

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Zwei auf einen Streich? Multiple
Sklerose und chronisch entzündliche
Darmerkrankungen – gemeinsame
Behandlungsmöglichkeiten und
Kombination von Immuntherapien //**
**Multiple sclerosis and chronic
inflammatory bowel disease**

Reining-Festa A, Dzirlo L

Kowatschitsch M, Leisser I

Bsteh G, Lackner P

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2025; 26 (1), 3-8

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Zwei auf einen Streich? Multiple Sklerose und chronisch entzündliche Darmerkrankungen – gemeinsame Behandlungsmöglichkeiten und Kombination von Immuntherapien

A. Reining-Festa¹, L. Dzirlo², M. Kowatschitsch³, I. Leisser¹, G. Bsteh⁴, P. Lackner¹

Kurzfassung: Das gemeinsame Auftreten von zwei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie einer Multiplen Sklerose (MS) und einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) wird gehäuft beschrieben und stellt die Therapie vor spezifische Herausforderungen. Die therapeutischen Interaktionen sind komplex, da einerseits Medikamente wie TNF-alpha-Inhibitoren das Auftreten der MS triggern können, andererseits andere Präparate (Natalizumab, Ozanimod) eine Wirksamkeit gegen beide Erkrankungen entfalten.

Im Folgenden werden zwei Patienten vorgestellt, die primär an einer CED erkrankten und jeweils unter einer Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren eine demyelinisierende Erkrankung entwickelten. Auch nach Absetzen des TNF-alpha-Inhibitors persistierten die demyelinisierenden MRT-Läsionen bzw. zeigten einen Progress, sodass bei positiven oligoklonalen Banden eine MS diagnostiziert wurde und die demyelinisierenden Läsionen nicht nur als reine TNF-alpha-Inhibitor-assoziierte Nebenwirkung eingestuft wurden. Primär wurde versucht, die Patienten auf eine Monoimmunsuppression einzustellen, die gegen beide Erkrankungen wirksam ist.

Beide Patienten wurden zunächst auf Ozanimod eingestellt. Darunter kam es bei beiden Patienten zu einer zufriedenstellenden Kontrolle der MS, jedoch zunächst nicht der CED. Erst unter einer dualen Immunsuppression mit Vedolizumab, einem darmspezifischen Alpha-Integrin-Antagonisten, zusätzlich zu Ozanimod kam es zu einer guten Kontrolle der CED.

Ein Patient ist seit 22 Monaten unter dieser Kombinationstherapie beschwerde- und nebenwirkungsfrei. Die andere Patientin wurde nach 4 Monaten wegen unspezifischer Nebenwirkungen auf eine Monotherapie mit Ozanimod zurückgesetzt, unter der sie jetzt ebenfalls in Bezug auf beide Erkrankungen beschwerdefrei ist.

Zuletzt wird ein Überblick über die Datenlage von dualer Immunsuppression bei CED und MS gegeben. Mehr Daten über Kombinationstherapien sind notwendig, vor allem in Hinblick auf Sicherheit bezüglich opportunistischer Infektionen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, TNF-alpha-Inhibitor, Immunsuppression-Kombinationstherapie

Abstract: Two in one fell swoop – multiple sclerosis and chronic inflammatory bowel disease: combined therapy and immunosuppression.

The coexistence of two different autoimmune diseases, such as Multiple Sclerosis (MS) and Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD), is frequently reported and presents specific challenges for treatment. The therapeutic interactions are complex, as medications like TNF-alpha inhibitors can trigger the onset of MS, while other treatments (natalizumab, ozanimod) show efficacy against both diseases.

The following presents two patients suffering primarily from IBD who developed a demyelinating

disease while undergoing treatment with TNF-alpha inhibitors. Even after discontinuation the TNF-alpha inhibitor the MRI lesions persisted or progressed, so that a MS with positive oligoclonal bands was diagnosed. The demyelinating lesions were not considered solely a side effect associated with TNF-alpha inhibitors. Initially, we attempted an immunosuppression monotherapy with reported effects against both diseases.

Both patients were initially treated with ozanimod. This resulted in satisfactory control of MS in both patients, but initially not of the IBD. Only with dual immunosuppression using vedolizumab, a gut-specific alpha-integrin antagonist, in addition to ozanimod good control of the IBD was achieved. One patient has been symptom- and side-effect-free for 22 months on this combination therapy. The other patient was switched back to monotherapy with ozanimod after 4 months due to nonspecific side effects, and she is now also symptom-free regarding both diseases.

Finally, we give an overview of the evidence of dual immunosuppression in IBD and MS. More data about the combination of immunosuppressants are needed, particularly with respect to potential side effects such as opportunistic infections. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2025; 26 (1): 3–8.**

Keywords: Multiple sclerosis, chronic inflammatory bowel disease, TNF-alpha inhibitor, immunosuppression, combination therapy

■ Einleitung

Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung des ZNS auf autoimmunologischer Basis. In der Literatur wird das gehäufte gleichzeitige Auftreten von mehreren Autoimmunerkrankungen im Sinne einer Ko-Morbidität beschrieben, z. B. ein erhöhtes Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), Psoriasis, Autoimmunthyreopathien und ein wahrscheinlich erhöhtes Risiko für Uveitis bei MS-Patienten [1]. Bereits 2008 wurde auch umgekehrt eine erhöhte Rate von Autoimmunerkrankungen bei CED-Patienten beschrieben: Die Odds Ratio für MS betrug 1,5–1,6 [2].

