

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 41 – Nummer 2 – Februari 2014

CONSENSUS VERGADERING

16 mei 2013

Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSÉN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: M. DHONT, M. SMETS

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: H. DECAT, G. GOESAERT

Vertegenwoordigers leescomité : C. BOÛÛAERT, A. VEROUGSTRAETE

Leden CEG: F. NIESTEN, B. VANDER STICHELE, G. VERPOOTEN

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: C. BOÛÛAERT, H. DECAT, G. GOESAERT, A. VEROUGSTRAETE, S. WEYERS)

Deskundigen (sprekers)

A. BELIARD, M. BERLIERE, U. GASPARD, J. GERRIS, M. MERCKX, J. VERHAEGHE, V. VERHAEGHE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Communicatie van het RIZIV: Contraceptie voor vrouwen jonger dan 21 jaar – nieuwe regelgeving vanaf 1 oktober 2013

Opmerking: Dit is een communicatie uit naam van het RIZIV en maakt geen deel uit van het juryverslag.

Vrouwen jonger dan 21 jaar hebben recht op een specifieke tegemoetkoming in de kostprijs van bepaalde contraceptiva. Het doel van deze maatregel is de toegang tot voorbehoedsmiddelen te verbeteren en zo ongewenste zwangerschappen bij jongeren te voorkomen.

Sinds 1 oktober 2013 is een nieuwe regelgeving van toepassing (*het Koninklijk Besluit van 16-09-2013 ter vaststelling van een specifieke tegemoetkoming in de kostprijs van contraceptiva voor vrouwen, jonger dan 21 jaar*).

Wat houdt deze nieuwe regelgeving in?

- De financiering gebeurt via een gestructureerd systeem en vervangt dus de experimentele vorm van financiering, die geregeld werd via een jaarlijks te vernieuwen overeenkomst.
- Vrouwen jonger dan 21 jaar hebben recht op een betere terugbetaling voor bepaalde contraceptiva (heel wat pillen van de 2^e generatie worden gratis, grotere tegemoetkoming voor grote verpakkingen, spiraaltjes en implantaten).

De belangrijkste veranderingen in de praktijk:

- De nieuwe specifieke tegemoetkoming bedraagt **3 euro per maand** dat het contraceptivum bescherming biedt. Deze tegemoetkoming hangt dus niet langer af van de prijs van het contraceptivum, noch van het statuut van de jonge vrouw. Hierdoor verandert in bepaalde gevallen de prijs die de jonge vrouwen nog zelf moeten betalen voor de contraceptiva.
- Heel wat ‘**tweede generatie**’ pillen worden **gratis**.
- De meeste **intra uteriene devices** en **grote verpakkingen** van contraceptiva zijn, in vergelijking met de oude regelgeving, **goedkoper**.
- De tussenkomst voor een verpakking van de **morning-afterpil** bedraagt 9 euro. De jonge vrouw moet zelf ofwel niets, ofwel minder dan 1 euro betalen, afhankelijk van de fabrikant.

- Jonge vrouwen die leven in een psychiatrisch verzorgingstehuis, in een dagverzorgingscentrum, in een door de gemeenschappen erkende woonvoorziening voor kinderen, jongeren of gehandicapten, in een initiatief voor beschut wonen, of in een revalidatiecentrum, hebben eveneens recht op een bijkomende tegemoetkoming indien het contraceptivum wordt afgeleverd door een **ziekenhuisapotheker**.

Wat er niet verandert:

- De doelgroep verandert niet: jonge vrouwen jonger dan 21 jaar (dus tot en met 20 jaar).
- De betrokken contraceptiva blijven dezelfde : orale combinatiepillen met oestrogeen en progestageen, prikpillen en minipillen, contraceptieve pleisters, hormoonhoudende en koperhoudende spiraaltjes, intravaginale ringen, hormoonhoudende staafjes of implantaten, morning-afterpillen.
- De contraceptiva waarvoor een bijkomende tegemoetkoming voorzien is en de prijs die de jonge vrouwen zelf nog moeten betalen, worden op een lijst opgenomen, die maandelijks wordt bijgewerkt en die u als Excel-bestand kan raadplegen op de website van het RIZIV (www.riziv.be), via 'Home' → 'Geneesmiddelen en andere farmaceutische verstrekkingen' → 'Geneesmiddelen' → 'Contraceptiva voor jongeren – tarifiering'.

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**ADEQUAAT GEBRUIK VAN DE
HORMONALE CONTRACEPTIE**

JURYRAPPORT

Brussel, 16 mei 2013

I. VOORWOORD

Op donderdag 16 mei 2013 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de negenentwintigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

In 2011 zijn nieuwe gegevens bekendgemaakt die de in 2009 gepubliceerde gegevens bevestigden; ze hadden betrekking op Deense vrouwen van 15 tot 49 jaar oud en hun risico op veneuze trombo-embolie (VTE) afhankelijk van het type van hormonale contraceptie. Dat risico was lager bij contraceptiva met een lagere dosis oestrogenen. Voor de progestativa, zelfs gecombineerd met een lagere dosis oestrogenen, werd vastgesteld dat het risico op VTE hoger was bij de progestativa van de derde generatie en met drospirenon en cyproteron. Eveneens in 2011 publiceerde de FDA de observationele studieresultaten bij 800.000 vrouwen van 10 tot 55 jaar, waaruit bleek dat het risico op VTE significant hoger was bij de pillen met drospirenon in vergelijking met die die levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat bevatten. Uit de Farmanetgegevens bleek toen dat artsen (veel) vaker contraceptiva met een progestativum van de derde generatie of met drospirenon (soms tezamen met chloormadinon de vierde generatie genoemd) voorschreven, met terugbetaling door het RIZIV, dan dat er contraceptiva met een progestativum van de tweede generatie werden voorgeschreven. Begin 2012 publiceerde Domus Medica de

Richtlijn voor goede medische praktijkvoering “Hormonale anticonceptie”, waarin als eerste keuze een pil van de tweede generatie wordt aanbevolen, die minder dan 50 gamma oestrogeen en ofwel levonorgestrel ofwel norethisteron bevat. Al die tegenstrijdige vaststellingen zorgden voor een eerste goede reden voor deze keuze voor een consensusvergadering door het CEG... lang vóór de mediastorm over dit thema losbarstte.

Deze consensusvergadering zal betrekking hebben op de hormonale contraceptie en zal de contraceptieve werkzaamheid van de verschillende hormonale anticonceptiemiddelen aansnijden, in de studies en in de praktijk, alsook hun potentieel nut bij bepaalde gynaecologische klachten of aandoeningen (“positieve effecten”), de voornaamste praktische aspecten voor het goede gebruik ervan (inbegrepen de therapietrouw), hun tolerantie en veiligheid, hun gebruik in specifieke situaties (tabaksgebruik, migraine, cardiovasculaire ziekten,...) en de noodanticonceptie.

Wegens tijdsgebrek zal tijdens deze consensusvergadering ook niet het volledige thema van de contraceptie aan bod kunnen komen (bijvoorbeeld de niet-hormonale, intra-uteriene middelen, tubaire ligatuur).

Het onderzoek van de literatuur en de deskundigen die haar zullen becommentariëren, waarbij ze eveneens licht zullen werpen op de dagelijkse praktijk, betreffen de geneesmiddelen die momenteel in België beschikbaar zijn.

De Europese overheden inzake volksgezondheid herzien momenteel, naar aanleiding van de genomen maatregelen en de gestelde vragen in Frankrijk, alle beschikbare gegevens betreffende de voordelen en de risico's van de combinatie van cyproteron met ethinyl-estradiol en de zogenaamde contraceptiva van de derde en de vierde generatie. De aanbevelingen van het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) worden de komende weken verwacht en zouden de beschikbaarheid van sommige geneesmiddelen kunnen wijzigen en/of ertoe kunnen aanzetten om de terugbetalingsvoorwaarden van sommige geneesmiddelen te herzien. Die informatie zal moeten worden verstrekt op hetzelfde moment als wanneer het verslag van de jury officieel aan de professionele zorgverleners wordt meegedeeld en toegankelijk is voor het publiek.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers van de artsen

Emilie Dumontier (huisarts)
Pascale Grandjean (specialist) Vice-Voorzitter
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Michèle Leunen (specialist)
Dominique Roynet (huisarts)
Rita Vanobberghen (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Valérie Fabri
Chris Van haecht

Vertegenwoordigers van de apothekers

Magali Van Steenkiste
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

Joëlle Defourny
Isabelle De Wulf

Vertegenwoordigers van het publiek

Caroline Grumiau
Katrien Vermeire

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AHT	Arteriële hypertensie
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BD	Bloeddruk
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CHC	Combined hormonal contraception
COC	Combined oral contraceptive(s)
Cu	Koper
Cu-IUD	Copper intra-uterine device = koperspiraaltje
CVA	Cerebrovasculair accident
DMPA	Depot medroxyprogesteron acetaat
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FSRH	Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare
IM	Intramusculair
IUD	Intra-uterine device = spiraaltje
IUS	Intra-uterine system
µg	Microgram
MI	Myocardinfarct
MTHFR	Methyleen tetrahydrofolaat reductase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
POP	Progestogen-only pill = progestageen-alleen pil
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SC	Subcutaan
SOA	Seksueel overdraagbare aandoeningen
TIA	Transient ischemic attack
UKMEC	UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use
VTE	Venous thrombo-embolism = veneuze trombo-embolie
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie
WHO	World Health Organization

IV. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies
- Graden van aanbeveling

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (or very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

V. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

De jury wil de aandacht vestigen op een verschil in indeling, met mogelijke begripsverwarring tot gevolg, rond 'generaties van contraceptieve pillen'. (zie lange tekst <http://www.riziv.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>)

VI. BESLUITEN

Voor gegevens uit de literatuurstudie en aangebracht door de deskundigen verwijst de jury naar de lange tekst van het juryrapport (zie RIZIV-website).

