



**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen

Stand August 2008

- 2 Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 2.4. Sonstige Texte (keine Leitlinien)
- 2.4.3 Ist es empfehlenswert, orale hormonale Kontrazeptiva vor geplanten Operationen abzusetzen?

---

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)*

## **Ist es empfehlenswert, orale hormonale Kontrazeptiva vor geplanten Operationen abzusetzen?**

### **Inhalt**

1. Orale Kontrazeptiva und das postoperative Thromboembolie-Risiko
2. Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Thrombosen
3. Biologische Mechanismen und Einfluss der Sexualsteroid
4. Einfluss des Absetzens von Ovulationshemmern auf die Hämostase
5. Rechtzeitiges Absetzen der Pille vor geplanten Operationen
6. Maßnahmen bei Notfalloperationen
7. Kontrazeption nach einer Thrombose
8. Fazit
9. Literatur

Venöse Thromboembolien zählen zu den häufigsten Komplikationen nach größeren operativen Eingriffen, insbesondere bei orthopädischen, abdominalen und Karzinomoperationen. Lungenembolie und Herzinfarkt treten am häufigsten in der ersten, venöse Thrombosen und Schlaganfall in den ersten beiden Wochen nach der Operation auf (28). Postoperative tiefe Beinvenenthrombosen mit Lungenembolien sind für nahezu die Hälfte der Todesfälle nach gynäkologischen Operationen verantwortlich. Die sinnvollste Maßnahme zur Reduzierung dieser Operationsfolgen ist die Prävention, womit vor allem das Erkennen von Risikofaktoren und eine geeignete Thromboseprophylaxe gemeint sind (13). Da auch die Behandlung mit Ovulationshemmern einen Risikofaktor darstellt, wurde allgemein empfohlen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva 4–6 Wochen vor einer geplanten Operation zu beenden (11). Ähnliches wird nach den Ergebnissen einiger neuer Studien auch für die orale Hormontherapie diskutiert. Als Übergangsmaßnahmen könnten die Minipille zur Kontrazeption bzw. bei Auftreten schwerer klimakterischer Beschwerden die niedrig dosierte transdermale Anwendung von Estradiol in Erwägung gezogen werden.

Bei der Abwägung der Vor- und Nachteile steht dem geringeren Thromboserisiko nach dem vorübergehenden Absetzen des Ovulationshemmers das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft gegenüber, das mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden ist (2, 11). Ebenso sind die möglichen Nebenwirkungen einer Thromboseprophylaxe gegen die relativ geringe Steigerung des Thromboembolie-

Risikos durch die estrogenhaltigen Präparate abzuwägen, welches jedoch bei größeren Eingriffen erheblich zunimmt. Dabei sollte beachtet werden, dass Durchschnittswerte für die Abschätzung des individuellen Risikos wenig hilfreich sind. Die von der Einnahme der Pille ausgehenden Komplikationen treffen meistens jene Frauen, die aufgrund einer entsprechenden Prädisposition in besonderem Maße gefährdet sind. Darüber hinaus lässt sich das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft während des vorübergehenden Absetzens der Ovulationshemmer durch die Anwendung von Barrieremethoden oder eines reinen Gestagenpräparats (Minipille) eingrenzen.

### **1. Orale Kontrazeptiva und das postoperative Thromboembolie-Risiko**

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, die nicht im Zusammenhang mit einem operativen Eingriff oder einem Trauma stehen, zwar sehr gering ist (42), jedoch durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder die orale Hormonsubstitution gesteigert wird (36, 37, 40, 41, 55). Die transdermale Hormontherapie scheint das Risiko venöser Thrombosen nicht zu erhöhen (46).

Das mit einer Operation verbundene Thromboembolie-Risiko variiert entsprechend der Schwere des Eingriffs, dem Zustand der Patientin und der postoperativen Immobilisation (19).

Wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren vorhanden sind, ist auch das Risiko postoperativer Thromboembolien bei jungen Frauen sehr gering. Es gibt aber Hinweise darauf, dass es unter dem Einfluss hormonaler Kontrazeptiva erhöht ist (51, 52). Die Aussagekraft dieser und anderer epidemiologischer Studien kann zwar wegen verschiedener Mängel infrage gestellt werden, zumal die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose anhand klinischer Symptome nur zum Teil mit objektivierbaren Methoden bestätigt werden kann, insbesondere bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen (4, 38, 40). Andererseits zeigen bis zu 50% der Frauen mit einer gesicherten postoperativen Beinvenenthrombose keine klinischen Symptome (25). Verschiedene mit dem <sup>125</sup>J-Fibrinogen-Test durchgeführte klinische Untersuchungen ergaben, dass während der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva postoperative Thrombosen deutlich häufiger auftreten (3, 49, 56).

