted January 21, 2026.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2026. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 천재희, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jae Hee Cheon, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: GENIUSHEE@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2282-8904>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

변경(drug class cycling)을 시도하지만, 1년 시점에서 30-50%의 관해율이라는 치료적 한계(therapeutic ceiling)에 도달해 있고,<sup>3,4</sup> 이는 단일 기전 차단만으로는 복잡한 면역 병태 생리를 완전히 제어하기 어렵다는 점을 시사한다.<sup>4,5</sup>

이런 배경에서, 기존 면역조절제 기반의 전통적 병용요법을 넘어 서로 다른 기전의 고도치료(advanced therapy) 두 가지를 동시에 사용하는 고도 병용 표적치료(advanced combination therapy)—대개 두 가지 약제를 사용하여 이중 표적치료(dual targeted therapy)라고도 불리는—가 난치성 염증성 장질환을 위한 새로운 전략으로 부상하고 있다. 본 종설에서는 난치성 염증성 장질환의 개념과 단독요법의 한계를 고찰하고, 이를 극복하기 위한 고도 병용 표적치료의 이론적 근거, 최신 임상 데이터, 그리고 실제 적용 전략을 포괄적으로 논의하고자 한다.

## 본 론

### 1. 난치성 염증성 장질환의 정의

과거에는 단순히 '치료 불응성(refractory)'이라는 용어가 혼용되었으나, 최근에는 임상적 표현형의 복잡성과 다제 내성을 반영한 난치성 염증성 장질환이라는 개념이 제안되었다. 국제 염증성 장질환 연구회(International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease, IOIBD)의 합의에 따르면,<sup>6</sup> 난치성 염증성 장질환은 최소 두 가지 이상의 서로 다른 작용 기전을 가진 생물학적 제제 및 소분자제제 치료에 실패한 경우로 정의되며 이는 최소 두 가지 이상의 서로 다른 기전(항TNF 제제, 항integrin 제제, 항IL-12/23 제제, JAK 억제제 등)의 치료제에 실패한 경우를 의미한다. 이 정의에는 단순 약물 실패뿐만 아니라, 성인 크론병에서의 반복적인 수술 후 재발, 만성 항생제 불응성 회낭염, 복잡성 항문 주위 질환이 포함되며, 치료 옵션이 제한적인 소아에서는 단 한 번의 장 절제술 후 재발도 이에 해당한다. 또한, 질병 활성도와 더불어 치료 순응도를 저해하는 심리사회적 요인까지 포괄하는 이 개념은, 기존 치료 전략으로는 해결하기 어려운 고위험 집단을 구체화한다.<sup>6</sup> 이 중 난치성 염증성 장질환이 발생하는 가장 중요한 이유는 단일 약물 치료의 실패이다.

### 2. 치료적 한계의 원인

난치성 염증성 장질환이 발생하는 근본적인 이유는 염증성 장질환이 단일 병인에 의한 질환이 아니라, 면역 조절 이상(immune dysregulation), 장내 미생물 불균형, 상피 장벽 기능 장애 및 TNF, IL-23/IL-12 axis, integrin-mediated trafficking, JAK-STAT signaling 등 여러가지 요인이 복합적으로 작용하는 다인성 질환이기 때문이다.<sup>5,7-10</sup>

TNF, IL-23, JAK-STAT 등 여러 경로가 동시에 활성화된 상태에서 하나의 경로만 차단할 경우, '면역경로의 기능적 중복성(immune redundancy)'과 '회피 기전(escape mechanism)'이 작동하여 염증이 충분히 억제되지 않을 수 있다.<sup>11</sup> 이러한 기전적 한계는 단독요법에서 흔히 관찰되는 치료 실패의 주요 원인이 된다. 또한 약 30-40%의 환자에서는 초기 고도치료법에 대한 1차 무반응 또는 시간 경과에 따른 반응 소실이 관찰되며, 이는 항체 형성에 따른 약동학적 문제 뿐 아니라 질병의 우세 염증 경로가 변화하는 약력학적 요인에 의해서도 발생한다.<sup>4,12,13</sup> 이러한 한계는 단일 기전 억제를 넘어선 보다 적극적인 다중 경로 차단 전략, 즉 고도 병용 표적치료의 필요성을 강력하게 뒷받침한다.

### 3. 병용요법의 진화

고도 병용 표적치료 도입 이전, 항TNF 제제와 면역조절제(thiopurine/methotrexate)를 결합한 전통적 병용요법은 약동학적 이점과 효능 증대를 입증한 가장 효과적인 전략이었다.<sup>14</sup> SONIC 연구(크론병)와 UC-SUCCESS 연구(궤양성 대장염)는 병용요법이 단독요법 대비 스테로이드 비사용 관해율(56.8%)과 점막 치유율(43.9%)을 유의하게 향상시킴을 입증하였다.<sup>14,15</sup> 그러나 이러한 전략은 림프종 및 기회감염 위험 증가라는 안전성 우려를 동반한다.<sup>16,17</sup> 실제로 TREAT 레지스트리(크론병)에서는 항TNF 제제와 면역조절제의 병용이 사망 위험을 증가시키지 않았으나, 단독요법에 비해 기회감염, 중증 감염, 림프종 발생률이 더 높은 것으로 나타났다.<sup>18</sup> 마찬가지로 국내 연구에서도 항TNF 제제와 면역조절제의 병용 투여군에서 결핵의 재활성화와 같은 심각한 감염증이 보고된 바 있어 신중한 접근이 요구된다.<sup>19</sup> 더욱이 항TNF 제제 이외의 약제(ustekinumab, vedolizumab)에서는 면역조절제 병용의 이득이 일관되게 관찰되지 않았다.<sup>20-22</sup> 이처럼 전통적 병용요법은 효능의 한계와 안전성 문제를 모두 내포하고 있어, 서로 다른 두 가지 표적 치료제를 결합하는 고도 병용 표적치료가 등장하게 되었다.

### 4. 고도 병용 표적치료의 개념 및 이론적 근거

Battat 등<sup>23</sup>은 고도 병용 표적치료를 이해하기 위한 개념으로 약동학적, 약력학적 분석 틀을 제안하였다. 이 틀 안에서 고도 병용 표적치료의 근거는 다음 두 축으로 요약할 수 있다.<sup>23</sup>

#### 1) 약동학적 시너지(pharmacokinetic synergy)

이는 두 약제가 서로의 혈중 농도 유지, 항약물항체 형성억제 및 청소율(clearance)에 영향을 주어 약동학적 안정성을 개선하는 기전이다. 전통적인 항TNF 제제와 티오피린(thiopurine)

병용이 대표적인 예로, 면역조절제가 항약물항체 형성을 억제하여 항TNF 제제의 혈중 농도를 높인다. 최근에는 서로 다른 생물학적 제제 간에도 이러한 효과가 확인되고 있다. 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 VEGA 연구에서 병용요법군(golimumab+guselkumab)은 단독요법군 대비 golimumab의 약물 최저 농도(trough level)가 더 높게 유지되었으며, 항약물항체 형성률은 더 낮았다.<sup>24</sup> 이는 병용된 약제가 서로의 면역원성을 완화하여 약동학적 효율을 높여줄 수 있음을 시사한다. 결과적으로 고도 병용 표적치료는 반응 소실의 주요 원인인 2차 무반응을 예방하는 전략으로 활용될 수 있다. 이와 같이 약동학적 관점에서 고도 병용 표적치료는 기존 전통적 병용요법에서 입증된 개념을 고도치료법 간의 조합으로 확장한 것이라 할 수 있다.

## 2) 약력학적 시너지 및 기전적 상호보완성 (pharmacodynamic synergy/mechanistic complementarity)

염증성 장질환의 만성 염증에는 TNF, IL-23/IL-12, Integrin, JAK-STAT 등 다중 경로가 관여하므로, 단일 경로 차단만으로는 면역경로의 기능적 중복성과 회피 기전으로 인해 충분한 억제가 어려울 수 있다.<sup>5,11</sup> 약력학적 관점에서 병용 효과는 단순한 효과의 합인 '가산 효과(additivity)', 한 약제가 다른 약제의 효과를 보조하는 '강화 효과(enhancement)', 그리고 두 약제의 합보다 더 큰 효과를 내는 진정한 의미의 '시너지(synergy)'로 세분화될 수 있다.<sup>23</sup> 고도 병용 표적치료는 서로 다른 경로를 동시에 차단하여 이러한 시너지를 기대하는 전략이지만, 실제 임상에서 관찰되는 결과가 진정한 시너지인지, 아니면 단순한 가산 효과(additive effect)인지에 대해서는 여전히 명확하지 않다.<sup>25</sup> 현재까지 수행된 대부분의 임상 연구들은 임상적 결과 지표에 집중되어 있어, 실제 환자 체내에서 일어나는 구체적인 기전적 상호작용에 대한 분석은 상대적으로 부족한 상태이다.<sup>26,27</sup> 따라서 현 시점에서의 고도 병용 표적치료는 입증된 시너지 효과보다는 서로 다른 염증 축을 동시에 겨냥해 효능을 보완하는 기전적 상호보완성에 기반한다. 한편, Comet 등<sup>28</sup>은 전신 작용 약제와 장 선택적 약제를 병용하면 효능은 극대화하면서 전신 독성은 최소화할 수 있다는 '안전성 시너지(safety synergy)' 개념을 제시하기도 하였다.

## 5. 고도 병용 표적치료의 근거 및 작용 기전(Rationale and Mechanism of Action)

고도 병용 표적치료가 단순히 '강한 약 두 개를 쓰는 전략'이 아니라, 생물학적, 병태생리적 측면에서 타당성을 갖는 이유는 염증성 장질환이 단일 경로가 아닌 다층적 네트워크 질환(multi-layered network disease)이라는 점에 기반한다.

염증성 장질환의 염증은 장 점막의 선천/적응 면역세포, 상피장벽, 장내 미생물, 그리고 장의 조직(관절/피부/간담도계)까지 복합적으로 얽혀 있으며, TNF-IL-23/IL-12-JAK-Integrin 축 등이 서로 상호보완적으로 작동한다. 병용치료의 핵심 가설은 네트워크의 두 개 이상 핵심 경로를 동시에 차단함으로써 보상적 활성화를 억제하여 단일 표적 차단으로는 도달하기 어려운 진정한 의미의 질병 경과 조절(disease modification)을 달성할 수 있다는 것이다.<sup>5,23</sup>

전임상 모델에서도 이러한 개념을 뒷받침하는 자료들이 축적되고 있다. 실험적 관절염 및 대장염 모델에서 단일 경로(TNF 등)만 차단했을 때보다, 서로 다른 기전(항TNF 제제+IL-23 억제제, 또는 사이토카인 차단+림프구 이동 억제 등)을 동시에 억제했을 때 염증 연쇄 반응과 조직 손상이 훨씬 효과적으로 억제되는 것으로 보고되었다.<sup>29-31</sup> 이는 임상에서 관찰되는 고도 병용 표적치료의 높은 관해율과 심도 깊은 점막 치유 효과가 단순히 개별 약제의 효과를 합친 결과가 아니라, 네트워크 수준의 면역 재조정(immune network reprogramming)에 의해 설명될 수 있음을 시사한다.<sup>32</sup>

작용기전 측면에서 고도 병용 표적치료가 지니는 또 다른 이론적 근거는 장 국소 염증과 전신 염증을 동시에 제어할 수 있다는 점이다. 항TNF 제제나 항 IL-12/23 제제같은 약제는 장과 전신에서 공통적으로 작동하는 염증 사이토카인 축을 제어하는 반면, vedolizumab과 같은 장 선택적 약제는 α4β7-MAdCAM-1 상호작용을 차단하여 장 점막으로의 림프구 귀소(homing)를 억제한다. 이 두 축을 함께 조절하면, 장 점막에서의 염증세포 이동(trafficking)과 신호전달을 동시에 차단할 수 있어, 장벽 회복(mucosal barrier restoration)과 조직 치유에 유리한 환경을 조성할 수 있다.<sup>23</sup>

마지막으로, 고도 병용 표적치료는 '장-장외 축'의 복합적 염증 기전을 동시에 조절할 수 있다는 점에서 이론적 근거를 갖는다. 많은 염증성 장질환 환자들은 척추관절병증, 건선, 포도막염 등 동반 면역매개 질환을 가지고 있는데, 이들 질환은 TNF, IL-23, JAK-STAT 경로 등을 공유하지만 각 장기에서 우세한 염증 기전은 조금씩 다르다.<sup>32,33</sup> 예를 들어 vedolizumab은 장 선택적 작용으로 인해 장 병변에는 효과적이거나, 장외 면역 축에는 영향을 미치지 못해 척추관절병증의 활성도는 지속될 수 있다. 이때 항TNF 제제나 JAK 억제제를 병용하면 장과 관절 및 피부를 각각 우세한 면역 축을 동시에 조절할 수 있어, 단순한 단일 장기 관해(single-organ remission)를 넘어 전신 질환 조절을 목표로 한 포괄적 치료가 가능해진다. 결국 고도 병용 표적치료의 이론적 근거는, 다기관, 다경로로 구성된 염증성 장질환의 복합 면역 병태생리를 동시에, 그리고 체계적으로 조절하여 치료적 한계를 극복하려는 전략이라고 요약할 수 있다.

