

# Kopfschmerzen und Migräne: Wann darf ein orales Kontrazeptivum eingesetzt werden?

## Addendum

M. Birkhauser, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

**Zum Thema „Menstruelle Migräne/Kombinationspräparate bei Frauen mit Migräne“ hat der Zürcher Gesprächskreis das folgende Addendum erarbeitet.**

Etwa ein Viertel der Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren leidet unter Migräne (1) (s. Tab. 1). Die maximale Prävalenz liegt bei etwa 30% und betrifft die Altersgruppe 30–39 Jahre (2) (s. Abb. 1). Ursächlich wird das Auftreten einer Migräne mit Veränderungen der Blutversorgung und einer Übererregbarkeit des Gehirns in

Verbindung gebracht, die auch durch genetische Alterationen bedingt sein können (3).

### Menstruelle Migräne

Die Migräne ohne Aura tritt häufig im Zusammenhang mit der Menstruation auf. Bei der „menstruellen Migräne“

unterscheidet man die „rein menstruelle“ Migräne, die ausschließlich an den Zyklustagen –2 bis +3 und die „menstruationsassoziierte“ Migräne, die sowohl während der menstruellen Phase als auch zu anderen Zeiten im Zyklus auftritt (4, 5) (s. Tab. 2). Für die Diagnosestellung ist eine prospektive Dokumentation der Migräneattacken über mindestens drei Menstruationszyklen erforderlich, wobei die Symptome in mindestens zwei der drei dokumentierten Zyklen vorhanden sein müssen.

Das Auftreten der menstruellen Migräne beruht auf dem Abfall des Östrogenspiegels in der späten Lutealphase. Dementsprechend lässt sich das Auftreten der katamenialen Attacke durch die Gabe eines hochdosierten Östrogenpräparats vor der erwarteten Periode verschieben (6). Als effektiv hat sich in Studien eine hochdosierte transdermale Estradioltherapie mittels Pflaster (100 µg) oder Gel (1,5 mg) erwiesen, während eine niedrigere Dosis nicht wirksam zu sein scheint (7). Bei der „rein menstruellen“ Migräne ist eine hormonelle Prophylaxe mit Östrogenen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit effektiv als bei der „menstruationsassoziierten“ Migräne (4).

### Östrogenzugkopfschmerz

Der Östrogenzugkopfschmerz zählt zu den sekundären Kopfschmerz-erkrankungen, von denen einige Patientinnen betroffen sind (4) (s. Tab. 3). Nach Beendigung einer Östrogenbehandlung (z. B. kombinierte Ovulationshemmer oder zyklische Hormonersatzpräparate) kommt es zum Auftreten von Kopfschmerzen oder Migräne. Treten während der konventionellen Einnahme (21/7) eines mono-

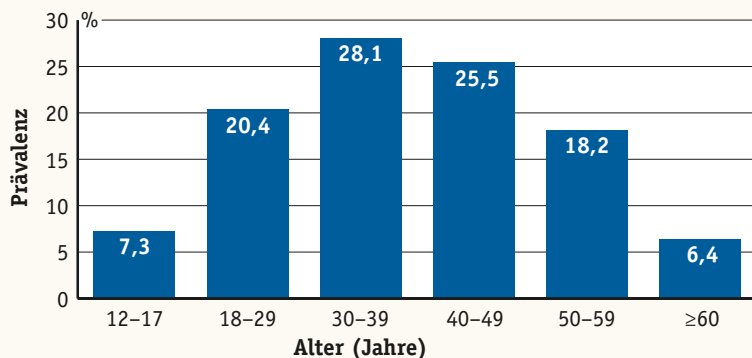
### Prävalenz primärer Kopfschmerzen

Kopfschmerzen	Frauen (%)	Männer (%)
keine	31	51
Migräne	24	11
– sicher	19	7
– wahrscheinlich	5	4
Spannungskopfschmerz	14,5	12
Migräne + Spannungskopfschmerz	15	11
nicht klassifizierbar	15,5	15

Tab. 1

mod. nach (1)

### Prävalenz der Migräne bei Frauen



nach (2)

Abb. 1.

physischen Kombinationspräparats („klassische Pille“) Kopfschmerzen oder Migräne im hormonfreien Intervall auf, so empfiehlt sich die kontinuierliche Einnahme des Präparats (off-label) (8) (s. Abb. 2).

