

## 5. Diskussion

Das Patientenkollektiv in dieser Studie entstammt, anders als bei den meisten anderen Arbeiten, aus nur einer einzigen Spezialambulanz und die Diagnose Migräne wurde vor Studienbeginn durch Führen eines Kopfschmerzkalenders über mindestens vier Wochen gesichert. Im Vergleich zu vielen anderen Studien war somit schon vor Studienbeginn ein ausgewähltes Patientenkollektiv mit einer bestätigten und definierten Diagnose vorhanden, welches mindestens eine frustrane Prophylaxetherapie absolviert hatte. Das Studiendesign sah vor, dass die Dosis vom behandelnden Arzt nicht a priori, sondern nach dem klinischen Eindruck festgelegt wurde. Dies ist auf der einen Seite ein Schwachpunkt der Studie, auf der andern Seite aber auch eine Stärke, weil sie im realistischen klinischen Setting durchgeführt wurde und so den klinischen Alltag und das Verhalten der behandelnden Ärzte widerspiegelt. An der Studie nahmen 52 Patienten teil von denen 45 Patienten diese Untersuchung beendeten. Die Patienten wurden in drei Dosisgruppen ( $<600\text{mg/d}$ ,  $600\text{-}899\text{mg/d}$  und  $\geq 900\text{-}1200\text{mg/d}$ ) unterteilt und die Dosierung wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum unverändert beibehalten. Nach drei und sechs Monaten wurde der Serumvalproinsäurespiegel, bei einem Ambulanzbesuch in unserer Spezialsprechstunde, nach einer morgendlichen Einnahme nachmittags erneut bestimmt. Die Ergebnisse in dieser offenen prospektiven Untersuchung mit 52 Patienten zeigen eine signifikante Reduktion der Migräneattackenfrequenz in der hohen und in der niedrigen Serumspiegel-Gruppe nach einem Behandlungszeitraum von sechs Monaten gegenüber Baseline ( $p<0,005$ ). Der Effekt war in der Gruppe mit den niedrigeren Serumspiegeln ( $<50\mu\text{g/ml}$ ) am stärksten ausgeprägt ( $p<0,005$ ) und zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Migränetage/Monat ( $p<0,005$ ). Ferner zeigte sich eine Reduktion der Einnahme der akuten Migränemedikation ( $p<0,05$ ) während der Migräneattacke. Trotzdem sind die Ergebnisse, die hier präsentiert werden, mit der nötigen Vorsicht zu interpretieren, weil es sich um eine offene prospektive Studie mit einer relativ begrenzten Patientenzahl handelt. Sie zeigt aber deutlich, dass Valproinsäure ein effizientes Medikament in der Migräneprophylaxe ist. Sie bewirkte hier eine Reduktion der Migräneattacken um mehr als 25% bei fast der Hälfte des Patientenkollektives und eine Reduktion um mehr als 50 Prozent bei 6,5% der untersuchten Patienten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung. Zusätzlich wurden die meisten Attacken von den Patienten

während der Medikation als weniger stark beschrieben bei einer geringeren Einschränkung der täglichen Aktivitäten.

In der hier vorgelegten Studie betrug die Anzahl der Migräneattacken ( $3,5 \pm 0,9$ ) und der Migränetage ( $6,4 \pm 3,5$ ) innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn. Um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erreichen gab es interindividuell eine sehr große Streubreite und es konnte keine Korrelation zwischen verordneter Dosierung (450 – 1200mg) und erzielter Wirkung nachgewiesen werden. Alle Dosierungen zeigten eine dosisunabhängige Wirkung auf die Einnahme von Akutmedikation und das Auftreten von Nebenwirkungen.

