

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

52 Patienten nahmen an der Untersuchung zur prophylaktischen Wirksamkeit der Valproinsäure in der Migräneprophylaxe teil. Es waren 3 Männer (6%) und 49 Frauen (94%) im Alter von 18 bis 67 Jahren (Durchschnittsalter 45 Jahre). Von dem untersuchten Patientenkollektiv zeigten 7 Patienten (13,5%) eine Migräne mit Aura (2 Männer, 5 Frauen) und 45 Patienten (86,5%) eine Migräne ohne Aura (1 Mann, 44 Frauen). 12 Frauen (23%) hatten eine menstruationsabhängige Migräne.

Aus den insgesamt 45 Patienten (87%) die diese Untersuchung mit Valproinsäure beendeten, wurden dosisabhängig drei Gruppen gebildet. Daraus ergab sich eine Gruppenstärke von 11 Patienten (24,4%) in der Gruppe A (<600mg/d), 22 Patienten (48,9%) in der Gruppe B (600mg/d - <900mg/d) und 12 Patienten (26,7%) in der Gruppe C (900mg/d - 1200mg/d).

Tabelle 4.1: Altersverteilung der Patienten in der Studie (n=45).

Patientenalter	Anzahl der Patienten
<20 Jahre	5
20 - 29 Jahre	2
30 - 39 Jahre	6
40-49 Jahre	14
50-59 Jahre	12
>60 Jahre	6

Von den 45 Patienten, die diese Studie beendeten, hatten 42 Patienten bereits Erfahrungen mit anderen Prophylaxen. Bei den zwei Patienten, die mehr als eine Prophylaxe hatten handelt es sich einmal um eine Patientin, die mit Serotoninantagonisten und danach mit  $\beta$ -Blockern behandelt wurde. Die zweite Patientin war erfolglos mit  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten und  $\beta$ -Blockern behandelt worden.

Tabelle 4.2: Art und Anzahl der durchgeführten Prophylaxen vor Studienbeginn (n=42).

Prophylaxe-Wirkstoff	Patientenanzahl
β-Blocker	25
Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten	9
Serotoninantagonisten	5
Cyclandelat	1
mehr als eine Prophylaxe	2

Als Ausgangswert hatten alle Patienten eine mittlere Attackenfrequenz von  $3,5 \pm 0,9$  Migräneattacken/Monat und  $6,4 \pm 3,5$  Migräne-Tage/Monat. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Patienten gaben durchschnittlich  $2,2 \pm 3,5$  Spannungskopfschmerz-Tage/Monat an. Die Spannungskopfschmerz-Intensität betrug auf der subjektiven Skala  $1,0 \pm 0,6$ . Während eines akuten Migräneanfalls betrug die durchschnittliche Medikation bei Triptanen 3,7Tbl/m, bei Ergotaminen 1,0Tbl/m und bei NSAR 3,9Tbl/m.

Tabelle 4.3: Baseline der dosisabhängigen Gruppen (A<600mg/d, n=11; B=600mg/d-<900mg/d, n=22; C=900mg/d-1200mg/d, n=12).

Gruppe	Migräneattacken (Attacken/m)	Migränetage (d/m)	SPKS-Tage (d/m)
<b>A</b>	$3,2 \pm 0,7$	$6,4 \pm 2,8$	$3,2 \pm 3,1$
<b>B</b>	$3,1 \pm 0,8$	$6,3 \pm 3,1$	$2,0 \pm 3,9$
<b>C</b>	$3,2 \pm 1,2$	$7,4 \pm 4,6$	$1,8 \pm 3,6$

## 4.2. Dosisabhängige Effekte

### 4.2.1. Dosisabhängige Effekte bei der Migräne

Nach drei Monaten Therapie zeigte sich in allen Patientengruppen eine Reduktion der Migräneattacken und der Migränetage mit einer großen Streubreite.

Nach sechs Monaten Therapie zeigte sich in den Gruppen A und B eine weitere Reduktion der Migräneattacken und eine Reduktion der Migränetage. Im gleichen

Untersuchungszeitraum zeigte sich auch in der Gruppe C eine Reduktion der Migräneattacken, jedoch stieg die Gesamtzahl der Migränetage an.

