

Prophylaxe von posttraumatischen Kopfschmerzen

# Alphablocker reduziert Kopfschmerztage

**Fragestellung:** Ist der Alphablocker Prazosin zur Behandlung von chronischen Kopfschmerzen nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma wirksam?

**Hintergrund:** Prazosin ist ein Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonist, der die noradrenerge Signalübertragung reduziert. Die Substanz wird zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Prostatahypertrophie sowie bei Schlafstörungen im Rahmen der posttraumatischen Stressstörung eingesetzt. Eine offene Studie, in der Prazosin die Häufigkeit von Kopfschmerzen bei US-Veteranen nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma reduzierte [1], lieferte die Grundlage für diese Pilotstudie.

**Patienten und Methodik:** An der 22-wöchigen randomisierten und kontrollierten Studie nahmen 48 Veteranen und aktive Soldaten des US-amerikanischen Militärs teil, die nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma unter Kopfschmerzen litten. Das Studiendesign basierte auf den Konsensrichtlinien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft für randomisierte kontrollierte Studien bei chronischer Migräne [2].

Nach einer Vorbehandlungsphase wurden die Teilnehmenden mit mindestens acht Kopfschmerztagen innerhalb von vier Wochen zwischen Prazosin und Placebo randomisiert. Nach einer fünfwöchigen Titration auf eine maximal mögliche Dosis von 5 mg (morgens) und 20 mg (abends), wurde die erreichte Dosis zwölf Wochen lang beibehalten. Alle vier Wochen erfolgten Kontrolluntersuchungen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung in der Häufigkeit der Kopfschmerztage innerhalb

der vierwöchigen Untersuchungsintervalle. Sekundäre Zielgrößen waren der Anteil der Teilnehmenden, die eine mindestens 50%ige Reduktion der Zahl der Kopfschmerztage erfuhr, und die Veränderung der Werte im Headache Impact Test-6 [3].

Mayer CL, Savage PJ, Engle CK et al. Randomized controlled pilot trial of prazosin for prophylaxis of posttraumatic headaches in active-duty service members and veterans. *Headache*. 2023; 63: 751-62

**Ergebnisse:** In die Studie wurden 48 Personen aufgenommen. 32 Teilnehmende wurden mit Prazosin und 16 mit Placebo behandelt (mittleres Alter 40 Jahre, 92 % Männer, die Hälfte war noch im Militärdienst aktiv). Der posttraumatische Kopfschmerz bestand im Mittel seit 14 Jahren. Phänotypisch erfüllte der Kopfschmerz bei den meisten Teilnehmenden die Charakteristika einer Migräne. In den übrigen Fällen bestand eine Mischung aus Spannungskopfschmerz und Migräne. 92 % der Teilnehmenden hatten mehr als 15 Kopfschmerztage pro Monat. 58 % erfüllten die Kriterien eines Medikamentenübergebrauchs.

Für alle drei Ergebnismessungen zeigte Prazosin einen größeren Nutzen als Placebo. Bei den mit Prazosin Behandelten sank im Vergleich zu Placebo die Zahl der Kopfschmerztage vom Ausgangswert bis zum letzten Bewertungszeitraum. Die Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit betrug mit Prazosin -11,9 Tage versus -6,7 mit Placebo ( $p = 0,005$ ). Bei den Headache-Impact-Test-6-Werten zeigte sich ein Unterschied von -6,6 ( $p = 0,004$ ). Der mittlere Prozentsatz der Studienteilnehmenden, der nach zwölf Wochen eine mindestens 50%ige Reduktion der vierwöchentlichen Kopfschmerztage vom Ausgangswert bis zum endgültigen Rating zeigte, betrug 70 % für Prazosin im Vergleich zu 29 % für Placebo (Odds Ratio: 5,8; 95 %-Konfidenzintervall: 1,44–23,6;  $p = 0,013$ ).

Die Studienabschlussrate von 94 % in der Prazosin- und 88 % in der Placebogruppe deutet darauf hin, dass Prazosin in der verabreichten Dosis gut vertragen wurde. Morgendliche Schläfrigkeit beziehungsweise Lethargie waren die einzigen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich mit 69 % in der Prazosin- und 19 % in der Placebogruppe signifikant zwischen den Gruppen unterschieden ( $p = 0,002$ ).

**Schlussfolgerungen:** Diese kleine Pilotstudie liefert Hinweise darauf, dass Prazosin bei posttraumatischen Kopfschmerzen wirksam sein könnte. Dieses Ergebnis muss allerdings in einer großen randomisierten placebokontrollierten Studie bestätigt werden.

– Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

## Möglicherweise eine weitere Therapieoption

Der posttraumatische Kopfschmerz ist ein Stiefkind der Kopfschmerzforschung. Interessant ist die Beobachtung, dass der chronische posttraumatische Kopfschmerz sehr viel häufiger nach einem leichten als nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma auftritt. Es gibt bisher auch nur eine sehr kleine Anzahl von prospektiven Therapiestudien [4]. Erfüllt der posttraumatische Kopfschmerz die Charakteristika einer Migräne, erfolgt üblicherweise eine Migräneprophylaxe. Eine weitere Alternative ist der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva.

Die hier vorgestellte Pilotstudie mit US-amerikanischen Soldaten legt nahe, dass der Alphablocker Prazosin möglicher-

weise eine weitere Therapieoption darstellen könnte. Angesichts der geringen Zahl an untersuchten Personen sind belastbare Aussagen allerdings kaum möglich. Daher müssen die Ergebnisse einer jetzt folgenden großen Phase-III-Studie abgewartet werden.

### Referenzen

1. Ruff RL et al. *J Rehabil Res Dev*. 2009; 46: 1071-84
2. Tassorelli C et al. *Cephalalgia*. 2018; 38: 815-32
3. Shin HE et al. *J Clin Neurol*. 2008; 4: 158-63
4. Dwyer B. *Semin Neurol*. 2018; 38: 619-26