Im Jahr 1988 führte Sørensen die Valproinsäure im Rahmen einer offenen Studie in die Migräneprophylaxe ein (Sørensen, 1988). Das Medikament wurde 22 Patienten verordnet, die schon mindestens drei erfolglose Prophylaxetherapien ausprobiert hatten. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 15 Jahre (2 – 51 Jahre). Die mittlere Attackenanzahl pro Monat betrug 9 Attacken (4 – 16 Attacken/Monat). Als Ergebniskriterien gab es nur drei Kategorien: beschwerdefrei, milder und unverändert. In dieser offenen Studie wurde Valproinsäure in einer Dosis von 1200mg/d (2 x 600mg) verabreicht und bei Laborwertbestimmungen wurde der Serumspiegel am Morgen vor der Medikamenteneinnahme auf 100µg/ml angepasst. Bei Sørensens Untersuchung betrug die mittlere Beobachtungszeit 6,5 Monate (Zeitspanne 3 – 12 Monate). Vier Patienten schieden aus der Studie aus, weil sie das Absetzen ihrer Akutmedikation nicht tolerierten. Von den 18 Patienten, die diese Studie beendeten, profitierten 17 Patienten durch eine Herabsetzung der Migräneattacken (11 Patienten wurden vollkommen migräneattackenfrei). Bei sechs Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion in der Anzahl der Migräneattacken. Zwei dieser Patienten berichteten, dass sich die Schwere ihrer Attacken nicht veränderte, bei vier Patienten zeigte sich nur eine leichte Reduktion. Bei einem Patienten zeigte sich gar keine Wirkung. Sieben Patienten berichteten, dass sie frei waren von periodischem Kopfschmerz, neun Patienten berichteten über milderen Kopfschmerz und zwei Patienten über keinerlei Veränderungen. Es gab keinen Unterschied in der Wirkung des Medikamentes auf die klassische Migräne oder der Migräne mit Aura. Die Wirkung setzte ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn ein. Bei 3 Patienten mit klassischer Migräne wurde die Valproinsäure aufgrund fehlender Wirkung nach 3 Monaten abgesetzt und alle Patienten bekamen einen

Rückfall. Das Auslassen der Valproinmedikation sollte mindestens 3 Monate dauern, aber zwei Patienten setzten das Medikament selbstständig nach einer Woche und ein dritter Patient nach zwei Wochen wieder an. Danach wurden alle Patienten beschwerdefrei. An Nebenwirkungen zeigte sich eine leichte Gewichtszunahme bei drei Frauen und Laborwertveränderungen. Sørensen schloss daraus, dass Valproat dosisabhängig wirken würde und man einen Serumspiegel von 100µmol/l einstellen müsse, um einen maximalen therapeutischen Effekt zu bekommen.

Die Ergebnisse der ersten Studie zur Anwendung von Valproat in der Migräneprophylaxe sind durchaus mit den Ergebnissen dieser Studie vergleichbar, wenngleich Sørensen nicht zwischen verschiedenen Serumkonzentrationen Valproat unterschied. Als Unterschied zur Arbeit von Sørensen wurde bei der hier vorgelegten Untersuchung aber der Serumspiegel nicht angepasst sondern die vorher aufgrund des klinischen Eindrucks festgelegte orale Dosis beibehalten. Als besonderes Kriterium hatten die Patienten bei der hier vorgelegten Studie eine größere Breite an Entscheidungsmöglichkeiten in der subjektiven Bewertungsskala der Migräneattacken, welches die unterschiedliche Effektivität der Medikation erklären könnte.

1991 wurde von Matthew und Ali eine offene Studie zum persistierenden chronischen täglichen Kopfschmerz veröffentlicht an der 30 Patienten teilgenommen hatten (Matthew et Ali, 1991). Einschlusskriterium war die transformierte Migräne, also nach IHS-Kriterien die Migräne ohne Aura und der chronische Spannungskopfschmerz. Hinsichtlich Kopfschmerzintensität, kopfschmerzfreen Tagen und globaler Selbsteinschätzung hatten sich  $\frac{2}{3}$  der Patienten verbessert, woraus die Autoren schlossen, dass Valproat in der Prophylaxe des persistierenden chronischen täglichen Kopfschmerzes eine bedeutende Rolle spielen sollte.

Bei dieser Untersuchung gab es, anders als bei unserer Studie, keine generelle Unterscheidung zwischen Spannungskopfschmerz und klassischer Migräne. Die Ergebnisse über die subjektive Verbesserung der Kopfschmerzattacken bei Migräne und chronischem Spannungskopfschmerz geben aber auch unsere Ergebnisse wieder.