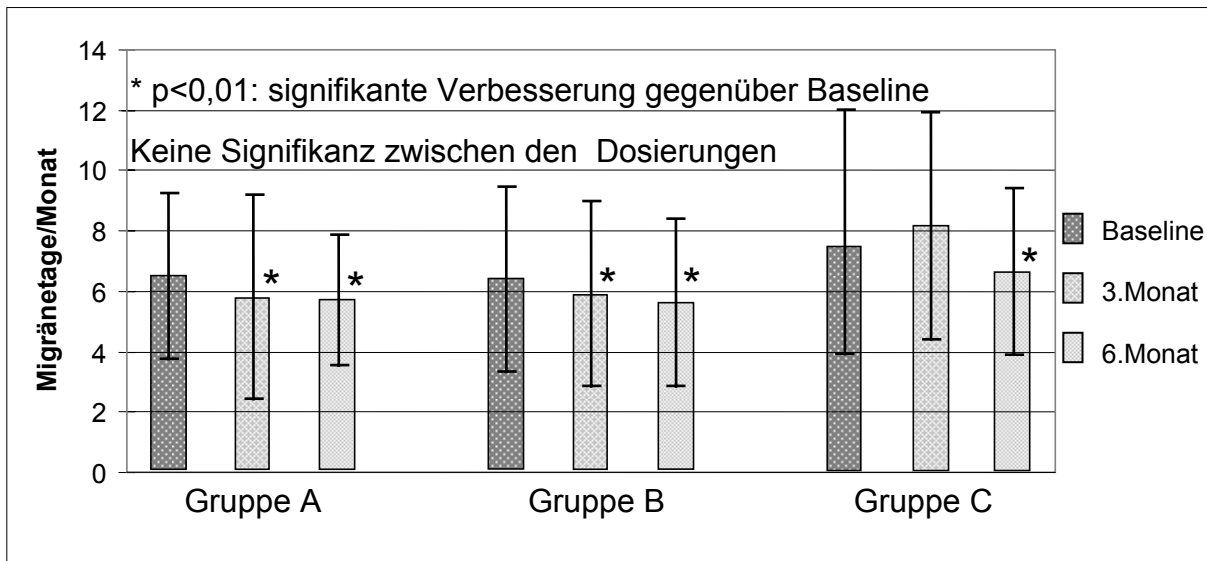


Abbildung 4.1: absolute Verbesserung der Migränetage nach 3 und 6 Monaten Behandlung gegenüber Baseline.

Tabelle 4.4: prozentuale Verbesserung der subjektiven Migräneintensität nach 3 und 6 Monaten gegenüber Baseline.

Gruppe	Nach 3 Monaten (%)	nach 6 Monaten (%)
<b>A</b>	30,4 ± 6,7	25,2 ± 7,3
<b>B</b>	24,2 ± 1,5	30,6 ± 2,3
<b>C</b>	25,4 ± 4,6	20,8 ± 6,5

Bei der hier durchgeführten Studie zeigte sich für die Patienten eine subjektive Beschwerdeverbesserung um circa 20-30% und der Effekt blieb während der gesamten Studienzeit erhalten.

#### 4.2.2. Dosisabhängige Effekte beim Spannungskopfschmerz

In den Gruppe A und B zeigte sich nach drei und sechs Monaten Therapie eine Reduktion der Tage mit Spannungskopfschmerz. In der Gruppe C wurde ein Anstieg der Spannungskopfschmerz-Tage nach drei Monaten beobachtet, der sich aber im weiteren Verlauf der Untersuchung nicht weiter verschlechterte. Eine deutliche

Reduktion der Intensität des Spannungskopfschmerzes im Verlauf des Untersuchungszeitraumes konnte innerhalb jeder Gruppe nach 3 und 6 Monaten nachgewiesen werden ( $p < 0,01$ ). Bei einem Vergleich zwischen den drei Gruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeiträumen konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

#### 4.2.3. Dosisabhängige Effekte auf die Akutmedikation

Die Medikamenteneinnahme während der akuten Phase eines Migräneanfalls nahm während der prophylaktischen Behandlung mit Valproinsäure ab. Dabei betrug die durchschnittliche Medikamentenreduktion in der Gruppe A für NSAR 22,1% ( $p < 0,01$ ) und für Ergotamine 26,8% ( $p < 0,01$ ), in Gruppe B für Triptane 25,5% ( $p < 0,01$ ) und für Ergotamine 46,7% ( $p < 0,01$ ), in Gruppe C für NSAR 26,8% ( $p < 0,01$ ) und für Triptane 25% ( $p < 0,01$ ).

