



## 6. Gynaeco-obstetrie

- 6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen
- 6.2. Anticonceptie
- 6.3. Menopauze en hormonale substitutie
- 6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit
- 6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting
- 6.6. Progestagenen
- 6.7. Antiprogestagenen
- 6.8. Lactatieremming en hyperprolactinemie
- 6.9. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie

### 6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- middelen bij vulvovaginale candidose
- middelen bij bacteriële vaginose
- diverse middelen voor vaginaal gebruik.

De geneesmiddelen voor lokale en systemische toediening gebruikt bij vaginale atrofie worden besproken bij de geneesmiddelen i.v.m. de menopauze (zie 6.3.). De geneesmiddelen voor systemische toediening gebruikt bij vulvovaginale infecties worden besproken in de hoofdstukken *Antibacteriële middelen* (zie 11.1.), *Antimycotica* (zie 11.2.) en *Antiparasitaire middelen* (zie 11.3.).

Alle seksueel overdraagbare infecties (door gonokokken, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, syfilis of HIV) moeten per os behandeld worden. Bij seksueel overdraagbare infecties moeten ook de partners behandeld worden, zelfs al zijn ze asymptomatisch, gezien ze verantwoordelijk kunnen zijn voor reïnfectie.

#### Ongewenste effecten en interacties

- Voor lokaal toegepaste middelen bestaat theoretisch hetzelfde risico van ongewenste effecten en interacties als bij hun systemische toediening. Gezien de hoeveelheid die na lokale toediening de algemene circulatie bereikt, meestal zeer laag is, is het risico van systemische ongewenste effecten of interacties gering.

#### 6.1.1. Vulvovaginale candidose

##### Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche "Fluor vaginalis"*.
- Vulvovaginale candidose (candida-vulvovaginitis) is frequenter in volgende situaties: gebruik van breed spectrumantibiotica en metronidazol, diabetes, immunosuppressie (behandeling met corticosteroiden of antitumorale middelen, HIV-infectie) en bij verhoogde oestrogenspiegels (zwangerschap, hormonale anticonceptiva, oestrogeenbehandeling).
- Behandeling van candida-kolonisatie is alleen nodig bij klachten. Vulvovaginale candidose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie. Mannelijke partners moeten dus niet worden behandeld tenzij ze symptomen vertonen, wat zelden het geval is.
- De werkzaamheid van de verschillende lokale en systemische behandelingsopties is vergelijkbaar, maar lokale behandeling geeft misschien iets sneller verlichting van de klachten en een geringer risico van ongewenste effecten. De voorkeur van de patiënte kan echter gaan naar orale behandeling.
- Gelijktijdige toepassing van een oraal preparaat en een lokale behandeling heeft geen toegevoegde waarde.



- Lokale behandeling met een medisch hulpmiddel op basis van melkzuur of met *Lactobacillus* heeft geen bewezen doeltreffendheid bij vulvovaginale candidose, noch bij acute, noch bij recidiverende infecties.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)**
  - Acute candida vulvovaginitis: een azoolderivaat lokaal (butoconazol (niet meer beschikbaar sinds februari 2023), fenticonazol, miconazol) of fluconazol oraal is een gelijkwaardige optie, en de keuze kan gebeuren op basis van de voorkeur van de patiënte (BAPCOC raadt de orale behandeling af tijdens de zwangerschap).
  - Recidiverende candida vulvovaginitis: zelfbehandeling bij klachten of profylactische behandeling (lokaal of systemisch) (zie 11.5.4.6. > Recidiverende candida vulvovaginitis), zijn geschikte strategieën.
- De exacte plaats van nystatine voor vaginaal gebruik moet nog door BAPCOC worden bepaald [Zie Nieuwigheden geneesmiddelen februari 2023].

## Ongewenste effecten

- Lokale preparaten: irritatie, allergische reacties.

## Interacties

- Miconazol: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten, zelden bij lokale toepassing.

## Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

### 6.1.1.1. Azoolderivaten

### 6.1.1.2. Polyenen

## 6.1.2. Bacteriële vaginose

### Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche "Fluor vaginalis"*.
- Acute infectie:
  - Bij bacteriële vaginose (ook Gardnerella-vaginitis of niet-specifieke vaginitis genoemd) is behandeling alleen nodig bij klachten. Behandeling van de partner heeft geen zin: bacteriële vaginose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie.
  - Vaginale behandeling met metronidazol of met clindamycine blijkt even doeltreffend als orale behandeling met metronidazol, met andere nitro-imidazoolderivaten (zie 11.3.3.) of met clindamycine (zie 11.1.4.).
  - *Lactobacillus* voor vaginaal gebruik (medisch hulpmiddel) is werkzaam, maar de keuze tussen de verschillende preparaten is niet duidelijk. Daarnaast ontbreekt ook goed vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties.
  - De werkzaamheid van melkzuur voor vaginaal gebruik (medisch hulpmiddel) is slecht onderbouwd.
  - Antiseptica voor vaginaal gebruik: de werkzaamheid van dequalinium bij vaginose wordt ondersteund door enkele studies, maar zijn exacte plaats is niet duidelijk; de werkzaamheid van andere antiseptica (bv. povidon-jood) bij vaginose is niet overtuigend.
  - Sommige behandelingsopties worden niet terugbetaald.
- Recidiverende infectie:
  - Behandeling met metronidazol langs vaginale weg tweemaal per week voorkomt recidieven, maar enkel zolang de behandeling voortgezet wordt.
  - Vaginale behandeling met *Lactobacillus* of met melkzuur lijkt werkzaam in de preventie, maar goed



vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties ontbreekt.

- Behandelen van bacteriële vaginose bij zwangere vrouwen ter preventie van vroeggeboorte heeft geen bewezen effect [zie *Transparantiefiche Fluor vaginalis*].
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2022)**
  - Metronidazol oraal, metronidazol ovules, clindamycine ovules en clindamycine vaginale crème zijn gelijkwaardige opties. Tijdens zwangerschap bij storende klachten of met verhoogd risico op vroeggeboorte, wordt de voorkeur gegeven aan metronidazol oraal of clindamycine vaginaal.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de gegevens over metronidazol (oraal, vaginaal) en clindamycine (vaginaal) zijn talrijk en geruststellend.

## Ongewenste effecten

- Allergische reacties, irritatie.

## Interacties

- Metronidazol vaginaal: een disulfiram-effect bij associëren met alcohol is niet uit te sluiten maar lijkt eerder zeldzaam en mild.

## Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

### 6.1.3. Diverse middelen voor vaginaal gebruik

Er bestaan ook heel wat middelen voor vaginaal gebruik die niet als geneesmiddel vergund zijn.

## Plaatsbepaling

- De hieronder vermelde antiseptische preparaten hebben geen plaats in de ambulante praktijk; ze worden gebruikt in het kader van chirurgische en obstetrische interventies.

## Bijzondere voorzorgen

- De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anticonceptieve betrouwbaarheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

## Posologie

- Er wordt geen dosering gegeven voor povidon-jood aangezien deze afhangt van de indicatie.

## 6.2. Anticonceptie

In het Repertorium worden volgende anticonceptiemethoden besproken

- oestroprogestagene associaties: pil, vaginale ring, pleister
- progestagenen: oraal, driemaandelijke injectie en implantaat
- IUD: koperhoudend of met progestageen.

Deze anticonceptiemethoden worden niet in het Repertorium besproken

- barrièremiddelen: mannen- of vrouwencondoom, pessarium
- "natuurlijke" methoden
- sterilisatie van de vrouw (afsluiten van de eileiders) of de man (vasectomie).



## Plaatsbepaling

- *Zie Folia juli 2010, februari 2014 en december 2020.*
- De keuze van de anticonceptiemethode wordt gemaakt in overleg met de patiënt, rekening houdend met haar voorkeuren en de eventuele risicofactoren.
- De meest doeltreffende omkeerbare methoden zijn de langwerkende methoden, die minder dan één keer per maand moeten worden toegediend: hormoon- of koperspiraaltje, implantaat en prikpil.
- Oestroprogestagene associaties
  - De oestroprogestagene associaties worden, naast hun gebruik voor anticonceptie, ook gebruikt bij cyclusstoornissen, bij dysmenorroe [*zie Folia juni 2020*], endometriose, om de menstruatie uit te stellen, bij acne [*zie Folia juli 2005*], en sommige associaties in het kader van menopauzale klachten (*zie 6.3.*).
  - Wanneer gekozen wordt voor een oestroprogestagene associatie zijn monofasische preparaten een geschikte optie bij de meeste vrouwen.
  - Monofasische preparaten worden vaak onderverdeeld als volgt, maar er bestaat geen consensus over deze indeling, die de specifieke kenmerken van elke “generatie” niet weergeeft.
    - Eerstegeneratie-anticonceptiva bevatten hoge doses oestrogeen (50 µg ethinylestradiol).
    - Tweedegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (20 of 30 µg ethinylestradiol) en levonorgestrel of norgestimaat als progestageen.
    - Derdegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (15 of 30 µg ethinylestradiol) en als progestageen desogestrel of gestodeen.
    - Anticonceptiva die als progestageen chloormadinon, diënogest, drospirenon of nomegestrol bevatten, worden niet in een van deze drie categorieën geklasseerd. Deze worden (promotioneel) soms “vierdegeneratie-anticonceptiva” genoemd.
  - Monofasische preparaten van de tweede generatie lijken de beste risico-batenverhouding te vertonen: er is een hoger risico van diepe veneuze trombose met associaties op basis van een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest. Wel is met de associaties die minder dan 30 µg ethinylestradiol bevatten, het risico van onregelmatig bloedverlies (*spotting*) en, vooral bij obese vrouwen, van pilfalen bij het vergeten van een pil, groter.
  - Sommige recentere oestroprogestagene associaties bevatten geen ethinylestradiol, maar estradiol of estetrol; er zijn geen bewijzen dat deze oestrogenen minder metabole of cardiovasculaire ongewenste effecten veroorzaken.
  - Bifasische preparaten kunnen gebruikt worden wanneer met een monofasisch preparaat bloedverlies optreedt in de eerste helft van de cyclus.
  - Er zijn geen bewijzen dat trifasische preparaten een betere controle van de cyclus of minder ongewenste effecten geven.
  - Ook bifasische en trifasische preparaten worden soms onderverdeeld in tweedegeneratie- en derdegeneratie-anticonceptiva, in functie van het progestageen.
  - De anticonceptieve betrouwbaarheid van het sequentiële preparaat met estradiol en diënogest is niet groter dan deze van de andere oestroprogestagenen, en het trombo-embolisch risico met diënogest lijkt vergelijkbaar met dat van de derdegeneratie-progestagenen.
  - Het gebruik van een preparaat met “verlengd doseringsschema” (4 maanden ononderbroken) vermindert de frequentie van de menstruaties, maar veroorzaakt frequenter *spotting*. De beschikbare specialiteit heeft geen meerwaarde ten opzichte van continu gebruik van een monofasisch preparaat van de tweede generatie, en is duurder. Suggesties over een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde doseringsschema’s werden niet bevestigd in recentere observationele studies.
  - De vaste associatie van cyproteron en ethinylestradiol (*zie 5.3.5.*) is, gezien de meer ernstige ongewenste effecten, enkel te overwegen als anticonceptivum als er ook therapieresistente acne aanwezig is.