6 임상적용전략

1) 대상환자 선정(Patient selection)

고도 병용 표적치료는 모든 염증성 장질환 환자에게 동일하게 적용되는 전략이 아니며, 다음과 같은 특정 임상 상황에서 선택적으로 고려된다.

(1) 고위험 환자군에서의 강력한 조기 치료

진단 초기부터 광범위한 소장 침범, 협착형 또는 누공형 크론병, 중증 궤양성 대장염 등 합병증 위험이 높고 빠른 관해 유도가 필요한 환자군이 이에 해당한다. 이러한 환자에서 초기부터의 강력한 염증 억제는 장기 예후 개선에 중요하며, 유도 시부터 두 약제를 동시에 투약하는 동시 유도요법이 고려될 수 있다. 최신 리뷰에서도 고위험군에서는 초기부터 항TNF 제제 기반의 병용요법을 1차 치료로 권고하고 있다.<sup>3</sup> 다만, 병용치료 대상이 되는 환자들을 정교하게 선택하는 문제는 정밀의학적 측면에서 아직 해결할 문제들이 남아 있다.

(2) 다제 생물학적 제제 불응성 질환(multi-biologic-refractory disease)

두 가지 이상의 서로 다른 기전의 생물학적 제제 또는 소분자 약제 치료에 실패하였거나, 단독요법에 부분적이거나 불충분한 반응을 보이는 난치성 환자군에서도 이 전략을 고려할 수 있다. 이들에게 병용치료는 구제 치료(rescue therapy)로

고려되며,<sup>33</sup> 현재 이 환자군이 주된 적응 대상이 되고 있다.

(3) 이중 적응증 상황(double indication)

염증성 장질환과 함께 척추관절병증, 건선 또는 기타 중증 장외 증상이 동반되어 단일 약제로는 충분히 조절되지 않는 환자군 또한 적응증이 된다. 이 경우 각 질환에 효과적인 약제를 조합하여 장 및 장외증상의 동시 조절을 목표로 한다.<sup>34-38</sup>

2) 약제 조합 선택의 원칙(Principles of drug combination)

약제 조합의 선택은 환자의 질병 중증도, 이전 약제 실패의 원인, 그리고 환자 개별 특성을 종합하여 결정한다. 이는 단독요법 선택 시와 마찬가지로, 환자의 연령과 동반 질환이 중요한 결정 인자가 된다. 감염이나 종양 발생 위험이 높은 고령 환자에서는 강력한 면역 억제보다는 안전성이 확보된 약제를 우선적으로 조합에 포함시키는 것이 원칙이다. 반대로 젊고 합병증 위험이 높은 환자에서는 초기부터 강력한 항염증 효과를 낼 수 있는 조합을 적극적으로 고려해야 한다.<sup>3</sup> 약제 조합 전략 측면에서는, vedolizumab이나 ustekinumab과 같이 안전성 프로파일이 양호한 약제를 기반으로 하고, 여기에 효능이 강력한 항TNF 제제나 JAK 억제제를 결합하는 방식이 선호된다. 이는 전통적인 병용요법에서 우려되는 부작용의 가산 효과를 최소화하면서도 효능을 높일 수 있기 때문이다.<sup>28</sup> 현재

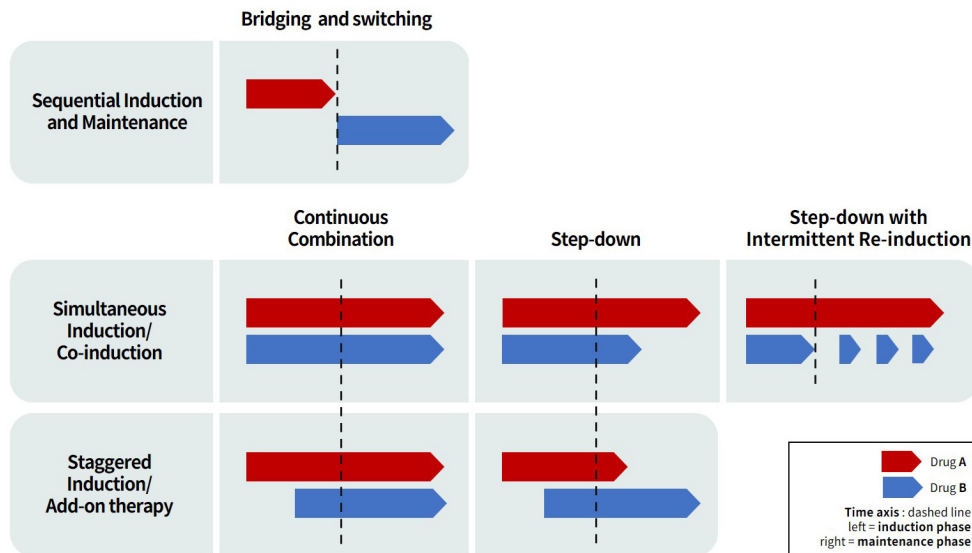


Fig. 1. Temporal frameworks of advanced combination therapy. This framework categorizes combination approaches based on the timing of initiation and duration. Strategies include sequential induction and maintenance, which utilizes a potent agent for induction followed by a transition to a safer agent for maintenance; simultaneous induction (co-induction), where two agents are started concurrently; and staggered induction (add-on therapy), where a second agent is added to an existing regimen. Post-induction management involves either continuous combination therapy or a step-down strategy, which may include intermittent re-induction, to optimize the balance between therapeutic efficacy and long-term safety.

까지 고도 병용 표적치료에 대한 무작위 대조 시험은 2건에 불과하여 근거가 제한적이나, Ahmed 등<sup>39</sup>의 메타분석에서 항TNF 제제와 vedolizumab의 조합이 가장 흔하게 시도된 방식(48%)으로 나타난 것도 이러한 맥락으로 볼 수 있다.

3) 시간적 전략(Timing and sequencing)

Battat 등<sup>23</sup>과 Solitano 등<sup>40</sup>은 고도 병용 표적치료를 단순히 약제 조합의 문제가 아니라, 유도기와 유지기 전반에 걸친 시간적 전략(temporal framework)으로 개념화하였다(Fig. 1). 이에 따르면 약제 투여 시점과 기간에 따라 순차적 유도 및 유지(sequential induction and maintenance), 동시 유도 요법(simultaneous induction/co-induction), 지연 유도 요법(staggered induction/add-on therapy)로 구분할 수 있다.<sup>23,40</sup>

(1) 순차적 유도 및 유지요법

강력한 효과를 가진 약제(항TNF 제제, JAK 억제제 등)로 관해를 유도한 뒤, 장기 안전성이 우수한 약제(vedolizumab, ustekinumab 등)로 교체하여 유지하는 전략이다. 이는 유도와 유지의 역할을 분리하여 초기에는 효능을, 후기에는 안전성을 극대화하는 접근법이다. Solitano 등<sup>40</sup>은 이를 통해 유도기의 강력한 염증 제어와 유지기의 안전성 사이의 균형을 맞출 수 있다고 설명하였으며, 이는 장기간 약제 사용에 따른

부작용 우려가 있는 고위험군 환자에게 유리한 전략이다.

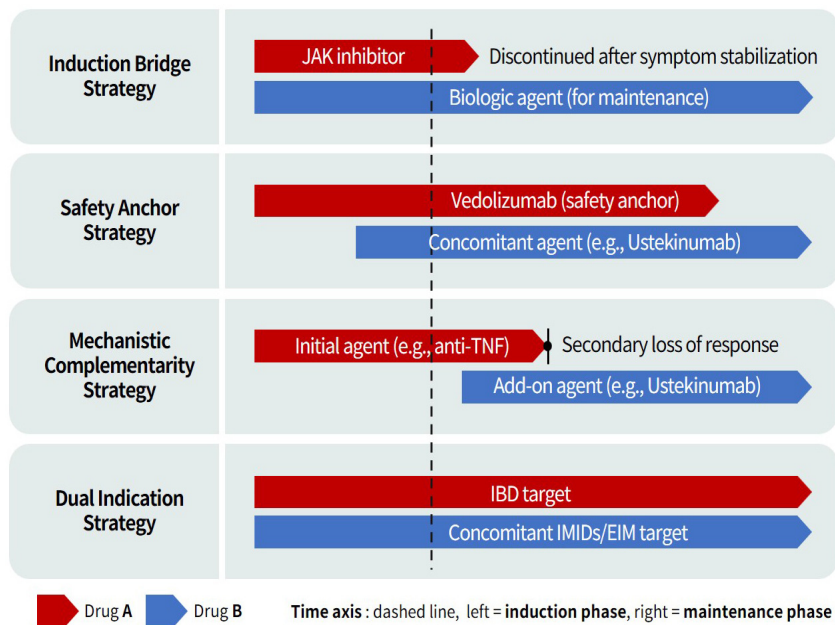
(2) 동시 유도 요법

치료 초기부터 두 가지 약제를 동시에 시작하는 전략이다. 진단 초기부터 질병 활성도가 매우 높거나 빠른 관해가 필요한 고위험군 환자, 그리고 다제 불응성 환자에게 적합하며, Solitano 등<sup>40</sup>은 이 방식이 서로 다른 기전의 시너지 효과를 통해 초기부터 깊은 관해(deep remission)를 유도할 수 있음을 강조한다.

유도 이후에는 두 약제를 지속 병용(continuous combination)하거나, 안전성을 고려하여 하나의 약제로 단계적 감량(step-down), 혹은 재발 시 간헐적 재유도(intermittent re-induction)하는 방식 중에서 선택하게 된다. 대표적으로 VEGA 연구(guselkumab+golimumab)가 이 전략을 사용하여 단독 요법 대비 우수한 임상적, 내시경적 관해율을 입증하였다.

(3) 지연 유도 요법

단일 약제로 치료를 시작했으나 부분 반응(partial response)만 보이는 경우, 두 번째 약제를 시차를 두고 추가하여 완전한 관해를 유도하는 방식이다. 항TNF 제제 무반응 시 IL-23 경로가 활성화된다는 전임상 자료를 고려할 때, 항TNF 제제 사용 후 항IL-23 제제를 추가하거나 vedolizumab 투여 후 지속되는 염증을 조절하기 위해 JAK 억제제를 추가하는



**Fig. 2.** Proposed clinical strategies for combined advanced targeted therapy in IBD. These strategies are tailored based on patient urgency, safety profile, and disease characteristics: (1) Induction bridge strategy using small molecules, (2) Safety anchor strategy for high-risk populations, (3) Mechanistic complementarity for non-responders, and (4) Dual indication strategy for concomitant IMIDs. IBD, inflammatory bowel disease; IMIDs, immune-mediated inflammatory diseases; EIM, extraintestinal manifestations.