Eine Metaanalyse von 17 Studien aus 2022 bestätigte diese Daten; es zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von CED bei MS-Patienten und vice versa. Die Risk Ratio (RR) war sowohl für das Auftreten von CED bei Patienten mit MS erhöht (RR 1,53), als auch für das Auftreten einer MS bei CED-Patienten (RR 1,91) [3]. Die Autoren diskutieren, dass diese Assoziation auf Grund ähnlicher Umfeldfaktoren (Nikotinabusus, Auftreten in kälteren klimatischen Regionen) oder genetischer Faktoren bedingt sein könnte. Yang beschrieb 3 Single-Nukleotid-Polymorphismen, die bei MS und CED auftreten [4]. Ein Zusammenhang mit dem Mikrobiom wird diskutiert [3].

■ Therapie: synergistisch oder antagonistisch wirksam?

In der Folge sollte bei Auftreten von zwei Autoimmunerkrankungen als sinnvolles Therapieprinzip eine immunsuppressive Therapie angestrebt werden, die bei beiden Erkrankungen synergistisch wirksam ist. Falls dies nicht möglich ist, muss eine

Eingelangt am: 14.01.2025, angenommen am: 12.02.2025

Aus der ¹Neurologischen Abteilung, Klinik Floridsdorf, Wien, ²Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien, ³Gruppenpraxis Internist-Nord, Wien, ⁴Abteilung für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. Alice Reining-Festa, Neurologische Abteilung, Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünner Straße 68, E-Mail: alice.reining-festa@gesundheitsverbund.at

Tabelle 1: Therapie bei Colitis ulcerosa (CU) und M. Crohn
(Rot: kontraindiziert bei MS, grün: indiziert bei MS, schwarz: neutral bzgl. MS, *nicht zugelassen in EU)

CU	CU und M. Crohn	M. Crohn
Golimumab (TNF-alpha-Inhibitor)	Infliximab + Adalimumab (TNF-alpha-Inhibitoren)	Certolizumab (TNF-alpha-Inhibitor)
Ozanimod + Etrasimod (S1P-Modulatoren)	Vedolizumab (darmselektiver Alpha4-Beta7-Integrin-Antagonist)	Natalizumab* (Alpha 4-Integrin-Antagonist)
	Ustekinumab (Interleukin12/23-Inhibitor)	Risankizumab (IL23-Inhibitor)
Tofacitinib (JAK-Inhibitor)	Upadacitinib (JAK-Inhibitor)	

Kombination von unterschiedlichen Immuntherapien gewählt werden. Daten darüber sind aber kaum vorhanden. Zu beachten ist, dass andererseits Immuntherapeutika für die beiden jeweiligen Erkrankungen auch antagonistisch wirken können [5].

Als **synergistisches Prinzip** bietet sich z. B. an:

- MS und Psoriasis: Dimethylfumarat [5]; im Einzelfall könnte Secukinumab diskutiert werden, ein humaner Interleukin-17 Antikörper, der in einer Phase-II-Studie bei der RRMS zwar den primären Endpunkt verfehlte, aber in Fallserien erfolgreich eingesetzt wurde [5, 6].
- MS und rheumatoide Arthritis: CD20-Ak [5]
- MS und CED: Alpha-Integrin-Antagonisten: Natalizumab bei M. Crohn und MS
- S1P-Modulator: Ozanimod bei Colitis ulcerosa und MS

Natalizumab wurde 2005 bei M. Crohn zugelassen, jedoch nach dem Auftreten von PML-Fällen zurückgezogen [7]. Als Weiterentwicklung wurde 2013 Vedolizumab, ein darmspezifischer Integrin-Antagonist, als Induktions- und Erhaltungstherapie bei M. Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen [8]. Die Sicherheitsdaten von Vedolizumab sind gut – bis jetzt sind keine PML-Fälle bekannt [9].

Ozanimod zeigte in der Phase-3-Studie „True North“ eine Wirksamkeit bei der Colitis ulcerosa als Induktions- und Erhaltungstherapie und wurde daraufhin in dieser Indikation zugelassen [10]. Bei M. Crohn wurde in der Phase-2-Studie „STEPSTONE“ ein Wirksamkeitsnachweis beschrieben [11]; derzeit läuft die Phase-3-Studie „YELLOWSTONE“ [12].

Eine **antagonistische Wirkung** ist in beide Richtungen beschrieben:

- TNF-alpha-Inhibitoren als Therapie der CED können demyelinisierende Erkrankungen triggern.
- Alemtuzumab als Therapie einer MS kann andere Autoimmunerkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen hervorrufen [13].
- Auch nach CD20-Antikörper-Therapien sind einzelne Fälle einer Colitis beschrieben [14, 15].

