

# Sie fragen – Experten antworten

Migräne in der Perimenopause – Was tun?

Anneliese Schwenkhagen<sup>1</sup>, Annette Bachmann<sup>2</sup>, Katrin Schaudig<sup>1</sup>

■ **Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.**

## Folgende Frage erreichte uns:

❓ Ich sehe im klinischen Alltag viele Patientinnen, die schildern, dass sie in den Wechseljahren eine Verschlechterung ihrer Migräne erleben. Zuletzt stellte sich eine 48-jährige leicht übergewichtige Patientin (BMI 26,8 kg/m<sup>2</sup>) bei mir vor. Sie berichtete über eine seit der Pubertät bestehende Migräne. Die Migräneattacken seien verstärkt während der Menstruation aufgetreten, sie habe aber immer auch unabhängig vom Zyklusgeschehen Migräneattacken gehabt, zum

Teil auch mit Flimmerskotomen. Zur Akuttherapie nimmt sie Rizatriptan. Manchmal reiche auch Naproxen.

Die Situation habe sich im Verlauf der letzten Monate deutlich verschlimmert. Im letzten Monat habe sie drei schwere Migräneattacken gehabt. Zusätzlich seien die Blutungsabstände jetzt sehr unregelmäßig geworden. Die letzte Blutung liege 5 Wochen zurück. Die Migräneattacken beginnen oft um den Start der Menstruation herum, sie habe aber auch weiterhin zu anderen Zeitpunkten Migräne. In der letzten Zeit seien verstärkt Migräneattacken mit Aura aufgetreten. Die Blutungsstärke schwanke, ab und zu habe sie auch Brustspannen. Sie sei nicht mehr so belastbar wie früher, sei oft reizbar und schlafe schlechter. Sie habe mehr Ängste und mache sich viele Sorgen. Vereinzelt habe sie auch Hitzewallungen, diese stehen aber nicht im Vordergrund der Probleme. Eine arterielle Hypertonie sei mit Candesartan eingestellt. Die Patientin fühlt sich durch ihre gesundheitliche Situation sehr belastet. Ihr Vater habe ebenfalls Migräne gehabt und sei schon mit Mitte 50 an einem Herzinfarkt gestorben.

Laboranalytisch zeigte sich folgende Konstellation:

- 17β-Estradiol: 88,8 pg/ml
- Progesteron: 0,5 ng/ml
- FSH: 35,2 mIE/ml
- LH: 23,9 mIE/ml

Was kann ich für die Patientin tun? Hilft eine Hormontherapie? Was muss ich beachten?



## Hormonsprechstunde

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

**Dr. Anneliese Schwenkhagen** und **Dr. Katrin Schaudig**, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: [endokrinologie@laborarztpraxis.de](mailto:endokrinologie@laborarztpraxis.de)

## Antwort:

Migräne ist häufig. Frauen sind etwa zwei- bis dreimal so häufig davon betroffen wie Männer. Im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020 wurde zwischen Oktober 2019 und März 2020 eine telefonische Querschnittbefragung unter Erwachsenen in Deutschland (n=5.009) durchgeführt. 6,0 % der Männer und 14,8 % der Frauen erfüllten die kompletten Kriterien für Migräne nach der International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). Migrärepatientinnen und -patienten sind außer durch Kopfschmerzen signifikant häufiger mit Rückenschmerzen, Nackenschmerzen und depressiven Symptomen belastet als Menschen mit anderen Kopfschmerztypen (20). In der Perimenopause wird eine Migräreprävalenz zwischen 10 % und 29 % angegeben (21). Insbesondere bei Frauen mit vorbestehender menstrueller Migräne kann es in der Perimenopause zu einer Verschlechterung

<sup>1</sup> Praxis für gynäkologische Endokrinologie Schaudig & Schwenkhagen, HORMONE HAMBURG, Hamburg

<sup>2</sup> Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Frankfurt

im Hinblick auf Häufigkeit und Schweregrad der Migräne kommen. Frauen mit Migräne haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für vasomotorische Symptome, Angstzustände und Depressionen sowie Schlafstörungen, was die Morbidität weiter erhöht. Ein prämenstruelles Syndrom in der Vorgeschichte erhöht das Risiko, dass es in der Perimenopause zu einer Verschlechterung der Migräne kommt (1). Postmenopausal verbessert sich eine Migräne ohne Aura in der Regel, was bei einer Migräne mit Aura leider nicht unbedingt der Fall ist (14). Die Migräneprävalenz wird auch durch die Art der Menopause beeinflusst: Wird diese chirurgisch induziert, liegt die Prävalenz höher als bei natürlichem Eintritt der Menopause (21).