조합이 이 범주에 속한다.

관해 유도 이후에는 동시 유도 요법과 마찬가지로 두 약제를 지속 병용하거나 하나의 약제로 단계적 감량하는 전략을 고려할 수 있다. 다만 이 전략에서는 단독요법의 실패를 어떻게 정의할 것인지, 약제 추가 시점을 언제로 할 것인지 등에 대한 명확한 프로토콜이 필요하다. 또한, 치료 시기가 지연될 경우 면역 회피 등의 문제로 염증 회로가 고착화되어 추가 약제의 효과가 떨어질 수 있다는 이론적 우려가 있다.<sup>23</sup>

#### 4) 임상 상황별 적용 전략(Practical Implementation)

앞서 제시한 시간적 전략이 이론적 프레임워크를 제공한다면, 실제 임상에서는 환자의 질병 중증도, 긴급성, 안전성 고려사항, 그리고 이전 약제 반응 패턴에 따라 보다 구체화된 접근이 필요하다. 이에 따라 고도 병용 표적치료는 다음의 4가지 임상 상황별 맞춤 전략으로 적용할 수 있다(Fig. 2).

##### (1) 유도 가교 전략(induction bridge strategy)

빠른 증상 호전이 필요한 급성기 환자에게 유용한 전략이다. 반감기가 짧고 작용 발현이 빠른 소분자제제, 특히 JAK 억제제(tofacitinib, upadacitinib)를 초기 관해 유도 목적으로 단기간 투약하고,<sup>41</sup> 증상이 안정화되면 부작용을 최소화하기 위해 이를 단계적으로 감량 또는 중단한 뒤 생물학적 제제 단독 유지요법으로 전환하는 방식이다.<sup>42</sup> ORCHID 연구에서는 중증도 궤양성 대장염 환자를 대상으로 tofacitinib의 급성기 유도 효능이 입증되었으며,<sup>43</sup> 이는 스테로이드 불응성을 포함한 급성기 환자에서 JAK 억제제를 단기 가교 요법으로 활용할 수 있는 근거를 제공한다.

##### (2) 안전성 기반 전략(safety anchor strategy)

고령이거나 감염 위험이 높은 환자, 혹은 장기간의 유지 요법이 필요한 환자에게 적합한 전략이다. Vedolizumab+ustekinumab 조합은 각 약제의 장기 안전성 데이터(GEMINI, UNIFI, UNITI LTE 연구 등)가 확립되어 있어 이론적으로 가장 안전한 프로파일을 가질 것으로 기대된다.<sup>44-47</sup> 실제 후향적 연구에서도 항TNF 제제 기반 조합 대비 유사한 안전성과 우수한 내시경적 개선 효과를 보였으며,<sup>48</sup> 이는 고위험군 난치성 환자에게 현실적인 선택지가 될 수 있음을 시사한다.

##### (3) 기전적 보완 전략(mechanistic complementarity)

기존 치료에 부분 반응 또는 무반응을 보이는 난치성 환자에게 적합한 전략이다. 주로 지연 유도요법의 패턴으로 적용되며, 기존 약제가 차단하지 못한 염증 경로를 표적으로 하는 약제를 추가하여 치료 효과를 극대화하는 접근법이다.

항TNF 제제 무반응 환자에서는 점막 내 IL-23 발현이 유의

하게 증가하며 이는 세포사멸(apoptosis) 유도를 저해하여 약물 내성을 초래한다.<sup>49</sup> 이러한 병태생리를 고려할 때, 항TNF 제제 실패 환자에서 항IL-23 제제(ustekinumab, risankizumab 등)를 추가하거나 전환하는 것은 합리적 선택이 된다.<sup>50</sup> 또 다른 조합으로는 항TNF 제제와 vedolizumab을 병용하여 전신 염증 신호 차단과 장 점막으로의 림프구 귀소 억제를 동시에 달성함으로써 상보적인 기전을 통해 면역학적 사각지대를 최소화하는 방식이 있다. 이처럼 기전적 보완 전략은 단일 약제로 조절되지 않는 잔여 염증 경로를 체계적으로 차단하여 치료 반응을 회복시키는 데 목적이 있다.

##### (4) 이중 적응증 전략

염증성 장질환과 장외 증상 또는 동반 면역매개 염증질환을 동시에 조절해야 하는 환자에게 적합한 전략으로 각 질환에 효능이 입증된 약제를 전략적으로 조합하여 포괄적 질병 조절을 목표로 한다. 예를 들어, 건선이 동반된 경우 IL-23 억제제(ustekinumab, risankizumab)를 포함하는 조합을, 척추관절병증이 동반된 경우에는 항TNF 제제나 upadacitinib을 포함하는 조합을, 아토피 피부염이 있는 환자에서는 upadacitinib을 포함하는 조합을 고려할 수 있다. 이를 통해 장 증상 관해뿐 아니라 환자의 전반적인 질병 부담 감소와 삶의 질 향상을 도모할 수 있다.

## 7. 임상적 효과

### 1) 무작위 대조 시험 및 전향적 관찰 연구

현재까지 고도 병용 표적치료 효능을 입증하는 가장 높은 수준의 근거는 무작위 대조 시험들과 전향적 연구에서 확인된다. 비록 이들 연구의 대부분은 생물학적 제제 치료 경험이 없는(bio-naive) 환자를 대상으로 하여 실제 임상 현장의 난치성 환자군과는 차이가 있으나, 병용 요법이 단독 요법 대비 우월한 시너지 효과를 낼 수 있음을 입증한 개념 증명(proof of concept)으로서 중요한 의미를 가진다.

크론병 환자를 대상으로 infliximab과 natalizumab을 병용한 초기 연구에서는 병용군이 infliximab 단독군 대비하여 효능의 유의한 차이를 입증하지는 못했으나(10주 차 관해율 37% vs. 30%, CDAI 감소는 두 군간 유의한 차이를 보이지 않음), 병용 요법의 안전성을 확인한 초기 근거로서 가치가 있다.<sup>51</sup>

궤양성 대장염에서는 VEGA 연구가 가장 대표적이다. Golimumab과 guselkumab의 병용 유도 요법 후 guselkumab 단독 요법으로 유지한 결과, 12주 차 임상 반응률은 병용군이 83%로 golimumab 단독군(61%, p=0.0032) 및 guselkumab 단독군(75%, p=0.215) 대비 높았으며, 임상적 관

**Table 1.** Randomized Control Trials and Prospective Studies

	Patients	Treatment (number of patients)	Clinical, endoscopic effectiveness definitions	Key results	Safety	Limitation
Sands et al. (2007) <sup>51</sup>	79 active CD, inadequate response to anti-TNF- $\alpha$ inhibitor	infliximab+ natalizumab (52) infliximab+placebo (27)	Clinical Remission CDAI score of less than 150. Clinical Response at least a 70-point decrease from baseline in the CDAI score	Clinical remission rates week 2 (15.4%) week 6 (23.1%) week 10 (36.5%) Overall remission (within 10 weeks) combination (46%) monotherapy (41%) CDAI improvement in week 6 combination (-37.7) monotherapy (+3.5) (p=0.811)	AE combination (92%) monotherapy (100%) SAE only 1 case in each group Hypersensitivity to infliximab (5%, none to natalizumab) No opportunistic infections or malignancies	No significant difference in decrease of CDAI score
Feagan et al. VEGA study (2023) <sup>24</sup>	214 anti-TNF- $\alpha$ inhibitor naïve moderate to severe active UC	guselkumab+golimumab (71) guselkumab monotherapy (71) golimumab monotherapy (72)	Clinical Response $\geq 30\%$ decrease from baseline in the full Mayo score at week 12, coupled with a $\geq 3$ -point absolute reduction. Additionally, it required either a decrease in rectal bleeding score of $\geq 1$ point or a rectal bleeding score of 0 or 1 Clinical Remission At week 12, clinical remission was defined by a full Mayo score of $\leq 2$ , with no individual subscore greater than 1	At week 12 Clinical response combination (83%) guselkumab (75%) golimumab (61%)* Clinical remission combination (37%) guselkumab (22%) golimumab (21%)* At week 38 of maintenance treatment: Clinical response combination (69%) guselkumab (72%) golimumab (58%) Clinical remission combination (44%) guselkumab (31%) golimumab (22%)	AE combination (63%) golimumab (76%) guselkumab (65%) Infection combination (31%) golimumab (32%) guselkumab (24%) Serious infection combination (1%) golimumab (1%) guselkumab (3%) No malignancies, opportunistic infections, or deaths reported during the induction period	Did not include patients with previously exposed to anti-TNF
Colombel et al. EXPLORER trial (2022) <sup>52</sup> (Reported results are from an interim analysis at week 26.)	55 biologic naïve high-risk CD	Vedolizumab (102 weeks)+ adalimumab (26 weeks)+methotrexate (34 weeks) (55)	Clinical Remission CDAI score of $<150$ at weeks 10 and 26 Clinical Response $\geq 100$ -point decrease in the CDAI score from baseline Endoscopic Remission SES-CD $\leq 2$ . at week 26 Alternative/Related Measures SES-CD $<4$ with a reduction from baseline of $\geq 2$ points and no individual subscore $>1$ for endoscopic healing, or SES-CD of 0-4 with a 2-point or greater reduction from baseline. Some studies also define mucosal healing as the total absence of mucosal ulceration.	At week 26 Clinical remission 54.5% Endoscopic remission 34.5%	AE 87.3% SAE 10.9% (2 cases of rectal abscess, 1 case of fever, 2 cases of small bowel obstruction)	Did not include patients with previously exposed to anti-TNF- $\alpha$ inhibitor No placebo-controlled group

UC, ulcerative colitis; CD, crohn's disease; TNF, tumor necrosis factor; AE, adverse events; SAE, severe adverse events; CDAI, crohn's disease activity index; SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.  
\*p-value<0.05.

**Table 2.** Regimen-Specific Pooled Efficacy and Safety Outcomes and Key Pros/Cons

Drug combinations	Number of studies/th erapeutic trials	Pooled clinical remission (%)	Pooled endoscopic /radiologic remission (%)	Pooled AE (%)	Pooled SAE (%)	Pooled infectious SAE (%)	AE	Pros and cons
Anti-TNF	Guselkumab 1/71	43.7 (31.9, 56.0)	25.4 (15.8, 37.1)	63.4 (51.1, 74.5)	5.6 (1.6, 13.8)	2.8 (0.3, 9.8)	CMV colitis, Sinopulmonary infection, COVID-19, tuberculosis, influenza B, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, Opportunistic infections, sepsis, pulmonary embolism, headache, anemia, neutropenia, pyrexia	Strong mechanistic synergy (dual cytokine blockade) Long-term data still limited
Anti-TNF	Natalizumab 1/52	N/A	N/A	92.3 (81.5, 97.9)	0 (0, 6.8)	0 (0, 6.8)	Headache, fatigue, exacerbation of Crohn's disease, dizziness, nausea, abdominal pain, arthralgia, back pain, insomnia, pyrexia, sinopulmonary infections	Proof-of-concept historical data Distinct safety issue (PML risk); generally requires strong caution
Anti-TNF	Ustekinumab 9/43	60.2 (46.6, 72.3)	43.8 (22.6, 67.6)	15.2 (4.4, 41.0)	1.4 (0, 57.1)	1.6 (0.2, 10.6)	Perianal abscess, skin infection, otitis externa, tubo-ovarian abscess, esophageal candidiasis, influenza, pharyngitis	High clinical response (up to 90%) and remission rates among biologic-biologic combinations. Data primarily from retrospective observational studies. Effective for patients failing multiple prior therapies.
Anti-TNF	Vedolizumab 14/204	42.3 (30.9, 54.6)	31.1 (22.4, 41.4)	31.3 (17.3, 49.8)	12.3 (8.4, 17.5)	6.4 (3.7, 10.7)	Peristomal cellulitis, bacterial enteric infection, <i>Clostridioides difficile</i> infection, <i>Salmonella</i> infection, herpetic meningoenzephalitis, eczema (face, scalp, and body), rash, pneumonia, bacterial enteric infection, perianal abscess, pneumonia, drug-induced lupus, rash, sinopulmonary infection, influenza virus infection, hand-foot-mouth disease,	Most commonly used combination; targets both systemic inflammation and gut-selective homing. Variable efficacy in highly refractory cases; infectious complications still possible—requires monitoring
Anti-TNF	JAK inhibitor (tofacitinib) 7/33	52.3 (25.6, 77.8)	50.0 (29.2, 70.8)	12.1 (4.6, 28.2)	10.3 (3.4, 27.6)	1.6 (0, 10.8)	<i>Clostridioides difficile</i> infection, Candida esophagitis, sinopulmonary infection, worsening inflammatory bowel disease requiring surgery, varicella zoster	Rapid onset via JAK inhibitor; high potency for inflammation control. Higher concern for serious infections, zoster, thromboembolism; avoid in high-risk patients.