#### 4.3. Serumkonzentration der Valproinsäure

Bei der Untersuchung zur Serumkonzentration der Valproinsäure wurde das gesamte Patientenkollektiv aufgrund des mittleren Serumspiegels aller Gruppen ( $54\mu\text{g/ml}$ ) in eine Gruppe mit einem Serumspiegel von  $20\text{-}50\mu\text{g/ml}$  und in eine Gruppe mit einem Serumspiegel von  $>50\mu\text{g/ml}$  eingeteilt. Dadurch wurde erreicht, dass die beiden Auswertegruppen eine gleichgroße Anzahl an Daten hatten. Auch der mittlere Serumspiegel zwischen den drei dosisabhängigen Gruppen variierte nicht signifikant innerhalb eines Untersuchungszeitraumes ( $p > 0,1$ ). Der mittlere Serumspiegel lag bei  $54,0\mu\text{g/ml} \pm 23,0\mu\text{g/ml}$ . Die mittlere Serumkonzentration in der Gruppe A und Gruppe B variierte nur leicht, während die mittlere Serumkonzentration in Gruppe C, mit der höchsten oralen Dosierung, um 60% anstieg ( $p < 0,005$ ).

Tabelle 4.5: mittlere Serumvalproinsäurespiegel der dosisabhängigen Gruppen nach 3 und 6 Monaten Therapie.

Gruppe	Nach 3 Monaten (µg/ml)	nach 6 Monaten (µg/ml)
<b>A</b>	31,6 ± 16,4	41,3 ± 10,7
<b>B</b>	49,9 ± 18,5	53,2 ± 22,8
<b>C</b>	49,2 ± 19,7	79,8 ± 21,5

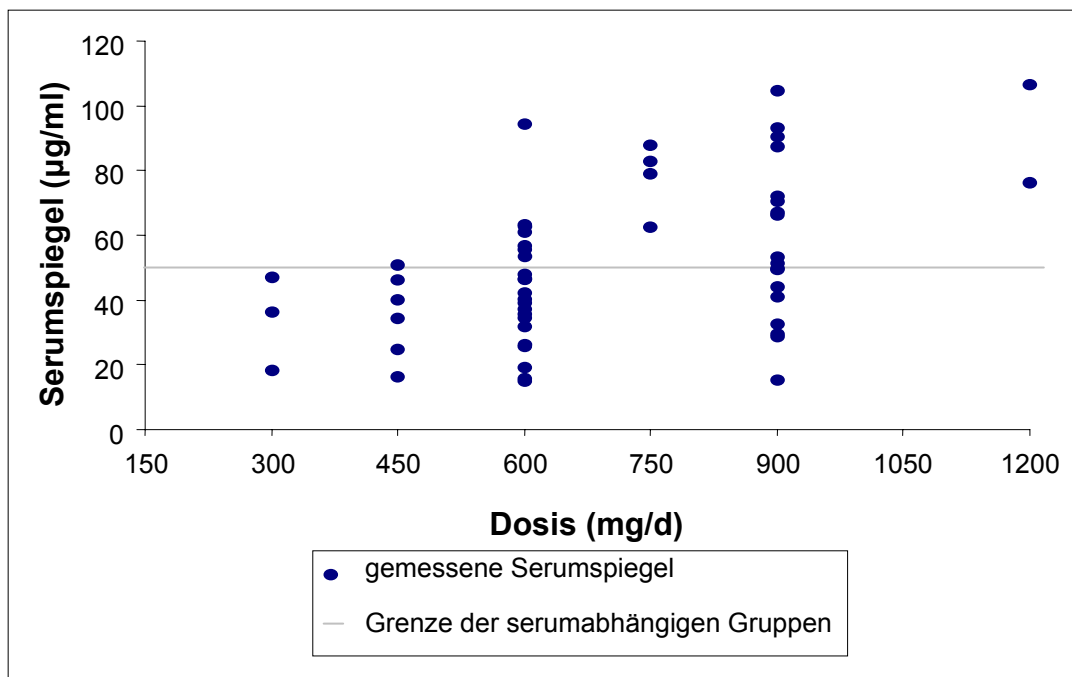


Abbildung 4.2: Korrelation der Valproinsäuredosis und den gemessenen Serumspiegel (µg/ml) nach Behandlung mit Valproinsäure ( $R^2=0,49$ ).