## Diagnostik

Um die Diagnose einer Migräne nach ICHD-3 stellen zu können, müssen mehrfach Kopfschmerzattacken mit den charakteristischen Beschwerden und Begleiterscheinungen aufgetreten sein, deren Dauer zwischen 4 und 72 Stunden liegt (siehe Tab. 1).

Eine menstruelle Migräne liegt nur dann vor, wenn die Migräneattacken ausschließlich 2 Tage vor bis 3 Tage nach Eintritt der Regelblutung auftreten. Bei menstruationsassoziierten Migräne kommen zusätzlich auch Migräneattacken zu einem anderen Zeitpunkt vor (siehe Tab. 2). Bei 10–15 % der Migränepatientinnen und -patienten liegt eine Migräne mit Aura vor. Aura-Symptome sind häufig visuell (Flimmerskotome/Fortifikationsspektren), können sich aber auch in sensorischen oder motorischen Ausfällen äußern und bis zur Hemiplegie reichen. Typisch ist die allmähliche Entwicklung über 5 Minuten oder länger, mit einer Dauer von 5–60 Minuten mit anschließendem Kopfschmerz (siehe Tab. 3).

## Pathophysiologie

Migräne ist nicht nur Kopfschmerz. Migräne ist ein Anfallsleiden in verschiedenen Phasen. In der Prodromalphase kommt es zu einer Aktivierung und Dys-

### Kriterien zur Diagnose einer Migräne

<b>A</b> Anzahl	≥5 Attacken (Kriterien B–D erfüllt) Nicht besser erklärt durch andere ICHD-3-Diagnose
<b>B</b> Dauer der Attacken (unbehandelt oder erfolglos behandelt)	4–72 Stunden
<b>C</b> Eigenschaften der Schmerzen	Mindestens zwei der Folgenden: – Einseitig links/rechts – Pulsierend oder pochend – Moderate oder schwere Intensität – Durch körperliche Aktivität verstärkt
<b>D</b> Begleiterscheinungen	Mindestens eins der Folgenden: – Übelkeit/Erbrechen – Photophobie und Phonophobie

**Tab. 1:** Kriterien zur Diagnose einer Migräne. (Modifiziert nach: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211 (11))

### Unterschiede zwischen menstrueller Migräne und menstruationsassoziierten Migräne

<b>Menstruelle Migräne (MM)</b> (mit und ohne Aura)	Attacken treten <b>ausschließlich am Tag 1 ± 2 (d. h. am Tag -2 bis +3)</b> der Menstruation in mindestens zwei von drei Menstruationszyklen auf und <b>zu keiner anderen Zeit</b> des Zyklus
<b>Menstruationsassoziierte Migräne</b> (mit und ohne Aura)	Attacken treten am Tag 1 ± 2 (d. h. am Tag -2 bis +3) der Menstruation in mindestens zwei von drei Menstruationszyklen und <b>zusätzlich auch zu anderen Zeiten</b> des Zyklus auf

**Tab. 2:** Kriterien zur Diagnose einer menstruellen/menstruationsassoziierten Migräne. (Modifiziert nach: (2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211 (11))