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 16 mei 2013 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. TYPES VAN HORMONALE CONTRACEPTIE EN RESPECTIEVELIJKE WERKZAAMHEID

1.1. Wat is voor de verschillende hormonale contraceptiva hun theoretische contraceptieve werkzaamheid?

De theoretische werkzaamheid van de verschillende oestroprogestatieve combinaties is erg hoog. Deze werkzaamheid hangt samen met het progestatieve bestanddeel. Het oestrogeen controleert de cyclus en de bijwerkingen van het progestatieve bestanddeel. Talrijke uitgevoerde studies (van zwakke kwaliteit) vergelijken de verschillende hormonale contraceptiva (producten en toedieningswijzen) wat betreft werkzaamheid en lichte bijwerkingen.

Er is geen significant verschil tussen de verschillende methoden op het vlak van theoretische werkzaamheid.

Talrijke deskundigen spraken hun teleurstelling uit over het ontbreken van recente studies en studies van hoge kwaliteit.

1.2. Wat is voor de verschillende hormonale contraceptiva hun contraceptieve werkzaamheid in de praktijk (doeltreffendheid, effectiviteit)?

De praktische werkzaamheid hangt grotendeels af van de therapietrouw, de medicamenteuze interacties en het onder controle houden van het vergeten van de pil.

Therapietrouw impliceert geïndividualiseerd luisteren naar elke vrouw, voldoende lange raadplegingen, eenvoud in gebruik, motivatie, gemakkelijke toegang, therapeutische opvolging.

Indien afwijkingen in therapietrouw worden waargenomen, kan de voorkeur worden gegeven aan langdurige vormen van contraceptie.

De samenstelling van de hormonale contraceptiva zijn

ofwel:

Een combinatie van oestroprogestatieven (mono, bi, tri, quadrifasisch), oraal, transcutaan, intravaginaal toe te dienen, en met als bestanddelen:

- Oestrogeen: ofwel ethinylestradiol (krachtig synthetisch oestrogeen), ofwel estradiol (valeraat en natuurlijk estradiol)
- Progesteron :
 - 1^e generatie: norethisteron
 - 2^e generatie: levonorgestrel
norgestimaat (hybride 2^e 3^e)
 - 3^e generatie: gestodeen
desogestrel (etonogestrel)
 - 4^e generatie: drospirenon
cyproteronacetaat
diënogest
nomegestrol
chloormadinon acetaat

ofwel:

Alleen een progestatief:

- Levonorgestrel oraal of levonorgestrel-IUS
- Desogestrel (oraal)
- Medroxyprogesteron (IM of SC)
- Etonogestrel (implantaat)

Op het vlak van theoretische doeltreffendheid merkt de jury op dat de deskundigen en de literatuur die werden geraadpleegd niet het ene of het andere contraceptivum aanbevelen (GRADE C).

1.3. Wat is voor de verschillende hormonale contraceptiva hun respectieve neveneffecten die klinisch relevant zijn voor een welbepaalde keuze (NB : buiten de specifieke domeinen die nadien worden besproken)?

De jury sluit zich aan bij de visie van de deskundige, die uitlegt dat de nevenwerkingen het gevolg kunnen zijn van het effect van de oestrogene component (bijvoorbeeld misselijkheid, borstspanning) of het progestativum (bijvoorbeeld acne, gewichtstoename, stemmingswisseling). Progestativa hebben een breed en variabel spectrum van effecten afhankelijk van hun respectievelijke directe of indirecte oestrogene, anti-oestrogene, androgene, anti-androgene of progestatieve werking. Progestativa van de derde generatie (gestodeen en desogestrel en ook drospirenone) versterken het effect van oestrogenen terwijl levonorgestrel (tweede generatieprogestativum) het omgekeerde effect heeft. In de praktijk baseert men zich dikwijls op de aard van de nevenwerkingen en op het vermoede verband met de hormonale samenstelling om naar een ander hormonaal contraceptivum over te schakelen.

De jury vindt het interessant om de tabel weer te geven waarin de voornaamste lichte bijwerkingen van de hormonale contraceptiva worden samengevat in functie van hun bestanddeel.

Tabel 1. Voornaamste bijwerkingen van hormonale contraceptiva in functie van hun bestanddeel

Oestrogeen	Progesteron
Onregelmatige bloedingen	Acne
Misselijkheid	Gewichtsveranderingen/toename
Opgeblazen gevoel	Stemmingswisselingen
Hoofdpijn	Libidoverlies
Gevoelige borsten	

Bron: Verhaeghe V. 2013

Volgens de literatuur en het advies van de deskundigen, kunnen de lichte bijwerkingen op de volgende manier worden behandeld:

Gewichtstoename: volgens de geraadpleegde deskundige is voor de meeste vrouwen een toename van het gewicht een bron van frustratie en wordt dit – soms ten onrechte – toegeschreven aan het gebruik van de pil. In de praktijk is dit wel een belangrijk element dat in overweging moet worden genomen aangezien dit een veel voorkomende reden voor stopzetting is.

Volgens de literatuurstudie is het progestageen verantwoordelijk voor zout- en vochtretentie en dus voor gewichtstoename. Een recente Cochrane review besluit dat er onvoldoende evidentie is om het effect van de verschillende combinatiepillen op het gewicht te bepalen.

Nochtans is er een significante gewichtstoename met depotinjecties van medroxyprogesteronacetaat (MDPA) en het implantaat met etonogestrel.

Een pil, die minder progestageen bevat, lijkt dan aangewezen.

Bloedingen (menorrhagie, spotting): Doorbraakbloedingen zijn het meest frequent de eerste maanden van pilgebruik. Ze zijn onschuldig maar kunnen verwarring veroorzaken bij de vrouw waardoor correct gebruik van de pil wordt veronachtzaamd. Indien doorbraakbloedingen persisteren, zal men – gezien zij meer voorkomen met pillen die een lage dosis oestrogeen bevatten – opteren voor een pil met een meer oestrogeen-karakter. Alhoewel hiervoor weinig overtuigende data bestaan, lijkt het niet onlogisch over te stappen naar een pil van de derde generatie of een trifasische pil.

Misselijkheid en braken: Misselijkheid is zelden een reden voor stopzetting van het gebruik van een COC. Deze nevenwerking berust op eenzelfde mechanisme als de

nausea die optreedt tijdens de zwangerschap en wordt toegeschreven aan de invloed van oestrogenen. Een pil met een minder oestrogeen en een meer progestatief karakter is – zeker bij braken – aangewezen.

Stemmingswisselingen: talrijke factoren hebben een invloed op het humeur.

Indien de pil hiervan de oorzaak is, dan wordt deze bijwerking veroorzaakt door het progesteron bestanddeel. In dat geval kan worden overwogen om over te schakelen op een pil die meer oestrogeen bevat.

Libido: Libido wordt multifactorieel bepaald en het effect van hormonen op de libido van de vrouw is beperkt. Er zijn evenveel vrouwen onder de pil die een verhoogde libido ondervinden als vrouwen bij wie de libido verlaagd is. Indien er toch een hormonaal effect in het spel is, stelt de deskundige voor om de pil met een anti-androgeen effect te vermijden.

Hieronder wordt een tabel weergegeven die het karakter van de verschillende progestagenen uitlegt.

Tabel 2. Karakter van de verschillende progestagenen

Progestageen	Anti-oestrogeen	Oestrogeen	Androgeen	Anti-androgeen	Glucocorticoïde	Anti-mineralocorticoïde
Chloormadinon acetaat	+	-	-	+	+	-
Cyproteron-acetaat	+	-	-	++	+	-
Diënogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenon	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodeen	+	-	+	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Medroxyprogesteron acetaat	+	-	+/-	-	+	-
Nomegestrol-acetaat	+	-	-	+/-	-	-
Norethisteron	+	+	+	-	-	-
Norgestimate	+	-	+	-	-	-
Progesteron	+	-	-	+/-	+	+

Bron: Verhaeghe V. 2013

Wat de behandeling van de bijwerkingen betreft, is het niveau van bewijskracht GRADE C.

2. HORMONALE CONTRACEPTIE IN FUNCTIE VAN BEPAALDE KLACHTEN, GYNAECOLOGISCHE AFWIJKINGEN EN/OF GEWENSTE POSITIEVE EFFECTEN

Wat zijn de verwante indicaties (buiten contraceptie) van de verschillende hormonale contraceptiva en is er een onderling verschil (+ een voorkeurskeuze) voor:

2.1. de cycluscontrole

De jury merkt op dat er onduidelijkheid is over het begrip cycluscontrole.

In het geval van onregelmatige spontane cycli zal de toediening van een oestroprogestatieve pil zorgen voor regularisatie van de bloedingen.

Toediening is mogelijk vanaf de menarche.

(GRADE B, zwakke aanbeveling)

2.2. dysmenorroe

Dysmenorroe kan een ernstige handicap vormen. Continu genomen contraceptie (POP of CHC) of cyclische contraceptie (21+7, 24+4) kan de ongemakken van dit symptoom verminderen.

Bij jongeren, en wanneer de symptomatische behandelingen niet werken, is de toediening van een oestroprogestatieve pil vanaf de menarche mogelijk. (zwakke aanbeveling)

2.3. menorragiën

Volgens de literatuur en de richtlijnen zijn er geen formele conclusies, maar in de praktijk kan men een hormonale contraceptie die al dan niet continu wordt gebruikt, aanbevelen of het gebruik van een levonorgestrel-IUS. (zwakke aanbeveling)

2.4. acne

Alle oestroprogestatieve contraceptiva verbeteren niet-gecompliceerde acne. De jury volgt het advies van de deskundige die stelt dat men theoretisch kan aannemen dat contraceptiva die een progestativum met een anti-androgene werking bevatten op dat vlak beter scoren.

In geval van ernstige acne moeten andere behandelingen in overweging worden genomen.

(zwakke aanbeveling)

2.5. (functionele) ovariële cysten

Functionele cysten op de eierstokken hangen samen met de ovulatie. Nochtans ziet men geen significant verschil tussen een behandeling met een COC en een placebo wat betreft de evolutie van functionele cysten.

2.6. premenstrueel syndroom

Aangezien er geen fysiopathologische etiologie is die unaniem wordt erkend, wordt de klacht als subjectief beschouwd. De literatuur toont geen verschil tussen een hormonale behandeling en een placebo.

Volgens de deskundigen verbetert de toediening van een hormonaal contraceptivum het premenstrueel syndroom niet.