- Voor de oestroprogestagene associaties voor vaginaal of transdermaal gebruik, zijn de langetermijngegevens beperkt; het risico van veneuze trombo-embolie is waarschijnlijk vergelijkbaar met dit van de derde generatie-anticonceptiva.
- Progestagenen
  - In de aangepaste dosering hebben de meeste progestagenen - behalve progesteron en dydrogesteron - een anticonceptief effect. Maar voor anticonceptie worden ze meestal gebruikt in associatie met een oestrogeen (zie 6.2.1.)
  - Orale progestageen-alleen anticonceptiva (voordien “minipil” genoemd) bevatten slechts zeer lage doses progestagenen. De specialiteit op basis van desogestrel dient zonder onderbreking vanaf de eerste dag van de cyclus genomen te worden. Ook de specialiteit op basis van drospirenon moet zonder onderbreking worden genomen, maar bevat vier placebopillen aan het einde van de cyclus (24+4). Het progestageen moet elke dag rond hetzelfde uur ingenomen worden. Als ongewenst effect wordt voornamelijk onregelmatig bloedverlies (*spotting*) vermeld. Het risico van zwangerschap is wat hoger dan met andere hormonale anticonceptiva. Een progestageen-alleen is vooral aangewezen tijdens de periode van borstvoeding of bij vrouwen bij wie er een contra-indicatie is voor de oestroprogestagene associaties.
  - Etonogestrel wordt als implantaat gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptieve betrouwbaarheid gedurende de aanbevolen gebruiksduur (tot 3 jaar) is bij correcte plaatsing minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties; onregelmatig bloedverlies (*spotting*) komt frequent voor.
  - Medroxyprogesteron wordt intramusculair of subcutaan gebruikt als anticonceptivum (de “prikpil”); de anticonceptieve betrouwbaarheid is hoog maar de werkingsduur is onvoorspelbaar en ongewenste effecten zoals gewichtstoename en *spotting* zijn frequent. Een amenorroe die enkele maanden aanhoudt na het stopzetten van de behandeling is mogelijk.
  - Progestageen-alleen anticonceptiva worden algemeen beschouwd als een goede keuze bij vrouwen met verhoogd risico van veneuze trombose. Met de prikpil is er mogelijk wel een licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie; de prikpil wordt bijgevolg niet aangeraden bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van veneuze trombose, zoals bijvoorbeeld vrouwen met voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie [zie *Folia februari 2014*].
  - Beperkte veiligheidsgegevens tonen geen verband tussen het optreden van cardiovasculaire events of borstkanker en het gebruik van orale progestageen-alleen anticonceptiva.
  - Met medroxyprogesteron injectie zou er een licht verhoogd (reversibel) risico van borst- of baarmoederhalskanker kunnen zijn, maar dit moet worden bevestigd.
  - De amenorroe die frequent optreedt met progestageen-alleen anticonceptiva kan onnodige angst voor zwangerschap geven bij de vrouw, maar kan ook de diagnose van een reële zwangerschap uitstellen.
- Koperhoudende of levonogestrel-bevattende intra-uteriene devices (IUD's) worden gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptieve betrouwbaarheid is minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties. De hoeveelheid levonogestrel die de systemische circulatie bereikt, is zeer gering. IUD's worden ook gebruikt als noodanticonceptie (*off-label* voor het levonogestrel-bevattende IUD), zie *Tabel 1c*.
- Naast deze methoden kunnen ook condoms, pessaria of sterilisatie (van de man of de vrouw) overwogen worden als anticonceptie.
- Bepaalde vormen van “natuurlijke anticonceptie” kunnen een alternatief zijn bij gemotiveerde koppels [zie *Folia december 2010*].
- Voor orale noodanticonceptie (urgentie-anticonceptie; *morning after-pill*), zie 6.2.4..

## Interacties

- Sommige geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva verminderen, en zo leiden tot **pilfalen en ongeplande zwangerschap**. Bij het starten van een potentieel interagerend geneesmiddel, dient de voorschrijver rekening te houden met de



anticonceptiemethode van de patiënte. Indien het interagerend geneesmiddel nodig is, moet de anticonceptiemethode van de patiënte worden herzien. In de *Folia november 2021* worden de interacties besproken die kunnen leiden tot falen van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie, en worden aanbevelingen gegeven om de interactie te vermijden. Het gaat om:

- **interacties met geneesmiddelen die de afbraak van het hormonale anticonceptivum en/of het noodanticonceptivum versnellen (enzyminductie):** CYP3A4-enzyminductoren (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*, vooral bepaalde anti-epileptica, tuberculostatica en Sint-Janskruid), en ritonavir. Het enzym-inducerend effect kan tot 1 maand na stoppen van de enzyminductor aanhouden.
- **interacties met geneesmiddelen die de resorptie van orale hormonale anticonceptiva en/of noodanticonceptiva verminderen**, bijvoorbeeld door het veroorzaken van hevige waterdunne diarree of braken.
- **interacties tussen progestagenen en het noodanticonceptivum op basis van ulipristal:** zie 6.2.4.
- Antibiotica zijn niet enzyminducerend, met uitzondering van rifampicine en rifabutine (CYP3A4-inductoren, zie *Tabel 1c.*). De hypothese dat antibiotica de enterohepatische cyclus van oestroprogestagenen verstoren en zo hun resorptie verminderen, is verlaten. De meeste bronnen raden geen bijkomende anticonceptieve maatregelen aan bij behandeling met antibiotica (met uitzondering van rifampicine en rifabutine), tenzij de antibiotica leiden tot ernstig braken of hevige, waterdunne diarree.
- De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje), het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) en medroxyprogesteron i.m./s.c. (prikpil) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen.

### 6.2.1. Oestroprogestagenen voor anticonceptie

#### Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd of gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd of gender.
- Zie *Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

**Tabel 6a Adviezen bij het vergeten\* van de (monofasische) anticonceptiepil**

Direct na het hormonenvrije interval (dag 1)	> 24 uur te laat (1ste pil vergeten)	<ul style="list-style-type: none"><li>• de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li><li>• aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen</li><li>• noodanticonceptie:<ul style="list-style-type: none"><li>• indien seksueel contact minder dan 72 uur geleden plaatsvond: levonorgestrel (nadien meteen de pil terug innemen)</li></ul></li></ul>
--	--------------------------------------	---



		<ul style="list-style-type: none"> <li>indien seksueel contact meer dan 72 uur geleden plaatsvond (maar niet langer dan 5 dagen geleden): IUD (of eventueel ulipristal)</li> </ul>
Eender welk moment (behalve dag 1))	1 vergeten pil (behalve de allereerste pil van de strip)	<ul style="list-style-type: none"> <li>de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li> <li>geen aanvullende maatregelen</li> </ul>
Week 1	≥ 2 vergeten pillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li> <li>aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen</li> <li>noodanticonceptie:** <ul style="list-style-type: none"> <li>indien seksueel contact minder dan 72 uur geleden plaatsvond: levonorgestrel (nadien meteen de pil terug innemen)</li> <li>indien seksueel contact meer dan 72 uur geleden plaatsvond (maar niet langer dan 5 dagen geleden): IUD (of eventueel ulipristal)</li> </ul> </li> </ul>
Week 2	≥ 2 vergeten pillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk</li> <li>aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen</li> <li>noodanticonceptie: niet nodig</li> </ul>
Week 3 (geldt ook voor monofasische preparaten die continu worden gebruikt sinds minstens 3 weken)	≥ 2 vergeten pillen	<ul style="list-style-type: none"> <li>laatst vergeten pil alsnog innemen, strip afmaken en doorgaan met volgende strip zonder stopweek</li> <li>noodanticonceptie: niet nodig</li> </ul> <p>of</p>



		<ul style="list-style-type: none"><li>• de stopweek starten vanaf de eerste dag waarop de pil vergeten werd</li></ul>
--	--	---

\*Dit geldt pas als de pil meer dan 12 uur te laat ingenomen is (24 uur als het gaat om het vergeten van de 1ste pil van de strip).

