

## 1. Einleitung

### 1.1. Migräne und Migräneprophylaxe

Die Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Dabei handelt es sich um rezidivierend auftretende intensive Kopfschmerzattacken mit überwiegend einseitiger Lokalisation und meist erheblichen vegetativen Begleitsymptomen. Die verschiedenen Formen der Migräne (mit bzw. ohne Aura usw.) wurden zuletzt 2004 von der International Headache Society definiert (Olesen J.: The international classification of headache disorders. 2nd edition (ICHD-II). Rev Neurol (Paris). 2005 Jul;161(6-7):689-91.).

Die Therapie der akuten Migräneattacke wurde durch die Entwicklung der Triptane deutlich verbessert, daneben ist jedoch bei häufigen oder besonders schweren Attacken eine prophylaktische Behandlung indiziert. Ziel der medikamentösen Prophylaxe der Migräne ist eine Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe damit indirekt die Prophylaxe des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Eine optimale Migräneprophylaxe erreicht eine Reduktion von Anfallshäufigkeit, -intensität und -dauer von mindestens 50%. Zunächst soll der Patient mindestens vier Wochen vor Beginn einer medikamentösen Prophylaxe einen Kopfschmerzkalender führen um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

Wichtig ist die Verträglichkeit der Medikamente, da nur dann eine gute Compliance der Patienten zu erwarten ist, wenn unerwünschte Wirkungen in günstigem Verhältnis zur Wirksamkeit des Medikamentes stehen.

### 1.2. Indikationen

Die Indikation zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe ergibt sich entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft bei:

- mehr als drei Migräneattacken pro Monat, die auf eine Attackentherapie entsprechend oben gegebenen Empfehlungen nicht ansprechen und/oder wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden,
- Migräneattacken, die länger als 48 Stunden anhalten,

- Migräneattacken, die vom Patienten subjektiv als unerträglich empfunden werden,
- komplizierten Migräneattacken (manifeste neurologische Ausfälle, die länger als sieben Tage anhalten).

Bei den meisten Medikamenten die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden, kann der Behandlungserfolg frühestens nach ein bis zwei Monaten beurteilt werden. Ist die medikamentöse Prophylaxe erfolgreich, so sollte ein Auslassversuch nach ½ bis einem Jahr versucht werden. Treten die Migräneattacken dann in alter Frequenz, Intensität und Dauer wieder auf, wird die prophylaktische Behandlung wieder aufgenommen und für ein weiteres Jahr fortgesetzt (Michel et al., 1993; Seshia et al., 1995; Wober-Bingol et al., 1996; Raielli et al., 1996).

### 1.3. Medikamente zur Migräneprophylaxe

Eine wichtige Säule in der Migränetherapie ist die medikamentöse Prophylaxe. Untersuchungen zeigten, dass ca. 50% der identifizierten und in ärztlicher Behandlung befindlichen Migränepatienten eine Prophylaxe bräuchten, aber nur 5% sie jedoch erhalten.

In den neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft werden folgende Medikamente als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der Migräne klassifiziert.

1. die Beta-Blocker Propranolol und Metoprolol,
2. der Kalzium-Antagonist Flunarizin,
3. das Antikonvulsivum Topiramat
4. das Antikonvulsivum Valproinsäure.

Die Medikamente der zweiten Wahl sind Pestwurz-Extrakt, Amitriptylin, Bisoprolol, Naproxen, ASS, Magnesium und Mutterkraut-Extrakt.

Die Wirksamkeit für die Prophylaxe der Migräne ist beim nicht selektiven  $\beta$ -Blocker Propranolol und beim  $\beta_1$ -selektiven  $\beta$ -Blocker Metoprolol bewiesen (Havanka-Kanniainen et al., 1988; Pradalier et al., 1989; Carrol et al., 1990; Holroyd et al., 1991; al-Qassab et al., 1993). Ihre Wirkung wurde zufällig entdeckt. Der Wirkungsmechanismus der  $\beta$ -Blocker ist unbekannt und wahrscheinlich gibt es noch weitere wirksame  $\beta$ -Blocker (Massiou et al., 1992). Auffällig ist, dass alle wirksamen