1992 führten Hering und Kuritzky die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over-Studie mit Valproat für die prophylaktische Wirkung der Migräne durch. Es wurden 32 Patienten untersucht die seit mindestens zwei Jahren unter Migräneanfällen litten. Davon beendeten 29 Patienten die Studie (23 Frauen und 6 Männer). Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 34 Jahre (18 – 54 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 14 Jahre (2 – 40 Jahre). Der Beobachtungszeitraum betrug 16 Wochen. Nach acht Wochen Behandlung mit 800mg/d Valproinsäure oder Placebo wurde die Einteilung der Gruppen ohne eine „washout“-Phase gewechselt. Von den 29 Patienten, die diese Studie beendeten, zeigte sich bei 86,2% eine Verbesserung der Schwere und der Dauer der Migräneattacken durch Valproat. Drei Patienten (9%) schieden aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen aus (ein Patient während der Gabe von Valproinsäure, zwei Patienten während der Placebophase). Die mittlere Anzahl der Migräneattacken betrug in einem Beobachtungszeitraum von vier Wochen unter Behandlung mit Valproinsäure  $4,4 \pm 3,0$  Attacken und mit Placebo  $7,8 \pm 4,2$  Attacken ( $p < 0,001$ ). Während der Placebophase betrug die mittlere Heftigkeit der Attacken  $24 \pm 15,4$  und wurde reduziert auf  $14,6 \pm 9,8$  ( $p < 0,005$ ) während der Valproatphase. Auch bei der Beeinflussung der Dauer ( $p = 0,002$ ) und der Schwere der Migräneattacken ( $p < 0,005$ ) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Valproinsäure. Zusätzlich wurde noch die Wirkung des Medikamentes in Abhängigkeit auf die Schwere der Migräneattacken untersucht. Dabei zeigte sich eine unterschiedliche Wirkung auf die verschiedenen Attacken: Bei schweren Attacken gab es einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) und bei milden bis mittleren Attacken einen Unterschied ( $p < 0,1$ ). Ein ähnlicher Effekt zeigte sich bei der Dauer der Migräneattacken. Die laborchemisch bestimmten Serumvalproinsäurespiegel differierten beträchtlich zwischen  $31,1 \mu\text{g/ml}$  und  $91,9 \mu\text{g/ml}$ . Es wurde aber keine Korrelation zwischen Serumvalproinsäurespiegel und Frequenz, Schwere oder Dauer der Migräneattacken gefunden. Da diese Studie ein cross-over-Design hatte und somit die Patienten als eigene Kontrolle fungierten, kann diese Arbeit als erste angesehen werden, die überzeugend nachwies, dass Natrium-Valproat in der Migräne-Prophylaxe sinnvoll und effektiv ist.

Im Gegensatz dazu konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen niedrigen und hohen

Serumvalproinsäurespiegeln gibt ( $p < 0,005$ ). Allerdings konnte auch in unserer Studie gezeigt werden, dass es unabhängig von der oralen Dosierung zu beträchtlichen Unterschieden in den Serumspiegeln kommt.

1994 wurde eine weitere offene Studie zu „unbehandelbarem Kopfschmerz“ von Rothrock et al. durchgeführt (Rothrock et al., 1994). Auch hier waren, neben Patienten mit Spannungskopfschmerz und Patienten mit häufigen Migräneattacken, Patienten mit transformierter Migräne eingeschlossen. Auf die Behandlung mit Divalproat reagierten die Patienten mit häufigen Migräneattacken am besten, bei transformierter Migräne waren es mehr als die Hälfte, während die Patienten mit Spannungskopfschmerz nur zu 20% auf die Behandlung reagierten. Genau wie bei der offenen Studie von Matthew und Ali (1990) wurden von Beginn an relativ hohe Dosen von Valproat gewählt, Serumspiegel kontrolliert und die Dosierung dem Serumspiegel angepasst.

Das gemischte Patientenkollektiv zeigte in dieser Studie, wie auch in anderen Studien zu sehen war, eine bessere Wirksamkeit der Valproinsäure auf Migräneattacken als auf Spannungskopfschmerz. Die erzielten Ergebnisse sind auch mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

Im Jahr 1994 wurde die erste dreifachblinde, placebo-, dosis- und serumspiegelkontrollierte Cross-over-Studie in Dänemark durch Jensen und Mitarbeiter durchgeführt. Das Problem mit der Anpassung der Serumkonzentration der Valproinsäure wurde dadurch gelöst, dass ein dritter Arzt die Dosisanpassung von Natrium-Valproat vornahm, wenn die Spiegel nicht in dem aus der Epilepsitherapie bekannten therapeutischen Bereich lagen. An der Studie nahmen 43 Patienten teil, die an einer Migräne ohne Aura litten. Vom Gesamtkollektiv beendeten 34 Patienten die Studie. Die Anfangsdosierung war mit 1000mg/d vergleichsweise hoch gewählt und wurde nur im Rahmen der Dosierungsanpassung auf 1500mg/d angehoben. Hier wurde sichergestellt, dass die Patienten den aus der Epilepsitherapie bekannten therapeutischen Bereich nicht verließen. Die mittlere Anzahl an Migränetagen über 4 Wochen betrug 3,5 Tage unter der Behandlung mit Valproinsäure und 6,1 Tage während der Placebophase ( $p = 0,002$ ). Die Schwere und Dauer der Migräneattacken wurde im Vergleich zu Placebo nicht beeinflusst. 50% der Patienten reagierten auf die Medikation, d.h. ihre anfängliche Migränefrequenz wurde um 50% oder weniger