### **2. Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Thrombosen**

Eine im Zusammenhang mit einer Operation entstehende venöse thromboembolische Erkrankung kann von Schädigungen der Venen, der postoperativen Immobilisierung und einer mit dem Operationsstress zusammenhängenden Hyperkoagulabilität ausgelöst werden.

Die Operationsdauer hängt von dem Ausmaß des Eingriffs ab und bestimmt den Zeitraum der Aktivierung des Gerinnungssystems und der Störung des venösen Rückflusses aus den unteren Extremitäten während der Immobilisierung. Auch die Dauer der Narkose, durch die der Blutdruck reduziert wird und z.B. Antithrombin abfällt, spielt eine Rolle.

Das postoperative Risiko ist vor allem bei großen Eingriffen erhöht, wobei es bei Notoperationen höher ist als bei elektiven Eingriffen. Wenn keine Thromboseprophylaxe durchgeführt wird, beträgt das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose – mit Hilfe des <sup>125</sup>J-Fibrinogen-Tests ermittelt – bei Abdominal- oder Thoraxoperationen 25–33% und bei Hüftoperationen 45–70%, wobei die Häufigkeit von fatalen Lungenembolien bei 0,1–0,8% bzw. 1–3% liegt. Bei größeren gynäkologischen Eingriffen beträgt die Inzidenz 15–30%, bei abdominaler Hysterektomie 13% und bei vaginaler Hysterektomie 7% (8, 11, 48). In 0,01–0,8% der Fälle kommt es zu einer letalen Lungenembolie.

Der größte Teil der Lungenembolien geht von venösen Thrombosen aus, die in den tiefen Beinvenen entstehen. Dabei treten lokalisierte, symptomlose Thrombosen während und nach einer Operation recht häufig auf.

Zu den unmittelbaren Operationsrisiken kommen zahlreiche hereditäre, erworbene und andere Risikofaktoren (Tabelle 1). Das Risiko steigt mit der Zahl der gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren (1, 19, 24, 32, 33, 40, 42). Ein Karzinom verdreifacht das Risiko, da malignes Gewebe Thromboplastin (Tissue Factor) und andere Prokoagulantien enthält, welche die Thrombozyten und den Faktor X aktivieren. Gleichzeitig vorliegende Infektionen können die Thrombozytenaggregation und den Faktor-VIII-Spiegel erhöhen.

**Tabelle 1:** Risikofaktoren für die Entstehung venöser thromboembolischer Erkrankungen (TAFI = Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor; TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor)

Erworbene Risikofaktoren	Hereditäre Risikofaktoren	Unklare Risikofaktoren
Alter	Antithrombin-Mangel	Hyperhomocysteinämie
Thrombose in der Anamnese	Protein-C-Mangel	hoher Faktor-VIII-Spiegel
Immobilisierung	Protein-S-Mangel	APC-Resistenz (ohne FVL)
große Operation	Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL)	hoher Faktor-IX-Spiegel
orthopädische Operation	Prothrombin-Mutation 20210A	hoher Faktor-XI-Spiegel
maligne Erkrankung	Dysfibrinogenämie	hoher TAFI-Spiegel
schwere Traumata	Blutgruppe A	niedriges TFPI
Entzündungen		
Herzerkrankungen		
Varikose		
Schwangerschaft/postpartale Phase		
Ovulationshemmer		
Hormonsubstitution		
Dehydratation		
Antiphospholipid-Antikörper		
myeloproliferative Erkrankungen		
Polycythämia vera		

Die Immobilisierung führt zu einer Erweiterung der Venen und einer Stase des Blutes, weil die Pumpwirkung der Wadenmuskulatur fehlt; dazu kommt die verringerte fibrinolytische Aktivität in den Beinvenen. Infektionen erhöhen den Faktor-VIII-Spiegel und die Thrombozytenaggregation und können den Zeitraum der Immobilisation verlängern. Eine erhöhte Viskosität des Blutes und Plasmas (z.B. bei Dehydratation) sowie Ödeme tragen ebenfalls zur Steigerung des Thrombose-risikos bei.

