

Kontrazeption bei Frauen mit Migräne

Redaktion

T. Rabe, Heidelberg
T. Strowitzki, Heidelberg

Eine sichere Verhütung sollte keiner Patientin gesundheitlich schaden. Ziel bei Frauen mit Migräne muss es sein, eine Verhütungsmethode zu finden, die weder mit einem erhöhten Insultrisiko assoziiert ist noch den Migräneverlauf negativ beeinflusst. Empfehlenswert ist ein Vorgehen in 3 Schritten. An erster Stelle stehen die genaue Diagnostik und Einordnung der Kopfschmerzen (Differenzialdiagnose: Kopfschmerzen, Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura). Hierzu bieten die unten stehenden Tabellen eine Hilfe. Die nächsten Schritte sind die Anamnese und Untersuchung zum Ausschluss weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Ein Kopfschmerztagebuch in

den ersten 3 Anwendungsmonaten ist sinnvoll, um zu beobachten, wie betroffene Frauen auf die Hormone reagieren.

Die Migräne ist charakterisiert durch einseitige, pulsierende, lang anhaltende, invalidisierende Kopfschmerzen, die begleitet werden von Übelkeit, Erbrechen, Photophobie oder Phonophobie. Epidemiologische Studien zeigen, dass 12% der Bevölkerung betroffen sind, Frauen häufiger als Männer – die Relation liegt bei 3:1 [1]. Der Beginn der Erkrankung liegt typischerweise in der Pubertät. Die Diagnose wird klinisch entsprechend den Kriterien der International Headache Society (IHS) gestellt (☑ **Infobox 1**). Frauen mit Migräne, insbesondere bei Vorliegen einer Mi-

gräne mit Aura (MA), haben ein erhöhtes Risiko für einen zerebrovaskulären Insult [2, 3]. Da die Migräne viel invalidisierender ist als Kopfschmerzen, stellt sie auch ein gesundheitsökonomisches Problem dar.

Bei 42–61% der betroffenen Frauen liegt eine menstruationsassoziierte Migräne vor, knapp 10% haben eine „pure menstrual migraine“ (PMM; [4]). Östrogene spielen in der Pathogenese eine wichtige Rolle. Deshalb gilt es, die Vor- und Nachteile der verschiedenen hormonellen Verhütungsmethoden sorgfältig abzuwägen. Da die Migräne sowohl mit einer Reihe von Komorbiditäten, z. B. Depression und Endometriose, als auch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, ist die Erhebung einer detaillierten Anamnese wichtig [5, 6].

Tab. 1 Kontrazeptionsempfehlungen nach Migränentyp

Migränentyp	Kontrazeptionsverfahren
Migräne ohne Aura	
Keine weiteren Risikofaktoren	Ovulationshemmende Gestagenpräparate ^a Intrauterinpeessare Relative Kontraindikation für kombinierte Pillen
Zusätzliche Risikofaktoren	Ovulationshemmende Gestagenpräparate ^a Intrauterinpeessare Absolute Kontraindikation für kombinierte Pillen
Migräne mit Aura	Ovulationshemmende Gestagenpräparate ^a Intrauterinpeessare Absolute Kontraindikation für kombinierte Pillen
Menstruelle Migräne	Ovulationshemmende Gestagenpräparate ^a Intrauterinpeessare (keine Hormonspirale)
Pillenpausenkopfschmerz (Migräne)	An pillenfreien Tagen Östradiol 1–2 mg oral Östradiol-Patch 50 µg/24 h Wechsel auf Gestagenmethode

^aWissenschaftliche Evidenz, dass Desogestrel 75 µg sogar einen positiven Einfluss auf den Migräneverlauf hat.

Rolle von Östrogenen bei der Migräneentstehung

Heute gibt es plausible Erklärungen für den Zusammenhang zwischen Migräne und Östrogenen. Die Hauptwirkung der Östrogene im Gehirn wird durch Rezeptoren vermittelt. Man unterscheidet die Östrogenrezeptoren ERα und ERβ. In Untersuchungen am Gehirn ließen sie sich in Arealen des Gehirns nachweisen, die für die Entstehung der Migräne relevant sind [1]:

- Trigeminalganglion,
- präfrontaler Kortex,
- trigeminaler Subnucleus caudalis,
- Raphe dorsalis,
- Locus caeruleus,
- Amygdala.