reduziert im Vergleich zur Reduktion der Frequenz unter Placebothherapie mit 18%. In den letzten vier Wochen der Therapie stieg die Rate der Responder noch auf 65% an. Es gab keine schweren Nebenwirkungen die zum Ausschluss aus der Studie führten. Daraus schlossen Jensen et al., dass Valproat eine gut verträgliche Therapie zur Behandlung von Migräne ohne Aura ist.

Wie auch in unserer Studie zeigte sich, dass es deutliche Responder und Non-Responder bei der Therapie mit Valproinsäure in der Migränetherapie gibt. Es zeigte sich genau wie bei unserer Studie kein Einfluss auf die Intensität der einzelnen Migräneattacke. Bei niedrigen Serumvalproinsäurespiegeln konnten wir allerdings eine statistisch signifikante Verringerung der Anzahl der Migränetage nachweisen.

Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 117 Patienten, von denen 90 Patienten die Studie beendeten, wurde von Matthew et al. im Jahr 1995 veröffentlicht. Die Patienten waren zwischen 16 und 75 Jahre alt, mussten seit mindestens sechs Monaten an einer Migräne mit oder ohne Aura leiden und sie mussten in den letzten drei Monaten zwei bis drei Migräneattacken pro Monat gehabt haben. Ferner durften die Patienten noch nicht mehr als zwei frustrane Therapieversuche mit Prophylaktika gehabt haben. Patienten mit einer Migräne ohne Kopfschmerz, mit einem Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz von mehr als 15 Tagen pro Monat, einem früheren Therapieversuch mit Valproinsäure oder einer psychiatrischen Erkrankung wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es wurde mit einer geringen Startdosierung von 250mg/d Divalproat-Natrium gestartet und dann ebenso wie in der Arbeit von Jensen durch einen dritten Arzt eine Dosisanpassung der Valproat-Serumspiegel auf Werte zwischen 70 – 120µg/ml vorgenommen (der mittlere Spiegel betrug im gesamten Untersuchungszeitraum 66µg/ml). In dieser klinisch kontrollierten Untersuchung war die Herabsetzung der Migränefrequenz um mindestens 50% in der mit Divalproat-Natrium behandelten Patientengruppe signifikant größer als in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ). Die mittlere Tagesdosis betrug 1087mg/d. Weiterhin hatten die Patienten, die mit Divalproat-Natrium behandelt wurden, signifikant weniger Kopfschmerztage und brauchten signifikant weniger Akutmedikation während einer Migräneattacke. Ferner berichteten die Patienten über weniger Einschränkungen in der normalen Lebensführung als Placebopatienten. Patienten, die mit Valproinsäure behandelt wurden, zeigten weniger Erbrechen,

Photo- und Phonophobie. Bei dieser Studie brachen mehr Patienten (13%) die mit Divalproat-Natrium behandelt wurden als Placebopatienten (5%) die Studie ab, auch wenn der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Der von Hering und Kuritzky 1992 beschriebene signifikante Unterschied in Reduktion der Intensität und Dauer der Migräneattacken konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden, auch wenn die Daten die Tendenz dazu zeigen, dass Divalproat-Natrium die Schwere und Dauer der Migräneattacke im Gegensatz zu Placebo positiv beeinflusst. Der Unterschied zwischen der Studie von Hering und Kuritzky und der Studie von Matthew et al. könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass der Maßstab für Schwere und Dauer von Hering und Kuritzky nicht auf die Reduktion der Attackenfrequenz angerechnet wurde. Die von Hering und Kuritzky 1992 beschriebenen Nebenwirkungsrate konnte auch von Matthew et al. 1995 bestätigt werden.

Auch bei dieser Studie wurde, anders als bei der hier vorgelegten Arbeit, versucht, den Serumspiegel der Valproinsäure durch eine Steigerung der oralen Dosis in einen hohen Bereich zu titrieren. Wie bei allen anderen Studien zeigten sich auch hier entsprechend hohe Nebenwirkungsraten. Eine signifikante Reduktion der Migräneattacken des gesamten Patientenkollektivs gegenüber Placebo konnte auch hier dargestellt werden. Eine Aussage über die Wirkung von niedrigen Serumspiegeln konnte auch hier nicht getroffen werden.