### Kriterien zur Diagnose einer Migräne mit Aura

<b>A</b> Anzahl	≥2 Attacken (Kriterien B–D erfüllt)
<b>B</b> Mindestens eins der reversiblen Charakteristika	1. Visuell 2. Sensorisch 3. Sprache 4. Motorisch 5. Hirnstamm
<b>C</b> Mindestens drei der sechs Merkmale sind erfüllt	1. <b>Mindestens ein Aurasymptom</b> ist positiv 2. Mindestens ein Symptom entwickelt sich <b>allmählich über ≥ 5 Minuten</b> 3. ≥ 2 Symptome treten nacheinander auf 4. Jedes Symptom hält 5–60 Minuten an 5. Mindestens ein Aurasymptom ist <b>einseitig</b> 6. Die Aura wird von <b>Kopfschmerz</b> begleitet oder dieser folgt <b>innerhalb von 60 Minuten</b>
<b>D</b> Begleiterscheinungen	Nicht besser erklärt durch andere ICHD-3-Diagnose

**Tab. 3:** Kriterien zur Diagnose einer Migräne mit Aura. (Modifiziert nach Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211 (11))

funktion des Hypothalamus und deszendierender Hirnstammfunktionen, die bis zum Ende des Anfalls bestehen bleibt und für Begleiterscheinungen der Migräne verantwortlich ist:

- Appetitlosigkeit (fast immer)
- Übelkeit (80 %)
- Erbrechen (40–50 %)
- Lichtscheu (60 %)
- Lärmempfindlichkeit (50 %)
- Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %)
- leichtes Augentränen (bei bis zu 82 % der Patientinnen).

Während der Aura breitet sich eine initiale Welle neuronaler Depolarisation (Cortical Spreading Depression) langsam über den Kortex aus (2–6 mm/min), hemmt die kortikale Aktivität und reduziert den Blutfluss (25).

Einer Migräneattacke liegt eine trigeminovaskuläre Dysregulation mit Aktivierung nozizeptiver Afferenzen des N. trigeminus zugrunde. Es kommt zu einer perivaskulären „neurogenen“ Entzündung der meningealen Blutgefäße mit Vasodilatation und Plasmaextravasation (10). Vermittelt wird diese inflammatorische Reaktion durch Neuropeptide wie Substanz P oder „Calcitonin Gene-Related Peptide“ (CGRP). CGRP reguliert die Gefäßtonizität zerebraler Arterien und ist ein potenter Vasodilatator. Es aktiviert nozizeptive Mechanismen in Dura, Trigeminusganglion, zervikalem Trigeminuskernkomplex, Thalamus und periaquäduktalem Grau (9).

### Hormonelle Einflussfaktoren

17 $\beta$ -Estradiol moduliert als Neurosteroid inhibierende und aktivierende Migränefaktoren. CGRP-Rezeptoren und Östrogenrezeptoren werden in den gleichen Hirnarealen exprimiert. Estradiol kann die CGRP-Produktion in trigeminalen Neuronen verändern. Über eine Modulation des GABA-Systems und des endogenen Opioidsystems hat es eine inhibitorische, antinozizeptive Wirkung (also eine Wirkung auf das individuelle Schmerzempfinden). Estradiol interagiert auch mit dem Serotoninsystem (u. a. Förderung der Serotoninproduk-

tion, Hemmung der Serotoninwiederaufnahme und Drosselung des Serotoninabbaus). Stabile Estradiolspiegel haben deshalb protektive Effekte auf die Auslösung einer Migräneattacke. Ein Abfall des Estradiolspiegels kann Auslöser für eine Migräneattacke sein. Dies gilt sowohl für den prämenstruellen Estradiolentzug im Spontanzyklus als auch im hormonfreien Intervall der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums. Hierbei scheinen Geschwindigkeit und Höhe des Östrogenabfalls entscheidend zu sein (18, 19, 30).

Andererseits können hohe Östrogenkonzentrationen die Wahrscheinlichkeit einer Migräneaura erhöhen (möglicherweise über eine Aktivierung von NMDA-Rezeptoren). Dies erklärt, warum bei einzelnen Patientinnen in der Schwangerschaft sowie unter Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva oder einer hochdosierten Hormonersatztherapie verstärkt Migräneattacken beobachtet werden können (13).