\*\*Indien het seksueel contact  $\leq$  3 dagen (72 uur) geleden plaatsvond: levonorgestrel 1,5 mg. Indien het seksueel contact  $>$  3 dagen en  $\leq$  5 dagen geleden plaatsvond: IUD (ulipristal mogelijk minder werkzaam, zie *Plaatsbepaling 6.2.4.*).

Bij braken binnen de 3 uur na inname van levonorgestrel, tablet opnieuw innemen. Voor meer informatie over noodanticonceptie, zie *Plaatsbepaling 6.2.4.*

## Plaatsbepaling

- Zie 6.2.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Voor bepaalde specialiteiten worden nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie en levertumoren als contra-indicaties vermeld in de SKP
- Chloormadinon en nomegestrol: meningeoom of voorgeschiedenis van een meningeoom.

## Ongewenste effecten

- De meeste gegevens zijn afkomstig van retrospectieve studies, en er wordt dikwijls geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende toedieningswegen en de verschillende types (o.a. hoog of laag oestrogeengehalte).
- Gastro-intestinale stoornissen, chloasma, acne.
- Neiging tot depressie, prikkelbaarheid, libidovermindering, hoofdpijn, migraine.
- Water- en zoutretentie, gewichtstoename, mastodynie.
- Menstruele stoornissen (*spotting*, doorbraakbloedingen); amenorroe bij stoppen van de behandeling, die zelden meerdere maanden duurt.
- Reversibele verhoging van de bloeddruk, dyslipidemie, gestoorde glucosetolerantie.
- Verstoring van bepaalde testen van de schildklierfunctie en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, zonder klinische gevolgen.
- Cardiovasculaire events (cerebrovasculair accident, myocardinfarct): vooral met de oestroprogestagenen met hoog oestrogeengehalte, bij rooksters en bij vrouwen boven de 35 jaar.
- Diepe veneuze trombose: hoger risico met de associaties die een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest bevatten dan met levonogestrel of norgestimaat. De gegevens met de transdermale en vaginale toedieningsvormen tonen een gelijkaardig of hoger risico. Voor chloormadinon en nomegestrol blijft dit risico onduidelijk [zie *Folia januari 2018 en Folia december 2020*]. Een grootschalige observationele studie suggereert een licht verhoogd risico van trombo-embolie met de verlengde of continue doseringsschema's vergeleken met het klassieke schema (21 dagen inname gevolgd door een week onderbreking).
- Cholestase, icterus, benigne levertumoren. Zelden: maligne levertumoren.
- Kankerrisico: licht verhoogd risico van borstkanker en van cervixkanker (dat 5 à 10 jaar na stopzetten





verdwenen is), en lichte verlaging van het risico van endometrium-, ovarium- en colonkanker.

- Vroegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind.
- Transdermale en vaginale toedieningsweg: ook lokale reacties.
- Drospirenon: ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd effect).
- Chloormadinon en nomegestrol: meningeoom (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties: stopzetten van de behandeling wordt aangeraden, maar de gegevens uit epidemiologisch onderzoek zijn geruststellend.
- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**
- De lactatie kan geremd worden door oestrogenen tijdens de eerste 6 maanden; kleine hoeveelheden oestrogenen en progestagenen worden uitgescheiden in de moedermelk, met mogelijke gevolgen voor het kind.

## Interacties

- *Zie rubriek "Interacties" in 6.2.* in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. *Zie Folia november 2021* voor details en voor aanbevelingen om de interactie te vermijden.
- De oestrogenen en de progestagenen zijn substraten van CYP3A4. **CYP3A4-inductoren** (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*) kunnen de betrouwbaarheid van oestroprogestatieve associaties (oraal, transdermaal, vaginaal) verminderen, en doorbraakbloedingen (*spotting*) veroorzaken: *zie ook rubriek "Interacties" in 6.2. en Folia november 2021.* Het oestrogeen estetrol wordt niet gemetaboliseerd door CYP3A4, maar wel door glucuronidering. Omdat sommige CYP3A4-inductoren ook inductoren van de glucuronidering zijn, en bij gebrek aan in vivo studies, worden voor estetrol op dit ogenblik dezelfde interacties aangenomen als voor de oestrogenen in het algemeen.
- De oestrogenen zijn ook inhibitoren van CYP1A2 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Een invloed van orale anticonceptiva op de farmacokinetiek van allerlei andere geneesmiddelen werd beschreven, maar is niet goed gedocumenteerd, tenzij voor de daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine, waarbij niet-hormonale anticonceptie te verkiezen is.
- Orale oestrogenen kunnen de vrije thyroxineconcentratie in het bloed verlagen, waardoor het nodig kan zijn om de dosis levothyroxine te verhogen. Een controle van de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen is aangewezen.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij rooksters, zeker vanaf de leeftijd van 35 jaar, en bij vrouwen met andere risicofactoren voor trombo-embolie (bv. persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van trombo-embolische accidenten), in geval van migraine zonder aura, gestoorde leverfunctie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hartfalen, prolactinoom of antecedenten van zwangerschapshypertensie en -pruritus.
- Het gebruik van oestroprogestatieve associaties wordt afgeraden tot zes weken postpartum bij vrouwen met risicofactoren voor trombo-embolie.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van diabetes, hypertensie of antecedenten van zwangerschapshypertensie. Wanneer hyperglykemie of bloeddrukverhoging optreedt bij het instellen van de behandeling met een oestroprogestagene associatie, dient een andere methode van anticonceptie te worden overwogen.
- Anticonceptiva moeten gestopt worden 4 weken voor een electieve ingreep die een risico van trombo-embolie met zich meebrengt; bij niet tijdig onderbreken kunnen maatregelen ter preventie van trombo-embolie aangewezen zijn, zoals toediening van een heparine met laag moleculair gewicht. Ook bij langdurige immobilisatie van de onderste ledematen worden de oestroprogestagene anticonceptiva best gestopt.



- Bij optreden van abnormale bloedingen moet een organische oorzaak, bv. maligniteit, uitgesloten worden.
- Het beleid bij het vergeten van de pil hangt af van het tijdstip van de cyclus, het aantal gemiste pillen en of er seksueel contact is geweest binnen de dagen vóór het vergeten van de pil. Voor concrete adviezen, zie *Plaatsbepaling 6.2.4.*
- Inname van het anticonceptivum telkens op hetzelfde tijdstip van de dag is, zeker voor de preparaten die slechts lage doses ethinylestradiol bevatten, aan te bevelen.
- Orale anticonceptiva zijn mogelijk iets minder betrouwbaar bij ernstige diarree en braken.
- Bij vrouwen die meer dan 90 kg wegen, kan de pleister minder werkzaam zijn.
- Volgens sommige bronnen worden orale anticonceptiva best vermeden na bariatrische chirurgie.

## Posologie

- Voor een onmiddellijke effectieve anticonceptie wordt de eerste tablet van de eerste behandelingscyclus meestal ingenomen op de eerste dag van de menstruatie. Indien gestart wordt in de loop van de cyclus, is bijkomende anticonceptie nodig gedurende de eerste 7 dagen [*voir Folia de juillet 2010*]. Nadien wordt het anticonceptivum dagelijks ingenomen gedurende 21 dagen (of 22 dagen voor het bifasisch preparaat). Na een onderbreking van maximaal 7 dagen wordt een nieuwe cyclus van 21 of 22 dagen gestart, zonder rekening te houden met het ogenblik van het optreden van de menstruatie. Bij dergelijke strikte inname die vooral is aangewezen voor de laaggedoseerde associaties, is anticonceptieve betrouwbaarheid gewoonlijk verzekerd vanaf de eerste behandelingscyclus. Sommige preparaten bevatten 28 tabletten per blister, of 91 tabletten voor het preparaat met verlengd doseringsschema; voor deze preparaten is er geen onderbreking tussen de behandelingscycli, maar de volgorde van inname moet strikt worden nageleefd.
- De monofasische pil, de transdermale systemen en de vaginale ring mogen gedurende meerdere cycli continu worden gebruikt, wat nuttig kan zijn bij vrouwen die last hebben van menstruele ongemakken zoals dysmenorroe of premenstruele migraine.

### 6.2.1.1. Orale oestroprogestagenen voor anticonceptie

### 6.2.1.2. Transdermale oestroprogestagenen voor anticonceptie

### 6.2.1.3. Vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie

## 6.2.2. Progestagenen voor anticonceptie

### Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Zie *Folia juni 2020 en Folia oktober 2020*.

## Plaatsbepaling

- Zie 6.2.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie.
- Medroxyprogesteron: ook in de oncologie (zie 6.6.).