Die Bindung von Östrogenen an ihren Rezeptor führt zu Interaktionen mit Neuro-

Infobox 1 Diagnosekriterien für Migräne mit und ohne Aura. (Modifiziert nach der International Headache Society)

Migräne ohne Aura

A. Mindestens 5 Attacken, welche die Kriterien B–D erfüllen

B. Kopfschmerzdauer 4–72 h

C. Mindestens 2 der folgenden

Charakteristika müssen erfüllt sein:

- Einseitige Lokalisation
- Pulsierender Charakter
- Mittlere oder starke Schmerzintensität
- Verstärkung durch tägliche körperliche Routineaktivitäten

D. Mindestens eines der folgenden Symptome ist vorhanden:

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Photophobie und Phonophobie

E. Eine andere Kopfschmerzursache kann ausgeschlossen werden.

Migräne mit Aura

A. Mindestens 2 Attacken, welche die Kriterien B–D erfüllen

B. Die Aura besteht aus mindestens einem der folgenden Symptome:

- Vollständig reversible visuelle Symptome
- Vollständig reversible Taubheitsgefühle, Parästhesien oder Sprachstörungen

C. Mindestens 2 der folgenden Punkte sind erfüllt:

- Homonyme visuelle und/oder einseitige sensible Symptome
- Mindestens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 min hinweg und/oder verschiedene Aurasymptome in Abständen von 5 min
- Jedes Symptom hält ≥ 5 min und ≤ 60 min an

D. Kopfschmerzen beginnen noch während der Aura oder folgen ihr innerhalb von 60 min
E. Eine andere Kopfschmerzursache kann ausgeschlossen werden.

transmittersystemen, die in die Pathogenese der Migräne involviert sind. Neurotransmittersysteme beeinflussen die Steuerung der Kaliumpermeabilität auf der Ebene von Ionenkanälen sowie die Freisetzung verschiedener mit der Migräne assoziierter Überträgerstoffe [7]. Es konnte gezeigt werden, dass auch Gestagene einen Einfluss haben, da sie Östro-

Infobox 2 Kriterien für hormon-assoziierte Migränen gemäß der Internationalen Kopfschmerzklassifikation. (Modifiziert nach der International Headache Society)

Reine menstruelle Migräne ohne Aura

1. Keine Aura
2. Migräneattacken nur an den Zyklustagen –2 bis +3 und zu keiner anderen Zeit des Zyklus in mindestens 2 der letzten 3 Monate

Menstruationsassoziierte Migräne

1. Keine Aura
2. Migräneattacken an den Zyklustagen –2 bis +3 und auch zu anderen Zeiten des Zyklus

Hormoninduzierte Migräne

1. Regelmäßige Hormoneinnahme (Kontrazeption/Hormonersatztherapie)
2. Migräne/Kopfschmerz entwickelt sich innerhalb von 3 Monaten nach Einnahmeginn
3. Migräne/Kopfschmerz bessert sich innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Hormone

Östrogenzugkopfschmerz

1. Täglicher Gebrauch von Hormonen für mindestens 21 Tage, dann Unterbrechung
2. Migräne/Kopfschmerz entwickelt sich innerhalb von 5 Tagen nach letzter Östrogeneinnahme
3. Migräne/Kopfschmerz legt sich innerhalb von 3 Tagen

genrezeptoren im Gehirn herabregulieren können und auf diese Weise die Östrogenwirkung abschwächen. Die für die Migräne wichtigen Transmittersysteme, das serotonerge, GABAerge, glutaminerge und opiaterge System, variieren bezüglich ihrer Aktivität in verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus und können so die Schwelle für eine Migräneattacke in einer bestimmten Zyklusphase senken [1, 8]. Einige Varianten (Polymorphismen) des Östrogen- und Progesteronrezeptors sind mit einer Verdopplung des Migränrisikos assoziiert [9].