Dem Progesteron wird über seinen Metaboliten Allopregnanolon ebenfalls eine antinozizeptive Wirkung zugesprochen (also eine hemmende Wirkung auf das Schmerzempfinden), vermittelt über das GABA-erge System (7). Effekte von Progesteron und möglicher therapeutischer Nutzen von Allopregnanolon-Präparaten bei Patientinnen mit Migräne sind noch unklar. Für manche Patientinnen mit Allopregnanolon-Mangel könnte sich somit aus theoretischen Überlegungen ein Nutzen von oralem mikronisiertem Progesteron ergeben, das in der Leberpassage teilweise zu Allopregnanolon metabolisiert wird (22). Dieses Therapiekonzept ist allerdings umstritten. So ist beispielsweise schon lange bekannt, dass sich das Auftreten einer menstruellen Migräneattacke nicht durch die prämenstruelle Gabe von Progesteron, wohl aber von Estradiol verhindern bzw. verschieben lässt (28).

Während der Menstruation sezerniertes Prostazyklin und Prostaglandin E2 kann eine Triggerwirkung für einen Migräneanfall bedeuten. Der Wegfall dieser Trigger durch eine Amenorrhoe, wie sie

durch die kontinuierliche Anwendung eines Ovulationshemmers im Langzyklus erzielt werden kann, könnte demzufolge einen zusätzlichen Nutzen über die Stabilisierung der hormonellen Situation (und den Wegfall des „Östrogenentzugs“) hinaus bedeuten. Ob allerdings die Einlage eines hochdosierten Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems (LNG-IUS 52 mg) positive Effekte auf eine menstruelle Migräne haben könnte, kann nur spekuliert werden (14).

### Warum kann sich eine Migräne perimenopausal verschlechtern?

Die Perimenopause ist durch starke Schwankungen der ovariellen Funktion gekennzeichnet. Zum Teil werden supra-physiologische Estradiolspiegel erreicht, die auch über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben können, beispielsweise im Rahmen einer Follikelpersistenz. Die Follikelentwicklung kann überstürzt ablaufen. Auch ein Beginn der Follikelreifung in der Lutealphase ist möglich. In diesen Fällen kann die Ovulation sogar während der auf diese Lutealphase folgenden Menstruation stattfinden (sogenanntes Luteal-out-of-Phase/LOOP-Event) (2, 26). Aus einer gestörten Follikelreifung kann eine Lutealphaseninsuffizienz, aber auch ein anovulatorischer Zyklusverlauf resultieren. (Details zu den hormonellen Veränderungen der Perimenopause unter (27)). Es überrascht nicht, dass diese ausgeprägten hormonellen Schwankungen mit zum Teil exzessiv hohen Estradiolspiegeln und wiederkehrendem Östrogenentzug eine Verschlechterung einer vorbestehenden Migräne bewirken können, insbesondere bei Patientinnen, bei denen schon zuvor eine Hormonsensitivität der Migräne bestand.

### Hormonelle Therapieansätze

Zur Prävention der menstruellen Migräne hat sich seit Langem die kontinuierliche Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva im Langzyklus, also ohne hormonfreies Intervall, etabliert (5, 23). Ziel dieser Behandlung ist eine Stabilisierung der hormonellen Situation und Ausschaltung des während der

Einnahmepause eintretenden „Östrogenentzugs“. Ausgeprägte hormonelle Schwankungen sollten möglichst vermieden werden.

Bereits im Jahr 2007 konnte gezeigt werden, dass diese Therapiestrategie im Vergleich zur konventionellen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums im 21/7-Rhythmus zu einer signifikanten Reduktion der Migräne-Intensität und -Frequenz führt (29). Mittlerweile kann die kontinuierliche Gabe eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums auch laut S1-Leitlinie („Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“) in Betracht gezogen werden (8).

Die früher propagierte Strategie einer transdermalen Östrogengabe wird nicht mehr empfohlen, da dies nur zu einer Verschiebung der Migräneattacken auf die Zeit nach dem Absetzen des Östrogens zur Folge hat (23).

Eine weitere Option stellt eine Therapie mit einem östrogenfreien Ovulationshemmer dar, mit dessen Hilfe sich die Ovulation ebenfalls effektiv unterdrücken lässt und somit die hormonellen Schwankungen reduziert werden. Eine gepoolte Analyse von vier Studien hat gezeigt, dass 75 µg Desogestrel/Tag in der Migräneprophylaxe die Anzahl der Migräneattacken und Migränetage signifikant reduziert. Es wurden eine geringere Intensität und Dauer der Attacken, ein geringerer Einsatz von Analgetika und Triptanen sowie eine verbesserte kopfschmerzbezogene Lebensqualität beobachtet (31).