### Kombinationspräparate bei Frauen mit Migräne

Das absolute Risiko für ischämische Schlaganfälle ist bei Frauen im fertilen Alter sehr gering (9) (s. Tab. 4 auf S. 60). Es steigt mit zunehmendem Alter an und wird durch die Behandlung mit Kombinationspräparaten etwa verdoppelt, wobei die Dosis des Ethinylestradiols entscheidend ist. Eine Gestagenmonobehandlung hat hingegen keinen Einfluss auf das Insultrisiko.

Die Migräne ist ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle (10–20). Eine prospektive Kohortenstudie zeigte bei Frauen mit Migräne mit Aura eine Verdopplung des Risikos für Myokardinfarkt bzw. ischämischen Insult, während Frauen mit Migräne ohne Aura kein erhöhtes Risiko aufwiesen (13).

Nach einer aktuellen Stellungnahme der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft kann man davon ausgehen, dass die Mehrzahl der Frauen mit Migräne (80% der Migränepatientinnen haben keine Aura) kein erhöhtes Schlaganfall- oder Herzinfarktrisiko aufweisen (21). Daher bestünden auch keine grundsätzlichen Kontraindikationen für kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KOH). Das absolute Schlaganfallrisiko ist jedoch bei Frauen mit Migräne mit Aura erhöht und korreliert mit der Aktivität (Frequenz) der Auren. Bestehen weitere Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonus, Hyperlipidämie, Adipositas oder Diabetes mellitus), steigt das Risiko weiter an.

Häufig besteht große Unsicherheit darüber, ob Frauen, die an einer Migräne leiden, mit Kombinationsprä-

## Diagnostische Kriterien der menstruellen Migräne

### Reine menstruelle Migräne ohne Aura

1. Migräneattacken bei menstruierenden Frauen, die die Kriterien der „Migräne ohne Aura“ erfüllen
2. Die Attacken treten ausschließlich an den Zyklustagen -2 bis +3 und zu keiner anderen Zeit im Zyklus in mindestens 2 von 3 Zyklen auf<sup>1</sup>

### Menstruationsassoziierte Migräne ohne Aura

1. Migräneattacken bei menstruierenden Frauen, die die Kriterien der „Migräne ohne Aura“ erfüllen
2. Die Attacken treten an den Zyklustagen -2 bis +3 und zusätzlich zu anderen Zeiten im Zyklus in mindestens 2 von 3 Zyklen auf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bei dieser Klassifikation wird die Menstruation als endometriale Blutung definiert, die entweder im natürlichen Zyklus auftritt oder durch einen Gestagenentzug bei exogener Hormonbehandlung (kombinierte Ovulationshemmer oder zyklische Hormonersatztherapie) ausgelöst wird.

Tab. 2 nach (4) und (5)

## Diagnostische Kriterien des Östrogenentzugskopfschmerzes

- |   |  |
|---|--|
| A | Kopfschmerz oder Migräne, die die Kriterien C und D erfüllen                                 |
| B | Tägliche Zufuhr von exogenem Östrogen von $\geq 3$ Wochen, die ununterbrochen ist            |
| C | Kopfschmerz oder Migräne entwickeln sich innerhalb von 5 Tagen nach letzter Östrogeneinnahme |
| D | Kopfschmerz oder Migräne verschwinden innerhalb von 3 Tagen nach letzter Östrogeneinnahme    |

Tab. 3 nach (4)

## Kopfschmerzen während konventioneller oder kontinuierlicher Behandlung mit 30 µg EE + 3 mg DRSP

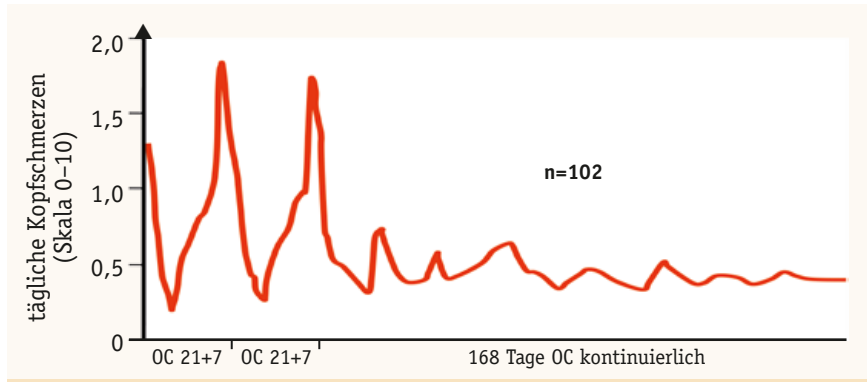


Abb. 2 nach (8)