Bereits seit >40 Jahren ist bekannt, dass sich menstruelle Migränen verhindern lassen, wenn am Zyklusende durch medikamentöse Gabe von Östrogenen der Hormonabfall unterbunden wird [10]. Im Appendix der IHS-Klassifikation finden sich die verschiedenen Ty-

pen der hormonabhängigen Migränen (■ **Infobox 2**). Die optimale Kontrazeption für Frauen mit Migräne verhindert nicht nur eine Schwangerschaft, sondern hat auch einen positiven Einfluss auf diese Krankheit.

Spezielle Aspekte der Kontrazeption bei Frauen mit Migräne

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Epidemiologische und klinische Studien weisen darauf hin, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) eine Migräne initiieren oder eine bestehende Migräne ungünstig beeinflussen können [11, 12, 13, 14, 15]. Die MA wie auch in geringerem Maße die Migräne ohne Aura (MO) sind besonders bei jungen Frauen und bei Frauen mit vielen Attacken mit einem erhöhten Risiko für einen Hirninfarkt und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [2, 3, 16]. KHK verdoppeln das Risiko für einen zerebralen Insult auch bei Frauen ohne Migräne; nehmen Frauen mit Migräne eine kombinierte Verhütungspille ein, steigt dieses Risiko nochmals 4- bis 10-fach an [17, 18, 19]. Die MA ist eine absolute, die MO eine relative Kontraindikation für die Anwendung von KHK. Bei der MO ist es wichtig, die Attackenfrequenz sowie das Vorhandensein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren mit in die Entscheidung einzubeziehen, ob KHK verschrieben werden können. Sowohl der potenziell negative Einfluss von KHK auf die Migräne als auch die mit der Anwendung verbundenen Risiken sprechen eher gegen einen routinemäßigen Einsatz dieser Verhütungsmethoden bei Frauen mit Migräne (■ **Tab. 1**).

Ovulationshemmende Gestagenmethoden

Diese Gruppe von Hormonpräparaten ist weder mit einem erhöhten Risiko für Kopfschmerzen vom Migränetypp noch mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Insulte assoziiert [11, 18]. Neuere Studien zeigen, dass die kontinuierlich angewendete ovulationshemmende Pille mit 75 µg Desogestrel einen positiven

Einfluss hat, sowohl auf die MO als auch auf die MA [20, 21]. Eine mögliche Erklärung für diesen positiven Effekt ist darin zu suchen, dass Gestagene zur Herabregulierung von Östrogenrezeptoren beitragen können, auch im Gehirn. Weiterhin erscheint naheliegend, dass die unter dem Einfluss dieser Gestagenpille reduzierten und konstanten Östrogenspiegel hormonabhängige Migräneformen positiv beeinflussen. Insbesondere Frauen mit häufigen Migräneattacken profitieren nicht nur hinsichtlich der Kontrazeption, sondern können auch einen therapeutischen Effekt auf ihre Migräne erwarten. In Einzelfällen nimmt die Migränefrequenz im ersten Anwendungsmonat zu, bevor sie dann zurückgeht. Dies gilt es bei der Beratung zu berücksichtigen. Der Einfluss anderer Gestagenmethoden auf Kopfschmerzen vom Migränetyp ist nicht wissenschaftlich untersucht. Beides, die fehlende Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und fehlende Hinweise auf eine Verschlechterung von Migränen durch eine Gestagenkontrazeption, spricht dafür, diese Methoden KHK vorzuziehen.

Intrauterinpressare

Kupferfreisetzende Intrauterinspiralen

Von kupferfreisetzenden Intrauterinspiralen ist kein Einfluss auf die Migräne zu erwarten, weder im positiven noch im negativen Sinn. Hormonenzugsmigränen lassen sich damit nicht positiv beeinflussen.