De jury kan het advies van de deskundige bijtreden dat in weerbarstige gevallen een continue hormonale contraceptie een optie is. (zwakke aanbeveling)

2.7. fibromyomatose

Het is een benigne oestrogeendependente tumor die geen contra-indicatie is voor het gebruik van een hormonaal contraceptivum en zelfs niet van een levonorgestrel-IUS. Uiteraard kan de lokalisatie van het myoom het plaatsen van het IUS moeilijk maken.

2.8. endometriose

De pijn van endometriose kan worden verminderd door het nemen van een hormonaal contraceptivum of door het plaatsen van een levonorgestrel-IUS.

De jury treedt de mening van de deskundige bij dat continue hormonale contraceptie hiervoor het meest is aangewezen. (zwakke aanbeveling)

2.9. mastodynie

Volgens de klinische ervaring van de deskundige kan een continu toegediend hormonaal contraceptivum gunstig zijn. Klinische studies met natuurlijke oestrogenen kunnen in de toekomst uitwijzen of een verbetering van dit symptoom kan worden verwacht.

Bij gebrek aan een klinische studie, kan de jury de vraag niet beantwoorden.

3. PRAKTISCHE ASPECTEN

Correct gebruik van de verschillende hormonale contraceptiva

3.1. Op welk precies moment van de cyclus mag men beginnen met hormonale contraceptie (naargelang van het geneesmiddel, oraal contraceptivum of IUD, quick start)?

Voor de COC en de progestageen-alleen pil (POP): starten binnen de 5 eerste dagen van de cyclus. Ze zorgen voor een onmiddellijke contraceptieve bescherming en vergen geen bijkomende bescherming op voorwaarde dat er een goede therapietrouw is.

Om met een hormonale contraceptie te starten op eender welk ogenblik van de cyclus (quick start) mag de vrouw niet zwanger zijn, of risico lopen van het te zijn. Men moet voorzien:

- een bijkomende bescherming gedurende 7 dagen of seksuele betrekkingen vermijden.
- voor de POP, bijkomende bescherming is enkel gedurende 48 uur noodzakelijk.
- voor de quadrifasische pil met natuurlijk oestrogeen: voorbehoedsmiddelen gebruiken gedurende 9 dagen of seksuele betrekkingen vermijden.

Indien met quick start-contraceptie wordt gestart en dit gepaard gaat met een risico van amenorroe (continu genomen COC, implantaat, spiraaltje) moet na 3 weken een zwangerschapstest worden uitgevoerd.

Het Cu-IUD kan op eender welk ogenblik van de cyclus worden vervangen indien de vrouw niet zwanger is of geen risico heeft om zwanger te zijn, het is vanaf de eerste dag doeltreffend.

Het levonorgestrel-IUS: kan op eender welk ogenblik van de cyclus worden vervangen indien de vrouw niet zwanger is of geen risico heeft om zwanger te zijn, maar bij voorkeur gedurende de eerste 7 dagen van de cyclus, indien niet moet een bijkomende bescherming worden voorzien gedurende 7 dagen.

In de klinische praktijk beveelt de jury quick start aan (zelfs al wordt dit niet vermeld in de bijsluiter). (GRADE C, sterke aanbeveling)

3.2. Wat zijn de aanbevelingen wanneer men het hormonaal contraceptivum vergeet in te nemen?

Missed pill monofasische COC (ethinylestradiol): 24 uur na voorziene inname

- Indien 1 pil vergeten werd → geen probleem. Te doen:
 - vergeten pil innemen
 - geen bijkomende voorzorgen te nemen
 - pilstrip verder innemen met gewone stopperiode
- indien 2 of meer pillen vergeten werden → probleem. Te doen:
 - Laatste vergeten pil innemen
 - Indien in week 1: noodanticonceptie indien onbeschermdе betrekkingen tijdens deze eerste week
 - Indien 7 of meer pillen in strip: strip afwerken en normale pauze
 - Indien minder dan 7 pillen in strip: uitnemen en verder zonder pauze
 - Bijkomende bescherming gedurende 7 dagen (volgens Domus Medica enkel tijdens de eerste week; FSRH: in alle weken van de cyclus)
- Diarree (gedurende 2 dagen) komt overeen met “vergeten pil”
- Overgeven binnen 2 uur na inname:
 - pil opnieuw innemen (best de laatste pil van de strip innemen om geen confusie met de dagen te hebben bij het verder innemen van de resterende pillen (cyclus stopt dan wel een dag vroeger en de startdag voor nieuwe strip zal dus een dag vroeger zijn))

Bij POP levonorgestrel: > 3 uur na voorziene inname pil vergeten.

Bij POP desogestrel: > 12 uur na voorziene inname pil vergeten

- Zo snel mogelijk de vergeten pil innemen
- + bijkomende bescherming voorzien gedurende 2 dagen
- Indien geen menstruatie: zwangerschapstest

(GRADE C, sterke aanbeveling)

3.3. Tot welke leeftijd moet een hormonaal contraceptivum worden voorgeschreven?

Contraceptie kan worden voorgeschreven zolang vrouwen vruchtbaar zijn, maar er moet rekening worden gehouden met individuele risicofactoren en wensen.

In de praktijk, vanaf de leeftijd van 35 jaar, zal de keuze van het contraceptivum afhangen van de cardiovasculaire risicofactoren (BMI > 35, tabaksgebruik (> 15 sigaretten), AHT, antecedenten van ischemische cardiopathie, ...).
(GRADE C, sterke aanbeveling)

3.4. Wat zijn de klinisch relevante medicamenteuze of andere interacties met de verschillende hormonale contraceptiva?

De jury onthoudt dat er een aantal klinisch relevante medicamenteuze of andere interacties met de verschillende hormonale contraceptiva bestaan:

- Antibiotica die geen enzyminduceerders zijn, vormen geen probleem tenzij ze braken en/of diarree veroorzaken
- Rifampicine en rifabutine (enzyminductie)
- Enzyminduceerders: anti-epileptica met uitzondering van valproïnezuur
- Proteaseremmers
- Geneesmiddelen die de pH van de maag beïnvloeden
- Geneesmiddelen die de absorptie in de darm beïnvloeden (orlistat)
- Lamotrigine
- Ulipristal
- Sint-janskruid

Op basis van de huidige evidentie wordt aangeraden om

- CHC, POP, implantaat en prikpil te vermijden bij gebruik van anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, primidon, topiramaat, oxcarbazepine) met uitzondering van valproïnezuur
- CHC te vermijden bij gebruik van protease inhibitoren of lamotrigine.

De interactie tussen antibiotica en hormonale anticonceptie wordt niet langer als klinisch relevant beschouwd, met uitzondering van rifampicine en rifabutine (enzyminductoren). Wel moet rekening gehouden worden met eventueel pilfalen door braken en/of diarree. Zie daarvoor het desbetreffende hoofdstuk.

Voorzichtigheid is geboden in geval van gebruik van geneesmiddelen die de pH van de maag beïnvloeden, of geneesmiddelen die de intestinale absorptie kunnen belemmeren (bijv. orlistat).

De interactie met Sint-Janskruid en pomelmoes is controversieel, maar blijft beschouwd als zijnde klinisch significant.

In geval van noodanticonceptie moet men zich ervan bewust zijn dat ulipristal acetaat interageert met progesteronreceptoren en zodoende de doeltreffendheid van orale anticonceptie kan verlagen. Een bijkomende anticonceptie onder vorm van condoomgebruik is in deze gevallen aan te raden tot aan de maandstonden.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Bovendien beveelt de jury altijd aan om zich te informeren bijvoorbeeld in het voorschriftencompendium wat betreft de mogelijke interacties met nieuwe specialiteiten.

3.5. Is het aangeraden om systematisch de bloeddruk, de bloedlipiden (cholesterolemie) en de glykemie te meten voordat hormonale contraceptie wordt voorgeschreven?

De risicofactoren moeten worden beoordeeld (tabaksgebruik, obesitas, familiale antecedenten, migraine, ...).

De arteriële bloeddruk dient te worden gemeten tijdens de eerste consultatie en later opnieuw geëvalueerd. Indien nodig kunnen deze hormonale methoden worden voorgeschreven, ook zonder het meten van de bloeddruk. Wel moet de bloeddruk daarna zo snel mogelijk worden gemeten.

Bloedlipiden en glycemie moeten niet systematisch gecontroleerd worden.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

4. VEILIGHEID VAN HORMONALE CONTRACEPTIE

Veiligheid van hormonale contraceptie (kankers)

4.1. Wat is het risico op gynaecologische of andere kankers verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

De deskundige baseert zich op dezelfde studies als die weerhouden door de literatuurreview, waaronder Hannaford 2007 en 2010 en komt meestal tot dezelfde conclusies.

Voor het risico van de verschillende kankers is het niveau van bewijskracht erg laag (GRADE C) of gemiddeld (GRADE B). Dit is te wijten aan het feit dat er geen placebo-gecontroleerde studies beschikbaar zijn.

De types van de pillen worden zelden gespecificeerd in de studies. Er moet worden op gewezen dat de dosering, de vroegtijdigheid en dus de duur van het nemen van de pil in de loop van de tijd zijn veranderd.

4.1.1. Borstkanker

De studies tonen aan dat het nemen van de pil wordt geassocieerd met een lichte, weinig significante, verhoging van het risico. Tien jaar na stoppen van de pil verdwijnt het heel kleine extra risico op borstkanker.

Omdat het RR erg zwak is in de algemene populatie (buiten de risicogroepen), is dit geen reden om geen COC voor te schrijven.

Er is geen bewijs voor een verhoging van het kankerrisico voor POP (minipil, levonorgestrel-IUS).

Familiale voorgeschiedenis

Volgens een studie (Gaffield 2009) is er geen contra-indicatie voor het nemen van een oestroprogestatief contraceptivum voor vrouwen met een positieve familiale voorgeschiedenis van borstkanker.

Deze bewering moet echter sterk worden genuanceerd in functie van het aantal familiale antecedenten.

Vrouwen met mutaties in BRCA1, BRCA2: (GRADE C)

Als er wel BRCA aanwezig is, is langdurig gebruik en gebruik na 40-jarige leeftijd tegenaangewezen (NCCN, FAR).

CHC wordt toegelaten voor nullipara jonger dan 40 jaar.

Gezien de verwarring die bestaat over de verhoging van het risico, beveelt UKMEC 2009 aan dat de pil gecontra-indiceerd zou zijn voor draagsters van het gen BRAC1 of BRAC2 (GRADE C).