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Borstkanker of gynaecologische kanker, of antecedenten ervan (tenzij in het kader van behandeling).
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Ernstig arterieel lijden.
- Actieve veneuze trombo-embolie.
- Ernstige leverinsufficiëntie; voor sommige specialiteiten ook levertumoren (SKP).
- Drospirenon: ook ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, acne, alopecie, hirsutisme, rash, urticaria, water- en zoutretentie, gewichtstoename, ovariële cysten, mastodynie.
- Libidovermindering, hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, neiging tot depressie, slaapstoornissen.
- Menstruele stoornissen: vaak onregelmatig bloedverlies (*spotting*); langdurige amenorroe na stoppen van de behandeling, meer frequent met de inspuibare retardvormen, implantaten of bij continue toediening; dysmenorroe.
- Dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie: het klinisch belang hiervan staat niet vast.
- Zelden: leverfunctiestoornissen, cholestatische icterus.
- Medroxyprogesteron: ook reversibele daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik; subcutane injectie: lokale reacties.
- Implantaat op basis van etonogestrel: amenorroe bij ongeveer 20% van de gebruiksters, mogelijk migratie van het implantaat (in zeldzame gevallen in de longslagader), moeilijkheden bij het verwijderen van het implantaat (risico op letsels).
- Drospirenon: ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd effect).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron, norgestrel) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- Zie rubriek “Interacties” in 6.2. in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. Zie *Folia november 2021* voor details en voor aanbevelingen om de interactie te vermijden.
- De progestagenen zijn substraten van CYP3A4. CYP3A4-inductoren (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*) kunnen de betrouwbaarheid van progestageen-alleen anticonceptiva verminderen (orale vorm en implantaat) en doorbraakbloedingen (*spotting*) veroorzaken. De anticonceptieve betrouwbaarheid van medroxyprogesteron injectie (prikpil) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen. Zie ook rubriek “Interacties” in 6.2. en *Folia november 2021*.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig bij leveraandoeningen en bij hypertensie.
- Voorzichtig bij associatie met oestrogenen bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.
- De veiligheid na borstkanker is niet bewezen.
- Voorzichtig bij antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.



- Medroxyprogesteron: afgeraden bij patiënten met meerdere risicofactoren of met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.

#### 6.2.2.1. Orale progestagenen voor anticonceptie (“minipil”)

#### 6.2.2.2. Subcutane progestagenen voor anticonceptie (“prikpil”)

#### 6.2.2.3. Intramusculaire progestagenen voor anticonceptie (“prikpil”)

#### 6.2.2.4. Implantaat

### 6.2.3. Intra-uteriene devices (IUD)

#### Note

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool al betekent dat het anticonceptivum gratis is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- *Zie Folia juni 2020 en Folia oktober 2020.*

#### Plaatsbepaling

- *Zie 6.2.*
- IUD's veroorzaken een steriele asymptotische ontsteking (vreemdlichaamreactie) in het endometrium waardoor de innesteling van de bevruchte eicel wordt verhinderd. Koper vergroot de betrouwbaarheid van het IUD door versterking van de ontstekingsreactie en een cytotoxisch effect op zaadcellen. De werkingsduur van koperhoudende IUD's varieert in functie van het effectieve koperoppervlak. De anticonceptieve werkzaamheid is groter en langer bij een koperoppervlak van minstens 380 mm. Het koperoppervlak wordt vermeld in de meeste merknamen.
- Voor het levonorgestrel-bevattend IUD berust de anticonceptionele werking o.a. op atrofie van het endometrium. Dit voorkomt innesteling van de bevruchte eicel, maar remt ook de migratie van het sperma naar de baarmoeder en eileiders. Daarnaast veroorzaakt het gebruik van levonorgestrel dik en taai cervixslijm, waardoor dit ondoordringbaar wordt voor spermatozoa.
- IUD's kunnen ook worden geplaatst bij adolescenten en nullipara.
- IUD's worden beschouwd als een goede keuze bij vrouwen met een verhoogd risico op veneuze trombose.
- IUD's zijn ook de meest doeltreffende methoden van noodanticonceptie (*off-label* gebruik voor het IUD met levonorgestrel) (*zie 6.2.4.*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Koperhoudend IUD
  - Anticonceptie.
  - Noodanticonceptie binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact (*zie 6.2.4.*).
- Levonorgestrel-bevattend IUD
  - Anticonceptie.
  - Idiopathische menorrhagie.



- Bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutietherapie.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gynaecologische infectie, afwijking of tumor; onverklaarde vaginale bloeding.
- Levonorgestrel-bevattend IUD: ook borstkanker of antecedenten ervan; leverinsufficiëntie, levertumoren en acuut leverlijden (SKP).

## Ongewenste effecten

- Vasovagale reactie bij insertie.
- Lokale complicaties in de weken na plaatsing, zoals expulsie, infectie, zelden perforatie.
- Verhoogd risico van ectopische zwangerschap indien de vrouw zwanger raakt met een IUD in situ.
- Koperhoudend IUD: hevigere, langdurigere en pijnlijkere menstruaties (vooral bij de eerste drie cycli).
- Levonorgestrel-bevattend IUD
  - Duidelijke vermindering tot uitblijven van de menstruele bloedingen (amenorroe bij tot 30% van de gebruiksters), onregelmatige cycli, langdurig bloedverlies en *spotting* (vooral tijdens de eerste drie cycli), ovariumcysten (soms symptomatisch).
  - Systemische hormonale effecten (o.a. depressieve stemming, hoofdpijn, acne, gewichtstoename en mastodynie).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (bv. levonorgestrel in IUD) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje) en het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen zie ook *rubriek Interacties* in 6.2. en Folia november 2021.

## Bijzondere voorzorgen

- Screenen op *Chlamydia* en gonokokken bij vrouwen met een verhoogd risico van seksueel overdraagbare infectie (SOI), o.a. < 25 jaar, voorgeschiedenis van SOI, meerdere partners.
- Vrouwen informeren over de symptomen van infectie of van ectopische zwangerschap.
- Indien een ischemische hart- en vaatziekte optreedt tijdens het gebruik van een levonorgestrel-IUD, kan men het IUD best verwijderen.
- Het risico van expulsie lijkt niet verhoogd met menstratiecups en tampons.

### 6.2.3.1. Koperhoudend IUD (“koperspiraaltje”)

### 6.2.3.2. Levonorgestrel-bevattend IUD (“hormoonspiraaltje”)

## 6.2.4. Noodanticonceptie

### Nota

- Het symbool J ter hoogte van de verpakking betekent dat er een “speciale tegemoetkoming” is
  - bij personen jonger dan 25 jaar
  - bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Deze “speciale tegemoetkoming” voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva.
- Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is



- bij personen jonger dan 25 jaar
- bij alle personen die in aanmerking komen voor “verhoogde tegemoetkoming”, ongeacht hun leeftijd en gender.
- Zie *Folia juni 2020 en Folia oktober 2020*.

## Plaatsbepaling

- Zie *Tabel 6a in 6.2.1*.
- Het koperhoudende intra-uteriene device (IUD, koperspiraaltje) is de meest doeltreffende methode voor noodanticonceptie (syn. urgentie-anticonceptie), zeker als het onbeschermd seksueel contact tijdens of na de ovulatie heeft plaatsgevonden. Het kan tot 5 dagen na een onbeschermd seksueel contact geplaatst worden. Het levonorgestrel bevattende IUD (hormoonspiraaltje) kan gebruikt worden (*off-label*), maar er is minder gebruikservaring dan met het koperspiraaltje.
- Als orale hormonale noodanticonceptie (*morning after pill*) wordt één enkele dosis levonorgestrel of ulipristal, een selectieve progesteroneenreceptor-modulator, gebruikt. Hoe vroeger de hormonale noodanticonceptie wordt ingenomen, hoe lager het risico van zwangerschap is. Levonorgestrel moet binnen 72 uur en ulipristal mag tot 5 dagen na het onbeschermd seksueel contact worden ingenomen.
- Voor adviezen over het gebruik van noodanticonceptie bij het vergeten van de pil, verwijzen we naar *Tabel 6a in 6.2.1*. Noodanticonceptie is niet nodig als er slechts 1 pil vergeten werd (behalve als het gaat om de allereerste pil van de strip) of als er 2 tot 7 pillen vergeten werden in week 2 of 3 van de strip.
- Keuze van de noodanticonceptie (zie ook organigram “Keuze van de noodanticonceptie”): het koperspiraaltje of het hormoonspiraaltje (*off-label*) is steeds de eerste keuze. Wanneer een spiraaltje niet wenselijk of mogelijk is:
  - bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie nemen, indien het onbeschermd seksueel contact plaatsvond:
    - minder dan 72 uur geleden: levonorgestrel. Alternatief: ulipristal.
    - meer dan 72 uur (en < 5 dagen) geleden: ulipristal.
  - bij vrouwen die reeds hormonale anticonceptie nemen (oestroprogestatieve associatie of progesteroneen-alleen pil), is er mogelijke competitie tussen het progesteroneen en ulipristal. Daarom:
    - binnen de 72 uur na onbeschermd seksueel contact: levonorgestrel. Ulipristal is een “terugvaloptie”;
    - 72 uur tot 5 dagen na onbeschermd seksueel contact: ulipristal is een “terugvaloptie”.
- Hormonale anticonceptie met voldoende betrouwbaarheid kan worden hervat of gestart
  - direct na inname van levonorgestrel, ongeacht of tevoren reeds hormonale anticonceptie werd gebruikt of van het type hormonale anticonceptie.
  - direct na inname van ulipristal wanneer een oestroprogestageen anticonceptivum werd gebruikt, tenzij het gebruik gedurende langer dan 7 dagen werd onderbroken (zie hieronder).
  - 5 dagen na inname van ulipristal als de vrouw een progesteroneen-alleen pil (“minipil”) nam of als het gebruik van een oestroprogestageen anticonceptivum gedurende langer dan 7 dagen onderbroken werd. Ook wanneer de vrouw geen hormonale anticonceptie gebruikte, moet na inname van ulipristal 5 dagen gewacht worden alvorens hormonale anticonceptie te starten.
- Wanneer noodanticonceptie nodig is, moet steeds aanvullend een condoom gebruikt worden tot de pil 7 achtereenvolgende dagen werd ingenomen.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Herhaaldelijk gebruik binnen eenzelfde menstruele cyclus.