**Table 2.** Continued

Drug combinations	Number of studies/th erapeutic trials	Pooled clinical remission (%)	Pooled endoscopic /radiologic remission (%)	Pooled AE (%)	Pooled SAE (%)	Pooled infectious SAE (%)	AE	Pros and cons
Ustekinumab Vedolizumab	13/77	53.4 (33.1, 72.7)	33.3 (17.6, 53.9)	28.4 (19.3, 39.6)	11.4 (4.5, 25.9)	8.0 (2.4, 10.7)	Recurrent <i>Clostridioides difficile</i> infection, viral enteritis, recurrent basal cell skin cancer, sinopulmonary infection, viral warts, pneumonia, arthralgia, acne, <i>Rotavirus</i> infection	Favorable long-term safety due to gut-selectivity of vedolizumab and established safety of Ustekinumab. Preferred for elderly or patients at high risk of infection
Ustekinumab Tofacitinib	5/23	44.3 (23.8, 67.0)	38.5 (17.0, 65.6)	18.3 (3.0, 62.1)	0 (0, 100)	0 (0, 100)	Urinary tract infection, sinopulmonary infection, headache, exacerbation of Crohn's disease, urinary frequency, worsened GERD, rash	Variable efficacy across reports; slower onset possible
Ustekinumab Upadacitinib	2/17	83.3 (52.3, 95.8)	42.9 (14.4, 77.0)	41.7 (9.4, 83.1)	23.5 (9.1, 48.6)	0 (0, 100)	Nausea, small bowel obstruction, sinusitis, upper respiratory tract infection, cutaneous fungal infection, acne	Potent dual blockade (cytokine + signaling hub); can be effective in patients with multi-biologics failure.
Vedolizumab Tofacitinib	9/80	38.5 (27.4, 51.0)	29.0 (15.9, 47.0)	15.2 (6.9, 30.1)	5.0 (1.5, 15.2)	2.6 (0.7, 9.8)	Septic arthritis, deep venous thrombosis, <i>Clostridioides difficile</i> infection, paresthesia, pneumonia, high LDL, bacterial enteric infection ( <i>Escherichia coli</i> ), sinopulmonary infection, gluteal abscess, hand injury, basal cell carcinoma, seborrheic dermatitis, rash deep vein thrombosis, herpangina	Combines rapid control with gut-selective maintenance anchor. JAK-related safety signals persist; evidence often small/heterogeneous
Vedolizumab Upadacitinib	1/2	100 (15.8, 100.0)	N/A	0 (0, 84.2)	0 (0, 84.2)	0 (0, 84.2)		

Numerical data and pooled estimates are primarily adapted and pooled from Anderson et al.<sup>27</sup> (including Supplementary Figs.), unless otherwise specified. Pooled estimates are based on the GLM analysis when available. Data are presented as pooled estimates, with 95% confidence intervals shown in brackets as (lower bound, upper bound). AE, adverse events; SAE, severe adverse events; TNF, tumor necrosis factor; N/A, not available; GERD, gastroesophageal reflux disease; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; GLM, generalized linear model.

해율 또한 병용군(37%)이 단독군들(21-22%)보다 우수하였다. 38주 차 임상적 관해율 역시 병용군(44%)이 golimumab (22%)이나 guselkumab (31%) 단독군보다 높게 나타나, 서로 다른 기전의 동시 차단이 치료 효율을 높일 수 있음을 입증하였다.<sup>24</sup>

크론병에서의 전향적 관찰 연구인 EXPLORER 연구는 생물학적제제 경험이 없는 고위험군 환자를 대상으로 vedolizumab을 기반으로 하여 adalimumab과 methotrexate를 순차적으로 중단하는 3제 병용 전략(vedolizumab 102주, adalimumab 26주, 경구 methotrexate 34주)을 평가하였다. 26주 중간 분석에서 54.5%의 임상적 관해율과 34.5%의 내시경적 관해율을 달성하여 초기 강력한 병용 유도 후 단계적 감량의 가능성을 제시하였다(Table 1).<sup>52</sup>

2) 메타분석 및 후향연구

생물학적 제제 치료 경험이 있는 난치성 환자에서 고도 병용 표적치료의 실제 임상 효과는 주로 관찰 연구들을 종합한 메타분석을 통해 확인된다. 현재까지 보고된 연구들은 대부분 소규모 증례 연구 수준이며, 개별 논문에 여러 약제 조합이 혼재되어 있어 각 조합별 효과를 명확히 파악하기 어렵다는 한계가 있다. 따라서 본 종설에서는 가장 최근의 대규모 메타 분석 결과를 중심으로 각 약제 조합별 임상 효과와 안전성을 정리하였으며(Tables 2, 3), 이를 통해 조합별 특성을 체계적으로 비교하고자 하였다. 이들 연구는 다중 약물 실패를 경험한 실제 진료 환경의 환자들을 대상으로 하였다는 점에서 임상적 유용성이 높다.<sup>39</sup>

(1) 임상적인 치료 효과

Anderson 등<sup>27</sup>의 메타분석(27개 연구, 619명), Berinstein 등<sup>53</sup>의 메타분석(29개 연구, 288명), Alayo 등<sup>54</sup>의 메타분석(13개 연구, 266명)을 포함한 체계적 문헌고찰에서 일관되게 긍정적인 결과가 보고되었다.

항TNF 제제+ustekinumab: 생물학적 제제 간의 조합 중 가장 우수한 성적을 보였다. Alayo 등<sup>54</sup>의 분석에서 이 조합은 90.8%의 임상적 반응률과 76.5%의 임상적 관해율을 기록하여 다른 조합 대비 가장 높은 수치를 보였다. Anderson 등<sup>27</sup>의 분석에서도 82.1%의 임상적 반응률과 65.4%의 임상적 관해율을 보여 일관되게 높은 효능이 확인되었다. 핀란드에서 시행된 Eronen 등의 다기관 후향 연구에서도 전체 코호트의 관해율은 32%로 다소 낮았으나, 하위 그룹 분석에서 adalimumab과 ustekinumab을 병용한 환자군의 56%가 반응을 보여, 이 조합이 난치성 환자에게 효과적인 옵션이 될 수 있음을 시사하였다.<sup>55</sup>

항TNF 제제+vedolizumab: 가장 널리 사용되는 조합 중 하나로, Alayo 등<sup>54</sup>의 분석에서 77.9%의 임상적 반응률과 55.1%의 임상적 관해율을 나타냈다. 특히 프랑스 다기관 코호트인 COMBIO 연구에서는 이 조합이 전체 증례의 30%를 차지하여 가장 흔하게 사용된 요법으로 보고되었다. 염증성 장질환 환자만을 대상으로 한 분석에서도 크론병 환자의 46.3%, 궤양성 대장염 환자의 57.1%가 유의미한 임상적 호전을 달성한 것으로 보고되었다.<sup>56</sup>

Ustekinumab+vedolizumab: 안전성이 강조되는 이 조합은 Alayo 등<sup>54</sup>의 분석에서 83.9%의 높은 임상적 반응률을 보였으나, 임상적 관해율은 47.0%로 임상적 반응률 대비 다소 낮았다. Anderson 등<sup>27</sup>의 분석에서도 82.0%의 반응률과

**Table 3.** Pooled Efficacy and Safety Outcomes by ACT and Potential Clinical Scenarios

Advanced combination therapy	Pooled clinical remission (%)	Pooled endoscopic remission (%)	Pooled AE (%)	Potential indications
Anti-TNF-containing combination	48.5 (39.1, 57.9)	34.4 (26.3, 43.5)	33.4 (23.1, 45.7)	Fistulizing Crohn's disease, hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum, rheumatoid arthritis, psoriatic diseases, ankylosing spondylitis, uveitis
Tofacitinib-containing combination	43.7 (32.2, 55.9)	40.1 (27.8, 53.9)	21.4 (14.6, 30.3)	Atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, psoriatic diseases, ankylosing spondylitis, fistulizing Crohn's disease (possible)
Upadacitinib-containing combination	83.3 (83.3, 83.3)	42.6 (0, 100)	35.5 (1.1, 96.4)	
Ustekinumab-containing combination	57.0 (46.7, 66.6)	39.4 (31.1, 48.3)	32.6 (25.2, 41.0)	Psoriatic diseases, fistulizing Crohn's disease (possible)
Vedolizumab-containing combination	44.4 (35.1, 54.2)	33.1 (26.9, 40.0)	28.9 (21.9, 37.2)	Fistulizing Crohn's disease (possible)

Numerical data and pooled estimates are primarily adapted and pooled from Anderson et al.<sup>27</sup> (including Supplementary Figs.) and Battat et al.<sup>23</sup>, unless otherwise specified. Pooled estimates are based on the GLM analysis when available. Data are presented as pooled estimates, with 95% confidence intervals shown in brackets as (lower bound, upper bound).

AE, adverse events; TNF, tumor necrosis factor; GLM, generalized linear model.

53.3%의 관해율을 기록하여 유사한 경향을 보였다. 한편 Hassan 등<sup>57</sup>이 발표한 후향연구에서는 다수의 약제 실패 경험이 있는 난치성 크론병 환자 21명을 대상으로 52주 차에 76%의 높은 임상적 관해율과 55%의 내시경적 관해율을 보고하였다. 특히 이 연구에서는 임상적, 내시경적, 생화학적, 조직학적 관해를 모두 포함하는 질병 소실(disease clearance)이라는 엄격한 목표를 14%의 환자가 달성하여, 이 조합이 난치성 환자에게도 충분히 강력한 구제 요법이 될 수 있음을 시사하였다.<sup>57</sup>

Tofacitinib 기반 조합: 조합 약제에 따른 효과 차이가 있었다. Anderson 등<sup>27</sup>의 분석에서 항TNF 제제+tofacitinib 조합(33명)은 82.7%의 상대적으로 높은 임상적 반응을 보였으나, vedolizumab+ tofacitinib 조합(80명)은 55.6%의 임상적 반응률과 43.5%의 임상적 관해율을 보였다. 그러나 Lee 등<sup>58</sup>이 보고한 난치성 크론병 환자 19명을 대상으로 한 연구에서는 tofacitinib과 생물학적 제제병용 요법이 80%의 높은 임상적 반응률과 60%의 관해율을 보였다. 특히 이 연구에서는 내시경적 호전율이 54.5%에 달했을 뿐만 아니라, 난치성 괴저성 농피증이 동반된 환자 4명 전원에서 피부 병변이 완전히 호전되는 결과를 보여, Tofacitinib 기반 병용요법이 장외 증상을 동반한 난치성 크론병 환자에게도 유용한 옵션이 될 수 있음을 시사하였다.<sup>58</sup>

Upadacitinib 기반 조합: Anderson 등<sup>27</sup>의 메타 분석에서, 비록 분석에 포함된 환자 수가 매우 적다는 한계가 있으나, upadacitinib+vedolizumab 조합은 모두 임상반응 및 관해에 도달하였으며, Upadacitinib+ustekinumab 역시 100%의 임상적 반응률과 83.3%의 높은 임상적 관해율을 보이며, 난치성 환자에서 유망한 옵션임을 시사하였다. 최근 Miyatani 등<sup>59</sup>의 후향적 연구에서도 이 조합을 사용한 난치성 크론병 환자의 83%가 임상적 관해에 도달하였으며, 모든 환자에서 장외증상(관절통)의 호전을 보였다.