Wat betreft de pillen met enkel progestativa (minipillen) (GRADE C):

Men heeft geen significante verhoging van het mortaliteitsrisico vastgesteld met de minipil. (Hannaford 2007 en 2010).

IUS met progesteron:

Verscheidende studies tonen aan dat er geen verhoging van het risico van borstkanker optrad en ook geen verhoogd risico van recidief bij vrouwen die borstkanker hebben gehad.

Een Belgische studie (Trinh 2008) toonde echter een verhoging van het risico van recidief van borstkanker aan bij het gebruik van een IUS met progesteron.

De deskundige is van mening dat dit kan worden aanbevolen bij vrouwen met een hoog risico. Na borstkanker moet het gebruik ervan worden besproken in functie van het histologische kankertype, de duur van het gebruik en de eventuele niet aange- toonde interacties met hormonale therapie.

4.1.2. Baarmoederhalskanker

Het effect op de incidentie hangt af van de duur: het gebruik van oestroprogestatieve hormonale contraceptie gedurende minder dan 5 jaar wordt niet geassocieerd met een verhoogd risico van baarmoederhalskanker.

Vanaf 5 jaar stelt men een verhoging van het risico vast gekoppeld aan de duur van het gebruik (ICESCC 2007).

De studie van Hannaford toont een verhoging van het mortaliteitsrisico aan.

Dit risico verdwijnt na 10-15 jaar stopzetting.

Er ontbreken studies die de gevaccineerde pilgebruiksters vergelijken met gevaccineerde niet-pilgebruiksters, evenals studies over de rol van het voorbehoedsmiddel.

4.1.3. Endometriumkanker

Men stelt een significante daling vast van de incidentie en de mortaliteit.

Wat betreft progestativa alleen, hierover is er onvoldoende informatie beschikbaar om zich daarover uit te spreken.

Het zou nuttig zijn om de EPIC-studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) op te volgen.

4.1.4. Eierstokkanker

Er is een significante daling van het risico die samenhangt met de duur van het gebruik en die meer dan 15 jaar aanhoudt na de stopzetting.

De daling van het mortaliteitsrisico is eveneens gekoppeld aan de duur van het gebruik, de vermindering van het risico houdt meer dan 15 jaar aan na het stopzetten van de pil.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de POP.

Voor vrouwen die draagster zijn van BRCA1 en BRCA2 is er een daling van het risico van eierstokkanker. (Tsilidis 2011) (GRADE B)

4.1.5. Colorectale kanker

Incidentie

Er is een verlaagd risico voor de incidentie, relevant en statistisch significant (GRADE C).

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de POP.

4.1.6. Hepatocellulair carcinoom

Gezien de conclusies van de literatuurstudie : *“Twee oude case-controlstudies uit de jaren '70 rapporteerden een verhoogd risico op hepatocellulair adenoma met orale anticonceptie versus geen gebruik. Een recentere case-controlstudie met lagere doses van orale anticonceptie vond geen significant verschil.”*, besluit de jury dat er weinig overtuigende studies zijn en dat er misschien een verhoogd (licht) risico bestaat op incidentie en mortaliteit.

4.1.7. Focale nodulaire hyperplasie

De studies zijn heterogeen en zijn niet unaniem wat betreft de verhoging van het risico.

4.1.8. Lever- en galkanker

Er zijn onvoldoende studies om een besluit te trekken (GRADE C).

De recentste studie (Hannaford 2007) toont geen significant verband aan tussen het gebruik van hormonale contraceptie en kanker van de lever of de galblaas.

4.1.9. Schildklierkanker

Er zijn weinig cohortstudies die het verband evalueren tussen schildklierkanker en hormonale contraceptie. Een enkele studie toont een verhoging van het risico van incidentie.

4.1.10. Besluit

De jury sluit zich aan bij de literatuurstudie, die stelt dat:

Pilgebruik gaat gepaard met een gedaald risico op ovariumkanker, endometriumkanker en colorectale kanker.

Het risico op cervixkanker is echter verhoogd en ook het risico op borstkanker zou licht kunnen toenemen.

Het netto-effect op de incidentie van alle kankers lijkt echter positief.

Veiligheid van hormonale contraceptie (niet-cancereuze aandoeningen)

4.2. Wat is het risico op veneuze trombo-embolie verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

Tabel 3. Risicotabel voor gecombineerde orale contraceptiva (COC)-gebruiksters en het risico van veneuze trombo-embolie (Committee on Safety of Medicine gegevens uit 1999) (Heinemann 2007)

Populatie	VTE incidentie/100.000 vrouwenjaren	Relatief risico
Niet-zwangere niet-gebruiksters	5	–
Levonorgestrel of norethisteron COC-gebruiksters	15	3-voudige toename
Gestodeen of desogestrel COC-gebruiksters	25	5-voudige toename
Zwangere niet-gebruiksters	60	12-voudige toename

Tabel 4. Risicotabel voor gecombineerde orale contraceptiva (COC)-gebruiksters en het risico van veneuze trombo-embolie (EURAS gegevens uit 2007) (Dinger 2007)

Populatie	VTE incidentie/100.000 vrouwenjaren
Niet-zwangere niet-gebruiksters	44 (24–73)
Drospirenon-bevattende COC-gebruiksters	91 (59–133)
Levonorgestrel-bevattende COC-gebruiksters	80 (52–117)
Andere COC's niet gespecificeerd	99 (74–130)
Zwangere niet-gebruiksters	291 (60–828)

Het is nuttig er aan te herinneren dat het risico van VTE bij vrouwen tussen 15-45 jaar, niet-zwangere, niet-gebruiksters van COC's 5-10/100.000 vrouwenjaren bedraagt. Het risico van VTE verhoogt met een factor 6 tot 10 x tijdens de zwangerschap en met 22 x na de bevalling of na een abortus (Sultan 2012).

De risico's van VTE kunnen verhogen in geval van verworven condities zoals leeftijd, BMI, immobilisatie, tabaksgebruik, chirurgie of kanker; deze risico's verhogen eveneens in geval van familiale of genetische situaties zoals trombofilie (factor V Leiden, protrombine, antitrombine, Proteïne C, Proteïne S, MTHFR...).

Men moet rekening houden met deze verschillende situaties bij het voorschrijven of het voortzetten van hormonale contraceptie.

Biologische opsporing moet geleid worden door persoonlijke en familiale voorgeschiedenis; deze opsporing moet worden voorbehouden aan positieve anamneses.

COC's verhogen het risico van trombofilie met een factor 3 tot 5.

Het is nuttig er aan te herinneren dat gecombineerde hormonale contraceptie het risico van VTE verhoogt en dit proportioneel met de dosis ethinylestradiol ($50 > 30-40 > 20 \mu\text{g}/\text{dag}$). De nieuwe contraceptieve combinaties op basis van estradiol lijken gunstiger biologische parameters te vertonen met betrekking tot VTE, maar we hebben nog onvoldoende feedback over hun gebruik.

Het is bekend dat het risico van VTE groter is tijdens het eerste jaar van het gebruik (4 eerste maanden) en vervolgens daalt, maar wel hoger blijft dan bij de niet-gebruiksters.

Het progestatieve bestanddeel van de COC heeft een invloed op dit risico (2e generatie < 3e en 4e generatie).

Deze vaststelling is het belangrijkste argument van de jury om in zijn antwoord op vraag 5.1. "Welk hormonaal contraceptivum wordt eerst gekozen wanneer het niet om een specifieke situatie gaat?", een duidelijke eerste keus te formuleren: "Binnen de orale contraceptiva dan weer zijn, volgens de huidige evidentie, pillen met 20-30 μg ethinylestradiol en levonorgestrel de eerste keus."

Progestageen-alleen contraceptie (POP, implantaat, levonorgestrel-IUS) lijkt het risico van VTE niet te verhogen en kan dus worden voorgeschreven in risicosituaties.

4.3. Wat zijn de cardiovasculaire risico's (naast veneuze trombo-embolie) verbonden aan de verschillende hormonale contraceptiva?

4.3.1. Arteriële hypertensie

- 2 observationele studies van slechte kwaliteit tonen een verhoging aan van de bloeddruk bij hypertensieve gebruiksters van COC.
- Voor drospirenon zijn, vergeleken met placebo of andere COC, geen verschillen in bloeddrukwaarden aangetoond.

4.3.2. Myocardinfarct

- het risico van het ontwikkelen van een myocardinfarct neemt toe met een combinatiepil. Het risico bij niet-pilgebruiksters is 13,2/100.000 vrouwenjaren (Lidegaard 2012)
- het risico wordt beïnvloed door de dosis ethinylestradiol
- het risico blijft verhoogd welk ook het type geassocieerd progestageen is
- bij gebruik van POP is geen verschil in risico met niet-pilgebruiksters

4.3.3. Ischemisch CVA

- Het risico is verhoogd in vergelijking met niet-pilgebruiksters RR=2; het absolute risico van CVA zonder COC bedraagt 24,2/100.000 vrouwenjaren (Lidegaard 2012)
- Het risico verhoogt het meest indien er geassocieerde risicofactoren zijn (roken, AHT)
- Geen duidelijke rol van verhoging van de dosis ethinylestradiol
- Het risico is verhoogd welk ook het type geassocieerd progestativum is
- De vaginale ring vormt een verhoogd risico in vergelijking met niet-gebruiksters
- Bij gebruik van een pleister is er geen significant verschil; de desbetreffende studie is echter van uiterst slechte kwaliteit
- POP-gebruiksters vertonen geen verhoging van het risico op ischemisch CVA

4.3.4. Cardiovasculaire mortaliteit

De mortaliteitsgegevens uit de grote Britse cohortstudie van Hannaford (zie eerder bij kankerincidentie) geven geen eenduidig beeld. In het volledige cohort was de cardiovasculaire mortaliteit significant lager onder pilgebruiksters, terwijl deze in het huisartsencohort net significant hoger lag. De auteurs geven hiervoor geen verklaring. (Hannaford 2010)

4.4. Wat zijn de risico's op lever- en hepatobiliaire aandoeningen verbonden aan de hormonale contraceptiva (naast kanker)?