Herzerkrankungen und zerebrale vaskuläre Insulte in der Vorgeschichte verdreifachen das Risiko. Thromboembolien in der Vorgeschichte, die im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft, einer Operation oder einer Östrogenbehandlung aufgetreten sind, bedeuten ebenfalls ein hohes Risiko. Krampfadern verdoppeln das Risiko; jedoch sind bei jungen Frauen kleine Varizen ohne Bedeutung.

Im Alter von über 40 Jahren steigt das Risiko, das bei jungen Frauen sehr gering ist, deutlich an. In der Altersgruppe bis zu 30 Jahren beträgt die Inzidenz venöser thromboembolischer Erkrankungen 0,5 pro 10.000 Frauen jährlich, steigt bei 50-jährigen Frauen auf 1 pro 10.000, in der Altersgruppe 60–70 Jahre auf 1 pro 1000 und liegt bei den über 80-jährigen Frauen bei 1 pro 100 Frauen jährlich (33).

Adipositas und Rauchen zählen nicht zu den Risikofaktoren für eine venöse thromboembolische Erkrankung.

### **3. Biologische Mechanismen und Einfluss der Sexualsteroid**

Der Gerinnungsprozess beginnt in den Unterschenkelvenen im Bereich einer Läsion oder Stase bereits während oder sofort nach dem Eingriff. Erleichtert wird dies durch den Anstieg verschiedener Gerinnungsfaktoren und den Abfall von Inhibitoren (z.B. Antithrombin) während der Operation und in der ersten postoperativen Woche. Dazu kommt, dass in den unteren Extremitäten die fibrinolytische Aktivität niedriger ist als z.B. in den Armen. Dieser Zustand wird als Hyperkoagulabilität bezeichnet. Allerdings wird gleichzeitig mit der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren ein Abwehrmechanismus in Gang gesetzt, der normalerweise die Entstehung von Thrombosen verhindert: Inhibitoren (z.B. Antithrombin und Anti-Xa) neutralisieren die aktivierten Gerinnungsfaktoren, es findet ein Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (II, V und VIII) statt. Plasmin entsteht und baut die Faktoren V und VIII sowie Fibrin ab, und ein Teil der aktivierten Faktoren wird in der Leber eliminiert. Wenn aber das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse verschoben ist – insbesondere unter dem Einfluss einer Stase –, dann kann sich in den tiefen Beinvenen ein Thrombus bilden.

Ein Abfall des Antithrombins unter 70%, zu dem nicht nur die Behandlung mit östrogenhaltigen Präparaten, sondern auch ein operativer Eingriff beitragen, erhöht das Thromboserisiko. Sogar bei Zahnextraktionen unter Vollnarkose kommt es zu einem deutlichen Abfall des Antithrombins, insbesondere bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen (45). Ein Rückgang des Antithrombins unter einen Wert von 50% führt postoperativ sehr häufig zu einer tiefen Beinvenenthrombose. Antithrombin kann auch hereditär um 50% erniedrigt sein und ist beim nephroti-

schen Syndrom, bei akuten und chronischen Leberschäden sowie bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung reduziert.

Orale Östrogene, insbesondere Ethinylestradiol, erhöhen dosisabhängig die Serumkonzentration des Fibrinogens und Prothrombins, der Gerinnungsfaktoren VII, VIII und X und reduzieren die des Antithrombin und Anti-Xa. Zwar kommt es auch zu einem Anstieg verschiedener Fibrinolysefaktoren, so dass das Hämostasesystem bei Fehlen anderer Risikofaktoren in einem Gleichgewicht auf höherem Niveau verbleibt. Gestagene können den Effekt der Östrogene auf die Hämostase antagonistisch modulieren, insbesondere solche mit androgenen Partialwirkungen (27, 30). Dies gilt vor allem für die unter der Einnahme östrogendominanter Ovulationshemmer und oraler Substitutionspräparate zu beobachtende APC-Resistenz, die nach Absetzen rasch reversibel ist (22, 43). Insgesamt belegt die Zunahme des Prothrombin-Fragments 1+2 und des Thrombin-Antithrombin-Komplexes unter der Einnahme von Ovulationshemmern eine Aktivierung des Thrombins (31).

