schubförmiger MS eingesetzt. Darüber hinaus hat Rituximab eine Bedeutung bei der Behandlung der B-Zell-dominierten Neuro-myelitis optica.

Das Nachfolgepräparat Ocrelizumab besitzt die gleiche Spezifität, hat als vollhumanisierter Antikörper aber keinen chimären Mausanteil. Davon verspricht man sich eine bessere Verträglichkeit als Rituximab bei gleicher Wirkungsweise. Es zeigten sich in der vorliegenden Dosisfindungsstudie aber ähnlich viele Infusionsreaktionen wie unter Rituximab. Darüber hinaus bremst der Tod eines Studienpatienten und die wegen diver-

ser Komplikationen abgebrochene Zulassungsstudie für die Indikation rheumatoide Arthritis die Euphorie. Zur abschließenden Bewertung müssen die frühestens im Jahr 2015 verfügbaren Ergebnisse der bereits begonnenen Phase-III-Studie (Opera I und II) abgewartet werden. *Dr. Simon Schindler*

Referenzen:

1. Hauser et al. N Engl J Med. 2008; 358: 676–88

Kappos et al.: „Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled multicentre trial“. Lancet 2011; 378, 1779–87

einige kleinere Studien mit Acetylcholinesterase-Hemmern durchgeführt, die aber widersprüchliche Ergebnisse zeigten. So ergab die bisher größte placebokontrollierte Single-Center-Studie mit insgesamt 69 Patienten, die von der gleichen Autorengruppe durchgeführt wurde, eine Verbesserung des verbalen Gedächtnisses unter Donepezil [1]. Eine neuere, ebenfalls placebokontrollierte Studie mit Rivastigmin an 60 Patienten konnte keinen positiven Effekt auf kognitive Funktionstests nachweisen [2].

Nun zeigt auch diese relativ große Studie zur Wirkung von Donepezil auf kognitive Störungen bei MS ein negatives Ergebnis. Die Autoren liefern mehrere mögliche Erklärungen für die widersprüchlichen Studienergebnisse. Zum einen halten sie es für plausibel, dass die den kognitiven Störungen zugrunde liegenden, pathophysiologischen Veränderungen bei der MS den Wirkmechanismen der Acetylcholinesterase-Hemmer nicht zugänglich sind (und die Ergebnisse der früheren, kleineren Studie falsch positiv sind). Zum anderen wäre denkbar, dass das Einschlusskriterium für die kognitiven Einschränkungen nicht streng genug war. In Subgruppenanalysen zeigte sich nämlich eine Besserung bezüglich des primären und ein Besserungstrend bezüglich des sekundären Endpunktes bei Studienteilnehmern mit ausgeprägten kognitiven Defiziten, deren Ergebnis im RAVLT unter der fünften Perzentile lag. Außerdem postulieren die Autoren, dass die Effekte von Donepezil geringer ausgeprägt sein könnten als erwartet, und dass daher Studien mit größeren Gruppen erforderlich sind, um signifikante Änderungen zu erfassen.

Trotz dieser plausiblen Erklärungsversuche muss allerdings derzeit das enttäuschende Fazit gezogen werden, dass es momentan keine Evidenz für die medikamentöse Behandlung kognitiver Störungen bei MS mit Acetylcholinesterase-Hemmern gibt. Auch Studien zu anderen Substanzen wie Pemolin, Amantadin, Amphetamin, Gingko biloba konnten keine Wirksamkeit belegen.

Barbara Schweigert

Referenzen:

1. Krupp et al. Neurology. 2004; 63: 1579–85
2. Shaygannejad et al. Can J Neurol Sci. 2008; 35: 476–81

Krupp et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. Neurology 2011; 76: 1500–7

AChE-Hemmer wirken wohl nicht gegen kognitive Störungen bei MS

Mithilfe einer placebokontrollierten, doppelblinden Multi-Center-Studie wollten niederländische Wissenschaftler die Verbesserung der kognitiven Funktionen bei MS-Patienten durch Donepezil belegen. Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte zwischen Verum und Placebo.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 120 Patienten (59 im Placebo-, 61 im Verum-Arm). Die Einschlusskriterien umfassten eine gesicherte MS (alle MS-Subtypen) im Alter zwischen 18 bis 59 Jahren, EDSS-Score $\leq 7,0$. Als Beleg für kognitive Einbußen musste ein Ergebnis des Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), eine halbe Standardabweichung oder mehr unterhalb des Normwertes, vorliegen.

Im Durchschnitt 10 mg Donepezil

Donepezil wurde abgesehen von der Eindosierungsphase (5 mg über vier Wochen) in einer Dosis von 10 mg gegeben. Testpsychologische Untersuchungen (Brief Repeatable Battery, die den SRT beinhaltet, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis, Judgement of Line Orientation, Delis-Kaplan Executive Functions System Sorting Test) fanden zu Beginn und nach 24 Wochen statt.

Primärer Endpunkt: Verbesserung im SRT

Primäre Endpunkte waren Verbesserungen im Selective Reminding Test (SRT) im Bereich verbales Gedächtnis

und die Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer, sekundäre Endpunkte Verbesserungen in anderen Bereichen wie Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit bei Informationsverarbeitung und exekutive Funktionen.

Kein signifikanter Unterschied zwischen Donepezil und Placebo

Es zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied bei den primären und sekundären Endpunkten zwischen Donepezil und Placebo, obwohl das Studiendesign bezüglich Einschlusskriterien und primärem Endpunkt im Bezug auf eine frühere positive Donepezil-Studie bewusst gleich angelegt war.

Kommentar: Ungefähr 50 % der MS-Patienten entwickeln kognitive Störungen, die zu erheblichen sozio-ökonomischen Folgen führen. So sind kognitive Störungen bei MS mit einer höheren Arbeitslosigkeit und Scheidungsrate verknüpft, schränken die Lebensqualität ein und führen zu einer höheren Belastung der die Kranken versorgenden Angehörigen und Pflegekräfte.

Auch wenn die zugrunde liegende Pathophysiologie eine andere ist als bei kognitiven Störungen bei Alzheimer-Demenz wurden