Kommt es unter der Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor zum Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung, muss –

nach Absetzen des auslösenden Agens – differenziert werden, ob es sich um eine reine Nebenwirkung (kein Fortschreiten nach Absetzen bzw. Remission in der bildgebenden Kontrolle) oder um eine Demaskierung einer zugrunde liegenden MS (mit Fortschreiten der Erkrankung trotz Absetzens des TNF-alpha-Inhibitors) handelt [16, 17]. Schätzungen zufolge entwickeln sich ca. ein Drittel der Fälle zu einer klinisch definitiven MS weiter [18]. Die Zeit von Beginn der TNF-alpha-Inhibitor-Therapie bis zum Auftreten erster neurologischer Symptome kann von 1 Woche bis zu zwei Jahren dauern [16], nach anderen Angaben wird die Dauer mit durchschnittlich fünf Monaten angegeben [19].

Als Erklärung für das antagonistische Verhalten von TNF-alpha-Inhibitoren bei CED und MS muss auf zwei unterschiedliche Rezeptoren hingewiesen werden: Diese sind strukturell verwandt, aber funktionell unterschiedlich. TNF-Rezeptor-1 führt zur Transkription von proinflammatorischen und antiapoptotischen Genen. Die Funktion des TNF-2-Rezeptors scheint in die Apoptose involviert und damit antiinflammatorisch zu sein [19]. Seit den 1990er-Jahren weiß man, dass TNF-alpha-Inhibitoren eine MS verschlechtern: In einem Open-label-Phase-1-Versuch wurde 1996 Infliximab zwei Patienten mit rasch progredienter MS verabreicht, die beide eine Zunahme der MRT-Läsionen erfuhren [20]. Ein Phase-2-Studie mit dem TNF-alpha-Inhibitor Lenercept musste 1999 gestoppt werden, da es zu dosisabhängigen Schubanstiegen gekommen war [21].

■ Fallbeispiele

Wir berichten hier von 2 Patienten, bei denen unter einer TNF-alpha-Blocker-Therapie wegen CED eine demyelinisierende Erkrankung auftrat und bei denen eine synergistische Therapie versucht wurde: In einem Fall war diese zumindest zum Teil effektiv, im anderen Fall musste längerfristig eine Kombinationstherapie begonnen werden.

Fall 1: Morbus Crohn (Abb. 1, 2)

Bei der 1994 geborenen Patientin wurde im August 2017 ein M. Crohn diagnostiziert, der mit extraintestinalen Manifestationen (Erythema nodosum) begonnen hatte. Im Dezember 2017 wurde mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab) begonnen, auf den sie initial sehr gut ansprach. Bereits einen Monat später, im Jänner 2018, kam es zu einer Sehstörung rechts mit unscharfem Sehen, die nach ca. einer Woche wieder remittierte. Der Augenarzt fand keine Ursache. Eine diagnostische Einordnung erfolgte nicht.

Vier Jahre später, im Juni 2022, kam es zu einer Sensibilitätsstörung der linken oberen Extremität. Im MRT des Schädels zeigten sich mehrere Plaques supra- und infratentoriell mit insgesamt vier KM-aufnehmenden Herden; in der HWS zeigte sich neben mehreren nicht KM-aufnehmenden Herden auf Höhe HWK 2, 3 und 7 auch eine symptomatische Plaque bei C5 links mit KM-Enhancement. Auch in der BWS zeigten sich multiple Plaques mit KM-Aufnahme in der Höhe BWK 5 und 6.

Die visuell evozierten Potentiale sprachen mit einer P100-Latenzverlängerung rechts für eine abgelaufene Retrobulbär-

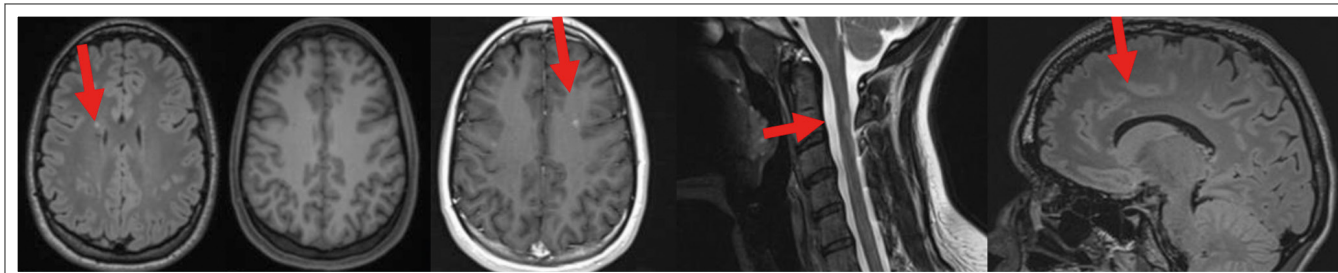


Abbildung 1: MRT-Bilder Patientin 1, Juni 2022: von links nach rechts: T2 axial mit periventrikulären Herden (Pfeil), T1 nativ axial, T1 mit KM axial: KM aufnehmende Läsion (Pfeil); HWS T2 sagittal: zervikaler Herd (exemplarisch) (Pfeil), Schädel T2 sagittal: Balkenherd (Pfeil)