Die Zahl der Thrombozyten und die Thrombozytenaggregation nehmen zu, die Viskosität des Blutes und Plasmas steigt, durch eine dilatierende Wirkung auf die Gefäße erhöhen Östrogene das venöse Volumen und reduzieren die Fließgeschwindigkeit in den Beinvenen (9, 10, 14, 44, 45). Ovulationshemmer können über eine Reduzierung der Erythrozyten-Deformierbarkeit die Mikrozirkulation beeinträchtigen.

Die meisten dieser hormoninduzierten Veränderungen sind nicht nur dosis-, sondern auch zeitabhängig und erreichen ihr Maximum gewöhnlich nach mehreren Monaten. Das eigentliche Problem liegt darin, dass die durchschnittlichen Veränderungen häufig gering sind, jedoch bei manchen Frauen ein solches Ausmaß annehmen können, dass man von einem erhöhten Thromboserisiko ausgehen kann. Viele der Frauen, bei denen es unter der Behandlung mit einem Ovulationshemmer oder unter der Hormonsubstitution zu einer Thrombose kommt, haben bereits vorher ein abnormales Gerinnungsprofil (1, 6, 7, 29, 32, 57).

Im Zusammenhang mit den bei operativen Eingriffen auftretenden Läsionen der Gefäßwand, die zu einer Aktivierung der extrinsischen Gerinnung führen, spielt die Thrombin-induzierte verstärkte Expression des Tissue Factor eine zentrale Rolle. Durch die Bindung an den Tissue Factor werden der Faktor VII und infolgedessen der Faktor X aktiviert, so dass verstärkt Thrombin gebildet wird. Die Gegenreaktion geht von dem Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) aus, welcher den Faktor Xa durch Bildung eines Komplexes neutralisiert, der wiederum den an den Tissue factor gebundenen Faktor VIIa inhibiert. Von Bedeutung ist, dass Gestagene mit einer glukokortikoiden Partialwirkung (Gestoden, 3-Ketodesogestrel, Medroxyprogesteronacetat) den Thrombinrezeptor und die Thrombin-induzierte Expression des Tissue factor hochregulieren können (20). Sowohl orale Kontrazeptiva als auch Östrogen/Gestagenpräparate zur Hormonsubstitution können den TFPI-Spiegel reduzieren und damit die prokoagulatorische Aktivität verstärken. Dies ist ein Effekt der Östrogenkomponente, während Gestagene keinen Einfluss auf den TFPI haben (5, 12, 17, 23). Die unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu beobachtende Zunahme der fibrinolytischen Aktivität wird durch einen Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI) antagonisiert, der unter Ge-

stagineinfluss ansteigt. Dabei supprimierte Desogestrel den TAFI-Spiegel stärker als Levonorgestrel (34). Auch bei dieser Gestagen-assoziierten Hemmung der fibrinolytischen Aktivität spielt Thrombin eine zentrale Rolle. Hinsichtlich des Thromboserisikos scheinen Gestagene mit androgenen, aber ohne glukokortikoide Eigenschaften günstiger zu sein.

#### **4. Einfluss des Absetzens von Ovulationshemmern auf die Hämostase**

Während die hormoninduzierten Veränderungen der Gerinnungs- und Fibrinolyse-Parameter innerhalb von 2–3 Tagen nach Beginn der Behandlung sichtbar werden, kann eine völlige Normalisierung nach Absetzen 4–6 Wochen in Anspruch nehmen (39). Die Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren schwanken zwischen fünf Stunden (Faktor VII) und 5–6 Tagen (Fibrinogen, Faktor XIII), die Lebensspanne der Thrombozyten beträgt neun Tage. Ein erniedrigter Antithrombin-Spiegel beginnt etwa neun Tage nach Absetzen eines Ovulationshemmers anzusteigen und erreicht nach 18 Tagen den Ausgangswert; auch die Thrombinbildung normalisiert sich in diesem Zeitraum. Plasmin hat nur eine kurze Halbwertszeit (35, 53, 54). Aus diesem Grunde dürfte eine Beendigung der Einnahme von Ovulationshemmern vier Wochen vor einer geplanten Operation ausreichen, um die Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System einigermaßen zu normalisieren.