종합적으로 Ahmed 등<sup>39</sup>의 메타분석(30개 연구, 81%의 내과적 치료 불응성 염증성 장질환)에서도 통합 임상적 관해율 59%, 반응률 69%를 기록하여, 병용요법이 난치성 환자군에서 유의미한 구제 요법임을 시사한다. 특히 Kwapisz 등<sup>60</sup>의 후향적 연구에서는 평균 3.8개의 생물학적 제제 치료에 실패한 고도 난치성 환자 15명을 대상으로 하였음에도 불구하고, 73%의 환자에서 임상적 증상 호전을, 67%에서 스테로이드 감량 효과를 확인하여 고도 병용 표적치료가 다제 내성 환자에게도 효과적인 대안이 될 수 있음을 시사하였다. 스테로이드 사용 감소 측면에서도, Ahmed 등<sup>39</sup>은 스테로이드 불포함 관해율이 46% (95% confidence interval [CI] 31–61%)에 달한다고 보고하여, 병용요법이 스테로이드 의존성을 줄이는 데에도 효과적임을 보여주었다.

## (2) 내시경 및 영상학적 결과

Anderson 등<sup>27</sup>의 메타분석에서 내시경/영상학적 반응률은 분석에 포함된 표본 수의 한계로 인해 해석에 주의가 필요하나, 보고된 수치상으로는 가장 높은 순서대로 항TNF 제제+tofacitinib의 조합(33명)에서 77.8% (95% CI 60.1–95.5), 항TNF 제제+ustekinumab 조합에서 72.4% (95% CI 52.4–92.4), ustekinumab+vedolizumab 조합에서 70.3% (95% CI 52.2–88.5)로 보고되었다. 내시경/영상학적 관해율에서는 ustekinumab+upadacitinib 조합이 62.4% (95% CI 0–100)로, 항TNF 제제+tofacitinib 조합이 42.1% (95% CI 9.1–75.1)로 보고되었다.<sup>27</sup>

Alayo 등<sup>54</sup>의 이전 메타분석에서는 전반적으로 낮은 수치가 보고되었다. 내시경/영상학적 반응률은 항TNF 제제+tofacitinib 조합 81.6% (95% CI 47.6–100%), ustekinumab+vedolizumab 조합 68.5% (95% CI 40.4–92.0%), 항TNF 제제+ustekinumab 조합 61.4% (95% CI 24.7–93.1%), vedolizumab+tofacitinib 조합 46.2% (95% CI 20.4–73.0%), vedolizumab+항TNF 제제 조합 38.2% (95% CI 19.5–58.4%) 순이었다. 내시경/영상학적 관해율은 항TNF 제제+ustekinumab 조합 35.9% (95% CI 4.2–74.6%), 항TNF 제제+tofacitinib 조합 33.4% (95% CI 0–100%), ustekinumab+vedolizumab 조합 25.6% (95% CI 4.2–53.3%), vedolizumab+tofacitinib 조합 24.6% (95% CI 6.4–47.6%), vedolizumab+항TNF 제제 조합 18.0% (95% CI 1.6–41.8%) 순으로 나타났다.<sup>54</sup>

## 3) 특수 상황에서의 효과

### (1) 누공성 크론병

복잡 치루나 장피루를 동반한 누공성 크론병에서는 단일 생물학적 요법으로 충분한 반응을 얻기 어려운 경우가 많다. Yang 등<sup>48</sup>의 연구(22명, 이전에 실패한 생물학적제제 수의 중앙값 4)에서 임상적 반응률 50%, 임상적 관해율 41%, 내시경적 반응률 43%, 내시경 관해율 26%가 보고되었으며, 특히 활성 항문주위 누공이 50%에서 33%로 감소하였다. Jin 등<sup>61</sup>의 연구에서도 69.2%의 환자에서 누공이 호전되어, 고도 병용 표적치료가 난치성 누공성 크론병에서 효과적인 치료 옵션이 될 수 있음을 시사한다.

### (2) 장외 증상 및 동반 면역매개 염증질환

Ahmed 등<sup>39</sup>의 메타분석에 따르면, 병용요법은 장외 증상이 동반된 환자군에서 임상적 관해율 86%를 기록하여, 장 증상만 있는 환자군(40%)보다 월등히 높은 효과를 보였다. 내시경적 관해율 또한 장외 증상 동반군에서 2배 이상 높았다(50% vs.

23%). 이는 병용요법이 전신적인 면역 경로를 동시에 제어하는데 효과적임을 시사한다.<sup>39</sup> Goessens 등<sup>38</sup>과 Privitera 등<sup>34</sup>의 연구에서도 병용요법이 장 증상과 장외 증상을 동시에 개선함(각각 70%, 81% 개선)을 확인하였다.

#### 4) 수술 회피 및 치료 지속성

Ahmed 등<sup>39</sup>의 메타분석에서 병용요법 중 수술이 필요했던 환자는 12%에 불과하여, 다제 내성 환자임에도 상당수에서 장 절제를 회피할 수 있었다. Anderson 등<sup>27</sup>의 메타분석에서는 병용요법에 따라 염증성 장질환 관련 수술률이 차이가 있었다. Upadacitinib 기반 조합(upadacitinib+ustekinumab, upadacitinib+vedolizumab)과 일부 tofacitinib 기반 조합(tofacitinib+항TNF 제제, tofacitinib+ustekinumab)에서는 수술이 전혀 보고되지 않았다. 반면, 항TNF 제제+ustekinumab (23.7%, 95% CI 3.1-44.2%)과 tofacitinib+vedolizumab 조합 (19.9%, 95% CI 7.6-32.1%)에서는 상대적으로 높은 수술률이 관찰되었다. 다만 항TNF 제제+ustekinumab 조합에서 높은 수술률은 대상 환자 대부분(16명 중 15명)이 크론병 환자였다는 점을 고려할 때, 전통적으로 궤양성 대장염보다 수술률이 높은 질환 특성이 반영된 것으로 해석된다.<sup>27</sup>

## 8. 안전성

### 1) 이론적 배경 및 타 질환 경험과의 차이

서로 다른 기전의 생물학적 제제를 병용할 때 가장 큰 우려는 면역 억제의 가산 효과로 인한 감염 및 악성종양 위험의 증가이다.<sup>45,62,63</sup> 고도 병용 표적치료의 개념이 먼저 도입된 류마티스 관절염 분야에서 이러한 실제 임상결과로 나타났다. 항TNF 제제와 anakinra, abatacept, rituximab, tocilizumab 등을 병용한 초기 연구들에서 단독요법 대비 중증 이상반응 발생률이 유의하게 높았음에도 불구하고(15% vs. 6%), 임상적 효능의 우월성은 입증하지 못하였다.<sup>62,64</sup> 이후 체계적 문헌고찰에서도 고도 병용 표적치료는 전통적 치료 대비 이상반응 발생률을 증가시키는 것으로 확인되었다(relative risk [RR] 1.07, 95% CI 1.01-1.12).<sup>65</sup>

그러나 염증성 장질환에서는 류마티스 관절염과 달리 몇 가지 중요한 차이점이 있어 안전성 프로파일이 다를 수 있다. 첫째, 약제 선택에서 차이가 있다. 류마티스 관절염에서는 주로 광범위한 전신 면역억제 효과를 가진 약제들을 병용한 반면, 염증성 장질환에서는 vedolizumab과 같은 장 선택적 약제 또는 상대적으로 안전성이 잘 확립된 ustekinumab을 기반으로 하여 다른 전신 약제를 추가하는 전략이 주로 사용된다.<sup>66,67</sup> 실제로 류마티스 관절염 연구에 포함된 anakinra, abatacept, rituximab, tocilizumab 등은 염증성 장질환에서

통상적으로 사용되지 않으며, vedolizumab, ustekinumab 등과 비교하면 감염 및 악성종양 위험이 상대적으로 높은 것으로 보고되었다.<sup>68,69</sup> 둘째, 환자 특성에서 차이가 있다. 염증성 장질환 환자군은 류마티스 관절염 환자군에 비해 평균 연령이 낮고 동반질환이 적은 경향이 있어, 치료 관련 중증 감염의 기저 위험도가 상대적으로 낮다. 셋째, 질환 특이적인 병태생리학적 반응에서 차이가 있다. VEGA 연구의 전사체 분석(transcriptome analysis) 결과, 병용 요법은 단독 요법과 달리 상처 치유 및 점막 치유 유전자 네트워크에 독특하게 작용하여 상피 유전자 정상화를 촉진하는 것으로 나타났다.<sup>24</sup> 이는 류마티스 관절염에서는 관찰되지 않았던 염증성 장질환 특이적 현상이다.<sup>40</sup> 넷째, 염증성 장질환은 류마티스 관절염에 비해 전반적인 염증 부담(inflammatory burden)이 훨씬 높다는 점에서, 복수 경로를 동시에 차단하는 고도 병용 표적치료의 필요성과 정당성이 더 크다고 할 수 있다.

한편, 류마티스 관절염과는 달리 건선 및 건선성 관절염 분야에서는 ustekinumab, 항TNF 제제, IL-17/23 억제제를 병용한 사례들이 보고되었으며, 감염이 주요 이상 반응이었으나 전반적인 안전성 프로파일은 허용 가능한 수준으로 나타났다.<sup>70-72</sup> 이는 적절한 약제 선택과 환자 선별을 통해 병용치료의 안전성을 확보할 수 있음을 시사한다.

### 2) 무작위 대조시험 및 전향적 연구 결과

현재까지 축적된 무작위 대조시험 및 대규모 메타분석 결과는 염증성 장질환에서의 고도 병용 표적치료의 안전성을 대체로 지지하고 있다. 주요 무작위 대조시험들은 병용 요법이 단독 요법 대비 이상반응 발생률을 증가시키지 않음을 보여주었다. 다만, 추적 기간이 상대적으로 짧고 포함된 연구 수가 제한적이어서 장기 안전성 및 다양한 환자군에서의 적용 가능성을 판단하는 데에는 제한이 있다.