paraten behandelt werden dürfen. Die Leitlinien bzw. Empfehlungen verschiedener medizinischer Gesellschaften sind hier in einigen Punkten nicht kongruent (10, 22) (s. Tab. 5 auf S. 60). So wird beispielsweise die Behandlung von Frauen mit Mi-

gräne mit Aura mit Kombinationspräparaten von der WHO und dem ACOG als inakzeptables Risiko eingeschätzt, während die IHS und die DMKG die Möglichkeit einer Behandlung nach sorgfältiger Risikoevaluation einräumt (10, 21, 22).

### Altersabhängige Inzidenz ischämischer Schlaganfälle bei Frauen (ohne Einnahme eines Hormonpräparats)

Alter (Jahre)	Schlaganfälle/ 100.000 Frauenjahre	adjustiertes relatives Risiko (95% KI)
15–19	3,4	0,05 (0,04–0,06)
20–24	5,6	0,07 (0,06–0,09)
25–29	10,5	0,16 (0,13–0,18)
30–34	15,4	0,26 (0,23–0,30)
35–39	23,3	0,40 (0,36–0,44)
40–44	39,2	0,65 (0,59–0,71)
45–49	64,4	1 (Referenz)

Tab. 4

nach (9)

### Fazit für die Praxis

- Frauen unter 35 Jahre mit Migräne ohne Aura können Kombinationspräparate einnehmen, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen. Eine Fortführung der Behandlung über das 35. Lebensjahr hinaus muss nach sorgfältiger Risikoevaluation mit der Patientin individuell entschieden werden, ist aber nicht in jedem Fall aufgrund des Alters kontraindiziert.
- Werden die Migräneanfälle während der Behandlung häufiger oder schwerer, sollten die

### Empfehlungen des ACOG, der WHO und der IHS zum Einsatz von kombinierten Ovulationshemmern bei Frauen mit Kopfschmerz oder Migräne

Variable	ACOG	WHO	IHS
<b>Kopfschmerzen (keine Migräne)</b>	keine Kontraindikation	keine Kontraindikation	keine Kontraindikation
<b>Migräne ohne Aura</b>			
Alter <35 Jahre	keine Kontraindikation	keine Kontraindikation	individuelle Risikobewertung
Alter ≥35 Jahre	Risiko überwiegt im Allgemeinen die günstigen Effekte	Risiko überwiegt im Allgemeinen die günstigen Effekte	individuelle Risikobewertung, abhängig von der Anzahl an Risikofaktoren <sup>1</sup>
Raucherinnen	Risiko überwiegt im Allgemeinen die günstigen Effekte	Risiko überwiegt im Allgemeinen die günstigen Effekte	Raucherinnen mit Migräne sollten das Rauchen beenden, bevor sie Kombinationspräparate einnehmen.
zusätzliche Risiken für einen ischämischen Insult: Hypertonus, Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus	Risiko überwiegt im Allgemeinen die günstigen Effekte	Risiko überwiegt im Allgemeinen die günstigen Effekte	individuelle Risikobewertung, abhängig von der Anzahl an Risikofaktoren <sup>2</sup> . Risikofaktoren wie Hypertonus oder Hyperlipidämie sollten behandelt werden.
<b>Migräne mit Aura</b>			
Alter <35 Jahre	Risiko inakzeptabel	Risiko inakzeptabel	individuelle Risikobewertung, abhängig von der Anzahl an Risikofaktoren
Alter ≥35 Jahre	Risiko inakzeptabel	Risiko inakzeptabel	individuelle Risikobewertung, abhängig von der Anzahl von Risikofaktoren
Raucherinnen	Risiko inakzeptabel	Risiko inakzeptabel	Raucherinnen mit Migräne sollten das Rauchen beenden, bevor sie Kombinationspräparate einnehmen.
zusätzliche Risiken für einen ischämischen Insult: Hypertonus, Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus	Risiko inakzeptabel	Risiko inakzeptabel	individuelle Risikobewertung, abhängig von der Anzahl an Risikofaktoren. Risikofaktoren wie Hypertonus oder Hyperlipidämie sollten behandelt werden.