Klinische Studien legen nahe, dass Patientinnen im Hinblick auf Frequenz und Intensität der Migräne von einer Umstellung der Therapie von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum auf ein orales Gestagen mono Präparat profitieren (16). Dies deckt sich mit unseren klinischen Erfahrungen. Selbst Patientinnen, die zuvor kein kombiniertes hormonales orales Kontrazeptivum eingenommen haben, können von einer Therapie mit 75 µg Desogestrel täglich profitieren (15). Eine Erklärung könnte sein, dass es

durch diese Therapie generell zu einer Stabilisierung der an der Entstehung einer Migräne beteiligten Mechanismen kommt. Im klinischen Alltag zeigt sich immer wieder, dass viele Patientinnen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen von einer Stabilisierung der hormonellen Situation profitieren.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Migräne, insbesondere mit Aura, einen Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall darstellt (24). Da sich das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall unter Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva weiter erhöht, wird die Anwendung kombinierter hormonale Kontrazeptiva bei bestehender Migräne mit Aura als Kontraindikation bewertet (12). Orale Gestagenmono-Präparate gelten in dieser Hinsicht jedoch als wenig problematisch.

Mit zunehmendem Alter steigen die Risiken für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse an. Die Ergebnisse der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-Studie legen nahe, dass eine Migräne mit Aura auch im höheren Lebensalter einen eigenständigen Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall darstellt. Dies gilt jedoch nicht für eine Migräne ohne Aura: Untersucht wurden 1.622 Migränepatientinnen (12.758 Studienteilnehmerinnen) mit einem mittleren Alter von 59 Jahren. Eine Migräne mit Aura war mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine zerebrale Ischämie (HR 1,7, 95 % CI 1,2–2,6, p=0,008) assoziiert. Bei Patientinnen mit einer Migräne ohne Aura fand sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patientinnen ohne Kopfschmerzen (3). Das Schlaganfallrisiko scheint insbesondere dann erhöht zu sein, wenn die Patientin bei Erstmanifestation einer Migräne mit Aura älter als 50 Jahre ist (4). Das erhöhte Schlaganfallrisiko bei Patientinnen mit einer Migräne mit Aura muss daher auch bei der Auswahl einer Hormontherapie Beachtung finden: Eine orale Östrogen-therapie ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Dies gilt jedoch nicht für eine transdermale Estradiolgabe (6).

## Was also tun?

Aus den oben diskutierten Überlegungen lässt sich folgende Therapiestrategie zur Behandlung von Patientinnen ableiten, bei denen es in der Perimenopause zu einer Verschlechterung der vorbestehenden Migräne gekommen ist:

Pathogenetisch ist die Hauptursache für diese Verschlechterung vermutlich in den starken hormonellen Schwankungen im perimenopausalen Übergang zu suchen. Der perimenopausale Übergang ist gekennzeichnet durch zum Teil exzessiv hohe Estradiolspiegel, welche in Einzelfällen auch Migräneausbrüche triggern können, aber auch durch immer wiederkehrende Phasen des Östrogenentzugs. Therapeutisches Ziel muss somit eine Stabilisierung der ovariellen bzw. hormonellen Situation sein.

Dies ließe sich theoretisch durch die Verordnung eines monophasischen kombinierten hormonalen Kontrazeptivums im Langzyklus erreichen, sofern keine Kontraindikationen hierfür vorliegen. Allerdings muss man berücksichtigen, dass nicht nur eine Migräne mit Aura, sondern auch eine Migräne ohne Aura eine Kontraindikation hierfür darstellen kann, sofern weitere Risikofaktoren vorliegen (beispielsweise ein BMI über 30 oder eine arterielle Hypertonie).