1996 zeigte Lennarts in einer offenen Studie bei 56 Patienten (45 Frauen und 11 Männer), dass Valproinsäure bei 80% der Patienten zu einer Reduktion der Migränekopfschmerztag von 50% und mehr für mindestens sechs Monate führte (bei 60% der Patienten sogar eine Reduktion >75%). Die verbliebenen Attacken waren weniger schwer und reagierten besser auf eine Akutmedikation. Die Tolerierung des Medikaments war gut, auch wenn 3 - 5% der Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen. Aufgrund von Labordaten konnte kein Zusammenhang zwischen Serumspiegeln und Nebenwirkungen gefunden werden. Patienten mit kombiniertem Kopfschmerz profitierten weniger von der Medikation. Nur 35% dieser Patienten hatten eine Reduktion ihrer Kopfschmerzen um mehr als die Hälfte. Dabei stellte sich allerdings heraus, dass der Einfluss auf Migränekopfschmerzepisoden besser war als auf Episoden des Spannungskopfschmerzes. Bei den serumspiegelkontrollierten Patienten fand man eine mittlere, aber statistisch signifikante Korrelation zwischen

Serumvalproinsäurespiegeln und dem Grad der Reduktion der klinischen Symptome nach sechs Monaten. Die Serumspiegel lagen zwischen 18 - 97µg/ml, Mittelwert 54,3µg/ml. Insgesamt zeigten sich 20 Nebenwirkungen bei 17 Patienten (30% aller Patienten). Drei Patienten schieden aus der Studie aus, zwei wegen gastrointestinaler Probleme, eine Patientin aufgrund von Menstruationsbeschwerden. Die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Hering und Kuritzky 1992 sowie Jensen et al. 1994.

In dieser Studie wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Serumspiegeln und der klinischen Verbesserung der Symptome untersucht und herausgefunden. Es handelt sich hierbei aber nur um ein kleines Patientenkollektiv einer offenen Studie. Wegen der wenigen verfügbaren Labordaten kann keine Beziehung zwischen Nebenwirkungen und Serumspiegeln hergestellt werden. Allerdings zeigte sich, anders als bei unserer Studie, dass die Verbesserung mit ansteigender Serumkonzentration korreliert.

1997 führten Klapper und Mitarbeiter eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit verschiedenen Dosen von Divalproat-Natrium an 176 Patienten (132 Valproinsäure-Patienten und 44 Placebo-Patienten) durch. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten die bis dahin keine oder weniger als zwei Migräneprophylaxen eingenommen hatten. Vor Studienbeginn nahmen alle Patienten Placebos über einen Zeitraum von 4 Wochen ein und mussten einen Kopfschmerzkalender führen. Patienten mit zwei oder mehr Migräneattacken während dieser Baseline-Phase wurden in die Studie aufgenommen. Nach dieser Einschleichphase von vier Wochen wurden die Patienten randomisiert in vier Gruppen mit den Dosierungen von 500mg/d, 1000mg/d oder 1500mg/d und Placebo eingeteilt. Die experimentelle Phase betrug 12 Wochen wovon in den ersten 4 Wochen eine Dosissteigerung bis zur Zieldosierung durchgeführt und diese dann konstant für weitere 8 Wochen beibehalten wurde. Am Ende waren Daten von 137 Patienten vorhanden, die die Studie beendeten. Die mittlere Zahl der Tage mit Migräne pro Monat betrug in der Placebogruppe 6,5 Tage, in den Valproinsäuregruppen bei 500mg/d 5,8 Tage, bei 1000mg/d 5,8 und bei 1500mg/d 5,9 Tage. Die Zahl der Migräneattacken, bei denen eine symptomatische Medikation notwendig wurde betrug innerhalb von 4 Wochen in der Placebogruppe 7,1 Attacken,



in den Valproinsäuregruppen bei 500mg/d 6,0 Attacken, bei 1000mg/d 6,0 Attacken und bei 1500mg/d 6,5 Attacken.