Aufgrund der hier vorgelegten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Wirkung der Migräneprophylaxe mit der oralen Valproinsäuredosis nicht korreliert. Ferner wurde durch die Laboruntersuchungen herausgefunden, dass es auch keinen linearen Zusammenhang zwischen der oralen Dosis und den Serumspiegeln gab. Aus diesem Grund wird nun der Zusammenhang zwischen Serumspiegeln und Wirkung untersucht.

#### 4.4. Spiegelabhängige Effekte

Die Untersuchung der spiegelabhängigen Wirkungen der oralen Therapie mit Valproinsäure zeigte bei verschiedenen Parametern signifikante Unterschiede. Bei der Betrachtung des Gesamtkollektives zeigte sich bei allen Migräneparametern (Attacken, Schmerzintensität, etc.) keine Korrelation zum Alter der Patienten.

##### 4.4.1. Effekte auf die Attackenfrequenz

Bei der Anzahl der Migräneattacken pro Monat fand sich bei beiden Gruppen eine deutliche Verbesserung. Dabei zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied bei den Patienten beider Gruppen nach Abschluss der Untersuchung ( $p < 0,005$ ) gegenüber Baseline.

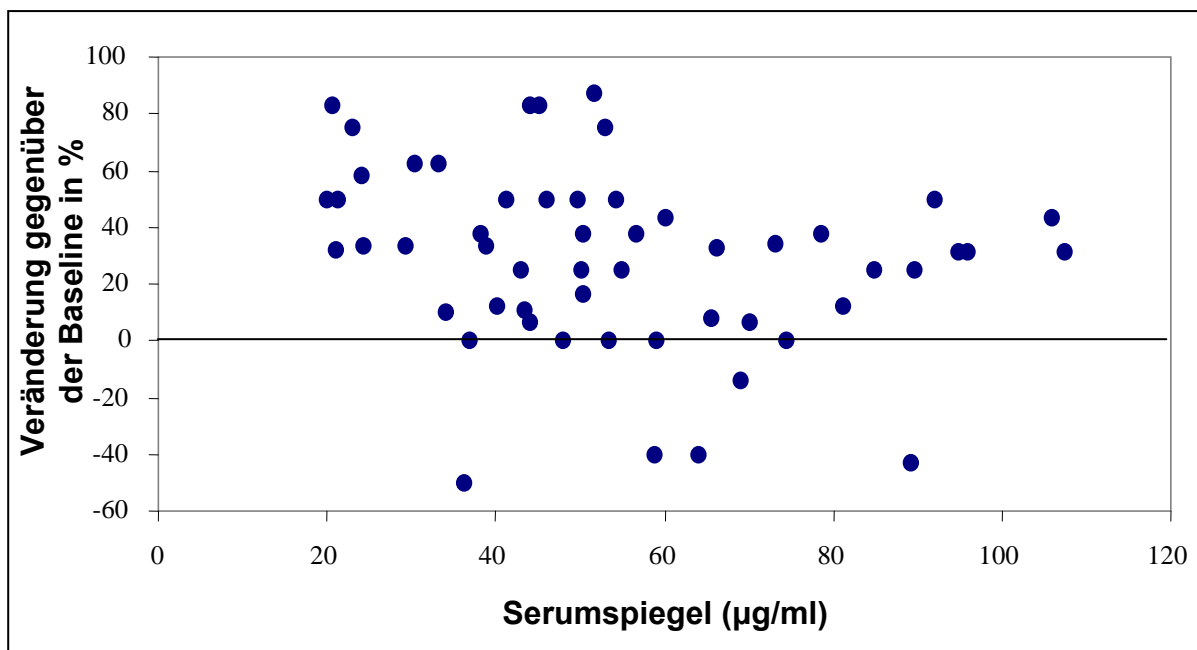


Abbildung 4.3: Spiegelabhängige Wirkung auf die Migräneattackenfrequenz nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten beim gesamten Patientenkollektiv.

