

Memantin bei epileptischer Enzephalopathie und Entwicklungsverzögerung

Alter Wein in neuen Schläuchen?

Fragestellung: In dieser Studie wurde bei Kindern mit epileptischen Enzephalopathien und Entwicklungsverzögerung prospektiv und placebokontrolliert untersucht, ob Memantin den EEG-Befund bessert, eine Wirkung auf die Anfälle hat und die kognitive Funktion verbessert.

Hintergrund: Der NMDA-Antagonist Memantin, der zur Behandlung bei der Alzheimerdemenz zugelassen ist, könnte auch eine positive Wirkung bei verschiedenen pädiatrischen Hirnentwicklungssyndromen haben.

Patienten und Methodik: Die monozentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie im Cross-over-Design schloss Kinder (6–18 Jahre) mit einem Körpergewicht über 20 kg und der gesicherten Diagnose einer frühkindlichen epileptischen Enzephalopathie mit Entwicklungsverzögerung ein. Die Kinder wurden in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe 1 erhielt zunächst Memantin für sechs Wochen und dann, nach einer Auswaschperiode von zwei Wochen, für sechs Wochen Placebo. Bei Gruppe 2 wurde umgekehrt verfahren. Die Gesamtstudien-dauer betrug damit 14 Wochen. Die tägliche Memantindosis betrug 5 mg in der ersten, 10 mg in der zweiten und 15 mg ab der dritten Be-

Schiller K, Berrahmoune S, Dassi C et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of memantine in children with epileptic encephalopathy. *Brain*. 2023; 146: 873-9

handlungswoche. Erfasst wurden die Anfallsfrequenz, der neuropädiatrische klinische Befund, der EEG-Befund und neuropsychologische Untersuchungsergebnisse jeweils zu Beginn und nach den beiden Behandlungsperioden. Die Angehörigen gaben eine globale Beurteilung des Allgemeinzustandes ab. Primäre Zielvariable war die Häufigkeit von Respondern, definiert nach Erreichen von mindestens zwei der folgenden Therapieziele: Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50 %, Besserung des EEG-Befundes, Besserung nach Meinung der Betreuungspersonen, klare Verbesserung der neuropsychologischen Leistung.

Ergebnisse: Von ursprünglich 31 Patienten gingen 27 in die endgültige Auswertung ein. Davon wurden neun (33 %) als Memantin- und zwei (7 %) als Placeboresponder klassifiziert. EEG-Befund und Anfallsfrequenz waren unter Memantin bei acht, unter Placebo bei zwei Patienten gebessert. Die Betreuenden berichteten Verbesserungen unter Memantin bei zehn und unter Placebo bei sieben Patienten (nicht signifikant). Neuropsychologisch ergaben sich unter Memantin Verbesserungen bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und Autismus.

Schlussfolgerungen: Den Autoren zufolge war die zusätzliche Gabe von Memantin in dieser Studie bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung und epileptischer Enzephalopathie sicher und effektiv, da sowohl die Anfallskontrolle als auch kognitive Funktionen verbessert wurden.

– **Kommentar** von Bernhard J. Steinhoff

Methodik diskutabel, Aussage ermutigend

Es ist methodisch interessant und sinnvoll, daran zu denken, dass ein NMDA-Rezeptor-Antagonist, der sich als wirksam bei der Alzheimerdemenz erwiesen hat, auch bei frühkindlichen Enzephalopathien mit kognitiver Entwicklungsverzögerung eine Behandlungsmöglichkeit sein könnte. Vor vielen Jahren erlitt in der Entwicklungsfrühphase ein NMDA-Rezeptor-Antagonist allerdings Schiffbruch, weil die Rate psychiatrischer Entgleisungen bei den untersuchten Epilepsiepatienten beängstigend hoch war. Umso schöner, dass Memantin offenbar diesbezüglich ein nahezu umgekehrtes Profil aufzuweisen scheint.

Die Studie deutet an, dass Memantin bei diesen therapiefrustranten Syndromen eine hilfreiche Möglichkeit sein könnte. Allerdings weist sie erhebliche Mängel auf. Neben dem (fragwürdigen) Cross-over-Design war die Beobachtungsperiode mit jeweils sechs Wochen sehr kurz. Gerade bei den untersuchten Syndromen sind massive Fluktuationen spontan möglich, sodass es mehr als fraglich ist, ob die Einschätzungen zu Verhalten und Kognition robust sind. Es erstaunt dabei nicht, dass sich das schwächste Instrument, die globale Einschätzung durch Angehörige, als unbrauchbar erwies. Zudem litten die Patienten an sehr heterogenen Enzephalopathien,

deren Vergleichbarkeit fraglich ist. Immerhin 22 % der Patienten waren in den vier Wochen vor Studienbeginn anfallsfrei. Dadurch reduziert sich sicher noch einmal die Wertigkeit der Effizienzbeurteilung.

Die Arbeit ist vom Ansatz her interessant, methodisch aber so angreifbar, dass es den verduztten Kommentator schon erstaunt, dass ein Journal wie *Brain* diese Arbeit angenommen und publiziert hat. Ich hätte mich niemals getraut, dieses Manuskript bei *Brain* einzureichen. Aber man lernt halt nie aus. Dennoch: Wir sollten vor allem in der pädiatrischen Epileptologie diesen Ansatz im Auge behalten.



Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff,
Kehl-Kork

Ärztlicher Direktor des Epilepsiezentrums
Kork und Chefarzt der Epilepsieklinik
für Erwachsene
bsteinhoff@epilepsiezentrum.de