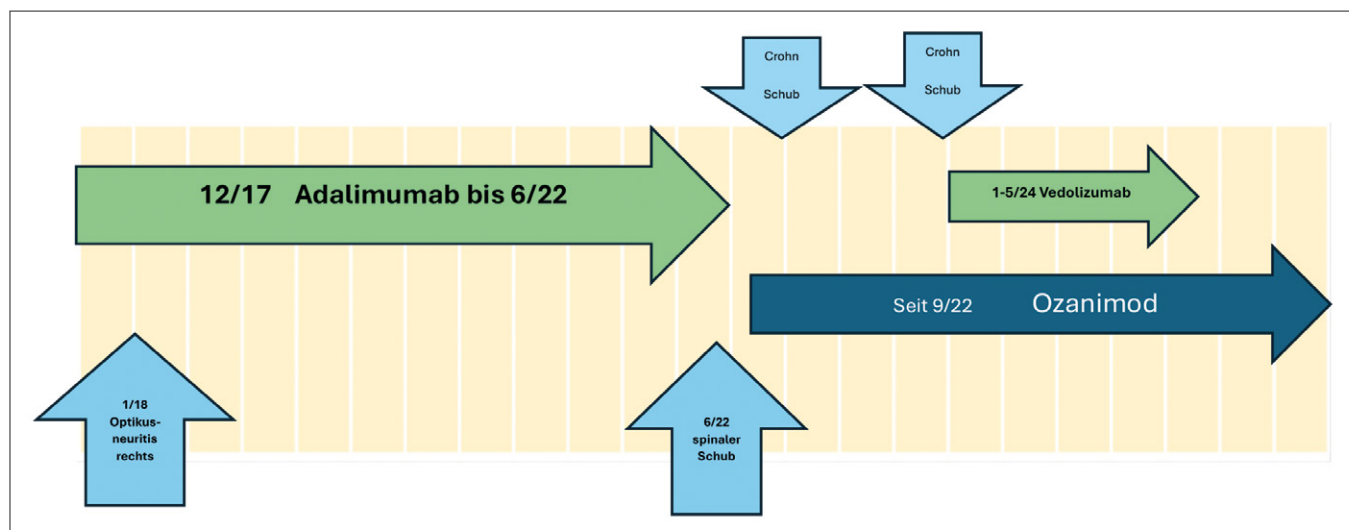


Abbildung 2: Zeitdiagramm Patientin 1 (die Darstellung erfolgt zwecks besserer Visualisierbarkeit nicht maßstabsgetreu)

neuritis rechts. Im Liquor zeigte sich eine geringe Pleozytose (Zellzahl 15 Zellen/ul) mit positiver intrathekalen IgG-Produktion und positiven oligoklonalen Banden. Die Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination einer MS waren somit bereits erfüllt. Nach Absetzen von Adalimumab und 5 Tage Hochdosis-Methylprednisolon-Therapie kam es zu einer kompletten klinischen Remission.

Initial wurde die Diagnose einer möglicherweise medikamentös induzierten demyelinisierenden Erkrankung gestellt und eine radiologische Verlaufskontrolle vereinbart. Da es bei dieser Kontrolle drei Monate später im September 2022 zu keiner Rückbildungstendenz der Herde kam, wurde dies diagnostisch jetzt eher als zu einer Demaskierung einer MS als zu einer iatrogenen Demyelinisierung unter TNF-alpha-Blocker passend interpretiert und in Anbetracht der hohen Herdlast mit multiplen spinalen Herden eine Immunsuppression begonnen, die beide Erkrankungen abdecken sollte. Im September 2022 wurde mit Ozanimod begonnen, das zwar für M. Crohn noch nicht zugelassen ist, für das aber bei M. Crohn eine Phase-3-Studie läuft [12]. Bezüglich der MS kam es zu keinem weiteren Schub; auch radiologisch blieb die Patientin stabil.

Leider kam es aber weiterhin zu einer Aktivität des M. Crohn mit erhöhtem Calprotectin unter Ozanimod. Da der JCV-Index negativ war, wurde von neurologischer Seite eine Therapie mit Natalizumab vorgeschlagen. Von gastroenterologischer Seite wurde jedoch wegen des Zulassungsstatus eine Kombination mit Vedolizumab präferiert, die ab Jänner 2024 begonnen

wurde. Darunter berichtete die Patientin jedoch über extreme Müdigkeit, Arthralgien und Myalgien, sodass Vedolizumab nach 4 Monaten im Mai 2024 wieder abgesetzt wurde. Die suspierten Nebenwirkungen remittierten prompt. Seit Mai 2024 steht die Patientin also wieder unter einer Mono-Immunsuppression mit Ozanimod und ist darunter jetzt neurologisch und gastroenterologisch beschwerdefrei. Der EDSS betrug zuletzt 1,0.