$\beta$ -Blocker keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität besitzen. Als Nebenwirkungen können gelegentliche Schlafstörungen, entweder in Form eines gestörten oder verlängerten Schlafs, Müdigkeit und Verlangsamung des Herzschlags auftreten. Bei Propranolol wird gelegentlich auch über ein Kältegefühl im Bereich der Arme und der Beine geklagt. Depressive Störungen können als unerwünschte Wirkung auftreten, in seltenen Fällen kann es zu Alpträumen kommen. Bei der Beendigung der Therapie muss der  $\beta$ -Blocker über drei bis sieben Tage langsam ausschleichend abgesetzt werden. Als Medikament der zweiten Wahl steht auch der  $\beta$ -Blocker Bisoprolol mit nachgewiesener Wirksamkeit für die Migräneprophylaxe zur Verfügung (van de Ven et al., 1992).

Aus der Gruppe der „Kalzium-Antagonisten“ ist, soweit es im Moment beurteilbar ist, nur Flunarizin sicher wirksam (Centone et al., 1990; Wober et al., 1991; Gawel et al., 1992). Auch hierbei wurde der positive Effekt auf die Migräne rein zufällig entdeckt. Es scheint genauso wirksam wie die  $\beta$ -Blocker zu sein, hat jedoch ein anderes Nebenwirkungsspektrum. Die typischen Nebenwirkungen der Substanz sind Müdigkeit, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Depression, Schwindel sowie in sehr seltenen Fällen bei älteren Menschen extrapyramidalmotorische Störungen mit Entwicklung eines Parkinsonoids oder Dyskinesien (Martinez-Lage, 1988; Andersson et al., 1990). Die Kalziumantagonisten Cycloandelat, Verapamil, Nimodipin und Nifedipin sind nicht wirksam (Albers et al., 1989; Montastruc et al., 1992).

Amitriptylin und Amitriptylinoxid sind trizyklische Antidepressiva, die in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen sind. Allein gegeben, ist Amitriptylin bei der Migräne begrenzt wirksam. Sie können aber zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz vorliegt oder wenn, wie häufig bei chronischen Schmerzen, eine zusätzliche Depression vorliegt (Edmeads et al., 1997; Lipton et al., 1997; Schoenen et al., 1997).

Die Wirksamkeit von Topiramat hat sich in einer placebokontrollierten randomisierten Studie als effektiv zur Behandlung von Migräne erwiesen. Topiramat ist mit einer Ansprechrate von etwa 50 Prozent mindestens so effektiv wie Propranolol, Amitriptylin oder Valproat (Diener et al., 2004).

Als Medikamente der zweiten Wahl sollen hier noch die nicht-steroidalen Antirheumatikum Naproxen und Acetylsalicylsäure erwähnt werden, welche in placebo-kontrollierten Studien ihre statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo bewiesen (Welch et al., 1985; Ziehler et al., 1985; Bellavance et al., 1990;

Grotemeyer et al., 1990). Limitierend sind hier die Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Tinnitus und Schwindel.

Im Jahr 1988 wurde erstmals über die mögliche Wirksamkeit des Antikonvulsivums Valproinsäure in der Migräneprophylaxe berichtet (Sørensen, 1988). Valproat erhöht die GABA-Spiegel im Gehirn und reduziert den Aspartat-Spiegel. Ferner soll sie durch einen unbekanntem Mechanismus die Auslösung der „spreading depression“ wenn nicht unterdrücken, so doch die Schwelle für ihre Auslösung erhöhen. Es gibt Hinweise, dass die neurogene Entzündung abgeschwächt werden kann. Als letzter Wirkmechanismus wird ein Einfluss auf den trigeminalen Nucleus caudalis diskutiert (Cutrer et al., 1997).