현재까지 수행된 무작위 대조시험은 크론병의 Sands 등<sup>51</sup> 연구와 궤양성 대장염의 VEGA 연구가 있다. Sands 등<sup>51</sup>의 연구에서는 10주 동안 infliximab과 natalizumab 병용군과 infliximab 단독군 간 이상반응 및 중증 이상반응 발생률에 유의한 차이가 없었으며, 대부분 두통, 크론병 악화, 오심, 비인두염과 같은 경증 증상이었다. 그러나 투약 기간이 10주로 짧아 장기 안전성을 평가하기에는 제한적이다. VEGA 연구의 50주 차 분석 결과 역시 긍정적이었다. 전체 이상반응 발생률은 병용요법군(63%)이 golimumab (76%)이나 guselkumab (65%) 단독요법군과 유사하였으며, 흔한 이상반응으로는 대부분 상기도 감염, 두통, 빈혈 등이었다. 특히 12주 유도 기간 동안 사망이나 악성종양은 보고되지 않았고, 중증 이상반응은 드물게 발생하였으며(병용군 1건), 50주까지의 추적 관찰 기간 동안에도 중증 이상반응 빈도는 군 간 차이가 없었다.<sup>24</sup>

이 두 무작위 대조시험을 통합분석한 Solitano 등<sup>65</sup>의 메타분석에서, 고도 병용 표적치료는 단독요법 대비 유의하게 높은 임상적 관해율(RR 1.68, 95% CI 1.15-2.46)을 보인 반면, 전체 이상반응 발생률(RR 0.92, 95% CI 0.80-1.05) 및 감염 위험에서 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

전향연구인 EXPLORER 연구에서도 추가적인 안전성 위험은 확인되지 않았다. 3제 병용 요법 기간 동안 이상반응으로 인한 약물 중단율은 12.7% (7/55명)였으며, 중증 이상반응은 10.9% (6/55명)에서 보고되었다. 가장 흔한 중증 이상반응은 소장 폐쇄(2명, 3.6%)였고, 감염성 중증 이상반응은 3명에서 관찰되었다. 직장주위 농양으로 인해 1명의 약물 중단을 제외하고는 각 개별 약제의 안전성 프로파일과 유사하여 수용 가능한 수준으로 평가되었다.<sup>52</sup>

### 3) 메타분석 및 후향연구 결과

#### (1) 전반적인 안전성 프로파일

Ribaldone 등<sup>73</sup>의 초기 체계적 문헌고찰에서는 난치성 환자군에서 중증 이상반응이 전혀 보고되지 않아 잠재적 안전성을 시사하였다. 이후 Ahmed 등<sup>39</sup>의 메타분석에서 통합 이상반응 발생률은 31% (95% CI 13-54%), 통합 중증 이상반응 발생률은 6.5% (95% CI 2.1-13.1%)였으며 Alayo 등<sup>54</sup>의 메타분석에서의 통합 중증 이상반응 발생률은 0-12.3%로, 전반적으로 수용가능한 범위였다.<sup>18,39,54</sup>

가장 최근 Anderson 등<sup>27</sup>의 메타분석에서는 약제 조합에 따라 이상반응 발생률은 0%에서 92.3%까지 큰 편차를 보였다. Vedolizumab+upadacitinib 조합은 표본 수가 매우 적었으나(2명) 0%의 이상반응 발생률을 보였으며, 항TNF 제제+tofacitinib 조합(9.2%, 33명)도 낮은 발생률을 나타냈다. 반면 항TNF 제제+natalizumab 조합(92.3%)과 항TNF 제제+guselkumab (63.4%) 조합은 상대적으로 높은 빈도를 보였다.<sup>27</sup>

후향적 관찰연구들을 종합한 최근 리뷰에서도 vedolizumab이나 ustekinumab을 기반으로 한 조합들은 대부분 이상반응이 보고되지 않거나 경미한 수준에 그쳤으며(1개 연구에서의 상기도 감염), 항TNF 제제+ustekinumab, ustekinumab+vedolizumab, ustekinumab+JAK 억제제의 조합들에서도 전반적으로 양호한 안전성 경향을 보였다. 항TNF 제제+JAK 억제제 조합에서는 대상포진과 레지오넬라 감염이 산발적으로 보고되었다.<sup>2</sup> 다만, 포함된 연구 수와 연구 간 이질성, 그리고 비교적 짧은 추적 기간을 고려할 때 추정치의 불확실성이 존재한다. 따라서 임상 적용 시에는 약제 조합별 특성, 환자의 개별적 위험 요인, 그리고 장기 안전성 데이터의 부족을 함께 고려해야 한다.

#### (2) 중증 이상반응

Anderson 등<sup>27</sup>의 분석에서 심각한 부작용 발생률은 조합 별로 뚜렷한 차이를 보였다. Ustekinumab+upadacitinib 조합(17명)에서는 23%로 가장 높은 발생률을 보여 주의가 필요한 반면, ustekinumab+tofacitinib (23명), vedolizumab+upadacitinib (2명), natalizumab+항TNF 제제(52명) 조합에서는 중증 이상반응이 전혀 보고되지 않았다.<sup>27</sup>

2022년 메타분석에서도 유사한 경향이 관찰되었다. Alayo 등<sup>54</sup>의 연구에서는 ustekinumab+vedolizumab 조합(12.3%)과 항TNF 제제+vedolizumab 조합(9.6%)에서의 중증 이상반응의 빈도가 다소 높게 관찰된 반면 vedolizumab+tofacitinib 조합(1.0%)에서는 매우 낮게 나타났다. Ustekinumab+tofacitinib, 항TNF 제제+ustekinumab, 항TNF 제제+tofacitinib의 조합에서는 심각한 부작용이 보고되지 않았다.

#### (3) 감염

감염은 가장 흔한 중증 이상반응으로 확인되었다. 초기 Ribaldone 등<sup>73</sup>의 연구에서는 상부 호흡기 감염 3건, 호흡곤란 1건, 로타바이러스 감염 1건, 재발성 클로스트리디움 디피실레 감염 1건, 손발구강병과 인플루엔자 등의 자가제한 바이러스 질환이 부작용으로 보고되었다.

Alayo 등<sup>54</sup>은 감염이 전체 심각한 부작용의 약 75%를 차지하여 주요한 안전성 이슈임을 확인하였다. 감염성 중증 이상반응의 발생률은 ustekinumab+vedolizumab 조합에서 7.7%, 항TNF 제제+vedolizumab에서 3.6%, tofacitinib+vedolizumab에서 1.0%로 보고되었다. Ahmed 등<sup>39</sup>의 연구에서도 통합 감염 발생률은 20% (52명, 62건)로 나타났다.

Anderson 등<sup>27</sup>의 메타분석에서 감염성 중증 이상반응은 ustekinumab+vedolizumab 조합(82명)에서 5.0%, 항TNF 제제+ vedolizumab 조합(204명)에서 3.5%로 2022년 분석결과와 유사한 경향을 보였다. 흥미롭게도 vedolizumab+upadacitinib 조합(2명) 및 ustekinumab+tofacitinib 조합(23명)에서는 감염성 부작용이 관찰되지 않아, 감염 취약 환자군에게 유리할 가능성을 시사하였다. 반면 Hassan 등<sup>57</sup>의 연구에서는 1년 추적 관찰 기간 동안 ustekinumab+vedolizumab 투약 시 중증 감염이나 기회감염이 보고되지 않았다.

특히 주목할 점은 Alayo 등<sup>54</sup>의 연구에서 소분자제제(JAK 억제제)를 포함한 병용요법에서 대상포진 재활성화 사례가 보고되지 않았으며, 이는 JAK 억제제 단독 사용 시의 대상포진 위험을 고려할 때 의미있는 결과라 할 수 있다.

#### (4) 악성종양

악성종양에 대한 데이터는 제한적이거나, Ahmed 등<sup>39</sup>의 연구에서 2% (2건)의 낮은 발생률이 보고되었다. 보고된 사례

중 1건은 재발성 기저세포암이었으며, 현재까지의 연구들은 추적 관찰 기간이 짧아 장기적인 발암 위험성을 명확히 평가하기에는 한계가 있다. 이러한 결과를 다른 약제 조합이나 환자 특성에 그대로 적용하기에는 근거의 범위가 제한적이다.

#### 4) 고도 병용 표적치료의 제한점과 주의사항

현재까지의 근거를 종합하면 염증성 장질환에서의 고도 병용 표적치료는 수용 가능한 안전성 프로파일을 보인다. 특히 vedolizumab이나 ustekinumab을 기반으로 하는 조합은 전신 면역억제 효과가 상대적으로 제한적이어서 감염 및 전신 부작용 위험을 낮추는 데 기여하는 것으로 보인다.<sup>28,66,67</sup>

그러나 임상 적용 시 다음 사항들을 고려해야 한다. 첫째, 약제 조합에 따른 안전성의 이질성이 크다. Ustekinumab+upadacitinib (통합 이상반응률 23.0%), 항TNF 제제+natalizumab (통합 이상반응률 92%), 항TNF 제제+guselkumab (통합 이상반응률 63.4%)과 같은 일부 조합에서는 이상반응 및 중증 이상반응 발생률이 상대적으로 높게 보고되어 신중한 적용이 요구된다.<sup>27</sup> 둘째, JAK 억제제 사용 시 특별한 주의가 필요하다. JAK 억제제 포함 조합에서는 대상포진 및 기회감염, 바이러스 재활성화 사례가 보고되어 예방접종, 잠복결핵 및 바이러스 스크리닝, 정기적인 감염 모니터링이 필수적이다.<sup>2</sup> 셋째, 면역조절제 병용에 따른 감염 위험 증가를 고려해야 한다. 고도 병용 표적치료 중 중증 이상반응이 보고된 환자의 상당수가 티오피린 등의 전통적 면역조절제를 동시에 복용하고 있었다. 면역조절제 동반 여부에 따른 정량적 효과 분석은 Ahmed 등<sup>39</sup>의 메타분석에서만 이루어졌다. 해당 분석에 따르면, 면역조절제를 병용한 환자군에서 임상적 관해율(58%, 19/33)과 내시경적 관해율(38%, 8/21)이 전체 환자군(각각 52%, 33%)에 비해 수치상으로 다소 높게 관찰되었으나, 표본 수가 제한적이었으며 두 군 간의 통계적 유의성 차이는 분석되지 않았다. 따라서 감염 위험을 최소화하기 위해 병용 표적치료 도입 시 기존 면역조절제의 필요성을 재평가하고, 가능한 경우 단계적 감량 또는 중단을 고려하는 것이 합리적인 전략이다.<sup>2,74</sup>

넷째, 임신 계획이 있는 환자에서도 특별한 고려가 필요하다. 현재 임신 중 고도 병용 표적치료의 안전성에 대한 데이터가 극히 제한적이어서, 임신을 적극적으로 시도하는 환자에서는 권장되지 않는다. 임신을 원하는 환자의 경우, 고도 병용 표적치료로 6-12개월간 유의한 반응 또는 관해를 달성한 후, 임신 전 한 가지 약제를 단계적으로 중단하고 임신 중 안전성이 잘 확립된 단일 약제로 관해를 유지하는 전략을 고려할 수 있다.<sup>23</sup>

### 9. 임상 적용의 과제와 실행 전략

고도 병용 표적치료가 실제 임상에 정착하기 위해서는 비

용 문제, 치료 중단 시점의 불확실성, 환자 순응도와 같은 현실적인 장벽을 극복하고 치료 과정을 최적화하는 전략이 필수적이다.

#### 1) 경제적 부담과 비용-효과성(economic burden and cost-effectiveness)

가장 큰 장벽은 높은 비용이다. 두 가지 고가 약제를 동시에 사용할 경우 직접 의료비가 급증하여 고소득 국가에서조차 환자의 치료 접근성을 제한하는 주요 요인이 된다. 실제로 McShane 등<sup>75</sup>이 아일랜드의 9개 센터 데이터를 분석한 연구에 따르면, 고도 병용 표적치료의 연간 유지 비용은 환자당 평균 24,154유로(약 4,100만원)였으며, 조합에 따라 최대 €30,724유로(약 5,200만원)까지 소요되는 것으로 나타났다. 이는 병용요법이 임상적 이득에도 불구하고 상당한 경제적 부담이 될 수 있음을 구체적인 수치로 보여준다.<sup>75</sup> 이에 대한 현실적인 대안으로 바이오시밀러의 적극적인 활용이 제시되고 있다.

다만 단순히 약제비 증가만을 고려할 것이 아니라, 염증성 장질환 전체 비용의 30-40%가 입원, 수술, 생산성 손실과 같은 간접 비용으로 구성된다는 점을 고려할 때, 고도 병용 표적치료가 장기적으로 총비용을 절감할 수 있는지에 대한 체계적인 비용-효과성 분석이 필요하다.<sup>76</sup> 이러한 경제적 부담을 고려할 때, 우리나라에서는 보험 급여 확대 없이는 병용치료의 실질적 적용이 어려울 것으로 예상된다.