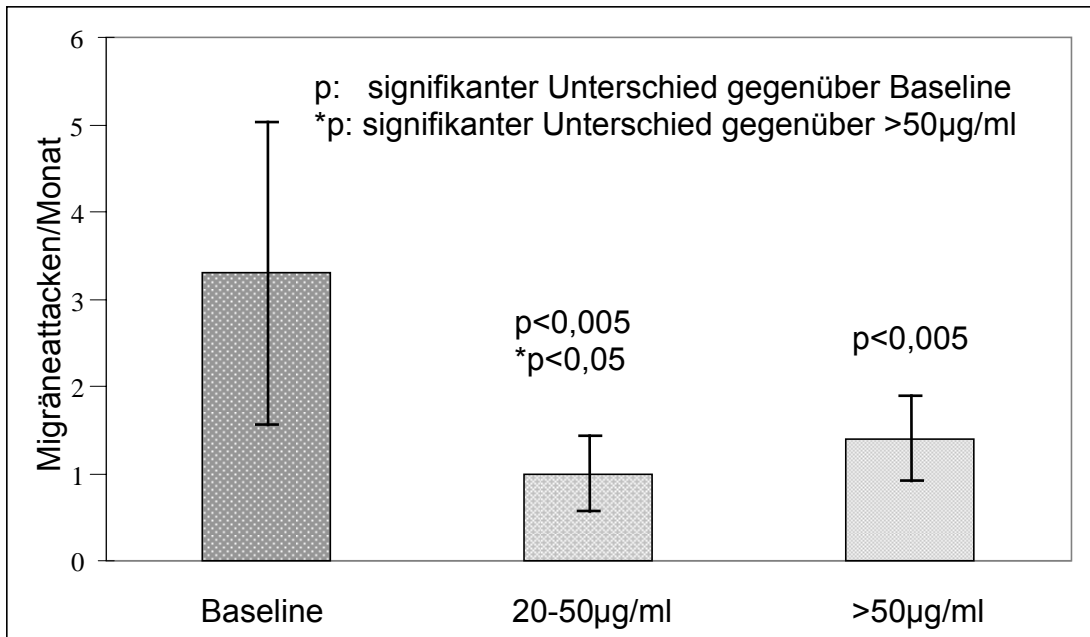


Abbildung 4.4: Anzahl der Migräneattacken/Monat im Vergleich zur Baseline.

#### 4.4.2. Effekte auf die Migränetage

Bei einem Serumspiegel von 20-50µg/ml zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Anzahl der Migränetage pro Monat um 31% ( $p < 0,005$ ). Im Gegensatz dazu ließ sich in der Gruppe >50µg/ml kein signifikanter Unterschied zur Baseline feststellen.

#### 4.4.3. Effekte auf die Intensität

Bei der Einschätzung der subjektiven Intensität der Migräneattacken wurde durch die Patienten keine signifikante Veränderung angegeben. Es zeigte sich in der Gruppe 20-50µg/ml eine Verbesserung von  $21,8\% \pm 27,8\%$  und in der Gruppe >50µg/ml eine Verbesserung von  $9,2\% \pm 21,60\%$ . Aufgrund der hohen Streubreite ist das Ergebnis aber nicht statistisch signifikant.

#### 4.4.4. Effekte auf die Akutmedikation

Beim Verbrauch von Akutmedikamenten während der Prophylaxetherapie mit Valproinsäure zeigte sich in der Gruppe mit einem Wirkspiegel von  $< 50\mu\text{g/ml}$  eine signifikante Verringerung der Anzahl der eingenommenen Tabletten ( $p < 0,05$ ) nach 6 Monaten, während es bei der anderen Gruppe fast unverändert blieb.

Tabelle 4.6: Anzahl der eingenommenen Tabletten/Monat für die Behandlung der Migräneattacken bei Baseline und nach 6 Monaten Behandlung mit Valproinsäure ( $p < 0,05$ ).

Akutmedikation	Baseline	20-50µg/ml	>50µg/ml
NSAR	3,7 ± 2,2	2,2 ± 1,7	4,2 ± 2,1
Triptane	4,2 ± 2,4	2,7 ± 1,4	4,4 ± 3,4

#### 4.5. Nebenwirkungen

Zehn Patienten (21,7%) hatten während der Untersuchungen Nebenwirkungen. Ein Patient (9%) der Gruppe A, sechs Patienten (28%) der Gruppe B und drei Patienten (23%) der Gruppe C.