Als vielversprechende und im Hinblick auf die therapieassoziierten kardiovaskulären und thrombembolischen Risiken günstigere Option, bietet sich die Verordnung eines Gestagen-mono-Präpa-

Anzeige

**20. Hamburger Update**  
**Gynäkologie und Geburtshilfe**

**Samstag, 20. April 2024**  
**Hamburg**



**JETZT PLATZ SICHERN**

**Wissenschaftliche Leitung**  
Prof. Dr. Gerhard Gebauer, Hon.-Prof. Dr. Holger Maul,  
Dr. Thomas Gent, Hamburg

**Information, Organisation, Veranstalter**  
Jörg Eickeler, Beratung · Organisation · Veranstaltung  
info@eickeler.org, www.eickeler.org

[www.hamburger-update.de](http://www.hamburger-update.de)

rats an, dessen Dosierung oberhalb der Ovulationshemmdosis angesiedelt ist. Auch hiermit lässt sich eine Unterdrückung der Ovulation und Stabilisierung der ovariellen Funktion erreichen. Zum Einsatz kommen können beispielsweise 75 µg Desogestrel oder 4 mg Drospirenon, welche beide zur Kontrazeption zugelassen sind. 2 mg Dienogest ist zur Therapie der Endometriose zugelassen. Da die Ovulationshemmerdosis von Dienogest bei 1 mg angesiedelt ist, kann auch dieses Präparat theoretisch für ein solches Therapiekonzept zum Einsatz kommen, auch wenn es formal außerhalb der Zulassung verordnet wird. Sollten die Standarddosierungen nicht ausreichend sein, um die ovarielle Funktion zu drosseln, kann es gelegentlich erforderlich sein, die Gestagendosierung anzuhähen.

Progesteron und Dydrogesteron kommen für ein solches Therapiekonzept nicht in Betracht, da sie in den gängigen Dosierungen keinen nennenswerten antigonadotropen Effekt haben, der für eine solche Therapie aber entscheidend ist, da es darum geht, die folliculäre Aktivität zu drosseln.

Je nach Ausmaß der Suppression kann diese Therapie um eine Estradioltherapie ergänzt werden. Sowohl ein Östrogenmangel als auch exzessiv hohe Estradiolspiegel sollten vermieden wer-

den, da beides mit einer Verschlechterung der Migräne einhergehen kann. Klinische Studiendaten zeigen, dass eine transdermale Estradiolgabe bei postmenopausalen Patientinnen im Hinblick auf die Migränezfrequenz und -intensität deutlich günstiger abschneidet als eine orale Estradiolgabe (17). Auch im Hinblick auf die therapieassoziierten Risiken einer oralen Estradiolgabe ist eine transdermale Anwendung günstiger.

Die früher vielfach empfohlene freie Kombination von 2–4 mg Chlormadinonacetat mit einem oral oder transdermal verabreichten Östrogen muss in Hinblick auf den Rote-Hand-Brief des BfArM vom November 2022 und die darin enthaltene Warnung vor einem erhöhten Meningiomrisiko insbesondere bei längerfristig geplanter Gabe mit Zurückhaltung gesehen werden.

Im klinischen Alltag erleben wir immer wieder, dass Patientinnen mit einer Migräne nicht adäquat behandelt sind, weder was die Akuttherapie noch was die Prävention von Migräneattacken angeht. Detaillierte Informationen hierzu finden sich in der neuen S1-Leitlinie zur Therapie der Migräneattacke und der Prophylaxe der Migräne (8). Im Zweifelsfall ist es sinnvoll, die Patientin interdisziplinär neurologisch und gynäkologisch zu betreuen.

## Zurück zu unserem Fall

Das klinische Bild spricht für die Aggravierung einer vorbestehenden menstruationsassoziierten Migräne/Migräne mit Aura im perimenopausalen Übergang bei schwankender folliculärer Aktivität. Therapeutisches Ziel ist eine Zyklusunterdrückung. Aufgrund des Risikoprofils (Migräne mit Aura, arterielle Hypertonie) ist die Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums kontraindiziert. Zum Einsatz kommen könnten 75 µg Desogestrel oder 4 mg Drospirenon im Langzyklus. Sollte das Ovar hierunter zu stark supprimiert sein bzw. sollten Östrogenmangelsymptome (die in dieser Lebensphase ohnehin früher oder später zu erwarten sind) auftreten, kann die Behandlung um eine transdermale Estradiolgabe ergänzt werden. Sollte die ovarielle Funktion nicht ausreichend supprimiert werden, müsste man die Gestagendosierung eventuell noch einmal anheben. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Patientin auch im Hinblick auf viele der anderen oben beschriebenen Symptome von dieser Behandlung profitieren wird. Weitere kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren sollten so weit wie möglich optimiert werden.