#### 2) 치료 지속 기간과 약제 감량 의사결정(step-down strategy)

관해 유도 후 두 약제 중 하나를 중단할 수 있는지는 임상적으로 매우 중요한 과제이다. VEGA 연구에서는 병용 유도 후 guselkumab 단독 유지요법으로도 효과가 지속됨을 보여주어, 단기적인 유도 가교 전략의 유효성을 시사하였다.<sup>24</sup> 그러나 실제 임상 데이터에서는 단독요법 전환 시 재발 위험이 보고되며, 표준화된 기준은 아직 부족하다. 따라서 약제 감량(de-escalation)은 정해진 기간만이 아니라 환자의 질병 중증도, 초기 치료 반응, 객관적 염증 지표(내시경, 칼프로텍틴 등)를 바탕으로 개별화된 접근을 하는 것이 필요하며, 약제 중단 후에도 재발에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.<sup>23</sup>

#### 3) 치료 과정 운영

병용치료의 성공적인 유지를 위해서는 약제 선택뿐만 아니라 적절한 약물 농도 관리와 환자 순응도 확보가 필수적이다.

약물 간의 약동학적 상호작용과, 항약물항체 형성 및 동반 약제(스테로이드, 면역조절제 등)의 영향을 동시에 고려해야 하므로, 특히 항TNF 제제가 포함된 조합에서는 치료 약물 모

니터링(therapeutic drug monitoring)을 치료 실패의 원인을 규명하거나 불필요한 병용 지속을 줄이는 데 활용할 수 있다.<sup>23</sup> 또한, 여러 약물의 투약으로 인해 투약 부담과 부작용 우려로 순응도를 저하시킬 수 있으므로, 체계적인 환자 교육, 적극적인 부작용 관리를 통해 순응도를 향상시키는 것이 장기적인 치료 성공에서 중요하다.

## 10. 현재 진행 중인 연구와 근거의 한계

### 1) 현재 근거의 한계

이러한 진행 중인 연구들에도 불구하고, 현재까지 축적된 고도 병용 표적치료의 근거는 여전히 제한적이다. 첫째, 연구 설계와 실제 임상 수요 간의 괴리가 존재한다. VEGA 연구와 같은 주요 무작위 대조군 연구는 생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 반면, 실제 임상 현장의 수요는 다제 생물학적 제제 불응성 환자에 집중되어 있다. 또한 대부분의 데이터가 소규모 단일 기관 관찰 연구나 초기 단계 임상시험에서 도출되어 이질성이 크고, 결과 정의를 일관되지 않으며, 출판 편향의 가능성이 있다. 둘째, 장기 안전성 및 특수 집단에 대한 데이터가 부족하다. 기존 연구들의 추적 기간이 대부분 1-2년으로 짧아 장기적인 안전성, 특히 악성종양 발생 위험에 대한 평가가 제한적이다. 또한 소아, 고령 환자 등 특수 집단에 대한 데이터가 부족한 상태이다. 셋째, 표준화된 치료 지침이 부재하다. 최적의 약제 조합, 치료 시작 시점, 용량 조절 전략, 치료 중단 시기에 대한 표준화된 지침이 없어 여전히 경험적 접근에 의존하고 있다.

### 2) 현재 진행 중인 무작위 대조군 연구

이러한 한계를 극복하기 위해 여러 대규모 무작위 대조 임상시험이 진행 중이다(Supplementary Table 1). 대표적으로 DUET-CD/UC 연구는 중등도-중증 환자를 대상으로 guselkumab과 golimumab 병용 요법의 효능을 평가하고 있다(NCT05242471, NCT05242484). 또한, VICTRIVA 연구는 크론병 환자에서 유도 기간에만 vedolizumab과 upadacitinib을 병용하고 유지 기간에는 vedolizumab 단독으로 전환하는 유도 가교 전략을 검증한다는 점에서 임상적 의의가 있다(NCT06227910).

### 3) 새로운 작용기전의 약제 추가(add-on) 연구

기존 치료에 완전히 새로운 기전의 분자를 추가하는 전략도 시도되고 있다.<sup>32</sup> 대표적으로 infliximab에 항염증 사이토카인인 IL-10을 결합한 융합 단백질 PF-06687234 (F8-IL10)의 병용 요법이 시도되었으며(NCT03269695), 항IL-36R 항체인 spesolimab(BI 655130)을 기존 치료에 추가하여 항TNF 제제 불응

성 궤양성 대장염(NCT03123120)이나 장 협착 동반 크론병(NCT05013385)을 치료하려는 연구들도 진행되었다. 그러나 이들 연구는 현재 모두 조기 종료되었으며(terminated), 새로운 기전의 약물 추가 전략이 임상적 유용성을 입증하기까지는 여전히 많은 도전 과제가 남아 있음을 시사한다.

## 11. 미래의 고도 병용 표적치료의 전략과 연구 방향

현재의 경험적 접근을 넘어, 향후 고도 병용 표적치료의 발전은 다층적 생체 데이터를 통합하여 어떤 환자에게 어떤 조합이 최적의 효과와 안전성을 보장하는지 예측할 수 있는 정밀의료 시스템 구축에 집중되어야 한다.

### 1) 다중 오믹스(multi-omics) 기반 환자 선별

단일 바이오마커를 넘어 유전체, 전사체, 단백체 및 마이크로바이옴 데이터를 통합한 분자생물학적 프로파일링이 필요하다. 예를 들어, 환자의 장 조직 전사체 분석을 통해 TNF 우세형인지, IL-23 우세형인지, 혹은 백혈구 이동 관련 유전자 과발현된 유형인지를 식별한다면, 해당 경로를 차단하는 약제를 조합하는 기전 매칭(mechanism-matching) 치료가 가능해진다.<sup>23,77</sup> 최근 연구들은 조직 내 Oncostatin M이나 TREM1 발현, microRNA 패널, 장내 마이크로바이옴의 기능적 분석이 항TNF 제제 반응을 포함한 치료 반응을 예측하는 유망한 도구가 될 수 있음을 시사한다.<sup>78,79</sup>

### 2) 치료 약물 및 재발 모니터링의 고도화

고도 병용 표적치료에서는 두 약물 간 약동학적 상호작용이 복잡하게 나타날 수 있어, 기존 단독 요법보다 정교한 모니터링이 필수적이다. 단순 농도 측정을 넘어 두 약제가 시너지 효과를 내는 최적 농도 구간을 규명해야 한다. 개인별 약동학적 특성을 반영한 대시보드 기반(dashboard-driven) 정밀 용량 조절 시스템 도입도 고려되어야 한다.<sup>78</sup> 나아가 관해 도달 후 약제를 단계적으로 감량하거나 중단할 때, 장 초음파나 분변칼프로텍틴과 같은 객관적 지표를 활용하여 질병 활성도와 재발 가능성을 추적하는 전략이 유용할 수 있다.<sup>80</sup>

### 3) 임상 의사결정 지원 시스템 및 예측 모델 개발

환자의 임상적 특징(연령, 병변 위치, 수술력 등)과 분자생물학적 특징을 결합하여, 성공 확률이 가장 높고 부작용 위험이 가장 낮은 조합을 제시하는 인공지능 기반 예측 모델은 고도 병용 표적치료를 선택적으로 더 안전하게 적용하는 데 중요한 임상 의사결정 지원 도구가 될 수 있다. 이미 vedolizumab이나 ustekinumab 등 개별 약제에 대한 예측 모델이 개발되어 유용성이 검증되었으나, 고도 병용 표적치료에서의 조합, 순서, 투약기간을 함께 반영한 예측 모델이 필요하다.

다.<sup>3,78</sup> 또한, 이러한 예측 모델의 한 방법론으로서 머신러닝은 복잡한 다층적 데이터(유전체, 전사체, 단백질체, 영상 및 임상 데이터 등)를 통합 학습하여 치료 반응과 이상반응 위험을 정량화하는 데 활용될 수 있다.<sup>79</sup>

#### 4) 바이오마커 연계 임상시험과 레지스트리 구축

이러한 전략의 구현을 위해서는 체계적인 연구 인프라가 필수적이다. 단순 효능 평가를 넘어 향후 연구에서는 혈액, 조직, 분변 샘플을 체계적으로 수집하여 반응 예측 바이오마커 및 기전적 반응 패턴을 규명해야 한다. 특히 난치성 환자군에서 고도 병용 표적치료로 가장 큰 이익을 얻을 환자군을 사전 선별하는 바이오마커 기반 선별시험 설계가 필요하다. 동시에 국가 또는 국제 다기관 레지스트리를 구축하여 현재 부족한 장기 안전성, 경제성, 소아, 임신부 및 고령 환자 등 특수 집단에서의 실제 치료 성적을 체계적으로 축적하는 것이 중요하다.

결국 미래의 염증성 장질환 치료는 모든 환자에게 동일한 가이드라인을 일괄 적용하기보다, 환자별 위험-이득 균형을 정량화해 '적절한 환자에게, 적절한 조합을, 적절한 기간' 적용하는 방향으로 고도 병용 표적치료가 정밀의료 프레임 안에서 자리매김할 것이다.

## 결 론

고도 병용 표적치료는 기존 치료에 불응하는 난치성 염증성 장질환 환자에서 의미 있는 관해와 점막 치유를 달성할 수 있는 잠재력을 지닌 전략으로, 초기 연구들에서 허용 가능한 안전성 프로파일과 함께 유망한 임상적, 내시경적 개선을 보고하고 있다. 그러나 현재 근거는 주로 소규모 관찰 연구와 초기 단계 임상시험에 기반하고 있으며, 최적의 후보 환자군, 약제 조합, 치료 지속 기간을 정의하기 위해서는 대규모 무작위 대조 시험과 장기 레지스트리 데이터의 축적이 필수적이다.

향후 중요한 과제는 치료 약물 모니터링과 다층적 바이오마커를 활용한 정밀의료 체계 내에서 고도 병용 표적치료의 역할을 명확히 하고, 환자별 위험-이득 균형을 정량화하는 것이다. 이러한 노력을 통해 고도 병용 표적치료는 단순한 최후의 수단이 아니라, 특정 난치성 표현형을 가진 환자들을 위한 표준 치료 알고리즘의 한 축으로 점차 자리매김할 것으로 기대된다.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at the Korean Journal of Gastroenterology website (<https://www.kjg.or.kr/>).

## REFERENCES

1. Wetwittayakhleng P, Lakatos PL. Advanced combination therapy: is it the best way to break the therapeutic ceiling? *Ther Adv Gastroenterol* 2024;17:17562848241272995.
2. Gisbert JP, Chaparro M. Combination therapy with biologics and/or small molecules in inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *J Crohns Colitis* 2025;19:jjaf161.
3. Chang S, Murphy M, Malter L. A review of available medical therapies to treat moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2024;119:55-80.
4. Dai C, Huang YH, Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: current evidence and perspectives. *Int Immunopharmacol* 2023;114:109545.
5. Noviello D, Amoroso C, Vecchi M, Facciotti F, Caprioli F. Curing inflammatory bowel diseases: breaking the barriers of current therapies- emerging strategies for a definitive treatment. *Curr Opin Immunol* 2025;95:102593.
6. Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, et al. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: results from an international consensus meeting. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:853-859.
7. Kiilerich KF, Andresen T, Darbani B, et al. Advancing inflammatory bowel disease treatment by targeting the innate immune system and precision drug delivery. *Int J Mol Sci* 2025;26:575.
8. Noor NM, Bourke A, Subramanian S. Review article: novel therapies in inflammatory bowel disease - an update for clinicians. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60:1244-1260.
9. Oka A, Sartor RB. Microbial-based and microbial-targeted therapies for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2020;65:757-788.
10. Hong SM, Moon W. Old and new biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: anti-interleukins. *Korean J Gastroenterol* 2024;84:65-81.
11. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med* 2021;385:628-639.
12. Chen C, Hartzema AG, Xiao H, et al. Real-world pattern of biologic use in patients with inflammatory bowel disease: treatment persistence, switching, and importance of concurrent immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1417-1427.
13. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, Cappello M, Bazin T, Sebastian S. Management of non-response and loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:897936.
14. 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.
15. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
16. Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases.