Hier zeigt sich bereits ein mögliches Problem der Studie, da die Migränehäufigkeit in der Placebogruppe höher war als in den späteren Behandlungsgruppen. Die mittlere Reduktion der Migräneattacken betrug 1,7 Attacken (500mg/d), 2,0 Attacken (1000mg/d) und 1,7 Attacken (1500mg/d) innerhalb von vier Wochen im Vergleich zu einer Reduktion von 0,5 Attacken in der Placebogruppe. Eine dosisabhängige Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden. Die Unterschiede waren gegenüber Placebo signifikant ( $p \leq 0,05$ ). Als zweites Zielkriterium wurde eine Reduktion von mehr als der Hälfte der Migräneattacken erfasst. Dieses erreichten 45% der mit Valproinsäure behandelten Patienten, aber nur 21% der Patienten in der Placebogruppe ( $p \leq 0,05$ ). Bezüglich Dauer und Schwere der Attacken ergab sich allerdings kein signifikanter Vorteil von Valproinsäure gegenüber Placebo. Bei den erfassten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Schwindel und Tremor unter Valproinsäure signifikant häufiger als unter Placebo. Innerhalb der Patienten, die mit Valproinsäure behandelt wurden, waren Nebenwirkungen in der Hochdosisgruppe signifikant häufiger als bei 500mg/d oder 1000mg/d.

Diese Studie zeigte nochmals, dass Valproinsäure in der Migräneprophylaxe wirksam ist und dass man bei guter Verträglichkeit und ausbleibender Wirkung mit einer Dosierung von 500mg/d eine Dosissteigerung auf 1000mg/d vornehmen kann. Aussagen über die Serumspiegel und deren Wirksamkeit können nicht getroffen werden. Die in dieser Studie getroffenen Aussagen zur Wirksamkeit der unterschiedlichen Dosierung konnten in unserer Studie bestätigt werden.

Ebenfalls 1997 führten Kaniecki et al. die erste Vergleichsstudie zwischen Propranolol und Divalproat-Natrium an 37 Patienten (30 Frauen und 7 Männer zwischen 18 und 65 Jahren) in der Prophylaxe der Migräne ohne Aura (im Mittel: 4,4 Attacken pro Monat und 8,5 Migränetage pro Monat) durch. Die Patienten litten seit mindestens einem Jahr unter Migräneanfällen. Die Daten von 32 Patienten (86%) konnten am Ende der Studie ausgewertet werden; ein Patient fiel während der Propranololeinnahme wegen Nebenwirkungen aus und vier Patienten während der Valproinsäureeinnahme (zwei Patienten wegen Nausea, ein Patient wegen Erschöpfungszuständen und ein Patient wegen Gewichtszunahme). Die oralen Valproinsäuredosierungen betragen bei 23 Patienten 1500mg/d, bei zwei Patienten

2000mg/d, bei sechs Patienten 1000mg/d und ein Patient erhielt 750 mg/d. Die mittlere Valproinsäuredosierung betrug 1414mg/d und der mittlere Valproinsäureserumspiegel betrug 68,5µg/ml. Als Erfolg der Prophylaxe wurde gewertet, wenn die mittlere Migräneattackenfrequenz oder die mittlere Anzahl der Migränetage unter 50% im Vergleich zur Baseline lagen. Der Studienaufbau war eine Einfachblindstudie und zeigte, dass es in der Prophylaxe der Migränebehandlung zwischen diesen beiden Medikamenten keinen signifikanten Unterschied gibt ( $p>0,5$ ), jedoch beide gegenüber Placebo überlegen sind ( $p<0,1$ ). Von den 32 Patienten reagieren sieben Patienten nur auf Valproinsäure, sechs nur auf Propranolol, 14 auf beide Medikamente und fünf auf kein Medikament. Die mittlere Dosis Valproinsäure betrug bei den Respondern 1512mg/d und bei den Non-Respondern 1227mg/d. Der mittlere Serumspiegel lag bei den Respondern bei 76µg/ml und bei den Non-Respondern bei 54µg/ml. 16 Patienten berichteten über leichte bis mittlere Nebenwirkungen unter Valproinsäure, insgesamt wurden 19 Nebenwirkungen registriert.

Die signifikante Verbesserung der Prophylaxe mit Divalproat-Natrium war nur gering höher als in den Studien von Jensen et al. 1992 und Matthew et al. 1995 und waren näher an den Ergebnissen von Sørensen 1988 und Hering und Kuritzky 1992. Eine mögliche Erklärung für die festgestellte Effektivität ist die höhere Dosierung von Valproat (mittlere Dosis 1414mg/d) während die mittlere Dosis in den Studien von Jensen et al. 1992 und Matthew et al. 1995 unter 1100mg/d lag. Eine mögliche weitere Erklärung ist das unterschiedliche Patientenkollektiv. In dieser Studie wurden die Patienten von kopfschmerzspezialisierten Neurologen ausgewählt, während in den anderen Studien die Patienten aus Schmerzambulanzen kamen.