Gestagenfreisetzende Intrauterinpressare

Die Gestagendosierung in diesen Präparaten führt in der Regel nicht zur Ovulationshemmung. Auch wenn keine Menstruationsblutung eintritt, findet am Ende des Zyklus ein Hormonenzug statt. Dies und das gelegentliche Auftreten persistierender Follikel kann hormonabhängige Migränetypen negativ beeinflussen. Das kardiovaskuläre Risiko oder das Risiko für einen zerebralen Insult wird durch diesen Intrauterinpressartyp nicht erhöht.

Gynäkologische Endokrinologie 2013 · 11:184–187 DOI 10.1007/s10304-012-0535-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

G.S. Merki-Feld

Kontrazeption bei Frauen mit Migräne

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Migräne ist eine komplexe, invalidisierende Erkrankung, die überwiegend Frauen im reproduktiven Alter betrifft. Ziel bei betroffenen Frauen muss es sein, eine Verhütungsmethode zu finden, die weder mit einem erhöhten Insultrisiko assoziiert ist noch den Migräneverlauf negativ beeinflusst. Um dies zu erreichen, ist eine sorgfältige Anamnese zum Ausschluss weiterer kardiovaskulärer Risiken erforderlich.

Kontrazeption mit Gestagenen. Unter den hormonellen Methoden stehen die Gestagenmethoden an erster Stelle. Sie erhöhen das Risiko für einen Insult nicht. Für Desogestrel 75 µg gibt es zudem immer mehr Hinweise, dass es den Verlauf hormonabhängiger und -unabhängiger Migränen bei der Mehrzahl der Frauen positiv beeinflussen kann.

Weitere Verfahren. Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) sollten nur ausnahmsweise verordnet werden. Die Migräne mit Aura ist eine absolute Kontraindikation. Kupferfreisetzende Intrauterinpressare beeinflussen den Verlauf der Migräne nicht. Hormonenzugsmigränen unter KHK kann man mit dem Langzyklus positiv beeinflussen. Es bleibt aber unklar, was dies für das individuelle Risiko eines zerebralen Insults bedeutet. Daher sind Gestagene vorzuziehen.

Schlüsselwörter

Migräne mit Aura · Migräne ohne Aura · Hormonenzugkopfschmerz · Zerebraler Insult · Desogestrel

Contraception in women with migraine

Abstract

Background. Migraine is a complex, disabling neurological condition characterized by recurrent episodes of headache. It affects up to 15% of the adult population, whereby women of reproductive age are more frequently affected than men. Estrogens have been shown to play a pivotal role in migraine pathophysiology. Migraineurs are at increased risk for cerebral stroke and migraine is associated with an elevated risk for cardiovascular events. This risk has been shown to be especially high in migraine with aura. Contraception should not expose migraineurs to further health risks.

Contraception using gestagens. In contrast to combined hormonal contraceptives (CHC), progestin-only contraceptives (POC) are not associated with an elevated risk for ischemic attacks. Preliminary data even dem-

onstrate the reduction of monthly migraine days, auras and use of analgetics with the use of desogestrel 75 µg.

Other methods. CHC should only be used in exceptional cases. Migraine with aura is an absolute contraindication. Copper-releasing intrauterine devices do not affect the course of migraine. Hormone-withdrawal migraines can sometimes be successfully treated with use of CHC in a continuous regime. However, the affect of this therapy on the risk for ischemic attacks and ischemic stroke remains unclear; therefore, gestagens represent the preferred approach.

Keywords

Migraine with aura · Migraine without aura · Hormone-withdrawal migraine · Cerebrovascular insult · Desogestrel

Fazit für die Praxis

- Die Migräne ist eine komplexe invalidisierende Erkrankung, die überwiegend Frauen im reproduktiven Alter betrifft.
- Ziel bei betroffenen Frauen muss es sein, eine Verhütungsmethode zu finden, die weder mit einem erhöhten Insultrisiko assoziiert ist noch den Migräneverlauf negativ beeinflusst.
- Um dies zu erreichen, ist eine sorgfältige Anamnese zum Ausschluss weiterer kardiovaskulärer Risiken erforderlich.
- Unter den hormonellen Verfahren stehen die Gestagenmethoden an erster Stelle.
- Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) sollten nur in Ausnahmefällen verordnet werden. Für Frauen mit

einer Migräne mit Aura sind KHK eine absolute Kontraindikation.