#### **5. Rechtzeitiges Absetzen der Pille vor geplanten Operationen**

Bei kleineren Eingriffen, wie z.B. bei einer Laparoskopie oder einer Molarextraktion, ist – vor allem bei jungen Frauen – das Thromboembolierisiko sehr gering, da nur eine kurze Anästhesie erforderlich ist und die Patientin am gleichen Tag voll mobilisiert wird. In solchen Fällen ist deshalb das Absetzen eines Ovulationshemmers oder der Hormonsubstitution nicht notwendig. Allerdings sollte auf die Existenz anderer Risikofaktoren geachtet werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren ist eine niedrig dosierte Heparinprophylaxe zu empfehlen (21).

Ausgenommen sind kleine Eingriffe an den Beinen selbst, z.B. Varizenoperationen oder die Verödung von Krampfadern, sowie Angiographien, bei denen ein Absetzen der Pille empfohlen wird (16).

Aus forensischen Gründen ist ein rechtzeitiges Absetzen der Ovulationshemmer auch vor Operationen zu empfehlen, für die keine medizinische Indikation besteht, wie z.B. vor kosmetische Operationen. Im Falle der Weigerung der Patientin, die Einnahme rechtzeitig zu beenden, ist bei Auftreten einer Thrombose die Durchführung der Operation kaum zu begründen (47).

Bei größeren gynäkologischen Eingriffen oder auch bei anderen größeren Operationen, die mit einem mittleren oder hohen Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose verbunden sind, sowie bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren sollten Ovulationshemmer mindestens vier Wochen zuvor abgesetzt werden (8, 16). Während dieses Zeitraumes nach Beendigung der Pilleneinnahme normalisieren sich die wichtigsten Hämostaseparameter, die unter der Wirkung der oralen Kontrazeptiva verändert waren (39). Eine kürzere Zeitspanne (z.B. eine Woche) könnte sich dagegen nachteilig auswirken, da die Rückkehr der einzelnen Parame-

ter zu den Ausgangswerten in zeitlich unterschiedlicher Weise verläuft, so dass die Balance der Hämostase in der kurzen Zeit nicht wieder erreicht wird. Reine Gestagenpräparate wie z.B. die Minipille können dagegen weiter eingenommen werden.

Um eine ungewollte Schwangerschaft zu vermeiden, sollten bis zur erneuten Anwendung von Ovulationshemmern entweder Barrieremethoden oder die Einnahme der Minipille empfohlen werden. Die vorliegenden epidemiologischen Daten und der vernachlässigbare Einfluss auf die Hämostase lassen vermuten, dass die klassische Minipille (z.B. täglich 30 µg Levonorgestrel) das Thromboserisiko nicht beeinflusst (18, 58). Für die Desogestrel-haltige Minipille, welche die Ovulation hemmt, liegen noch keine epidemiologischen Daten vor. Falls in der Zeit bis zur Operation ungeschützter Verkehr stattgefunden hat, ist vor dem Eingriff eine Schwangerschaft auszuschließen.

Wenn bei peri- oder postmenopausalen Frauen nach dem Absetzen der Hormone starke klimakterische Beschwerden auftreten, könnte man die transdermale Behandlung mit möglichst niedrig dosiertem Estradiol in Erwägung ziehen.

Die Wiederaufnahme der Einnahme von Ovulationshemmern bzw. Hormonsubstitutionspräparaten kann frühestens zwei Wochen nach der vollen Mobilisation erfolgen, d.h. zu Beginn der ersten Menstruation post operationem, vorausgesetzt, dass keine Komplikationen aufgetreten sind.

## **6. Maßnahmen bei Notfalloperationen**

Bei Notfalloperationen sollten die Ovulationshemmer bzw. Hormonpräparate weiter eingenommen werden. Durch eine Heparinprophylaxe kann das Thromboserisiko reduziert werden (8). Auch bei elektiven großen Operationen wird eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin über 7–10 Tage nach dem Eingriff empfohlen, bei Patienten mit hohem Risiko sogar über drei Wochen (26). Gegebenenfalls ist eine Langzeitprophylaxe mit niedrig dosiertem Heparin oder oralen Antikoagulantien (z.B. Marcumar) zu empfehlen, wobei das Risiko von Nebenwirkungen der Thromboseprophylaxe zu beachten ist (15, 50).