<sup>1</sup> Risikofaktoren: Alter >35 Jahre, ischämische Herzerkrankung, kardiale Erkrankung mit Risiko einer Embolie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese für eine arterielle Erkrankung <45. Lebensjahr, Hyperlipidämie, Hypertonus, Migräne mit Aura, Adipositas, Rauchen, systemische Erkrankung mit erhöhtem Risiko für Schlaganfall (z. B. Sichelzellanämie)

<sup>2</sup> Gestagenmonotherapie erwägen, besonders bei Frauen mit multiplen Risikofaktoren

ACOG = American College of Obstetrics and Gynecology; WHO = World Health Organization; IHS = International Headache Society

Tab. 5

Kombinationspräparate abgesetzt werden.

- Frauen mit Migräne mit Aura haben ein erhöhtes Basisrisiko für ischämische Schlaganfälle, wenngleich dieses bei jüngeren Frauen in absoluten Zahlen gering ist. Während ACOG und WHO die Behandlung dieser Patientengruppe mit KOH strikt ablehnen, geben die auf Kopfschmerzen spezialisierten Fachgesellschaften IHS und DKMG eine differenzierte Stellungnahme ab, nach der KOH nach individueller Risikoevaluation und -beratung eingesetzt werden können. Weitere Risikofaktoren wie Adipositas, Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonus und Diabetes sollten ausgeschlossen werden.
- Frauen jeden Alters, die an Migräne mit oder ohne Aura leiden, können Gestagenmonopräparate einnehmen. Bei Anwendung von Depotgestagenen muss jedoch bedacht werden, dass die Therapie im Fall des Auftretens von Komplikationen nicht schnell beendet werden kann. Falls sich die Migräneattacken während einer Gestagenmonobehandlung verschlimmern, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

## Literatur

1. Yoon M-S et al.: Prevalence of primary headaches in Germany: Results of a German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 13 (2012) 215–223.
2. Lipton RB et al.: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68 (2007) 343–349.
3. Freilinger T et al.: Genom-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nature Genetics* 44 (2012) 777–782.
4. International Headache Society (IHS) Classification IHCD-II; [www.ihs-classification.org](http://www.ihs-classification.org)
5. MacGregor EA: Classification of perimenstrual headache: clinical relevance. *Curr Pain Headache Rep* 16 (2012) 452–460.
6. Sommerville BW: The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 22 (1972) 355–365.
7. MacGregor EA: Prevention and treatment of menstrual migraine. *Drugs* 70 (2010) 1799–1818.
8. Sulak P et al.: Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache* 47 (2007) 27–37.
9. Lidegaard O et al.: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 366 (2012) 2257–2266.
10. Edlow AG, Bartz D: Hormonal contraceptive options for women with headache. A review of the evidence. *Rev Obstet Gynecol* 3 (2010) 55–65.
11. MacClellan LR et al.: Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 38 (2007) 2438–2445.
12. Kurth T et al.: Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 64 (2005) 1020–1026.
13. Kurth T et al.: Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 296 (2006) 283–291.
14. Etminan M et al.: Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 330 (2005) 63–66.
15. Henrich JB, Horwitz RI: A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 42 (1989) 773–780.
16. Carolei A, Marini C, De Matteis G: History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 347 (1996) 1503–1506.
17. Tzourio C et al.: Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ* 307 (1993) 289–292.
18. Tzourio C et al.: Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 310 (1995) 830–833.
19. Merikangas KR et al.: Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 54 (1997) 362–368.
20. Chang CL, Donaghy M, Poulter N: Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 318 (1999) 13–18.
21. Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft, Presseinformation April 2012; [www.dmkkg.de/sites/default/files/PM-antibabypille-migraene.pdf](http://www.dmkkg.de/sites/default/files/PM-antibabypille-migraene.pdf)
22. WHO: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition 2009; [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf)



### Für die Autoren

**Prof. Dr. med.  
Joseph Neulen**

Klinik für Gynäkologische  
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
[jneulen@ukaachen.de](mailto:jneulen@ukaachen.de)