Hormonale contraceptiva kunnen (in zeldzame gevallen) oorzaak zijn van goedaardige levertumoren en nodulaire hyperplasie.

Hormonale contraceptiva kunnen (in zeldzame gevallen) oorzaak zijn van cholestase en daardoor van galstenen.

Hormonale contraceptiva kunnen leiden tot leverfunctiestoornissen.

Deze pathologieën die mogelijk ontstaan door het gebruik van hormonale contraceptiva worden op zich gezien als contra-indicaties voor het gebruik van hormonale contraceptiva.

De jury heeft de indicaties voor hormonale contraceptiva en IUS rekening houdend met lever- en galwegenpathologie en overeenkomstig de codering van de UK MEC 2009 samengevat in volgende tabel.

Tabel 5. Samenvatting van de indicaties voor hormonale contraceptiva en IUS rekening houdend met lever- en galwegenpathologie en overeenkomstig de codering van de UK MEC 2009

	COC	POP	Levonorges- trel-IUS	Cu-IUD
GAL-BLAASAANDOENING				
Symptomatisch				
Behandeld met cholecystectomie	2	2	2	1
Medisch behandeld	3	2	2	1
Huidig	3	2	2	1
Asymptomatisch	2	2	2	1
GESCHIEDENIS VAN CHOLESTASIS				
Zwangerschapsgerelateerd	2	1	1	1
Vroeger COC gerelateerd	3	2	2	1
VIRALE HEPATITIS				
Acuut of opflakking	I:3-4 C:2	1	1	1
Drager	1	1	1	1
Chronisch	1	1	1	1
CIRROSE				
Mild (gecompenseerd zonder complicaties)	1	1	1	1
Ernstig (gedecompenseerd)	4	3	3	1
LEVERTUMOREN				
Benigne				
Focale nodulaire hyperplasie	2	2	2	1
Hepatocellulair (adenoom)	4	3	3	1
Maligne (hepatoom)	4	3	3	1

I=initiatie C=voortzetting

UKMEC	DEFINITIE VAN CATEGORIE
Categorie 1	Een aandoening zonder beperking voor het gebruik van de contraceptieve methode.
Categorie 2	Een aandoening waarvoor de voordelen van het gebruik van de methode over het algemeen de theoretische of bewezen risico's tenietdoen.
Categorie 3	Een aandoening waar de theoretische of bewezen risico's over het algemeen de voordelen van het gebruik van de methode tenietdoen. Het aanreiken van een methode vereist deskundig klinisch oordeel en/of verwijzing naar een specialist in contraceptie, aangezien het gebruik van de methode gewoonlijk niet aanbevolen wordt tenzij andere meer gepaste methoden niet beschikbaar of niet aanvaardbaar zijn.
Categorie 4	Een aandoening die een onaanvaardbaar gezondheidsrisico vormt indien de contraceptieve methode wordt gebruikt.

4.5. Wat is het effect van de verschillende hormonale contraceptiva op de (totale) mortaliteit?

Hormonale contraceptiva verhogen de totale mortaliteit niet.

De statistische bevinding dat hormonale contraceptiva de totale mortaliteit verlagen, wijst niet noodzakelijk op een causaal verband. De verklaring kan berusten op het healthy user effect (selectie van gezondere deelnemers bij de start), healthy survivor effect (betere opvolging van bijvoorbeeld de bloeddruk tijdens het gebruik van hormonale contraceptiva) en hoge drop-out.

5. KEUZE VAN DE HORMONALE CONTRACEPTIE IN DE PRAKTIJK

5.1. Welk hormonaal contraceptivum wordt eerst gekozen wanneer het niet om een specifieke situatie gaat?

De jury gaat ervan uit dat het de pilgebruikster zelf is die – uiteraard na aangepaste counseling – de voor haar best geschikte methode van (hormonale) contraceptie moet kiezen.

Binnen de hormonale contraceptieve methodes zijn orale contraceptiva voor het ogenblik de eerste keuze omdat ze onderwerp geweest zijn van talrijke klinische studies.

Binnen de orale contraceptiva dan weer zijn, volgens de huidige evidentie, pillen met 20-30 µg ethinylestradiol en levonorgestrel de eerste keus.

Andere pillen of vormen van (hormonale) anticonceptie kunnen worden voorgeschreven volgens de voorkeur van de patiënte, op specifieke indicatie of bij slechte tolerantie.

Combinatiepillen met ethinylestradiol zijn in elk geval niet meer een eerste keus vanaf de leeftijd van 35 jaar en worden best vermeden vanaf 45 jaar.
(GRADE C, sterke aanbeveling)

5.2. Welke elementen bevorderen of verminderen de therapietrouw aan de verschillende hormonale contraceptiva?

Uit de literatuurstudie en uit de opinie van de deskundigen kan de jury volgende elementen aanhalen die enerzijds de therapietrouw kunnen bevorderen en anderzijds de therapietrouw kunnen verminderen:

Elementen die de therapietrouw bevorderen:

- Duidelijke en relevante verklaringen over de contraceptie die gemakkelijk te begrijpen zijn, aantrekkelijk en aangepast aan de behoeften van de patiënte, gemak-

kelijk te consulteren: « counseling » (raadgeving en begeleiding van de vrouw) door de zorgverlener en educatieve stappen (pedagogisch partnerschap gericht op het promoten van de gezondheid van de vrouw en haar autonoom maken in haar verzorging).

- De motivatie aanmoedigen voor een contraceptieve methode versterkt de therapietrouw.
- Omgevingsfactoren: onmiddellijke toegang tot de gezondheidszorgen, financieel toegankelijke contraceptiemiddelen.
- Opvolgingsconsultaties om de contraceptieve methode te herevalueren, nagaan of die aangepast is en correct wordt gebruikt.
- Tevredenheid bij het gebruik van de orale contraceptie.
- Niet-contraceptieve voordelen van de hormonale contraceptie.
- Continu schema.
- Eenvoud bij het nemen van het contraceptivum.
- Niet dagelijkse toediening (pleister, ring, levonorgestrel-IUS, Cu-IUD, implantaat).

Elementen die de therapietrouw verminderen:

- Het optreden van bijwerkingen (spotting, gewichtstoename, libidoverlies, misselijkheid, migraine, stemmingswisselingen).
- Ambivalentie wat betreft contraceptie/gewenste zwangerschap.
- Houding: vergetelheden bij de dagelijkse inname.

(GRADE C)

6. HORMONALE CONTRACEPTIE AANGEPAST AAN BEPAALDE OMSTANDIGHEDEN

Om deze vraag te beantwoorden heeft de jury onderstaande tabel uitgewerkt, gebaseerd op de mening van de deskundige, de WHO MEC en vooral de UK MEC 2009 aanbevelingen, waarin volgende categorieën gebruikt worden:

Categorie 1: geen beperking wat betreft de voorgestelde contraceptieve methode
Categorie 2: voordelen doen mogelijke risico's teniet
Categorie 3: mogelijke risico's zijn groter dan de voordelen
Categorie 4: de gelopen risico's zijn onaanvaardbaar

(UKMEC 2009, UK medical eligibility criteria for contraceptive use 2010)

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:	Categorie
Chirurgische pre- en postoperatieve situatie	In deze situatie is het grootste probleem i.v.m. contraceptie de verhoging van het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) door de immobilisatie en de duur ervan, de chirurgische ingreep (groot of klein), geassocieerde risicofactoren (leeftijd, gewicht, trombofiele antecedenten...), risico's die samengevoegd worden aan het protrombotische risico dat wordt gevormd door de CHC indien die wordt gebruikt.
Geplande chirurgie bij een gebruikster van CHC (oraal, transdermaal, vaginaal)	<p>Indien grote chirurgische ingreep, d.w.z. > 30 minuten + immobilisatie 48 uur of meer (algemene en orthopedische chirurgie, traumatische chirurgie, en neurochirurgie)</p> <p>OF</p> <p>kleine ingreep (< 30 min) maar met hypotensie, of langdurige immobilisatie, of chirurgie van de onderste ledematen</p> <p>OF</p> <p>Complexe laparoscopische ingrepen (behandeling van endometriose, hysterectomie, cholecystectomie)</p>
Indien grote chirurgische ingreep zonder erop volgende langdurige immobilisatie (48 u)	<p>Stopzetting CHC 4 weken op voorhand</p> <p>Hernemen van CHC niet aanbevolen tot aan de eerste menstruatie die minstens 2 weken na terugkeer naar volledige mobiliteit zal optreden</p> <p>CHC aanvaardbaar (Guillebaud)</p>
Indien kleine ingreep: laparoscopische sterilisatie door onderbreking van de eileiders, tandextractie	<p>4</p> <p>2 (4)</p> <p>1</p>
Indien kleine chirurgische ingrepen aan de onderste ledematen (operatieve artroscopie, afbinden van spataders en zelfs sclerotherapie) + < 30 minuten	1

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
Immobilisatie zonder chirurgische interventie: hospitalisatie voor een acuut trauma, acute ziekte, invaliderende ziekte, verlamming, rolstoel		Contraceptie door CHC moet worden stopgezet ten voordele van een andere vorm van contraceptie zoals progestageen-alleen contraceptie of levonorgestrel-IUS	3
Geplande chirurgie bij gebruik progestageen-alleen contraceptie	Zowel voor grote chirurgische ingrepen kleine ingrepen en immobilisatie, niet veroorzaakt door een chirurgische ingreep	Geen risico op VTE behalve voor de injectie van medroxyprogesteron retard (DMPA) (relatief risico van 2,67 in vergelijking met niet-gebruikers)	2
Geplande chirurgie bij een patiënte met een levonorgestrel-IUS	Zowel voor grote chirurgische ingrepen kleine ingrepen en immobilisatie, niet veroorzaakt door een chirurgische ingreep	Levonorgestrel-IUS kan ingebracht blijven in alle omstandigheden.	1
Patiënte die urgent wordt opgenomen voor een NIET-geplande chirurgische ingreep	verkeersongeval, verschillende trauma's, andere chirurgische urgenties en met name fracturen, waardoor vaak langdurige immobilisatie	CHC onmiddellijk stoppen Eventueel overschakelen op progestageen-alleen contraceptie	3-4
Tabaksverslaving	Roken veroorzaakt, vaak in verhouding tot de mate en de duur van het roken, een overmaat aan morbiditeit en mortaliteit van verschillende aard. De WGO (WHO) schat dat voor 35 jaar de mortaliteit van de gebruikers van CHC die roken 1 per 100.000/jaar bedraagt en na 35 jaar is het risico vertienvoudigd. Een grote studie toont aan dat roken ook een risicofactor voor VTE is bij gebruikers van CHC.		
Roken + CHC en jonger dan 35 jaar	Geen significante verhoging van vasculair risico		2
Roken + CHC en ouder dan 35 jaar <15 sigaretten/dag	Verhoging van het aantal myocardiinfarcten		3