Fall 2: Colitis ulcerosa (Abb. 3, 4)

Bei einem 1995 geborenen Patienten wurde 2016 erstmals eine Colitis ulcerosa diagnostiziert. Im Dezember 2018 wurde mit TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab) begonnen, der nach 14 Monaten wegen einer Campylobacter-assoziierten Diarrhoe pausiert werden musste. Zwei Monate später trat Schwindel mit einer Fallneigung nach links auf. Im neurologischen Status zeigte sich eine Gang- und Extremitätenataxie links, passend dazu im MRT von April 2020 eine ringförmig KM-aufnehmende Läsion im linken mittleren Kleinhirnstiel. Zusätzlich zeigten sich mehrere nicht-enhancende Läsionen im Corpus callosum; spinale Läsionen bestanden nicht. In der Lumbalpunktion zeigten sich eine geringe Pleozytose (ZZ 51 Zellen/ul) sowie positive oligoklonale Banden. Vorerst wurde die Verdachtsdiagnose einer TNF-alpha-Inhibitor-assoziierten Nebenwirkung gestellt, auch wenn die Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination bereits erfüllt waren.

Bildgebende Kontrollen ein bzw. fünf Monate nach dem Erstevent blieben unverändert. Der TNF-alpha-Blocker blieb weiter abgesetzt; eine spezifische immunmodulatorische Therapie

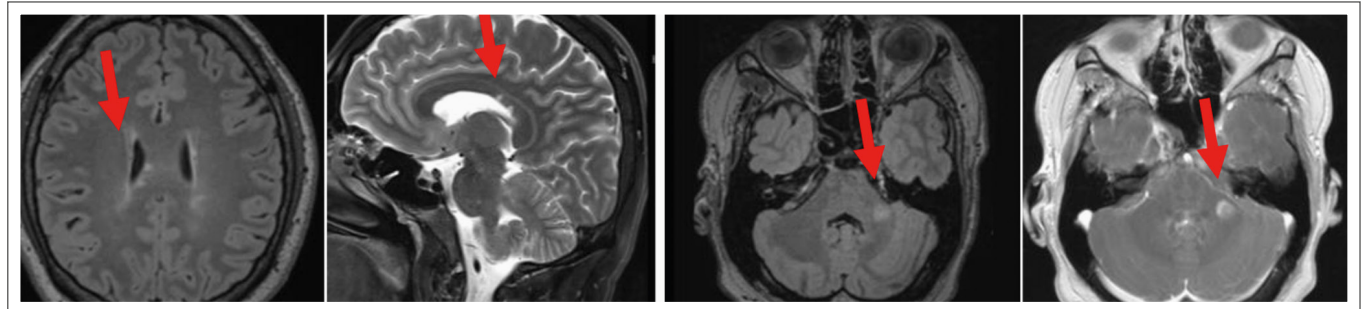


Abbildung 3: MRT-Bilder Patient 2, April 2020: von links nach rechts: Schädel T2 axial mit periventrikulären Herden (Pfeil), Schädel T2 sagittal: Balkenherd (Pfeil), Schädel T2 axial: Herd im linken mittleren Kleinhirnstiel, T1 mit KM axial: KM aufnehmende Läsion ebendort (Pfeil)