In der Studie wurde wieder auf Non-Responder mit einem Serumspiegel im therapeutischen Bereich hingewiesen. Dieser Effekt konnte auch in unserer Studie verzeichnet werden. Auch eine Erhöhung zu einer höheren Dosierung führt nicht zu dem gewünschten therapeutischen Effekt.

2002 führten Freitag et al. eine randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Valproinsäure durch. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 237 Patienten (122 in der Valproinsäuregruppe und 115 in der Placebogruppe) zusammen, die mehr als zwei Migränekopfschmerzattacken während einer Baseline von 4 Wochen hatten. Das mittlere Alter betrug 40,5 Jahre (16 – 69 Jahre) und 79%

(187) waren Frauen. Die mittlere Anzahl an Jahren, in denen der Patient unter Migräne litt, betrug 19,7 Jahre (1 - 59 Jahre). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen. 202 Patienten beendeten die Studie. Im Studiendesign wurde festgelegt, dass Valproat oder Placebo über 12 Wochen in einer Einzeltagesdosis einzunehmen ist. In der ersten Woche wurden die Patienten mit 500mg/d Valproat behandelt. Diese Dosis wurde in der zweiten Woche auf 1000mg/d gesteigert. Beim Auftreten von intolerablen Nebenwirkungen wurde die Dosierung bis zum Ende der Studie wieder auf 500mg/d reduziert. Untersucht wurde in erster Linie die Reduktion der 4-Wochen-Migränekopfschmerzrate. Migränekopfschmerzattacken mit einem freien Intervall von weniger als 24 Stunden wurden als einzelne Migräneattacken gewertet. Die mittlere Valproinsäuredosis lag bei 871mg/d.

Die mittlere Reduktion der 4-Wochen-Migränekopfschmerzrate betrug 1,2 (Baseline 4,4) in der Valproatgruppe und 0,6 (Baseline 4,2) in der Placebogruppe ( $p=0,006$ ), wobei die beste Reduktion in den ersten vier Wochen stattfand. 8% der Patienten, die mit Valproinsäure behandelt wurden, und 9% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, schieden aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie aus. Die Gesamtnebenwirkungsrate betrug 68% in der Valproinsäure-Gruppe.

In den ersten Studien, in denen der Serumspiegel der Valproinsäure bestimmt wurde, wurde dieser nur benutzt, um innerhalb der, aus der Epilepsiebehandlung bekannt therapeutischen Breite, zu bleiben. Erst 1997 wurde durch Klapper et al. auf die Wirksamkeit niedriger Serumvalproinsäurespiegel in der Migräneprophylaxe aufmerksam gemacht, diese aber nicht weiter untersucht. Bei der hier durchgeführten Untersuchung wurden erstmals die Serumspiegel bestimmt, ohne die Dosierung zu ändern und die dabei erzielten Wirkungen untersucht.

Diese Ergebnisse der Wirkungen der Valproinsäure auf die Migräne sind vergleichbar mit denen aus der placebo-kontrollierten Zwei-Monats-Studie von Hering und Kuritzky (1992). Bei den kontrollierten Studien von Matthew et al. (1991) und Jensen (1994) zeigte sich eine Wirksamkeitsrate bei ca. 50% der Patienten. In der Studie von Hering und Kuritzky (1992) und unserer Studie hatten die ausgewählten Patienten wenige und mittelstarke Migräneattacken und viele hatten vorher vergeblich verschiedene Prophylaxen probiert. Im Vergleich zu den Doppelblindstudien, die oben erwähnt wurden, bestätigen die Daten der vorliegenden

Untersuchung nicht die hohe Unterdrückungsrate von mehr als 50% der Migräneattacken.

Ein Grund dafür, dass die hier präsentierten Ergebnisse anders sind als in anderen Studien, ist unter anderem darin zu suchen, dass es sich bei dem untersuchten Patientengut um Patienten mit relativ wenigen Migräneattacken handelte. Ferner könnte man annehmen, dass bei den Patienten eine hoch positive Erwartungshaltung aufgrund der schon vorher frustriert durchgeführten Prophylaxen mit den verschiedensten Medikamenten, vorhanden war. Eine weitere Ursache für die geringe Ansprechbarkeit auf verschiedene Prophylaxen kann auch darin liegen, dass es sich um eine schwieriger zu behandelnde Migräne handelt und den Anteil an Nicht-Migräne-Kopfschmerz. Ein Unterschied in der Compliance kann nicht die Ursache sein, weil bei allen Patienten Serumspiegel  $>20\mu\text{g/ml}$  gemessen wurden. Nebenwirkungen waren gering und unabhängig von höheren Serumspiegeln. Die gute Verträglichkeit dieser Medikation spiegelt sich in der geringen Ausfallrate von 13% der Patienten während der Untersuchung wieder.