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
Roken + CHC en ouder dan 35 jaar ≥ 15 sigaretten/dag	Sterke verhoging van het aantal myocardinfarcten	Om terug te keren naar categorie 2 moet meer dan een jaar gestopt zijn met roken Het vasculaire risico van roken verdwijnt 1 tot 5 jaar na rookstop	4
Roken en progestageen-alleen contraceptie			1
Roken en levonorgestrel-IUS			1
Coagulopathie en/of veneuze trombo-embolische voorgeschiedenis			
VTE en CHC	Persoonlijke voorgeschiedenis VTE (d.w.z. diepe veneuze trombose en/of longembolie)		4
	Persoonlijke voorgeschiedenis VTE behandeld met anticoagulantia		4
	Familiale voorgeschiedenis VTE - familie 1 ^{ste} graad < 45 jaar - familie 1 ^{ste} graad > 45 jaar	Indicatie screenen trombogene factoren	3 2
	Immobilisatie voor grote chirurgische ingreep		4
	Grote chirurgische ingreep zonder immobilisatie		2
	Kleine chirurgische ingreep zonder immobilisatie	CHC aanvaardbaar zonder beperking	1
	Immobiliteit niet gerelateerd aan chirurgie	CHC niet aan te bevelen	3
	Gediagnosticeerde trombogene mutatie	CHC onaanvaardbaar	4
	Spataderen	CHC aanvaard zonder beperking	1
	Oppervlakkige tromboflebitis	CHC niet gecontra-indiceerd	2

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
Criteria voor het opsporen van een congenitale trombofilie	Momenteel zijn de criteria voor het opsporen van een congenitale trombofilie de volgende: 1) persoonlijke voorgeschiedenis van VTE 2) familiaal/leden jonger dan 45 jaar met een VTE 3) familiale voorgeschiedenis van VTE tijdens de zwangerschap, met een contraceptieve pil die een oestrogeen bevat, of in de loop van een hormonale behandeling van de menopauze die oestrogenen bevat 4) familiaal/leden met een gekende mutatie van een trombofilie-gen (Grody 2001).		
VTE en progestageen-alleen contraceptie	Persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, al dan niet behandeld met anticoagulantia	Geen toegenomen risico op VTE (Tenzij met DMPA)	2
	Familiale voorgeschiedenis van de 1 ^{ste} graad	aanvaard zonder beperking	1
VTE en levonorgestrel-IUS	Chirurgie met immobilisatie	niet gecontra-indiceerd	2
	Chirurgie zonder immobilisatie	aanvaard zonder beperking	1
	Immobilisatie op lange termijn zonder chirurgie	aanvaard zonder beperking	1
	Gekende trombogene mutatie	niet gecontra-indiceerd	2
	Spataderen en oppervlakkige tromboflebitis	aanvaardbaar zonder beperking	1
Cardiovasculaire aandoening (AHT, myocardiale ischemie, CVA)			
Hypertensie			
Hypertensie en CHC	<p>Hypertensie, correct gediagnosticeerd, is een primaire risicofactor van CVA en myocardinfarct (MI). Gebruik van CHC verhoogt matig het risico van het ontwikkelen van hypertensie met een factor van ongeveer 1,8. Hypertensieve vrouwen die CHC gebruiken hebben een significant hoger risico van ischemisch CVA en myocardinfarct, terwijl het risico niet hoger was voor hersenbloedingen.</p> <p>Bovendien verhoogt de hypertensie niet het risico van veneuze trombo-embolische accidenten.</p> <p>De samenvoeging van twee of <i>a fortiori</i> meerdere risicofactoren: hogere leeftijd, roken, diabetes, hypertensie en obesitas veroorzaken een substantiële verhoging van het cardiovasculaire risico en vandaar dat het gebruik van CHC niet aanbevolen wordt of onaanvaardbaar is volgens het risiconiveau (categorie 3 en 4).</p>		

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
	Klinisch bewezen hypertensie (herhaalde metingen)		3
	Systolische BD 140 - 159mmHg, en diastolische BD 90 - 94mmHg	CHC niet aanbevolen	3
	Systolische BD \geq 160 en diastolische \geq 95mmHg	CHC onaanvaardbaar	4
	Hypertensie en CHC + vasculaire aandoeningen zoals angineuze coronaropathie, claudicatio intermittens, hypertensieve retinopathie of transient ischemic attack (TIA)	CHC onaanvaardbaar	4
	Normale bloeddruk met episode van zwangerschapshypertensie en CHC	Risico MI en VTE licht verhoogd zonder dat dit een contra-indicatie vormt voor het nemen van een CHC	2
Hypertensie en progestageen-alleen contraceptie	Multiples cardiovasculaire risico's (hogere leeftijd, roken, diabetes en obesitas): worden toegevoegd aan de hypertensie	geen contra-indicatie voor het gebruik van progestageen-alleen contraceptie behalve	2
		injectie van DMPA wordt niet aanbevolen	3
	Hypertensie goed onder controle	Gebruik van progestageen-alleen contraceptie aanbevolen en	1
		DMPA niet gecontra-indiceerd	2
	Indien arteriële bloeddruk <160/95mmHg	progestageen-alleen contraceptie aanvaardbaar zonder beperking	1
		DMPA niet gecontra-indiceerd	2
	Indien bijkomend een vasculaire aandoening	progestageen-alleen contraceptie niet gecontra-indiceerd maar	2
		DMPA niet aanbevolen	3
Bij vrouwen met een normale bloeddruk die een episode van hoge bloeddruk doormaakten tijdens de zwangerschap	progestageen-alleen contraceptie aanbevolen	1	

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
Hypertensie en levonorgestrel-IUS	Wanneer hypertensie + andere cardiovasculaire risicofactoren (leeftijd, obesitas, roken, diabetes) of andere vasculaire aandoeningen (angineuze coronaropathie, claudicatio intermittens, hypertensieve retinopathie en transient ischemic accident)	Geen contra-indicatie	2
	Hypertensie alleen (al dan niet onder controle is, ernstig of niet), ook bij vrouwen die een voorgeschiedenis hebben van hypertensie tijdens de zwangerschap	Aanbevolen	1
Myocardiale ischemie			
MI en CHC	Er is een duidelijke verhoging van het risico op myocardinfarct bij gebruik van CHC, met een tendens tot een verhoging van het risico in functie van de dosis ethinylestradiol (50 > 30-40 > 20 µg/dag) en met een kleinere stijging voor de CHC die een progestatief van de 3 ^{de} generatie bevatten in vergelijking met de 1 ^{ste} en 2 ^{de} generaties. Een recente grote cohortstudie toont een toename van het risico van MI van 1,4 tot 2,3.		
	Antecedenten of aanwezig zijn van ischemie van het myocard en CHC	CHC onaanvaardbaar, ook vaginale ring en pleister	4
MI en progestageen-alleen contraceptie	Geen enkele verhoging van het risico van MI kwam aan het licht bij een behandeling met progestageen-alleen contraceptie, maar de gegevens lijken echter beperkt.		
		Starten aanvaardbaar Voortzetten op lange termijn niet aanbevolen (onzekerheid over risico, vrees van een daling van de endogene oestrogenen die gepaard zou gaan met een dyslipidemiërend effect met reductie van HDL-cholesterol)	2 3
		DMPA (nog sterker dyslipidemiërend)	3

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
MI en levonorgestrel-IUS		Starten aanvaardbaar	2
		Voortzetten op lange termijn niet aanbevolen (zelfde reden)	3
Addendum: valvulopathie en harttransplantatie	Valvulopathie: stenose en/of onvermogen van één of meerdere van de 4 hartkleppen: zonder complicaties	CHC aanvaardbaar	2
		Levonorgestrel-IUS aanbevolen	1
	in geval van complicatie (pulmonale hypertensie, voorkamerfibrilleren, anterieure subacute endocarditis)	CHC onaanvaardbaar Levonorgestrel-IUS aanvaardbaar	4 2
	Bij congenitale hartafwijkingen	Zelfde strategie als bij valvulopathie	
	Bij harttransplantatie, met immunosuppressieve therapie	CHC in lage dosis aanvaardbaar	2
CVA			
CVA en CHC	De meeste studies tonen een stijging van het trombotische risico aan. Een grote Deense studie toont een stijging van 1,4 naar 2,2 in vergelijking met niet-gebruiksters, niet alleen voor de orale gecombineerde vormen maar ook voor de vaginale en transdermale vormen.		
	Antecedenten van CVA waaronder transient ischemic attacks (TIA's)	CHC onaanvaardbaar	4
CVA, TIA en progestageen-alleen contraceptie	Bestaande studies tonen geen verhoging aan van het risico van CVA of TIA met progestageen-alleen contraceptie (POP, etonogestrel-implantaat of DMPA) maar er moet worden benadrukt dat de gegevens eerder onvoldoende waren. Tevens is er geen verhoging van het risico met levonorgestrel-IUS.		
	POP en etonogestrel-implantaat	Aanvaardbaar bij aanvang Niet aanbevolen op lange termijn (classificatie lijkt streng)	2 3
CVA, TIA en levonorgestrel-IUS		Aanvaardbaar bij aanvang	2
		Niet aanbevolen op lange termijn (classificatie lijkt streng)	3