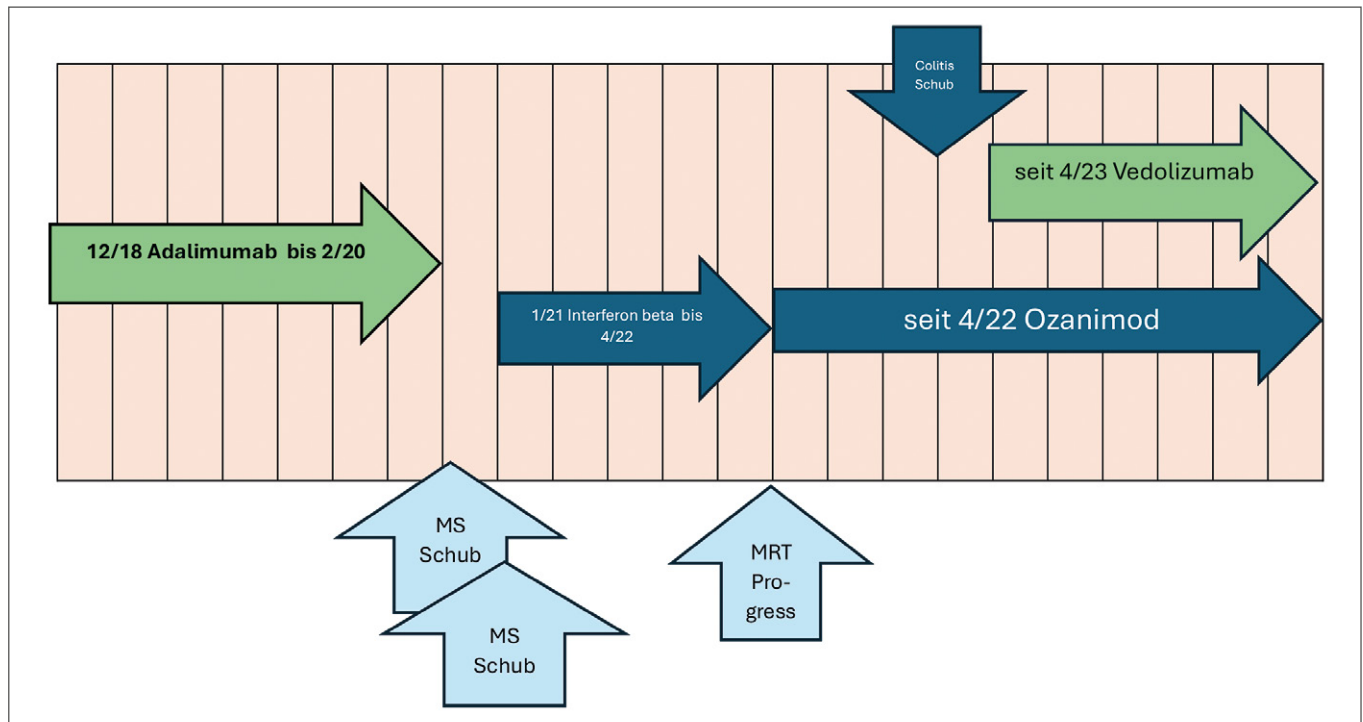


Abbildung 4: Zeitdiagramm Patient 2 (die Darstellung erfolgt zwecks besserer Visualisierbarkeit nicht maßstabsgetreu)

wurde noch nicht gestartet. Acht Monate nach dem Erstereignis kam es zu einem erneuten Schub mit Feinmotorikstörung der linken OE.

In der MRT-Kontrolle im Jänner 2021 zeigten sich drei neue Herde infratentoriell, sodass jetzt – mit 10 Monaten Abstand zum Ende der Adalimumab-Therapie – die Diagnose einer klinisch definitiven schubhaft-remittierenden MS gestellt wurde. Im Rahmen der COVID-Pandemie wurde zunächst von der damals behandelnden MS-Ambulanz eine Basistherapie mit Interferon-beta-1a 44 mcg 3 × Woche ab Jänner 2021 eingeschlagen.

Acht Monate später, im September 2021, ergab eine Routine-MRT-Kontrolle eine progrediente Herdlast supra- und infratentoriell. Auch berichtete der Patient über eine Verschlechterung der Colitis, die bis dahin unter einer Therapie mit Mesagran gestanden hatte. Nach Rücksprache mit der behandelnden Gastroenterologin wurde ab April 2022 auf eine Therapie mit Ozanimod in der Hoffnung auf eine Wirksamkeit sowohl gegen die MS als auch die Colitis ulcerosa eskaliert. Bezüglich der MS kam es ab dann zu einem stabilen Verlauf: In der Re-Baseline-MRT-Kontrolle von 8/22 kam es zwar noch

zum Auftreten von zwei neuen Herden; bei allen nachfolgenden MRT-Kontrollen zeigte sich eine stabile Herdlast. Es trat kein weiterer MS-Schub auf.

Im Oktober 2022 kam es allerdings leider zu einem schweren Colitis-ulcerosa-Schub. Eine Eskalation auf Natalizumab war wegen hochpositiven JCV-Index von 1,82 kontraindiziert. Ab April 2023 wurde eine Kombinationstherapie von Vedolizumab in Kombination mit Ozanimod begonnen, unter der der Patient bis jetzt sowohl von Seiten der MS als auch der Colitis ulcerosa zufriedenstellend eingestellt ist. Der EDSS betrug zuletzt 1,5.

■ Diskussion

Bei beiden Patienten kam es zum Auftreten einer demyelinisierenden Erkrankung während bzw. kurz nach einer Therapie der CED mit einem TNF-alpha-Inhibitor. Bei Patient 2 zeigte diese auch nach ca. 1 Jahr eine klinische und radiologische Progredienz, sodass hier sicher von einer Demaskierung einer MS und nicht nur einer Nebenwirkung des TNF-alpha-Inhibitors ausgegangen werden musste. Es existieren keine Daten, wie lange nach Absetzen eines TNF-alpha-Inhibitors ein danach

auftretendes demyelinisierendes Ereignis noch als Nebenwirkung gewertet werden muss. Patientin 1 zeigte nach Absetzen des TNF-alpha-Inhibitors immer ein identes radiologisches Bild: weder Progredienz- noch Remissionszeichen.

Zunächst wurde bei beiden Patienten eine simultane Therapie beider Autoimmunerkrankungen mit einem S1P-Modulator begonnen. Unter dieser Therapie kam es bei beiden Patienten zu einer bildgebenden oder klinischen Stabilisierung der demyelinisierenden Erkrankung, jedoch zu einer unzureichenden Effektivität bzgl. der CED.