## Ongewenste effecten

- Levonorgestrel: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, menstruele stoornissen: onregelmatig bloedverlies (*spotting*).



- Ulipristal: hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, abdominale pijn, gastro-intestinale stoornissen, menstruele stoornissen, mastodynie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap is een contra-indicatie.**
- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen zoals levonorgestrel, kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- Zie rubriek “Interacties” in 6.2. in verband met de interacties met geneesmiddelen die de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. De betrouwbaarheid van het koperhoudend IUD (koperspiraaltje) en het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) wordt niet beïnvloed door interactie met andere geneesmiddelen.
- Ulipristal en levonorgestrel zijn substraten van CYP3A4. CYP3A4-inductoren (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.) kunnen de betrouwbaarheid van ulipristal en levonorgestrel verminderen: zie ook rubriek “Interacties” in 6.2. en Folia november 2021.
- Er is mogelijke competitie (antagonisme) tussen progestagenen en ulipristal ter hoogte van de receptor. Progestagenen zouden dus de werkzaamheid van ulipristal kunnen verminderen. Daarom is ulipristal geen eerste keuze als noodanticonceptie bij vrouwen die een progestageenbevattende anticonceptiepil nemen (zie rubriek “Plaatsbepaling”, keuze van de noodanticonceptie).

## Bijzondere voorzorgen

- Ulipristal wordt niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma die worden behandeld met orale glucocorticoïden.
- Bij vrouwen met obesitas lijkt levonorgestrel minder werkzaam dan bij niet-obese vrouwen (zie Folia september 2019).

## 6.3. Menopauze en hormonale substitutie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- de oestrogenen
- de oestroprogestagene associaties
- tibolon
- de associatie estradiol + cyproteron
- de associatie geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen
- prasteron
- middelen op basis van planten.

## Plaatsbepaling

- Oestrogenen
  - Subjectieve menopauzale klachten: oestrogenen zijn de meest werkzame behandeling. De dosis en de aard van het oestrogeen worden aangepast aan de klachten en de leeftijd van de patiënte. Oestrogeentherapie die perimenopauzaal gestart is en beperkt wordt tot de periode van de menopauzale klachten, lijkt veilig te zijn.
  - Atrofie van de slijmvliezen: wanneer dit de enige reden tot behandeling is, is een lubricerende gel de eerste aanpak. Bij onvoldoende effect, volstaat lokaal estriol of een lage dosis systemisch oestrogeen of estriol (biologisch minder actief oestrogeen) meestal.
  - Postmenopauzale osteoporose: een behandeling met oestrogenen gaat het postmenopauzaal botverlies tegen en kan bij langdurige toediening de fractuurincidentie verlagen. Ter preventie van osteoporose wordt echter niet aangeraden om postmenopauzale vrouwen langdurig te behandelen



met oestrogenen (al dan niet in associatie met progestagenen) gezien het risico van trombo-embolie en het (beperkte) risico van borstkanker met oestroprogestagenen en gezien andere behandelingen daarvoor beschikbaar zijn [zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*].

- Een langdurige behandeling met systemische oestrogenen in monotherapie leidt tot endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumcarcinoom. Om dit risico te verminderen wordt, indien de uterus ter plaatse is, systematisch een progestageen geassocieerd (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"). Bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, dient geen progestageen aan het oestrogeen te worden geassocieerd.
- Over hormonale substitutie met oestrogeen-alleen (gebruikt bij vrouwen na hysterectomie) zijn de gegevens tegenstrijdig (zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*).
- Observationele studies suggereren een lager risico van diepe veneuze trombose met transdermale oestrogenen, maar gerandomiseerde studies zijn nodig om dit te bevestigen.
- **Fyto-oestrogenen**
  - Fyto-oestrogenen zijn plantaardige stoffen die zich binden aan de oestrogeenreceptoren. In soja (*Glycine max*) gaat het voornamelijk over isoflavonen. De veiligheid op lange termijn van fyto-oestrogenen is niet bekend, zeker niet bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker. Er is geen effect op de botdensiteit. Er zijn geen fyto-oestrogenen meer als geneesmiddel beschikbaar op de markt, maar veel voedingssupplementen.
- **Oestroprogestagene associaties**
  - Associatie van een progestageen vermindert het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom, maar sluit het niet volledig uit.
  - De progestagenen spelen waarschijnlijk een rol bij het licht verhoogde langetermijnrisico van borstkanker door oestroprogestagene associaties.
  - De resultaten van gerandomiseerde studies in primaire en secundaire cardiovasculaire preventie toonden in het algemeen een verhoogde incidentie van cerebrovasculair accident en veneuze trombo-embolie. De gegevens in verband met coronairlijden lijken geruststellend.
  - De aanbeveling om de behandeling niet langer voort te zetten dan nodig is om de menopauzale klachten te behandelen, blijft voor de meeste vrouwen bestaan.
- Tibolon (zie 6.3.3.) wordt ook gebruikt bij de symptomatische behandeling van menopauzale warmte-opwellingen. Prasteron wordt ook gebruikt bij de symptomatische behandeling van postmenopauzale vulvovaginale atrofie (zie 6.3.4.). De juiste plaats van deze moleculen is niet duidelijk, onder andere omwille van een gebrek aan gegevens over hun veiligheid op lange termijn.

### 6.3.1. Oestrogenen in de menopauze

#### Plaatsbepaling

- Zie 6.3.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, gewichtstoename, mastodynie, premenstrueel syndroom, water- en zoutretentie, chloasma en rash, krampen in de onderste ledematen.
- Libidoverandering, hoofdpijn, migraine, duizeligheid, stemmingsstoornissen en depressie.





- *Spotting*, dysmenorroe, candida-vaginitis.
- Gestoorde glucosetolerantie.
- Endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumkanker, vooral wanneer geen progestageen aan het oestrogeen is toegevoegd; over een verhoogd risico van borstkanker met oestrogeen-alleen zijn de gegevens tegenstrijdig (zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*).
- Diepe veneuze trombose, waarschijnlijk minder met de transdermale toediening.
- Cholestatische icterus.
- Transdermale en vaginale toedieningsweg: ook lokale irritatie, allergische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

## Interacties

- Orale oestrogenen kunnen de vrije thyroxineconcentratie in het bloed verlagen, waardoor het nodig kan zijn om de dosis levothyroxine te verhogen. Controleer daarom de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen.
- De oestrogenen zijn substraten van CYP3A4 en inhibitoren van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij gebruik van systemische oestrogenen als substitutie dient, indien de uterus nog ter plaatse is, een progestageen te worden geassocieerd om de verhoging van het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom door het oestrogeen tegen te gaan. Het progestageen dient per maand minstens 12 opeenvolgende dagen te worden toegediend, maar het kan ook continu aan lagere doses worden gegeven.
- Wegens het hogere risico van veneuze trombo-embolie wordt de behandeling met oestrogenen best onderbroken een maand vóór electieve chirurgie en bij immobilisatie.
- Opgelet voor accidentele blootstelling van de spray of gel aan kinderen. Er zijn meldingen van optreden van (reversibele) borstontwikkeling en vervroegde seksuele ontwikkeling bij kinderen na blootstelling aan een spray of gel met oestrogenen, bijvoorbeeld door contact met de huid waarop de spray of gel is aangebracht. Indien iemand toch onbedoeld in contact gekomen is, moet dit zo snel mogelijk verwijderd worden met water en zeep.

## Posologie

- De gemiddelde onderhoudsdosis voor substitutietherapie wordt gegeven.

### 6.3.1.1. Oestrogenen voor orale toediening

### 6.3.1.2. Oestrogenen voor transdermale toediening

### 6.3.1.3. Oestrogenen voor vaginale toediening

## 6.3.2. Oestroprogestagene associaties in de menopauze

### Plaatsbepaling

- *Zie 6.3.*
- De oestroprogestagene associaties voor hormonale substitutie worden oraal toegediend. De samenstelling van deze associaties is niet geschikt voor ovulatie-onderdrukking en ze zijn niet bruikbaar als anticonceptiva.
- De componenten van sommige oestroprogestagene associaties kunnen ook afzonderlijk worden voorgeschreven (zie 6.3.1. en 6.6.).



- Continue inname gaan dikwijls gepaard met onregelmatige doorbraakbloedingen (*spotting*), vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en bij vrouwen die recent menopauzaal zijn.
- Met de sequentiële associaties (bv. 28 dagen oestrogeen, met toevoeging van een progestageen gedurende de laatste 14 dagen) is er meestal een maandelijks onttrekkingsbloeding.
- Voor sommige preparaten is er een onderbreking tussen de behandelingscycli, andere preparaten moeten continu genomen worden.
- De progestagenen spelen waarschijnlijk een rol bij het licht verhoogde langetermijnrisico van borstkanker door oestroprogestagene associaties (zie *Folia november 2019, Folia februari 2020 en Folia november 2020*).
- Er bestaat geen specialiteit meer op basis van norgestrel sinds april 2021.

### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen**

- Zie 6.2.1. en 6.3.1.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).
- Estradiol + drospirenon: ernstige nierinsufficiëntie.