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:		Categorie	
Migraine			
Migraine en CHC	Migraine-hoofdpijnen veroorzaken (in afwezigheid van CHC) een verhoging van het risico van ischemisch CVA met een factor van ongeveer 2 bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd en dit risico verdubbelt nog als het gaat om migraine met aura (visueel, paresthesie, afasie, auditief...).		
	De toediening van een CHC aan vrouwen met migraine verhoogt het risico van ischemisch CVA, met een risico dat nog stijgt wanneer het gaat om migraine met aura, met een factor 2 tot 4 in vergelijking met niet-gebruiksters van CHC. Bovendien stijgt het risico van CVA nog indien het gaat om vrouwen ouder dan 35 jaar, rooksters of met hypertensie (synergetisch effect).		
	NIET migraine-hoofdpijn (matig of ernstig)	Starten CHC zonder beperking	1
		Voortzetten niet gecontra-indiceerd	2
	Migraine zonder aura voor 35 jaar	Starten CHC aanvaardbaar	2
		Voortzetten niet aangeraden	3
	Migraine zonder aura na 35 jaar	Voortzetten onaanvaardbaar	4
Migraine met aura, eender welke leeftijd	CHC onaanvaardbaar	4	
Antecedenten van migraine met aura (meer dan 5 jaar)	CHC niet aanbevolen	3	
Migraine en progestageen-alleen contraceptie	Geen studie van progestageen-alleen contraceptie versus placebo bij vrouwen met migraine, maar progestageen-alleen contraceptie lijkt niet geassocieerd met een toegenomen risico van CVA.		
	Niet-migraine hoofdpijn	progestageen-alleen contraceptie is aanvaardbaar zonder beperking	1
	Migraine zonder aura op elke leeftijd	progestageen-alleen contraceptie is aanvaardbaar	2
	Actuele migraine met aura, of antecedenten van migraine met aura	Starten progestageen-alleen contraceptie aanvaardbaar	2
Voortzetten niet aangeraden		3	
Migraine en levonorgestrel-IUS	Niet-migraine hoofdpijn		1
	Migraine zonder aura op elke leeftijd		2
	Migraine met aura op elke leeftijd of antecedenten	Starten aanvaardbaar	2
Voortzetten niet aangeraden		3	

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:		Categorie	
Diabetes			
Diabetes en CHC	Type II-diabetes neemt toe in de juveniele populaties, evenals obesitas, en de frequentie van diabetes bij vrouwen van 20 jaar is van de grootteorde 6-8%. Op het metabole plan hebben de CHC weinig invloed op glucosetolerantie en de insulinegevoeligheid bij normale vrouwen en verstoren ze deze parameters slechts weinig bij vrouwen met diabetes, waarbij de insulinotherapeutische behoefte niet of nauwelijks wordt verhoogd bij insuline-afhankelijke diabetes. Contraceptieve bescherming is des te meer noodzakelijk omdat de diabetische zwangerschap met alle gevolgen voor moeder en foetus strikt gepland moet worden en het periconceptionele metabole evenwicht optimaal moet zijn. Indien er geen vasculaire problemen zijn, is CHC dus een goed geïndiceerde contraceptie, maar indien er cardiovasculaire problemen zijn daarentegen en diabetische macro- en microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie, o.m.) is CHC gecontra-indiceerd. Hoewel levonorgestrel meer insulineresistentie veroorzaakt dan de progestatieven van de 3 ^{de} en 4 ^{de} generaties werd geen enkel verschil in de metabole tolerantie van deze verschillende CHC waargenomen bij diabetische patiënten. Bovendien wordt het arterieel trombotische risico, dat groot is bij diabetes, meer beïnvloed door de oestrogeengehaltes dan door de verschillende progestatieven.		
	Voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes	Het gebruik van CHC verhoogt het risico van het ontwikkelen van een klinische diabetes niet en verstoort de lipidenparameters niet	1
	Diabetes zonder vasculaire complicatie: type 2 en type 1	Geen contra-indicatie voor het nemen van CHC	2
	Diabetes + vasculaire complicaties (nefropathie / retinopathie / neuropathie)	CHC niet aanbevolen of onaanvaardbaar volgens ernst laesies	3/4
	Diabetes + andere vasculaire laesies of diabetes > 20 jaar	Volgens ernst van de laesies	3/4
Diabetes en progestageen-alleen contraceptie	Zwangerschapsdiabetes		1
	Type 1- en Type 2-diabetes zonder vasculaire complicatie		2
	Type 1- en Type 2-diabetes met vasculaire complicaties of diabetes die al langer dan 20 jaar duurt	POP aanvaardbaar tenzij	2
		DMPA niet aanbevolen	3

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
Diabetes en levonorgestrel-IUS	Zwangerschapsdiabetes	Zonder beperking aanbevelen	1
	Niet gecompliceerde diabetes en in geval van vasculaire laesies	Niet gecontra-indiceerd	2
Post partum	Post partum wordt hier gedefinieerd als de periode volgend op de bevalling, ook van een doodgeboren kind, na 24 weken zwangerschap.		
Post partum van een niet-zogende vrouw			
Gebruik van CHC	In het geval ook geen circulatoire, hepato-renale, endocrinometabole of andere pathologie aanwezig is die een contra-indicatie kan vormen voor CHC	Zonder beperking vanaf 21 ^{ste} dag post partum	1
Gebruik van progestageen-alleen contraceptie		Vanaf het ogenblik dat de vrouw klaar is om haar seksuele activiteiten te hernemen, of dit nu voor of na 21 dagen post partum is (POP, DMPA, etonogestrel-implantaat)	1
Gebruik van levonorgestrel-IUS		In principe mogelijk vanaf de eerste minuten na het uitdrijven van de nageboorte, zelfs bij een keizersnede. Risico op perforatie is wel groter dan bij latere plaatsing. → Na 4 weken Voor 4 weken Plaatsing verboden bij puerperale infectie De onmiddellijke post-placentaire plaatsing, vooral na een keizersnede, lijkt minder uitdrijving te veroorzaken dan tussentijdse plaatsing	1 3 4

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
Post partum van een zogende vrouw	Bij een zogende vrouw kunnen de CHC een daling veroorzaken van zowel de hoeveelheid als de kwaliteit van de moedermelk tijdens de post partum periode. Opvolging op lange termijn van kinderen waarvan de moeder een CHC of een progestageen-alleen contraceptie gebruikte tijdens de borstvoeding heeft geen enkel opspoorbaar effect aan het licht gebracht wat betreft de ontwikkeling, de gezondheid, of het psychologisch gedrag van de pasgeborene, maar het bewijsniveau is beperkt. Het post partum gebruik van progestageen-alleen contraceptie bij zogende vrouwen heeft geen invloed op de moedermelk, noch op de gezondheid van de zuigeling. Men heeft geen bijzonder effect waargenomen van de levonorgestrel-IUS op de borstvoeding.		
Gebruik van CHC	Voor 6 weken post partum	onaanvaardbaar risico	4
	Tussen 6 weken en 6 maanden bij vrouw die volledig of praktisch volledig borstvoeding geeft	risico's van de CHC groter dan de voordelen	3
	Tussen 6 weken en 6 maanden bij vrouw die slechts gedeeltelijk borstvoeding geeft	omgekeerd	2
	Na 6 maanden	Geen beperking meer	1
Gebruik van progestageen-alleen contraceptie		Geen beperking voor progestageen-alleen contraceptie vanaf het begin van post partum, of de vrouw nu al dan niet borstvoeding geeft (oraal, injecteerbaar of implanteerbaar) behalve	1
		DMPA wachten tot de 21 ^{ste} dag post partum d.w.z. tot de melkproductie goed op gang is gekomen	2

Welke hormonale contraceptiva moet men aanbevelen in geval van:			Categorie
Gebruik van levonorgestrel-IUS	dezelfde beperkingen als bij de niet-zogende vrouw	<p>In principe mogelijk vanaf de eerste minuten na het uitdrijven van de nageboorte, zelfs bij een keizersnede. Risico op perforatie is wel groter dan bij latere plaatsing. →</p> <p>Na 4 weken Voor 4 weken Plaatsing verboden bij puerperale infectie</p> <p>De onmiddellijke post-placentaire plaatsing, vooral na een keizersnede, lijkt minder uitdrijving te veroorzaken dan tussen-tijdse plaatsing</p>	<p>1</p> <p>3</p> <p>4</p>
Post abortum	Dit heeft betrekking of spontane of op geïnduceerde (medisch of chirurgisch) abortus van een zwangerschap van minder dan 24 weken. Counselling moet worden voorzien vanaf het moment van de ingreep. Vrouwen kunnen opnieuw beginnen te ovuleren na slechts 16 dagen ingevolge de procedure: er kan dus een “dringende nood aan contraceptie” zijn.		
Gebruik van CHC		CHC kan onmiddellijk gestart worden, bij voorkeur voor de 5 ^{de} dag post abortum (ook septische abortus)	1
Gebruik van progestageen-alleen contraceptie		idem	1
Gebruik van een levonorgestrel-IUS	Na een medische of chirurgische abortus in het 1 ^{ste} trimester	Kan onmiddellijk ingebracht worden	1
	In het 2 ^{de} trimester	Risico van uitdrijving en perforatie is lichtjes verhoogd	2
	Septische abortus	Onaanvaardbaar	4

7. NOODCONTRACEPTIE

7.1. Wat zijn doeltreffende en veilige noodcontraceptiva?

Er bestaan 3 methoden:

- De Cu-IUD, geplaatst binnen de 5 tot 7 dagen na de risico seksuele betrekkingen (Canadese richtlijnen) of binnen de 5 dagen na de datum van ovulatie. Het heeft het voordeel dat hiermee een contraceptie op lange termijn wordt gestart. Deze methode is het meest doeltreffend en heeft geen medicamenteuze interacties. Men moet er echter over waken dat de vrouw geen infectie heeft en in geval van twijfel preventief behandelen met een antibioticum.
Toegang tot dit type noodcontraceptie is moeilijk in de praktijk (beschikbaarheid van het spiraaltje in de spoedafdeling, kosten van het spiraaltje...).
- Levonorgestrel binnen de 72 uur met een bijkomende contraceptie gedurende zeven dagen (2 dagen indien POP, 9 dagen indien quadrifasische estradiol).
- Ulipristal binnen de 120 uur met een bijkomende contraceptie gedurende 14 dagen (9 dagen indien POP, 16 dagen indien quadrifasische estradiol).