Bei Patientin 1 ist formal wegen des Fehlens einer klinischen oder bildgebenden Progredienz die Differentialdiagnose der demaskierten MS versus einer TNF-alpha-Inhibitor-Nebenwirkung noch zu diskutieren. Jedoch wurde wegen der hohen Herdlast gleich die Indikation zu einer hocheffektiven Therapie, die beide Erkrankungen abdecken sollte, gestellt und nicht eine neurologische Progression abgewartet. Wegen unzureichenden gastroenterologischen Ansprechens wurde eine Kombinationstherapie mit Vedolizumab, einem darmselektiven Alpha-Integrin-Antagonisten, bei dem bislang keine PML beschrieben ist, gestartet. Diese Therapie wurde aber schon nach vier Monaten wegen unspezifischer Nebenwirkungen (Müdigkeit, Myalgien) beendet. Seitdem ist die Patientin wieder unter einer Monotherapie mit Ozanimod von beiden Erkrankungen her beschwerdefrei. Ob die längere Einnahmedauer von Ozanimod die jetzt ausreichende gastroenterologische Wirksamkeit erklärt, kann nur spekuliert werden.

Patient 2 hingegen steht bereits seit 20 Monaten unter einer Kombinationstherapie: Wegen unzureichender gastroenterologischer Symptomkontrolle unter Ozanimod musste die Monotherapie eskaliert werden. Eine Eskalation auf Natalizumab wurde wegen eines hoch-positiven JCV-Index und der fehlenden Zulassung verworfen. In der Folge wurde eine duale Immunsuppression gestartet: Diskutiert wurde eine Kombination mit Vedolizumab oder einem Janus-Kinase-Hemmer. Da bei Vedolizumab sicher keine negativen Auswirkungen auf die MS bekannt sind, wurde – nach Rücksprache mit der Universitätsklinik für Neurologie – mit der Kombination Ozanimod und Vedolizumab begonnen. Darunter ist der Patient bis jetzt bzgl. MS und CED beschwerdefrei und frei von Infektionen. Eine Deeskalation auf eine Stufe-1-MS-Therapie wurde bis jetzt nicht durchgeführt, da der Patient anfangs unter einer Interferon-beta-1a-Therapie eine radiologische Progression gezeigt hatte.

In der MS-Therapie ist keine duale Immunsuppression zugelassen, jedoch gibt es in der Indikation MS und CED einzelne Fallberichte über eine duale Immunsuppression mit Ocrelizumab und Vedolizumab [22, 23]. Au berichtet von einer Kombination von Ocrelizumab mit Vedolizumab bei einer 45-jährigen Patientin mit M. Crohn, bei der wegen therapierefraktärer gastrointestinaler Symptome nach sieben Monaten zusätzlich als Triple-Immunsuppression mit Azathioprin kombiniert wurde [22]. In einer Übersichtsarbeit von Fumery wird eine 52-jährige Patientin mit MS und Colitis ulcerosa erwähnt, die ebenfalls Ocrelizumab und Vedolizumab erhielt, über 6 Monate nachbeobachtet wurde und darunter keine Nebenwirkungen berichtete [24].

Häufiger sind Fallberichte und Fallserien über Kombinationen von Immuntherapien bei CED. Ribaldone berichtete 2019 von 18 Patienten, die mit einer dualen Kombination eines anti-TNF-alpha-Inhibitors, Vedolizumab oder Ustekinumab (einem Interleukin-12/23-Inhibitor) behandelt wurden. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen berichtet und die Autoren folgerten, dass eine duale Biologikatherapie eine attraktive therapeutische Option und der Darm-spezifische Integrin-Antagonist Vedolizumab einen idealen Kombinationspartner darstellen könne [25].

2020 wurde ebenfalls in einer Fallserie von insgesamt 22 Patienten mit therapierefraktärem M. Crohn von dualen Biologikatherapien mit anti-TNF-alpha-Inhibitoren, Vedolizumab oder Ustekinumab berichtet. Auch hier wird eine Kombination mit Vedolizumab oder Ustekinumab als ideale Kombinationspartner beschrieben [26].

Eine Triple-Therapie mit Vedolizumab, Adalimumab und Methotrexat wurde 2023 beim M. Crohn in der Phase-4-Studie EXPLORER beschrieben, in der sich nach 26 Wochen kein spezifisches Sicherheitssignal zeigte [27].

2023 wurde eine erste „Proof of concept“-Studie (VEGA-Studie) veröffentlicht, die die Kombination eines TNF-alpha-Blockers (Golimumab) mit Guselkumab (ein p19-Inhibitor) gegen eine jeweilige Monotherapie beschrieb. Bei insgesamt 71 Patienten in der Kombinationsgruppe kam es in einem Fall zu einem Auftreten einer Tuberkulose nach der 12. Woche [28].