Eine Patientin (1,9%) beendete die Studie vorzeitig wegen dem als Nebenwirkung bekannten Haarausfall. Nach einem halben Jahr nahm die Patientin erneut Valproinsäure ein, da sie einen Rückfall auf das ursprüngliche Migräne-Niveau erlebt hatte. Sechs Patienten (11,5%) schieden aus der Studie aus, weil sie nicht mehr zu den Nachuntersuchungen erschienen. Ein Patient (1,9%) brach die Studie aufgrund von Stenokardien ab.

Tabelle 4.7: Art und Anzahl der Nebenwirkungen in den einzelnen Dosisgruppen (n=13).

Nebenwirkungen*	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Müdigkeit	1		
Leberwerterhöhung		3	
Gewichterhöhung		4	1
Haarausfall		2	1
Stenokardien			1

\* Mehrfachnennungen möglich.



Tabelle 4.8: Gemessene Serumvalproinsäurespiegel und die dabei aufgetretenen Nebenwirkungen (n=13).

Nebenwirkungen*	Serumspiegel (µg/ml)			
	<20	20-40	41-60	>60
Transaminasenerhöhung		1	2	
Gewichtszunahme		2	2	1
Haarausfall		2		1
Andere		1	1	

\* Mehrfachnennungen möglich.

#### 4.6. Kasuistiken

##### 4.6.1. Responder

Die 45 Jahre alte Patientin S. L. kam nach verschiedenen frustrierten Versuchen einer Prophylaxe ihrer seit frühester Jugend bestehender Migräneattacken ohne Aura mit dem  $\beta$ -Blocker Propranolol und dem  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten Flunarizin im Februar 1996 in die Kopfschmerzambulanz der Charité. Bei den vorausgegangenen Medikationen litt die Patientin besonders unter Schlafstörungen und Müdigkeit. Bei der Medikation mit dem  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten traten zusätzliche gastrointestinale Beschwerden auf.

Die Attackenfrequenz nach Absetzen aller prophylaktisch wirksamen Medikamente betrug vier pro Monat mit einer durchschnittlichen Dauer von vier Tagen und einer subjektiv empfundenen Intensität von drei. Im akuten Migräneanfall benötigte die Patientin durchschnittlich 2 Tbl. NSAR/Attacke. Aufgrund dieser Konstellation wurde für die Patientin eine Valproinsäuredosis von 600mg/d verordnet.

Bereits im zweiten Monat zeigte sich eine deutliche Reduktion der Migräneattacken auf eine Attacke pro Monat. Daran änderte sich auch in den nächsten Monaten nichts. Die Migräneattacke war nach zwei Tagen wieder abgeklungen und die Patientin benötigte keine zusätzliche Akutmedikation. Nebenwirkungen der Valproinsäuremedikation bemerkte die Patientin nicht.

Die gemessenen Serumspiegel betragen nach drei Monaten 41,2µg/ml und nach sechs Monaten 43,0µg/ml.

#### 4.6.2 Non-Responder

Bei der 49jährigen Frau C. L. wurde ab März 1996 eine medikamentöse Migräneprophylaxe mit einer Valproinsäuredosis von 750mg/d durchgeführt. Anamnestisch war die Patientin bereits auf den selektiven  $\beta_1$ -Blocker Metoprolol für ihre Migräne ohne Aura eingestellt worden. Darunter litt sie an einer Hypotonie. Trotz dieser Medikation wurde ihre Attackenhäufigkeit mit vier Attacken/Monat und einer durchschnittlichen Dauer von vier Tagen nicht geringer. Im akuten Migräneanfall benötigte die Patienten durchschnittlich 14 Tbl. Triptane/Monat. Aufgrund mehrerer kopfschmerzfreier Tage ließ sich ein Medikamenten-induzierter Kopfschmerz ausschließen.

Auch unter der Medikation mit Valproinsäure kam es in den sechs Monaten der Studie zu keiner deutlichen Verringerung von Migräneattacken, Migränedauer oder -intensität. Lediglich die Akutmedikation konnte auf 4 Tbl. Triptane/Monat reduziert werden. Nebenwirkungen durch die Valproinsäure traten auch hier nicht auf. Die gemessenen Serumspiegel lagen wesentlich höher und betragen nach drei Monaten 84,8 $\mu$ g/ml und nach sechs Monaten 79,2 $\mu$ g/ml.