#### **6.3.2.1. Oestroprogestagenen voor orale toediening**

#### **6.3.2.2. Oestroprogestagenen voor transdermale toediening**

#### **6.3.3. Tibolon**

Tibolon is een synthetisch 19-nor-steroïd met progestagene, oestrogene en androgene eigenschappen.

#### **Plaatsbepaling**

- Zie 6.3.
- Subjectieve menopauzale klachten: tibolon wordt gebruikt bij menopauzale warmte-opwellingen, maar met minder effect dan de oestroprogestagene associaties. De risico-batenverhouding is negatief. De gegevens over de veiligheid van tibolon op lange termijn zijn beperkt in vergelijking met deze van de oestroprogestagene associaties. Verhoogd risico van trombo-embolie en van borstkanker (vooral verhoogde kans op recidief).
- Osteoporose: tibolon heeft een bewezen beschermend effect op alle types osteoporotische fracturen maar de risico-batenverhouding op lange termijn is onduidelijk wegens het risico van trombo-embolie en een licht toegenomen risico van borstkanker (zie *Folia november 2019 en Folia augustus 2020*).

#### **Contra-indicaties**

- Oestrogeendependente tumoren (endometriumcarcinoom, borstcarcinoom) en arteriële of veneuze trombo-embolische accidenten, of antecedenten ervan.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### **Ongewenste effecten**

- *Spotting*, leucorroe, candida-vaginitis.
- Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, rash, gewichtstoename, hypertrichose.
- Trombo-embolie.
- Verhoogd risico van borstkanker (vooral verhoogde kans op recidief) en van endometriumcarcinoom.

#### **Interacties**

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.



### 6.3.4. Prasteron

Prasteron, of dehydro-epiandrosteron (DHEA), is een natuurlijk steroïde, precursor van mannelijke (testosteron) en vrouwelijke (estradiol) geslachtshormonen.

#### Plaatsbepaling

- Prasteron wordt voorgesteld voor de behandeling van matig tot ernstige symptomen gebonden aan vulvovaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen.
- Zijn effect op dyspareunie is bescheiden en zijn plaats ten opzichte van de andere behandelingen (bv. lubricerende gels of oestrogenen voor vaginale toediening) is niet duidelijk (zie *Folia september 2019*).
- De gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn beperkt. Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten.

#### Contra-indicaties

- Zie 6.3.1.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Leucorroe, urineweginfecties, cervicale dysplasie, acne, erythema, hypertrichosis, hoofdpijn, hypertensie, gewichtsverlies of -toename.
- Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten.

#### Bijzondere voorzorgen

- Een herevaluatie van de risico-batenverhouding moet minstens om de 6 maanden plaats vinden.

### 6.3.5. Oestrogenen + bazedoxifeen

Bazedoxifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator, heeft antagonistische eigenschappen ter hoogte van de oestrogeenreceptoren in het endometrium.

#### Plaatsbepaling

- Zie 6.3.
- Associëren van bazedoxifeen aan de geconjugeerde oestrogenen zou het risico van endometriumhyperplasie door de oestrogenen verminderen bij vrouwen bij wie progestagenen niet aangewezen zijn.

#### Contra-indicaties

- Zie 6.3.1. en 9.5.3.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Zie 6.3.1. en 9.5.3.
- Zowel bazedoxifeen als de oestrogenen verhogen het risico van veneuze trombo-embolie. oestrogenen geconjugeerd 0,45 mg + bazedoxifeen 20 mg tablet met gereguleerde afgifte (or).

### 6.3.6. Middelen op basis van planten

#### Plaatsbepaling

- Het droog extract van *Cimicifuga racemosa* (syn. zilverkaars) wordt voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze. Het werkingsmechanisme is niet bekend. Gezien de geringe evidentie van doeltreffendheid en de mogelijke ongewenste effecten is de risico-batenverhouding



negatief [zie Folia juli 2020].

## Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Soms ernstige levertoxiciteit.
- Huidreacties.

## 6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- oxytocica
- tocolytica.

### 6.4.1. Oxytocica

#### Plaatsbepaling

- Carbetocine (langwerkend oxytocine-analoog): preventie van uterusatonie na keizersnede.
- Carboprost (methylanaloog van prostaglandine F): postpartumbloeding ten gevolge van uterusatonie.
- Dinoproston (prostaglandine E): stimulatie van de uterusmotiliteit ter pre-inductie en inductie van de arbeid.
- Methylergometrine (een moederkoornalkaloïd): postpartum voor de preventie of de behandeling van uterushypotonie en bloedingen.
- Misoprostol (een synthetisch prostaglandine E1-analoog): inductie van de arbeid. Een andere specialiteit op basis van misoprostol, eveneens voor orale toediening maar met een hogere sterkte en met als indicatie de preventie van ulcera bij bepaalde patiënten op NSAID's (zie 3.1.1.3.), wordt off-label langs orale of vaginale weg gebruikt bij inductie vóór de 36ste zwangerschapsweek, bij postpartumbloeding en ter uitlokking van abortus.
- Oxytocine: stimulatie van de uterusmotiliteit in geval van ontoereikende uteruscontractiliteit, en preventie en behandeling van postpartumbloedingen.

#### Contra-indicaties

- Carbetocine: (pre-)eclampsie; epilepsie; leverinsufficiëntie; nierinsufficiëntie (SKP).
- Carboprost: niet-behandelde pelvisinfectie; hart-of longlijden; leverinsufficiëntie (SKP).
- Dinoproston: risicosituaties voor vaginale bevalling, nierinsufficiëntie (SKP).
- Methylergometrine: ernstige hypertensie, coronairlijden; (pre-)eclampsie.
- Misoprostol: risicosituaties voor vaginale bevalling; foetale nood.
- Oxytocine: risicosituaties voor vaginale bevalling.

#### Ongewenste effecten

- Risico van overdreven uteruscontracties, met nadelige gevolgen voor de foetus.
- Carboprost en dinoproston: ook: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, cardiovasculaire effecten (vasovagale reacties); zelden overgevoelighedsreacties, convulsies, bronchospasme, longoedeem, dyspneu.
- Carbetocine en oxytocine: ook: bij de moeder: hypertensie, hypotensie, zout- en waterretentie; bij de pasgeborene, vooral de prematuur: hogere incidentie van hyperbilirubinemie.
- Methylergometrine: ook: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, hypertensie, aritmieën, coronaire spasmen, dyspneu, longoedeem; zelden overgevoelighedsreacties.
- Misoprostol:



- bij de moeder: ook gastro-intestinale stoornissen, rillingen en koorts, postpartumbloedingen; meer zeldzaam: abruptio placentae, baarmoederruptuur
- bij het kind: foetale nood; meer zeldzaam: convulsies, asfyxie.

## Zwangerschap

- Carboprost, dinoproston, misoprostol en oxytocine: met uitzondering van de vastgestelde indicaties mogen deze producten niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden.
- Carbetocine en methyleergometrine: **zwangerschap is een contra-indicatie.**
- **Misoprostol: teratogeen effect bij toediening in het 1 trimester.**

## Interacties

- **Versterking van het stimulerend effect op de uterus wanneer verschillende weeën-opwekkende middelen tegelijkertijd worden toegediend.**

## Bijzondere voorzorgen

- Toediening alleen onder strikte controle, meestal in hospitaalmilieu.
- Misoprostol: bij nier- en leverfalen de dosis verminderen en/of het doseringsinterval verlengen.

## 6.4.2. Tocolytica

### Plaatsbepaling

- Tocolytica worden gebruikt tot de 34 week van de zwangerschap, en dit als men vermoedt dat het voortzetten van de zwangerschap een voordeel heeft voor moeder en kind.
- Het is niet duidelijk in hoeverre uitstel van de geboorte dankzij tocolytica, leidt tot een betere prognose voor het kind. De tijdswinst bekomen door het gebruik van tocolytica kan wel belangrijk zijn om preventieve maatregelen (bv. transfer naar een ziekenhuis met dienst voor neonatale opvang, behandeling met corticosteroïden) uit te voeren.
- $\beta$ -mimetica (vooral salbutamol) (zie 4.1.) worden uitzonderlijk gedurende korte termijn gebruikt voor hun relaxerend effect op de uterus, voor zover er geen maternale contra-indicaties bestaan (tachycardie, hyperthyreoïdie, diabetes, meerlingzwangerschap...).
- Atosiban is een antagonist van oxytocine die intraveneus gebruikt wordt. De behandelingsduur mag niet meer dan 48 uur bedragen, eventueel te herhalen.
- Indomethacine (zie 9.1.) wordt soms aangewend voor kortstondige tocolyse maar de risicobatenverhouding is negatief (indicatie niet opgenomen in de SKP).
- Calciumantagonisten (zie 1.6.), vooral nifedipine, worden ook als tocolytica gebruikt; de resultaten zijn minstens even goed als met  $\beta$ -mimetica, met mogelijk minder ongewenste effecten; deze indicatie is niet vermeld in de SKP.

### Contra-indicaties

- Eclampsie en ernstige pre-eclampsie; intra-uteriene infectie; foetale sterfte in utero; antepartumbloedingen; *placenta praevia*; *abruptio placentae*, vroegtijdig breken van de vruchtvliezen na 30 weken zwangerschap.
- $\beta$ -mimetica: ook hartlijden in de voorgeschiedenis; risicofactoren voor myocardischemie; niet oraal toedienen als tocolyticum [zie *Folia januari 2014*].