Untersuchungen zur Serumkonzentration der Valproinsäure haben gezeigt, dass es interindividuell keinen linearen Zusammenhang zwischen der Valproinsäure-Dosis und dem Medikamentenspiegel gibt (Vajda et al., 1978). Während das Körpergewicht, das Geschlecht und die Begleitmedikation einen Einfluss auf den Plasmaspiegel haben, zeigen das Alter, die Körpergröße und die Zubereitungsform keinen Einfluss (May et al., 1985). Bei identischen Medikamenten-Dosierungen wurden bei gesunden Probanden höhere Plasmaspiegel als bei Epilepsie-Patienten gefunden (Anthony et al., 1977). Studienergebnisse belegen, dass man für jeden Patienten eine Valproinsäuredosierung finden kann, die individuell einem linearen Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmaspiegel unterliegt (Vajda et al., 1978, Nutt et al., 1979).

Seit dem Jahr 1990 ist in insgesamt sieben Doppelblindstudien die Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migränetherapie untersucht worden (Mathew et al., 1991; Hering et al., 1992; Jensen et al., 1994; Matthew et al., 1995; Kaniecki, 1997; Klapper, 1997). In allen Studien ergab sich eine signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo und in einer Studie sogar der gleiche Effekt wie unter Behandlung mit Propranolol (Kaniecki, 1997). Es wurde herausgefunden, dass sich die Anzahl der Migräne-Tage signifikant reduzierte, während sich die Migräne-Dauer und Migräne-Intensität nicht veränderten.

Allen diesen Studien ist gemeinsam, dass sie sich an einer Medikamentendosis, wie sie in der Epilepsitherapie benutzt wird, orientieren. Es wurden verschiedene

Dosierungen zwischen 300 mg/d und 1500 mg/d benutzt, aber es konnte keine dosisabhängige Wirksamkeit gefunden werden. In den Plasma-kontrollierten Studien wurde der Valproinsäurespiegel in den, aus der Epilepsitherapie bekannten therapeutischen Bereich hochtitriert. Eine spiegelabhängige Wirksamkeit der Valproinsäure wurde im Verlauf der Studien dabei jedoch nicht untersucht. Allen diesen Studien ist gemeinsam, dass die Nebenwirkungsrate bei Dosierungen über 1000 mg/d deutlich ansteigt.

Hinsichtlich Kostenüberlegungen wird erwähnt, dass Valproat gegenüber  $\beta$ -Blockern als vergleichsweise teures, jedoch sicher effektives Medikament eingeschätzt wird. Spiegelkontrollen werden mit der nicht belegten Bemerkung abgelehnt, dass der Spiegel nicht mit der Wirkung korreliert und deshalb eine vergleichsweise hohe Dosierung von 1000 mg/d, einem Bereich in dem die Nebenwirkungsrate deutlich ansteigt, empfohlen wird (Adelman et al., 1995).

#### 1.4. Valproinsäure zur Behandlung von Epilepsie

Valproinsäure ist in Deutschland nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen, so dass sich hier nur auf Dosierungen in der Epilepsitherapie bezogen werden kann. Dabei wird eine einschleichende Dosierung mit stufenweisem Aufbau der optimal wirksamen Dosis empfohlen. Die Initialdosis beträgt in der Regel 5 - 10mg/kg Körpergewicht, die alle vier bis sieben Tage um circa 5mg/kg erhöht werden sollte. Die mittlere Tagesdosis beträgt für Erwachsene im Allgemeinen 20mg/kg Körpergewicht. Eine Effektivität kann teilweise erst nach 2 - 4 Wochen beobachtet werden. Aus diesem Grunde sollte eine längere Dosisanpassung erfolgen und der Therapieerfolg im Einzelfall abgewartet werden. Bei Erwachsenen werden in der Regel Tagesdosen von 1200mg verteilt auf 3 Einzelgaben verabreicht. Bei Retardpräparaten werden zwei Einzeldosen verabreicht.

Für die Dauertherapie mit dieser Substanz hat es sich als sinnvoll erwiesen, nach Verträglichkeit und Wirkung zu dosieren. Plasmaspiegel werden nur bestimmt, wenn man bei individuell eingestellter Dosierung nicht mit der Wirkung zufrieden ist, um herauszufinden, ob man unter Abwägung von Effekt und Nebenwirkung eine weitere Dosiserhöhung vertreten kann oder ob mangelnde Patientencompliance vorliegt.