In allen Studien war die Verträglichkeit von Valproinsäure gut, da nur 3 - 5% der Patienten die Studien aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen abbrachen. Wegen der wenigen verfügbaren Labordaten kann keine Schlussfolgerung über den Zusammenhang zwischen Blutplasmaspiegel von Valproinsäure und den Nebenwirkungen gezogen werden. In der hier vorgelegten Studie hatten alle Patienten bereits frustrierte Erfahrungen mit Prophylaktika gemacht, d.h. es kann davon ausgegangen werden, dass die Erwartungshaltung gegenüber der Tertiärambulanz deutlich höher ist als bei Patienten in anderen Studien. Es zeigte sich, dass alle Drop outs bei allen unterschiedlichen Dosierungen sowie quer durch alle Serumspiegel zu beobachten waren. Es kann aufgrund unserer Ergebnisse nicht bestätigt werden, dass die Anzahl der Nebenwirkungen mit steigender Dosierung oder steigenden Serumspiegeln zunimmt.

Obwohl noch keine vergleichbaren Daten vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die Verträglichkeit von Valproinsäure besser als die Verträglichkeit von Flunarizin oder Pizotifen ist und in etwa der von  $\beta$ -Blockern entspricht. Auf der anderen Seite scheint es nur einen geringen Benefit für chronischen Spannungskopfschmerz oder den „Anteil des Spannungskopfschmerzes“ bei kombiniertem Kopfschmerz zu haben. Kontrollierte Langzeitstudien sind nötig, um

den Effekt von Valproinsäure zu beobachten und es mit anderen Prophylaxen zu vergleichen.

Die Diskussionen über die Effektivität von Serumspiegelbestimmungen von Valproinsäure kann noch nicht beendet werden, da es noch zu wenige Daten gibt. Adelman (Adelman et al., 1995) empfiehlt eine Dosierung von 1000mg während in Deutschland von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) Dosierungen von 500 – 600mg empfohlen werden. Aufgrund der hier durchgeführten Untersuchung kann die letztere Empfehlung unterstützt werden. Wenn ein Patient nicht auf die Tagesdosis von 500 – 600mg anspricht, sollte man dazu tendieren, die Migräneprophylaxe zu wechseln. Eine Erhöhung der Tagesdosis zum Erreichen höherer Serumspiegel kann nicht unterstützt werden, da nicht bewiesen werden konnte, dass höhere Serumvalproinsäurespiegel einen weiteren Vorteil für den Patienten bringen. Auch wird eine Blutspiegeluntersuchung der Valproinsäure nicht in allen Fällen empfohlen, da die gemessenen Serumvalproinsäurespiegel für eine Dosierung von 500 – 600mg einen Bereich von 21 - 73µg/ml zeigten. Die Überprüfung des Serumvalproinsäurespiegels wird bei Patienten empfohlen, bei denen von einer mangelnden Compliance auszugehen ist.

Auch von anderen Prophylaktika ist bekannt, dass sie nicht dosisabhängig wirksam sind. Dies gilt besonders für Flunarizin und Topiramat, allerdings auch für Acetylsalicylsäure 100 und im besonderen Maße für Amitriptylin. Amitriptylin scheint in der Kopfschmerztherapie sogar ähnlich wie Valproinsäure bei höheren Dosen sogar schlechter zu sein als bei niedrigeren.

Durch die vorliegende Arbeit konnten die anfänglich aufgestellten Hypothesen teilweise bestätigt werden:

- 1.) Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe des Serumspiegels keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Migräneprophylaxe mit Valproinsäure hat.
- 2.) Es konnte gezeigt werden, dass Valproinsäure auch im Setting einer Tertiär-Ambulanz mit vorhergehenden erfolglosen Prophylaxeversuchen erfolgreich ist.
- 3.) Es konnte gezeigt werden, dass die Dosis von Valproinsäure mit dem Serumspiegel von Valproinsäure auch in der Migränetherapie korreliert. Allerdings kann noch keine weiter substantiierte Dosisempfehlung von Valproinsäure, ggf. auch mit der Möglichkeit, auf eine weitere Steigerung zu verzichten, gegeben werden.