### Ongewenste effecten

- $\beta$ -mimetica
  - Bij de moeder: tachycardie, agitatie, beven, nausea, braken, zweten, congestie van het aangezicht, hyperglykemie, hypokaliëmie, longoedeem.
  - Bij de pasgeborene: beven, hyperglykemie, ketoacidose.



- Atosiban: bij de moeder: irritatie ter hoogte van de injectieplaats, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, hypotensie, hyperglykemie, keto-acidose.
- Calciumantagonisten: bij de moeder: hypotensie (zie 1.6.).

## 6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting

In dit hoofdstuk worden besproken:

- clomifeencitraat
- gonadotropinen.

Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal of via injectie, zie 6.6.1., 6.6.3. en 6.6.4.) of een afgeleide ervan (dydrogesteron, zie 6.6.1.) kan worden aangewend om de luteale fase te ondersteunen indien deficiëntie van het *corpus luteum* wordt vermoed, dit vooral bij vrouwen bij wie de ovulatie werd geïnduceerd door gonadotropinen.

### 6.5.1. Clomifeen

Clomifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-modulator, verhoogt door zijn anti-oestrogeen effect t.h.v. de hypothalamus, de frequentie van de pulsatiele secretie van GnRH (gonadoreline), met tijdelijke verhoging van de concentraties van LH en FSH.

#### Plaatsbepaling

- Toediening van clomifeen om de vruchtbaarheid te verhogen bij vrouwen met een normale ovulatoire cyclus heeft geen zin.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Stimulatie van de follikelrijping en inductie van de ovulatie bij anovulatie of oligo-ovulatie als gevolg van hypothalamische disfunctie.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Ovariumcysten.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Hormoonafhankelijke tumoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, mastodynie, gastro-intestinale stoornissen.
- Verhoogde incidentie van multipelere zwangerschap en van ectopische zwangerschap.
- Functionele ovariële cysten, waardoor de behandeling tijdelijk moet worden gestaakt.
- Zelden: ovariële hyperstimulatie, visusstoornissen, hoofdpijn.
- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd in studies met een behandelingsduur korter dan 12 cycli.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap is een contra-indicatie.**

### 6.5.2. Gonadotropinen

Follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) zijn gonadotropinen of gonadotrope hormonen die bij de man en de vrouw worden gesecreteerd door de hypofysevoorkwab. Het humane choriogonadotrofine (HCG) wordt afgescheiden door de placenta en door trofoblasttumoren. HCG en LH hebben grotendeels dezelfde structuur en eigenschappen, maar andere fysiologische effecten. Menotrofine (humane menopauzegonadotrofine, HMG) bevat bio-equivalente hoeveelheden LH en FSH.



Urofollitropine (gezuiverd FSH) wordt geëxtraheerd uit menselijke urine. Andere gonadotropinen worden geëxtraheerd uit urine van zwangere vrouwen (voor HCG) of van postmenopauzale vrouwen (voor HMG); men beschikt ook over biosynthetisch FSH (corifollitropine, follitropine), biosynthetisch LH (lutropine) en biosynthetisch HCG (choriogonadotropine). HCG van urinaire origine is niet meer beschikbaar sinds december 2021, en urofollitropine sinds januari 2022.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Vrouw
  - Menotrofine, follitropine:
    - verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van anovulatie.
  - Menotrofine, follitropine, corifollitropine:
    - hyperstimulatie van de ovaria in het kader van medisch begeleide voortplanting.
  - Humane choriogonadotrofine en synthetisch choriogonadotropine:
    - uitlokken van de ovulatie na follikelrijping door HMG of follitropine;
    - timing van de ovulatie in geval van intra-uteriene inseminatie, timing van de eicelpunctie bij IVF;
    - ondersteuning van de luteale fase, voornamelijk bij kunstmatig geïnduceerde cycli.
- Man
  - Follitropine-alfa, follitropine beta: inductie van de spermatogenese bij sterilitet berustend op oligo-azoöpermie of azoöpermie door hypogonatroop hypogonadisme.
  - Corifollitropine: vertraagde puberteit als gevolg van hypogonadotroop hypogonadisme bij mannelijke adolescenten (14 jaar en ouder).
  - Cryptorchidie met niet-retractiele testes.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ovariumcysten of, ovariuminsufficiëntie, bepaalde misvormingen van de geslachtsorganen, tumor van de hypothalamus of van de hypofyse, hormoondependente tumoren of carcinomen, onverklaarde vaginale bloeding.
- Corifollitropine alfa: ook risico op ovarieel hyperstimulatiesyndroom.
- Choriogonadotropine: ook ectopische zwangerschap in de voorbije 3 maanden en actieve trombo-embolische aandoening.

## Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Hoofdpijn, stemmingsstoornissen.
- Multipelle ovulaties, met risico van meerlingzwangerschap.
- Ovariële hyperstimulatie met risico van vorming van ovariumcysten met abdominale last, ascites, zelden ovariumtorsie en ruptuur.
- Allergische reacties.
- Urofollitropine: ook constipatie.
- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd.

## Bijzondere voorzorgen

- Choriogonadotrofine: voorzichtig te gebruiken bij mannelijke patiënten met hartfalen.
- Gonadotropines zijn voorzichtig te gebruiken bij patiënten met risicofactoren voor trombose (persoonlijke of familiale antecedenten, trombofilie, ernstige obesitas).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**



## 6.6. Progestagenen

- Progesteron: alleen de gemicroniseerde vorm is actief langs orale weg; gemicroniseerd progesteron kan ook vaginaal worden toegediend om een systemisch effect te verkrijgen.
- Vooral synthetische progestagenen afgeleid van progesteron, 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron, testosteron, nortestosteron of norprogesteron worden gebruikt.
- Lynestrenol, norethisteron en levonorgestrel hebben androgene eigenschappen; desogestrel, diënogest en gestodeen zijn weinig androgeen. Dit kan belang hebben in verband met indicaties en contra-indicaties.
- Er bestaat geen specialiteit meer op basis van norgestrel sinds april 2021.
- Progestagenen en oestroprogestagene associaties voor anticonceptie en voor menopauzale klachten of hormonale substitutie worden besproken in 6.2. en 6.3.

### Plaatsbepaling

- Progestagenen kunnen cyclisch of continu worden toegediend; cyclische toediening (10 tot 14 dagen) heeft enkel zin indien er tijdens de vorige weken een voldoende oestrogene invloed is geweest.
- Progestagenen hebben geen plaats bij de behandeling van dysmenorroe, menorrhagie en premenstrueel syndroom, tenzij het levonorgestrel-bevattend intra-uterien device (IUD) dat kan gebruikt worden bij idiopathische menorrhagieën (zie 6.2.3.2.).
- Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal) of een afgeleide ervan (dydrogesteron) kan worden aangewend om de luteale fase te ondersteunen indien deficiëntie van het *corpus luteum* wordt vermoed, dit vooral bij vrouwen bij wie de ovulatie werd geïnduceerd door gonadotropinen (zie 6.5.2.) of gonadoreline-analogen (zie 5.3.6.).
- Bloedverlies in het eerste trimester van de zwangerschap (dreigend miskraam) is zelden het gevolg van progesterontekort, en vormt op zich geen indicatie voor een behandeling met progesteron. Bij vrouwen met herhaalde miskramen in de voorgeschiedenis zou progesteron in de vroege zwangerschap doeltreffend kunnen zijn om een miskraam te voorkomen.
- Bij endometriose heeft diënogest geen meerwaarde in vergelijking met andere progestagenen [zie *Folia januari 2019*].
- Progesteron voor lokaal gebruik wordt zonder veel evidentie aangewend bij benigne mastopathie en mastodynie.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie: alleen (oraal, prikpil, implantaat, IUD) of in associatie met oestrogenen (zie 6.2.1. en 6.2.2.).
- Noodanticonceptie (*morning after pill*, zie 6.2.4.).
- Postmenopauzale substitutie (oraal, transdermaal): in associatie met oestrogenen (zie 6.3.2.).
- Inductie van onttrekkingsbloeding in geval van amenorroe of anovulatoire bloedingen.
- Onvruchtbaarheid of (dreigend) miskraam: enkel wanneer deze een gevolg zijn van een deficiënt *corpus luteum*.
- Dreigende vroeggeboorte bij sommige risicogroepen.
- Uitstellen van de menstruatie.
- Endometriose.
- Idiopathische menorrhagieën (levonorgestrel-bevattend IUD, zie 6.2.3.2.).
- Hormoondependente maligniteiten, bv. van endometrium of prostaat; dit wordt vermeld bij de specialiteiten die hiervoor in aanmerking komen.
- Essentiële mastodynie of mastodynie geassocieerd met benigne mastopathie (transdermaal).

### Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").
- Borstkanker of gynaecologische kanker, of antecedenten ervan (tenzij in het kader van behandeling).
- Onverklaarde vaginale bloeding.





- Ernstig arterieel lijden.
- Dydrogesteron en nomegestol: meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeoom.
- Antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.
- Voor bepaalde specialiteiten worden leverinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie en levertumoren als contra-indicaties vermeld in de SKP.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, water- en zoutretentie, gewichtstoename.
- Libidovermindering, hoofdpijn, moeheid, neiging tot depressie.
- Menstruele stoornissen (*spotting*) tijdens de behandeling, min of meer langdurige amenorroe na stoppen van langdurige behandeling.
- Dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.
- Zelden: cholestatische icterus en urticaria.
- Derivaten met androgene werking: acne, seborroe, alopecie en hirsutisme.
- Dydrogesteron en nomegestrol: meningeoom (zelden). Het risico is onduidelijk voor andere progestagenen [zie *Folia november 2022*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

## Interacties

- Zie 6.2.2.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid bij vrouwen met antecedenten van of risicofactoren voor trombo-embolie, bij hypertensie, en bij associatie met oestrogenen bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.