- Gastroenterology 2018;155:337-346.e10.
17. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318:1679-1686.
  18. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT<sup>TM</sup> registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422.
  19. Won HS, Park DI, Chon CU, et al. Comparison of infliximab and infliximab/azathioprine for maintenance therapy in Korean patients with luminal Crohn's disease. *Intest Res* 2011;9:189.
  20. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, et al. Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Dig Dis Sci* 2017;62:1590-1596.
  21. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1427-1434.e2.
  22. Hu A, Kotze PG, Burgevin A, et al. Combination therapy does not improve rate of clinical or endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab or ustekinumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1366-1376.e2.
  23. Battat R, Chang JT, Loftus EV, Sands BE. IBD matchmaking: rational combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23:469-479.
  24. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:307-320.
  25. Hu C, Vetter M, Vermeulen A, Ouellet D. Latent variable indirect response modeling of clinical efficacy endpoints with combination therapy: application to guselkumab and golimumab in patients with ulcerative colitis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2023;50:133-144.
  26. Bhaskar S, Makovich Z, Mhaskar R, Coughlin E, Seminerio-Diehl J. Exploring dual-targeted therapy in the management of moderate to severe inflammatory bowel disease: a retrospective study. *Crohn's Colitis* 2025;7:otae057.
  27. Anderson SR, Osman A, Zamani M, et al. Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2026;32:39-52.
  28. Cornet N, Aboubakr A, Ahmed W, Battat R. Combined advanced targeted therapy in inflammatory bowel diseases: an extensive update. *Inflamm Bowel Dis* 2025;31:1138-1144.
  29. Abo H, Flannigan KL, Geem D, Ngo VL, Harusato A, Denning TL. Combined IL-2 immunocomplex and anti-IL-5 mAb treatment expands Foxp3<sup>+</sup> Treg cells in the absence of eosinophilia and ameliorates experimental colitis. *Front Immunol* 2019;10:459.
  30. Perrigoue J, Muniz-Bongers L, Ong L, et al. P328 In silico evaluation and pre-clinical efficacy of anti-TNF and anti-IL-23 combination therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2022;16 Suppl 1:i348.
  31. Wedeby Schmidt EG, Larsen HL, Kristensen NN, et al. TH17 cell induction and effects of IL-17A and IL-17F blockade in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1567-1576.
  32. Danese S, Solitano V, Jairath V, Peyrin-Biroulet L. The future of drug development for inflammatory bowel disease: the need to ACT (advanced combination treatment). *Gut* 2022;71:2380-2387.
  33. Fabisiak A, Caban M, Dudek P, Strigáč A, Małeczka-Wojcieszko E, Talar-Wojnarowska R. Advancements in dual biologic therapy for inflammatory bowel diseases: efficacy, safety, and future directions. *Ther Adv Gastroenterol* 2025;18:17562848241309871.
  34. Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual targeted therapy: a possible option for the management of refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis* 2021;15:335-339.
  35. Olbjørn C, Rove JB, Jahnsen J. Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Paediatr Drugs* 2020;22:409-416.
  36. Biscaglia G, Piazzolla M, Cocomazzi F, et al. Landmarks for dual biological therapy in inflammatory bowel disease: lesson from two case reports of vedolizumab in combination with ustekinumab. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1579-1582.
  37. Fumery M, Yzet C, Brazier F. Letter: combination of biologics in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:566-567.
  38. Goessens L, Colombel JF, Outtier A, et al. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: a European retrospective observational study. *United European Gastroenterol J* 2021;9:1136-1147.
  39. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e361-e379.
  40. Solitano V, Ma C, Hanžel J, Panaccione R, Feagan BG, Jairath V. Advanced combination treatment with biologic agents and novel small molecule drugs for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2023;19:251-263.
  41. Jun YK, Yoon H. Small molecule therapy for inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR modulators. *Korean J Gastroenterol* 2024;84:51-64.
  42. Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, et al. Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE Open. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:271-280.
  43. Singh A, Midha V, Kaur K, et al. Tofacitinib versus oral prednisolone for induction of remission in moderately active ulcerative colitis [ORCHID]: a prospective, open-label, randomized, pilot study. *J Crohn's Colitis* 2024;18:300-307.
  44. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and safety of maintenance ustekinumab for ulcerative colitis through 3 years: UNIFI long-term extension. *J Crohn's Colitis* 2022;16:1222-1234.
  45. Gold SL, Steinlauf AF. Efficacy and safety of dual biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2021;17:406-414.
  46. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of

- vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1353-1365.
47. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:578-590.e4.
  48. Yang E, Panaccione N, Whitmire N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1031-1038.
  49. Atreya R, Neurath MF. IL-23 blockade in anti-TNF refractory IBD: from mechanisms to clinical reality. *J Crohns Colitis* 2022;16:ii54-ii63.
  50. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut* 2019;68:814-828.
  51. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:2-11.
  52. Colombel JF, Ungaro RC, Sands BE, et al. Vedolizumab, adalimumab, and methotrexate combination therapy in Crohn's disease (EXPLORER). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:1487-1496.e12.
  53. Berinstein EM, Sheehan JL, Jacob J, et al. Efficacy and safety of dual targeted therapy for partially or non-responsive inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 2023;68:2604-2623.
  54. Alayo QA, Fenster M, Altayar O, et al. Systematic review with meta-analysis: safety and effectiveness of combining biologics and small molecules in inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 2022;4:otac002.
  55. Eronen H, Kolehmainen S, Koffert J, et al. Combining biological therapies in patients with inflammatory bowel disease: a Finnish multi-centre study. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:936-941.
  56. Guillo L, Flachaire B, Avouac J, et al. Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study. *Dig Liver Dis* 2023;55:61-68.
  57. Hassan SA, Perry C, Carey P, et al. Dual biologic therapy induces remission in refractory Crohn's disease with vedolizumab and ustekinumab. *Crohns Colitis* 2025;7:otae080.
  58. Lee SD, Singla A, Harper J, et al. Safety and efficacy of tofacitinib in combination with biologic therapy for refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:309-313.
  59. Miyatani Y, Choi D, Choi NK, Rubin DT. Dual-targeted therapy with upadacitinib and ustekinumab in medically complex Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2024;69:355-359.
  60. Kwapisz L, Raffals LE, Bruining DH, et al. Combination biologic therapy in inflammatory bowel disease: experience from a tertiary care center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:616-617.
  61. Jin X, Sun K, Wang L, et al. Efficacy and safety of dual-targeted therapy for inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study in China. *Ther Adv Gastroenterol* 2025;18:17562848241307598.
  62. Boleto G, Kanagaratnam L, Dramé M, Salmon JH. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:35-42.
  63. McCormack MD, Wahedna NA, Aldulaimi D, Hawker P. Emerging role of dual biologic therapy for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases* 2023;11:2621-2630.
  64. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-1419.
  65. Solitano V, Yuan Y, Singh S, et al. Efficacy and safety of advanced combination treatment in immune-mediated inflammatory disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Autoimmun* 2024;149:103331.
  66. Haider M, Lashner B. Dual targeted therapy for the management of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2021;55:661-666.
  67. Hirten RP, Iacucci M, Shah S, Ghosh S, Colombel JF. Combining biologics in inflammatory bowel disease and other immune mediated inflammatory disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1374-1384.
  68. Glatt S, Taylor PC, McInnes IB, et al. Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: a proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1033-1040.
  69. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:622-632.
  70. Thibodeaux Q, Ly K, Reddy V, Smith MP, Liao W. Dual biologic therapy for recalcitrant psoriasis and psoriatic arthritis. *JAAD Case Rep* 2019;5:928-930.
  71. Quiroga LC, Sabourin AA. Review of dual biologics in specialty pharmacy practice. *Ann Pharmacother* 2023;57:1094-1110.
  72. Gniadecki R, Bang B, Sand C. Combination of antitumour necrosis factor- $\alpha$  and anti-interleukin-12/23 antibodies in refractory psoriasis and psoriatic arthritis: a long-term case-series observational study. *Br J Dermatol* 2016;174:1145-1146.
  73. Ribaldone DG, Pellicano R, Vernero M, et al. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:407-413.
  74. Glassner K, Oglat A, Duran A, et al. The use of combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *J Dig Dis* 2020;21:264-271.
  75. McShane C, Varley R, Fennessy A, et al. Effectiveness, safety, and cost of combination advanced therapies in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2025;57:274-281.
  76. Burisch J, Zhao M, Odes S, et al. The cost of inflammatory bowel disease in high-income settings: a lancet gastroenterology & hepatology commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:458-492.
  77. De Bernardi A, Bezzio C, Puricelli M, Gilardi D, Saibeni S. Combining advanced targeted therapy in inflammatory bowel disease: current practice and future directions. *J Clin Med* 2025;14:590.
  78. Ananthakrishnan AN. Precision medicine in inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2024;22:8-14.

79. Mestrovic A, Perkovic N, Bozic D, Kumric M, Vilovic M, Bozic J. Precision medicine in inflammatory bowel disease: a spotlight on emerging molecular biomarkers. *Biomedicines* 2024;12:1520.
80. Gilmore R, Murali A, Etchegaray A, Swe E, An YK, Begun J. Upadacitinib and vedolizumab combination therapy for the management of refractory ulcerative colitis and Crohn's disease. *Intest Res* 2025;23:475-482.

**Supplementary Table 1.** Ongoing Trials

NCT number	Disease	Phase	Regimen	Primary endpoint
NCT06453317	UC	2	COMBO-UC (Ustekinumab, infliximab)	Percentage of patients with clinical and endoscopic remission after the induction phase. (week 14 for infliximab arm and week 16 for ustekinumab and Infliximab+ustekinumab arms)
NCT05372939	UC	2	MARKET (AMT-101, adalimumab)	Ulcerative colitis disease activity as assessed by mean change in UC-100 score from baseline at week 8
NCT05242484	UC	2	DUET-UC (guselkumab, golimumab)	Percentage of participants with clinical remission at week 48
NCT05242471	CD	2	DUET-CD (guselkumab, golimumab)	Percentage of participants with clinical remission at week 48 Percentage of participants with endoscopic response at week 48
NCT00055536	CD	2	Natalizumab, infliximab	Not specified (study objective was assessment of the short-term safety and tolerability)
NCT03123120	UC	2	Current anti-TNF, BI 655130 (as add-on)	Proportion of participants with endoscopic improvement at week 12
NCT06598943	UC	2	Mirikizumab, eltrekibart	Percentage of participants achieving clinical remission at week 12
NCT05013385 <sup>a</sup>	CD	2	Standard of care, BI 655130 (as add-on)	Proportion of patients with maintained symptomatic stenosis response at week 48 Proportion of patients with radiographic stenosis response at week 48
NCT04978493 <sup>b</sup>	CD	2	BI 706321, ustekinumab	Absolute change from baseline in SES-CD <sup>c</sup> at week 12
NCT03269695 <sup>b</sup>	UC	2	Infliximab, PF-06687234 (as add-on)	Percentage of participants in modified clinical remission at week 12 Number of participants with treatment-emergent adverse events from baseline to the last administration Number of participants with laboratory test abnormalities/categorical vital signs/electrocardiogram from baseline through week 16
NCT06227910	CD	3	VICTRIVA (vedolizumab with/without upadacitinib)	Percentage of participants achieving clinical remission based on the CDAI at week 12 Percentage of participants exhibiting an endoscopic response (SES-CD) at week 12
NCT06520397	CD	4	Upadacitinib, ustekinumab vs. intensified ustekinumab	Endoscopic remission rate at week 16
NCT06045754	CD	4	Explorer 2.0 (vedolizumab with either adalimumab or ustekinumab)	Induction: percentage of participants with an endoscopic response based on the SES-CD <sup>c</sup> at week 26 Maintenance: percentage of participants with an endoscopic response based on the SES-CD <sup>c</sup> at week 52
NCT06095128	UC	4	Vedolizumab, tofacitinib	Percentage of participants achieving clinical remission at week 8 based on complete Mayo score
NCT06095596	UC	N/A	Vedolizumab (maintenance), upadacitinib (induction)	Endoscopic remission rate at week 8

<sup>a</sup>Terminated by sponsor decision; <sup>b</sup>Terminated by sponsor decision, with results available; <sup>c</sup>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.