## **7. Kontrazeption nach einer Thrombose**

Wenn eine Thrombose in einem direkten Zusammenhang mit einem Trauma oder einer Operation aufgetreten war, so ist die Einnahme von niedrig dosierten Ovulationshemmern dann vertretbar, wenn phlebographisch keine persistierenden Gefäßschäden nachweisbar sind. Dabei sollte aber über mindestens ein Jahr eine niedrig dosierte Heparinprophylaxe betrieben werden. Darüber hinaus sollten die Patientinnen keine zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen und nicht rauchen. Eine Überwachung des Gerinnungsstatus ist zu empfehlen. Im Übrigen sollte bei solchen Problemfällen eine Behandlung mit reinen Gestagenpräparaten (Minipille) vorgezogen werden, da diese das Thromboserisiko vermutlich nicht erhöht (18, 58).

## 8. Fazit

Bei größeren Operationen mit einem mittleren oder hohen Thromboserisiko sowie bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte die Einnahme von Ovulationshemmern bzw. von Präparaten zur Hormonsubstitution mindestens vier Wochen vorher beendet werden. Bei kleineren Operationen mit geringem Risiko – mit Ausnahme von Eingriffen an den Beinen – ist ein Absetzen der Behandlung nicht notwendig, sofern keine Risikofaktoren vorliegen. Um während des Zeitraums bis zur erneuten Anwendung von Ovulationshemmern eine ungewollte Schwangerschaft zu vermeiden, ist die Anwendung reiner Gestagenpräparate (Minipille) oder von Barrieremethoden zu empfehlen. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva ist frühestens zwei Wochen nach voller Mobilisation möglich. Treten bei peri- oder postmenopausalen Frauen nach Absetzen der Hormonpräparate starke klimakterische Beschwerden auf, so kann eine transdermale Östrogentherapie in Erwägung gezogen werden.

## 9. Literatur

1. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I-9–I-16
2. Ardern DW, Atkinson DR, Fenton AJ. Peri-operative use of oestrogen containing medications and deep vein thrombosis – national survey. *NZ Med J* 2002; 115: U26
3. Astedt B, Bernstein K, Casslen B, Ulmsten U. Estrogens and postoperative thrombosis evaluated by the radioactive iodine method. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 372–374
4. Barnes RW, Krapf T, Hoali JC. Erroneous clinical diagnosis of leg vein thrombosis in women on oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 556–558
5. Bladbjerg EM, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J. Effects of different progestin regimens in hormone replacement therapy on blood coagulation factor VII and Tissue Factor pathway inhibitor. *Hum Reprod* 2002; 17: 3235–3241
6. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Koster T, Bertina RM, Vandembroucke JP. Hemostatic effects of oral contraceptives in women who developed deep-vein thrombosis while using oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1998; 80: 382–387
7. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49–52
8. Bonnar J. Venous thromboembolism and gynecologic surgery. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 28: 432–446
9. Bruni V, Rosati D, Bucciantini S, Verni A, Abbate R, Pinto S, Constanzo G, Constanzo M. Platelet and coagulation functions during triphasic oestrogen/progestogen treatment. *Contraception* 1986; 33: 39–46
10. Buchan PC, MacDonald HN. Altered haemorrhology in oral-contraceptive users. *BMJ* 1980; 280: 978–979
11. Collier J. Drugs in the peri-operative period: hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Drug Ther Bull* 1999; 37: 78–80
12. Dahm A, van Hylckama Vlieg A, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, Sandset PM. Low levels of Tissue Factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2003; 101: 4387–4392
13. Dainty L, Maxwell GL, Clarke-Pearson DL, Myers ER. Cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 366–373
14. Farag AM, Bottoms SF, Mammen EF, Hosni MA, Ali AA, Moghissi KS. Oral contraceptives and the hemostatic system. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 584–588

15. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725–733
16. Guillebaud J. Surgery and the pill. *BMJ* 1985; 291: 498–499
17. Harris GM, Stendt CL, Vollenhoven BJ, Eng Gan T, Tipping PG. Decreased plasma Tissue Factor pathway inhibitor in women taking combined oral contraceptives. *Am J Haematol* 1999; 60: 175–180
18. Heinemann LAJ, Assmann A, DoMinh T, Garbe E and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67–73
19. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815
20. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–2831
21. Heyl W, Rath W. Zur Frage der ambulanten Thromboseprophylaxe in der operativen Gynäkologie. *Geburtsh Frauenheilk* 1997; 57: M153–M155
22. Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001; 115: 415–420
23. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Hofstad AE, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on haemostatic variables in women with previous venous thromboembolism – results from a randomised double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001; 85: 775–781
24. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickström E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 961–967
25. Kakkar VV, Howe CT, Nicolai-Des AN, Renney JTG, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a “high-risk” group? *Am J Surg* 1970; 120: 525–530
26. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124: 386S–392S
27. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Bouma BN, Grobbee DE. Effects of second and third generation oral contraceptives and respective progestagens on the coagulation system in the absence or presence of the Factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2002; 87: 199–205
28. Kikura M, Takada T, Sato S. Age- and sex-specific incidence, risk, and latency period of a perioperative acute thromboembolism syndrome (PATS). *Thromb Haemost* 2004; 91: 725–732
29. Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315–326
30. Kuhl H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24: 1–19
31. Levine AB, Teppa J, McGough B, Cowchock FS. Evaluation of the prothrombotic state in pregnancy and in women using oral contraceptives. *Contraception* 1996; 53: 255–257
32. Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45–64 years. *Thromb Haemost* 2000; 83: 530–535
33. Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas* 2004; 47: 259–263
34. Meijers JCM, Middeldorp S, Tekelenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH, Rosing J, Büller HR, Bouma BN. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2000; 84: 9–14
35. Mellbring G, Dahlgren S, Wiman B. Prediction of deep vein thrombosis after extensive abdominal operations by the quotient between plasmin-a2-antiplasmin complex and fibrinogen concentration in plasma. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 339–342
36. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680–690

37. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872–881
38. Realini JP, Goldzieher JW. Oral contraceptives and cardiovascular disease: a critique of the epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 729–798
39. Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, Bounds W, Walshe K, Faint R, Guillebaud J. Changes in hemostasis after stopping the combined contraceptive pill. Implications for major surgery. *BMJ* 1991; 302: 269–271
40. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201–210
41. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112–123
42. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1–6
43. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, Thomassen MCLGD, van Oerle R, van der Ploeg PMEN, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233–238
44. Sabra A, Bonnar J. Hemostatic system changes induced by 50 µg and 30 µg estrogen/progestogen oral contraceptives. *J Reprod Med* 1983; 28: 85–91
45. Sagar S, Thomas DP, Stamakis JD, Kakkar VV. Oral contraceptives, antithrombin III activity, and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1976; I: 509–511
46. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, ESTHER Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–432
47. Shiffman MA. Estrogen and thromboembolic disorders: should patients stop hormones prior to cosmetic surgery? *J Women's Health* 2003; 12: 853–855
48. Silver D. An overview of venous thromboembolism prophylaxis. *Am J Surg* 1991; 161: 537–540
49. Tso SC, Wong V, Chan V, Chan TK, Ma HK, Todd D. Deep vein thrombosis and changes in coagulation and fibrinolysis after gynecological operations in Chinese: the effect of oral contraceptives and malignant disease. *Br J Haematol* 1980; 46: 603–612
50. van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557–1562
51. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *BMJ* 1986; 292: 526
52. Vessey MP, Doll R, Fairbairn AS, Glover G. Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. *BMJ* 1970; II: 123–126
53. von Kaulla E, Droegemueller W, Aoki N, von Kaulla KN. Antithrombin III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 868–873
54. von Kaulla KN. Bed rest, elective surgery, and oral contraceptives. *JAMA* 1971; 218: 888
55. Weiss G. Risk of venous thromboembolism with third generation oral contraceptives: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S295–301
56. Wesslen S. Small doses of heparin and a new concept of hypercoagulability. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 33: 81–86
57. Winkler UH. Thromboembolierisiko, hormonelle Kontrazeption und Östrogensubstitution. *Gynäkologe* 1997; 30: 341–351
58. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57: 315–324



2.4.3 Ist es empfehlenswert, orale hormonale Kontrazeptive vor geplanten Operationen abzusetzen?

---

**Erstfassung publiziert in FRAUENARZT 1993; 34: 730 ff.**

**Autor**

Prof. Dr. H. Kuhl, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt

**Aktualisierung**

2004

**Gültigkeit bestätigt**

2008