## Literatur

Bei den Autorinnen oder in der Online-Version des Beitrags unter [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de)

# Bestens informiert zwischen den Ausgaben.

Nichts mehr verpassen mit dem FRAUENARZT-Newsletter!

### Unser Service für Sie:

- Highlights der aktuellen Ausgabe
- Vorschau auf Artikel der kommenden Ausgabe
- Aktuelle News & Meldungen aus der Industrie
- Veranstaltungen

Jetzt anmelden unter [frauenarzt.de](http://frauenarzt.de)



Verpassen Sie keine wichtigen Fachbeiträge der „Nummer 1“ unter den Facharztstiteln für Gynäkologinnen und Gynäkologen in Klinik und Praxis – jetzt auch digital im Newsletter!



## Literatur

1. Allais G, Chiarle G, Bergandi F, Benedetto C: Migraine in perimenopausal women. *Neurol Sci*. 2015 May;36 Suppl 1:79–83. doi: 10.1007/s10072-015-2155-8. PMID: 26017518
2. Allshouse A, Pavlovic J, Santoro N: Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec;45(4):613–628. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.004. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30401546; PMCID: PMC6226272
3. Androulakis XM, Kodumuri N, Giamberardino LD, Rosamond WD, Gottesman RF, Yim E, Sen S: Ischemic stroke subtypes and migraine with visual aura in the ARIC study. *Neurology*. 2016 Dec 13;87(24):2527–2532. doi: 10.1212/WNL.0000000000003428. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27956563; PMCID: PMC5207003
4. Androulakis XM, Sen S, Kodumuri N, Zhang T, Grego J, Rosamond W, Gottesman RF, Shahar E, Peterlin BL: Migraine age of onset and association with ischemic stroke in late life: 20 years follow-up in ARIC. *Headache*. 2019 Apr;59(4):556–566. doi: 10.1111/head.13468. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30663778
5. Barone JC, Butler MP, Ross A, Patterson A, Wagner-Schuman M, Eisenlohr-Moul TA: A scoping review of hormonal clinical trials in menstrual cycle-related brain disorders: Studies in premenstrual mood disorder, menstrual migraine, and catamenial epilepsy. *Front Neuroendocrinol*. 2023 Oct;71:101098. doi: 10.1016/j.yfrne.2023.101098. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37619655
6. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, Scarabin PY: Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: Impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016 Jul;47(7):1734–1741. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013052. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27256671; PMCID: PMC4927222
7. Coronel MF, Labombarda F, González SL: Neuroactive steroids, nociception and neuropathic pain: A flashback to go forward. *Steroids*. 2016 Jun;110:77–87. doi: 10.1016/j.steroids.2016.04.005. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27091763
8. Diener H-C, Förderreuther S, Kropp P et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 09.12.2023)
9. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN: CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):338–350. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1. PMID: 29691490
10. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S: Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015. PMID: 28179394; PMCID: PMC5539409
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949
12. Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3-Level, AW MF Registry No. 015/015, November 2019). Online abgerufen am 10.12.2023 unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-015\\_S3\\_Hormonelle\\_Empfaengnisverhuetung\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-015_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf)
13. MacGregor EA: Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018 Mar;24(1):11–18. doi: 10.1177/2053369117731172. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994639
14. MacGregor EA: Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. 2020 Dec;142:24–30. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.07.005. Epub 2020 Jul 10. PMID: 33158484
15. Merki-Feld GS, Imthurn B, Dubey R, Sándor PS, Gantenbein AR: Improvement of migraine with change from combined hormonal contraceptives to progestin-only contraception with desogestrel: How strong is the effect of taking women off combined contraceptives? *J Obstet Gynaecol*. 2017 Apr;37(3):338–341. doi: 10.1080/01443615.2016.1234438. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28129717