## Posologie

- De hieronder gegeven doseringen gelden enkel voor de niet-oncologische indicaties; gezien de noodzaak voor individuele dosisaanpassing wordt geen dosering gegeven voor gebruik bij hormoondependente tumoren.

### 6.6.1. Orale toediening

### 6.6.2. Transdermale toediening

### 6.6.3. Vaginale toediening

### 6.6.4. Parenterale toediening

## 6.7. Antiprogestagenen

Mifepriston is een synthetisch steroïd met antiprogestagene werking.

### Nota

De aflevering van mifepriston kan enkel gebeuren in een ziekenhuisapotheek na voorleggen van een voorschrift en een verklaring van een arts, in dubbel opgesteld. Gedetailleerde informatie kan bekomen worden bij de ziekenhuisapotheeker.



## Plaatsbepaling

- Mifepriston wordt gebruikt voor zwangerschapsafbreking en voor inductie van de arbeid bij dood *in utero*.

## Contra-indicaties

- **Borstvoeding.**
- Bijnierschorsinsufficiëntie.
- Ernstig astma.
- Ectopische zwangerschap.

## Ongewenste effecten

- Vaginale bloedingen en uteriene contracties.
- Gastro-intestinale stoornissen, rash.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Borstvoeding is een contra-indicatie.**

## Interacties

- Mifepriston is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## 6.8. Lactatie en hyperprolactinemie

### Plaatsbepaling

- *Stimulatie van de lactatie*
  - *Zie Folia november 2017.*
  - Domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP). Bij moeders van premature kinderen kan domperidon in sommige gevallen en op korte termijn een optie zijn, maar er zijn veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging met domperidon; metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden.
- *Remming van de lactatie*
  - *Zie Folia november 2014.*
  - Voor lactatieremming worden de dopamine-agonisten bromocriptine en cabergoline, beiden ergotderivaten, gebruikt. Bromocriptine wordt vooral gebruikt bij de ziekte van Parkinson, en wordt besproken in 10.6.2.
  - Gezien de ongewenste effecten van de gebruikte geneesmiddelen, zijn voor preventie en suppressie van lactatie niet-medicamenteuze maatregelen te verkiezen (bv. degelijke ondersteuning van de borsten, koude kompressen). Indien nodig, gebruikt men een analgeticum zoals paracetamol of een NSAID.
- *Hyperprolactinemie*
  - Bij hyperprolactinemie worden cabergoline en quinagolide (een niet-ergotderivaat) gebruikt.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Cabergoline: suppressie van lactatie en hyperprolactinemie.
- Quinagolide: hyperprolactinemie.

### Contra-indicaties

- Cabergoline: psychose, ernstige cardiovasculaire aandoeningen, pulmonaire fibrose of hartkleplijden, of antecedenten ervan; niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie.
- Quinagolide: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).



## Ongewenste effecten

- Orthostatische hypotensie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen.
- Compulsief gedrag, bv. gokverslaving [zie *Folia maart 2019*] en hyperseksualiteit bij chronisch gebruik van dopamine-agonisten.
- Cabergoline: zelden ook, zoals met de andere ergotderivaten (zie 10.6.2.), inflammatoire reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij chronisch gebruik, vaatspasmen, hallucinaties, psychotische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Bij zwangerschapswens tijdens een behandeling van hyperprolactinemie moet, zodra de diagnose van zwangerschap is gesteld, de inname van bromocriptine, cabergoline of quinagolide gestaakt worden. Bij grote hypofysetumoren wordt de behandeling soms tijdens de zwangerschap voortgezet, onder nauwgezette supervisie.
- In afwezigheid van zwangerschapswens wordt best niet-hormonale anticonceptie gestart.

## Interacties

- Cabergoline is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## 6.9. Middelen gebruikt bij fibromen

De Gonadoreline-analogen busereline, gosereline en triptroline (zie 5.3.6.) kunnen gebruikt worden pre-operatief bij de behandeling van uterusfibromen.

Ulipristal (zie 6.9.1.) wordt gebruikt als sequentiële behandeling bij behandeling van fibromen bij falen of contra-indicatie voor embolisatie of chirurgie.

Relugolix in combinatie met geslachtshormonen (zie 6.9.2.) wordt gebruikt bij de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen en van endometriose.

### 6.9.1. Selectieve progesteronreceptor-modulatoren

Ulipristal is een selectieve progesteronreceptor-modulator.

Voor gebruik voor urgentie-anticonceptie, zie 6.2.4.

#### Plaatsbepaling

- De risico-batenverhouding van ulipristal bij de aanpak van uterusfibromen is ongunstig. De specialiteit op basis van ulipristal voor gebruik bij uterusfibromen is opnieuw beschikbaar gekomen in mei 2021 [zie *Folia juni 2021*], met een beperktere indicatie omwille van het risico van ernstige levertoxiciteit (met soms nood voor levertransplantatie). Het is niet mogelijk om de risicofactoren voor het optreden van levertoxiciteit te definiëren. Veiliger medicamenteuze alternatieven zijn beschikbaar.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Sequentiële behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij niet-gemenopauzeerde vrouwen bij falen van of contra-indicatie voor embolisatie of chirurgie.

#### Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Onverklaarde vaginale bloedingen; baarmoeder-, ovarium-, cervix- en borstkanker.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Amenorroe, verdikking van het endometrium, pijnlijke opzetting van de borsten, ovariumcysten, bekkenpijn, vermoeidheid, gewichtstoename.



- Leverinsufficiëntie en ernstige leveraantasting met noodzaak van levertransplantatie werden gerapporteerd [zie *Folia januari 2019*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- Ulipristal is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

## Interacties

- Ulipristal is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- De behandelingsduur mag maximum 4 behandelingscycli van 3 maanden bedragen, met telkens een onderbreking van minimum 2 menstruele cycli.
- Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden voor en tijdens de behandeling, en 2 à 4 weken na het stoppen.
- Bij herhaalde sequentiële behandelingen wordt een jaarlijkse echografie van het endometrium aanbevolen. Deze moet uitgevoerd worden tijdens een periode zonder behandeling, na terugkeer van de menstruatie.

## 6.9.2. Gonadoreline-antagonisten in associatie met geslachtshormonen

Relugolix is een gonadoreline-receptorantagonist die de afgifte van LH en FSH remt en daardoor de serumconcentraties van oestradiol en progesteron verlaagt. Het wordt voorgesteld in combinatie met oestradiol en norethisteron om de bijwerkingen tegen te gaan die verband houden met overmatige oestrogeendepletie.

Relugolix bestaat ook als monopreparaat voor de behandeling van een gevorderd hormoononafhankelijk prostaatcarcinoom (zie 5.3.7.).

## Plaatsbepaling

- Na minstens een maand gebruik is de anticonceptieve betrouwbaarheid van de associatie relugolix + estradiol + norethisteron verzekerd en dient er geen bijkomende anticonceptieve methode gebruikt te worden.
- Uterusfibromen: de plaats van relugolix + oestradiol + norethisteron tegenover andere therapeutische opties (medicamenteus of chirurgisch) is nog onduidelijk, vooral op de langetermijn. Beperkte gegevens na 1 jaar tonen behoud van werkzaamheid zonder extra veiligheidsproblemen.
- Endometriose: Het combinatiepreparaat is niet vergeleken met andere behandelingen. Het is effectief ten opzichte van placebo bij het verminderen van dysmenorroe en niet-menstruele bekkenpijn. Het is onbekend of dit effect aanhoudt na 6 maanden.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- De behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- De symptomatische behandeling van endometriose bij vrouwen met een voorgeschiedenis van eerdere medische of chirurgische behandelingen voor hun endometriose.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze tromboembolie.
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Borstcarcinoom of andere hormoonafhankelijke tumoren, of antecedenten ervan.
- Osteoporose.



- Levertumoren.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Opvliegers, uterusbloedingen, prikkelbaarheid, alopecia, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, borstcysten, verminderd libido en dyspepsie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Ryeqo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

### **Interacties**

- De interacties van de oestrogenen (door de aanwezigheid van estradiol) en van de progestagenen (door de aanwezigheid van norethisteron): *zie 6.2.1.*
- Concomitante inname met hormonale anticonceptie is gecontra-indiceerd.
- Relugolix is een substraat van P-gp, met mogelijkheid van interacties met inhibitoren en inductoren van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- In de SKP wordt gelijktijdige toediening van P-gp-inhibitoren (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*) en van krachtige CYP3A4- en/of P-gp-inductoren (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*) afgeraden.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Hormonale anticonceptie moet voor het begin van de behandeling worden gestaakt, aangezien het gelijktijdige gebruik van hormonale anticonceptie is gecontra-indiceerd. Niet-hormonale anticonceptie moet gedurende ten minste een maand na de start van de behandeling worden gebruikt om adequate anticonceptie te verzekeren.

## **6.10. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie**

### **Plaatsbepaling**

- Het droog extract van *Vitex agnus-castus* wordt zonder veel argumenten voorgesteld voor de behandeling van premenstrueel syndroom [*zie Folia juli 2020*]. **Het droog extract van *Vitex agnus-castus* is niet meer beschikbaar sinds september 2022.**