Hoe sneller de noodcontraceptie wordt gestart, des te doeltreffender zijn de methoden. Ze zijn echter niet geïndiceerd, en ook niet doeltreffend, als de vrouw al zwanger is. De jury is van mening dat een zwangerschapstest noodzakelijk is in geval van amenorroe van meer dan 3 weken na de noodcontraceptie. (GRADE C, sterke aanbeveling)

In de praktijk en de huidige omstandigheden blijft levonorgestrel de eerste keuze omwille van de toegankelijkheid (geen voorschrift), de beperkte kosten en de afwezigheid van contra-indicaties. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

7.2. Mogen noodcontraceptiva herhaaldelijk worden gebruikt?

Het besluit van de jury slaat enkel op orale hormonale noodanticonceptie, daar de vraag niet van toepassing is op Cu-IUD.

Men kan het nemen van een noodcontraceptie herhalen wetende dat hierdoor de ovulatie wordt uitgesteld.

Noodcontraceptie beschermt niet tegen toekomstige seksuele betrekkingen. Het starten met een klassieke contraceptie (eventueel Quick start) wordt aanbevolen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

7.3. Welke elementen bevorderen of belemmeren noodcontraceptie?

Belangrijke elementen die de noodcontraceptie kunnen belemmeren:

- De beschikbaarheid of toegankelijkheid (levonorgestrel zonder voorschrift versus ulipristal met voorschrift, het feit dat een Cu-IUD door een arts moet worden geplaatst)
- Verschillen in prijs: ulipristal > levonorgestrel (levonorgestrel gratis zonder voorschrift tot de leeftijd van 21 jaar)
- Mogelijke bijwerkingen (buikpijn, mastodynie, diarree, braken, ...)
- Bijkomende te nemen voorzorgsmaatregelen (tot 9 dagen voor CHC na levonorgestrel, tot 16 dagen voor CHC na ulipristal)
- Voorzorgen bij gebruik (ulipristal: astma, gebruik van corticoïden, medicamenteuze interacties; voor het plaatsen van een Cu-IUD chlamydia uitsluiten of preventieve antibiotische behandeling).

De jury weerhoudt uit de literatuur dat het ter beschikking stellen van noodcontraceptie geen duidelijke invloed heeft op het aantal zwangerschappen ondanks het feit dat het frequenter en sneller zou moeten worden gebruikt.

(GRADE C)

De jury sluit zich ook aan bij de mening van de deskundige dat – om, in noodgevallen, het gebruik van noodcontraceptie te bevorderen - vlotte beschikbaarheid belangrijk is door noodcontraceptie te verstrekken op primair gezondheidszorgniveau, t.t.z. in de eerste lijn, bij de huisarts en ook in privé-praktijken, apotheken, poliklinische afdelingen van ziekenhuizen, alsmede in primaire gezondheidscentra zoals familiale planning centra.

Bij die gelegenheid moet ook de nodige informatie verschaft worden en kan men de wenselijkheid van contraceptie op langere termijn bespreken.

In deze optiek is het ook belangrijk dat zorgverstrekkers getraind worden.

Uiteraard betekent dit ook dat – zoals de deskundige aanhaalt - een efficiënt distributiesysteem voor de regelmatige aanvoer van noodcontraceptie nodig is.

Bovendien meent de jury dat het belangrijk is dat door de deskundige aangehaalde informatie zo ruim mogelijk verspreid wordt. Hij denkt daarbij aan volgende items:

- De wetenschap dat het risico op zwangerschap bij onbeschermd geslachtsgemeenschap al aanwezig is vanaf dag 6 van de cyclus (en dat bij onregelmatige cycli het risico nog groter is).
- Dat noodcontraceptie zo snel mogelijk moet toegepast worden na onbeschermd geslachtsgemeenschap. Dat na onbeschermd contact de timing cruciaal is.
- Voor sommigen het besef dat hormonale contraceptiva hoofdzakelijk werken door uitstel van ovulatie en niet door een effect op de implantatie.

VII. ALGEMEEN BESLUIT

In de algemene populatie, buiten de risicogroepen, kan het gebruik van hormonale contraceptie zonder terughoudendheid worden aanbevolen.

Hormonale contraceptie heeft, indien correct uitgevoerd, een zeer hoge betrouwbaarheid wat betreft het voorkomen van zwangerschappen.

De keuze

De keuze voor een bepaalde vorm van contraceptie moet gebeuren in overleg tussen enerzijds de vrouw (en desgevallend de partner) en anderzijds de arts (huisarts of gynaecoloog).

De persoonlijke voorkeur van de vrouw is doorslaggevend, maar de arts moet er wel over waken dat de medische risicofactoren en contra-indicaties worden gerespecteerd.

Opdat de (potentiële) gebruikster zo veel mogelijk zelf kan beslissen, moet zij voldoende en aangepast geïnformeerd worden.

De arts die contraceptie voorschrijft moet een grondige, persoonlijke en familiale anamnese doen met aandacht voor cardiovasculaire risicofactoren, rookgedrag, gebruik van medicatie en ook een meting van de bloeddruk.

Buiten de risicogroepen is geen enkele biologische toets aanbevolen vóór het voorschrijven.

Bij de keuze van een vorm van contraceptie moet ook rekening gehouden worden met de kostprijs (voor de vrouw en voor de maatschappij), die zeer variabel kan zijn.

Een goede kennis van de oestroprogestatieve bestanddelen en hun bijwerkingen laat toe om het contraceptivum aan te passen in functie van de bijwerkingen zelf of van het optreden van bijkomende risico's die essentieel van cardiovasculaire en/of trombo-embolische aard zijn.

Onder de hormonale contraceptiva verdienen de **monofasische** pillen van de tweede generatie (**levonorgestrel**) de voorkeur omwille van enerzijds hun **werkzaamheid en doeltreffendheid**, en anderzijds hun veiliger profiel (minder kans op veneuze trombose).

De plaats van de nieuwere contraceptiva op basis van natuurlijk estradiol moet nog uitgeklaard worden omwille van onvoldoende gegevens over de veiligheid op langere termijn.

In geval van contra-indicatie voor COC kan worden overwogen om alleen een progestatief te gebruiken (behalve in het geval van borstkanker).

De controle van de (menstruatie)cycclus is veel wisselvalliger met alleen progestatieven, ongeachte de toedieningswijze (oraal, im, sc of IUD). De patiënten moeten worden geïnformeerd over het grote risico van omkeerbare amenorroe.

Uit de wetenschappelijke evolutie blijkt dat nieuwe gebruiksmethoden zoals bijv. 'Quick start' en 'continue inname' van monofasische preparaten veilig zijn en zelfs aan te raden.

De jury stelt zich de vraag of de bijsluiters hier niet moeten aan aangepast worden.

De risico's

Hormonale contraceptie is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie. Dat risico is het hoogst in het eerste jaar van gebruik. Het risico is hoger bij de pillen van de derde en de vierde generatie.

Hormonale contraceptie met oestroprogestagenen is geassocieerd met een

- verhoogd risico op myocardinfarct en ischemisch CVA
- mogelijk verhoogd risico op borst- en cervixkanker
- verlaagd risico op endometrium- en ovariumkanker, colorectaal carcinoom

Hormonale contraceptiva kunnen de oorzaak zijn van functionele en morfologische afwijkingen van lever en galblaas, waardoor ze tevens bij afwijkingen van lever en galblaas gecontra-indiceerd kunnen zijn.

De risicogroepen kunnen worden gedefinieerd als volgt:

- vrouwen met risico van borstkanker
- vrouwen met risico van een cardiovasculaire pathologie: leeftijd, BMI, roken, cholesterol, ...
- vrouwen met risico van diep veneuze trombose

Bepaalde situaties vormen een formele contra-indicatie voor het nemen van COC

- borstkanker
- grote chirurgische ingrepen
- 35 jaar + > 15 sigaretten/dag
- AHT > 160/100
- Migraine met aura

De bestaande interacties, weergegeven in het antwoord op vraag 3.4., met geneesmiddelen e.a. producten vragen de aandacht niet alleen van voorschrijvers maar ook van apothekers en alle andere betrokken hulpverleners.

Vooraf in verband met bepaalde OTC-producten zoals bijv. Sint-Janskruid wordt speciaal de aandacht gevraagd van de afleverende apotheker.

Hoewel in deze consensusvergadering geen evaluatie gedaan werd van andere dan hormonale contraceptie, wil de jury de aandacht trekken op het bestaan van IUD en de vraag stellen of deze vorm van contraceptie ook niet door het RIZIV zou moeten worden terugbetaald (terugbetaling momenteel beperkt tot bepaalde verzekeringsinstellingen).

In de praktijk

Het bestaan en de (eenvoudige) beschikbaarheid van noodcontraceptie dient optimaal bekend gemaakt te worden.

Bij noodcontraceptie moet er duidelijk gewezen worden op

- de noodzaak van toekomstige adequate contraceptie
- en op bijkomende bescherming de eerste periode na gebruik noodpil (7 of 14 dagen!)

Bij het gesprek over contraceptie is counseling over de preventie van SOA's onontbeerlijk.

Er is ook aandacht nodig voor de omstandigheden en de menselijke aspecten van het contraceptie-advies:

- Er moet voldoende tijd voorzien worden voor de raadpleging.
- De wachttijd tussen het maken van de afspraak en de raadpleging moet zo kort mogelijk zijn. **In dit kader wil de jury er de aandacht op trekken dat niet alleen gynaecologen in staat zijn contraceptie te begeleiden maar ook huisartsen, centra voor gezinsplanning,...**
- Taalproblemen vragen bijzondere aandacht.
- Er moet tevens rekening gehouden worden met culturele aspecten van contraceptie.
- Artsen en andere hulpverleners moeten zich bewust zijn van de angst die sommige (vooral zeer jonge) vrouwen nog hebben voor het gynaecologisch onderzoek.
- Er is nood aan 'simpele' instructies naar alle gebruiksters toe.

De jury wil er ook – **met het oog op het voorkomen van ongewenste zwangerschappen** – bij de bevoegde instanties op aandringen ervoor te zorgen dat de kostprijs én van de raadplegingen én van de contraceptiva zo laag mogelijk moet zijn, zeker voor de minderbedeelde bevolkingsgroepen.

(Contraceptiva voor jongeren:

<http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/reglementation/contraception/index.htm>)

Er is nood aan uniforme informatie door alle betrokken hulpverleners: huisartsen, gynaecologen, apothekers, verpleegkundigen, medewerkers in centra voor gezinsplanning, abortus,...