16. Merki-Feld GS, Imthurn B, Gantenbein AR, Sandor P: Effect of desogestrel 75 µg on headache frequency and intensity in women with migraine: A prospective controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Jun;24(3):175–181. doi: 10.1080/13625187.2019.1605504. Epub 2019 May 16. PMID: 31094588
17. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F: Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001 Apr 20;38(2):157–163. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2. PMID: 11306204
18. Ornello R, De Matteis E, Di Felice C, Caponnetto V, Pistoia F, Sacco S: Acute and preventive management of migraine during menstruation and menopause. *J Clin Med*. 2021 May 24;10(11):2263. doi: 10.3390/jcm10112263. PMID: 34073696; PMCID: PMC8197159
19. Pavlovic JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, Lipton RB, Derby CA: Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*. 2016 Jul 5;87(1):49–56. doi: 10.1212/WNL.0000000000002798. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27251885; PMCID: PMC4932235
20. Porst M, Wenigler A, Leddin J, Neuhauser H, Katsarava Z, von der Lippe E, Anton A, Ziese T, Rommel A: Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *J Health Monit*. 2020 Sep 9;5(Suppl 6):2–24. doi: 10.25646/6990.2. Erratum in: *J Health Monit*. 2020 Nov 30;5(Suppl 6):24
21. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, Carolei A, Sacco S: Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015 Aug 20;7:773–782. doi: 10.2147/IJWH.S70073. PMID: 26316824; PMCID: PMC4548761
22. Rustichelli C, Bellei E, Bergamini S, Monari E, Baraldi C, Castro FL, Tomasi A, Ferrari A: Serum levels of allopregnanolone, progesterone and testosterone in menstrually-related and postmenopausal migraine: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2020 Oct;40(12):1355–1362. doi: 10.1177/0333102420937742. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32588652; PMCID: PMC7575305
23. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Gantenbein AR, Kurth T, Lampl C, Lidegaard Ø, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Paemeleire K, Sandset PM, Terwindt GM, Vetvik KG, Martelletti P; European Headache Federation (EHF), the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH): Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: A consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018 Aug 31;19(1):76. doi: 10.1186/s10194-018-0896-5. PMID: 30171365; PMCID: PMC6119173
24. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard Ø, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti P; European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC): Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017 Oct 30;18(1):108. doi: 10.1186/s10194-017-0815-1. Erratum in: *J Headache Pain*. 2018 Sep 10;19(1):81. PMID: 29086160; PMCID: PMC5662520
25. Sanchez Del Rio M, Cutrer FM: Pathophysiology of migraine aura. *Handb Clin Neurol*. 2023;198:71–83. doi: 10.1016/B978-0-12-823356-6.00016-0. PMID: 38043972
26. Santoro N: Perimenopause: From research to practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Apr;25(4):332–9. doi: 10.1089/jwh.2015.5556. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26653408; PMCID: PMC4834516
27. Schaudig K, Schwenkhagen A: Hormonsprechstunde: Beginnende Perimenopause nicht übersehen. *Frauenarzt*. 2023;64(10):686–690
28. Somerville BW: The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology*. 1971 Aug;21(8):853–9. doi: 10.1212/wnl.21.8.853. PMID: 5106300
29. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J: Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007 Jan;47(1):27–37. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00650.x. PMID: 17355491
30. Vetvik KG, MacGregor EA: Menstrual migraine: A

- distinct disorder needing greater recognition.  
Lancet Neurol. 2021 Apr;20(4):304–315.  
doi: 10.1016/S1474–4422(20)30482–8.  
Epub 2021 Feb 15. PMID: 33600767
31. Warhurst S, Rofe CJ, Brew BJ, Bateson D, McGeechan K, Merki-Feld GS, Garrick R, Tomlinson SE: Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: A systematic review and meta-analysis. Cephalalgia. 2018 Apr;38(4):754–764. doi: 10.1177/0333102417710636. Epub 2017 May 29. PMID: 28554244