- Kupferfreisetzende Intrauterinpessare beeinflussen den Verlauf der Migräne nicht.
- Eine Hormonenzugsmigräne unter KHK kann mit dem Langzyklus positiv beeinflusst werden. Unklar bleibt aber, wie sich dies auf das individuelle Risiko eines zerebralen Insults auswirkt. Daher sind Gestagene vorzuziehen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. G.S. Merki-Feld

Zentrum für Schwangerschaftsverhütung,
Klinik für Reproduktionsendokrinologie,
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstr. 10, 8091 Zürich
Schweiz
gabriele.merki@usz.ch

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. G.S. Merki-Feld: Referentin, Teilnehmerin an Advisory Boards von Bayer Schering AG und Merck Sharp Dohme AG. Finanzielle Unterstützung für selbst initiierte Forschungsprojekte von MSD und Bayer GmbH.

Literatur

1. Martin VT, Behbehani M (2006) Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—part I. *Headache* 46:3–23
2. Kurth T et al (2010) Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* 341:c3659
3. Kurth T, Diener HC (2012) Migraine and stroke: perspectives for stroke physicians. *Stroke* 43:3421–3426
4. MacGregor EA (2010) Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs* 70:1799–1818
5. Schurks M et al (2009) Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339:b3914
6. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL (2010) Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 1:16
7. Bixo M et al (1995) Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 55:297–303
8. Martin VT (2008) New theories in the pathogenesis of menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep* 12:453–462
9. Colson NJ et al (2006) The role of vascular and hormonal genes in migraine susceptibility. *Mol Genet Metab* 88:107–113
10. Somerville B (1972) The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 22:355–365
11. Aegidius K et al (2006) Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT study. *Neurology* 66:349–353
12. Allais G et al (2009) Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurol Sci* 30(Suppl 1):S15–S17
13. Teepker M et al (2011) The effects of oral contraceptives on detection and pain thresholds as well as headache intensity during menstrual cycle in migraine. *Headache* 51:92–104
14. Loder EW, Buse DC, Golub JR (2005) Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 193(3 Pt 1):636–649
15. Archer DF et al (2006) Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception* 74:439–445
16. Stewart WF et al (2001) Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 56(6 Suppl 1):S20–S28
17. Chang CL, Donaghy M, Poulter N (1999) Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 318:13–18
18. Lidgaard O et al (2012) Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 366:2257–2266
19. Tzourio C et al (1995) Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 310:830–833
20. Nappi RE et al (2011) Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception* 83:223–228
21. Merki-Feld GS (2013) Headache frequency and intensity in female migraineurs using desogestrel-only contraception: a retrospective pilot diary study. *Cephalalgia* 33:340–346

Endokrine Therapien bei gynäkologischen Tumoren

Das Mammakarzinom und gynäkologische Malignome sind zum großen Teil hormonabhängig. Reproduktive Faktoren sind für ihre Entstehung von herausragender Bedeutung. Die zunehmende Inzidenz des Mammakarzinoms ist im Wesentlichen auf einen westlichen Lebensstil zurückzuführen, welcher zu Übergewicht und Bewegungsmangel führt. Daraus resultieren ein erhöhter Östrogenspiegel und eine gesteigerte Aktivität von Wachstumsfaktoren, welche das Risiko für die Malignomentstehung erhöhen. Erfahren Sie in Ausgabe 08/2013 von *Der Gynäkologe* mehr über die Bedeutung der Endokrinologie bei der Behandlung gynäkologischer Tumoren und lesen Sie Beiträge zu folgenden Themen:



- Endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms
- Endokrine Therapie des Endometriumkarzinoms
- Endokrine Therapie des Ovarialkarzinoms
- Hormonsubstitution bei gynäkologischen Malignomen

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von EUR 35,- zzgl. Versandkosten bei:
Springer Customer Service Center
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221-345-4303
Fax: +49 6221-345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren.
Weitere Infos unter springermedizin.de/e.Med