Die Kombination von Ozanimod mit Vedolizumab ist bis jetzt nicht in der Literatur beim Menschen beschrieben. Sie wird im Tierversuch bei experimenteller Colitis erwähnt [29].

■ Resümee

Zusammenfassend bleibt die Therapie von Patienten mit mehreren Autoimmunerkrankungen eine interdisziplinäre Herausforderung. Es kann eine synergistisch wirkende Monotherapie wie bei Patientin 1 erfolgreich sein; bei Nicht-Ansprechen muss eine duale Immunsuppression als individueller Heilversuch unter regelmäßigen Sicherheitskontrollen wie bei Patient 2 gewählt werden. Mehr Daten über Sicherheit bzgl. opportunistischer Infektionen und Effektivität verschiedener Kombinationen von Immuntherapeutika sind für die Zukunft wünschenswert.

■ Interessenkonflikt

Alice Reining-Festa hat in den letzten 3 Jahren Unterstützung von Sanofi (Vortrag), Alexion, Merck und Novartis (Kongress-teilnahme) erhalten.

OÄ Dr. Alice Reining-Festa, FEBN



Medizinstudium in Wien, 2000–2005 Fachausbildung an der Neurologischen Abteilung der Klinik Hietzing. Betreuung von MS-Patienten seit 2001 in mehreren Wiener Schwerpunktspitälern. Hospitationen in Epilepsiekliniken in Sydney RAPH 2007 und London UCL 2018/2019. Seit 2021 Aufbau und Leitung der MS-Ambulanz in der Neurologischen Abteilung der Klinik Floridsdorf, Wien (Vorstand: Prof. P. Lackner).

Literatur:

- Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *MS Journal* 2015; 21: 282–93.
- Cohen R, Robinson D, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 738–43.
- Wang X, Wan J, Wang M, et al. Multiple Sclerosis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Translat Neurology* 2022; 9: 132–40.
- Yang Y, Musco H, Simpson-Yap S, et al. Investigating the shared genetic architecture between multiple sclerosis and inflammatory diseases. *Nat Commun* 2021; 12: 5641.
- Brummer T, Ruck T, Meuth S, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 1–20.
- Havradova E, Belova A, Goloborodko A, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol* 2016; 263: 1287–95.
- Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–25.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
- Loftus E, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Alim Pharmacol Ther* 2020; 52: 1353–65.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Hens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1280–91.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 819–28.
- Feagan B, Schreiber S, Afzali A, et al. Ozanimod as a novel oral small molecule therapy for the treatment of Crohn's disease: The YELLOWSTONE clinical trial program. *Contemp Clin Trials* 2022; 122: 106958.
- Marrie RA, Fisk J, Fitzgerald K, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol* 2023; 14: 1197195.
- Barnes A, Hofmann D, Hall LA, et al. Ocrelizumab induces inflammatory bowel disease-like illness characterized by esophagitis and colitis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 447–8.
- Sunjaya D, Taborda C, Obeng R, et al. First case of refractory colitis caused by ocrelizumab. *Infl Bowel Dis* 2020; 26: 349.
- Kalinowska-Lyszczarz A, Fereidan-Esfahani M, Guo Y, et al. Pathological findings in central nervous system demyelination associated with infliximab. *MS Journal* 2020; 26: 1124–9.
- Abboud H. Iatrogenic demyelinating disorders: New insights, new culprits. *MS Journal* 2020; 26: 1129–30.
- Kumar N, Abboud H. Iatrogenic CNS demyelination in the era of modern biologics. *MS Journal* 2019; 25: 1079–85.
- Caminero A, Comabella M, Montalban X. Tumor necrosis factor alpha, anti TNF alpha and demyelination revisited: An ongoing story. *J Neuroimmunol* 2011; 234: 1–6.
- Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47: 1531–4.
- The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group, University of British Columbia MS/ MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999; 53: 457–65.
- Au M, Mitrev N, Leong R, et al. Dual biologic therapy with ocrelizumab for multiple sclerosis and vedolizumab for Crohn's disease, A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2022; 10: 2569–76.
- Dai C, Huang Y-H, Jiang M, et al. Combination therapy in inflammatory bowel disease: current evidence and perspectives. *Int Immunopharmacol* 2023; 114: 109545.
- Fumery M, Yzet C, Brazier F. Letter: combination of biologics in inflammatory bowel disease. *Alim Pharmacol Ther* 2020; 52: 566–7.
- Ribaldone DG, Pelicano R, Venero 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: 407–13.
- Yang E, Panaccione N, Whitmire N, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Alim Pharmacol Ther* 2020; 5: 1031–8.
- Colombel J-F, Ungaro R, Sands B, et al. Vedolizumab, adalimumab and methotrexate combination therapy in Crohn's disease (EXPLORER). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 1487–96.e12.
- Feagan, Sand, Sandborn, 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: 307–20.
- Manzini R, Schwarzfischer M, Atrott K, et al. Combination of vedolizumab with tacrolimus is more efficient than vedolizumab alone in the treatment of experimental colitis. *Inflamm Bow Dis* 2021; 27: 1986–98.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)