

Het veranderend gebruiksveld van anticonceptie

Positieve evoluties

Kost: terugbetaling van pillen en IUD <21 (→25) jaar

Kost: beschikbaarheid van generische middelen

Kost/comfort: beschikbaarheid van grote verpakkingen

Comfort: beschikbaarheid van LARC-methoden

Terugval in aantal sterilisaties bij vrouwen <35 jaar

Uitdagingen

Blijvende “unmet need”: 7-8% (West-Europa)

AAP's 17% van zwsch in 1990-4 →21% in 2010-4 (West-Europa)

Therapietrouw (“adherence”) matig en wschl. dalend

Lage “persistence”: veel discontinuaties

(Over)bezorgdheid voor nevenwerkingen

Voorschriftplicht voor ‘preventieve’ anticonceptie als drempel

Minder bloedingsvoorspelbaarheid met moderne AC

Brede leeftijdscurve (12-≥55 jaar) met wisselende noden

Meer overgewicht/obesitas en obesitaschirurgie dan vroeger

Mogelijk cumulatief overgebruik, vooral bij niet-anticonceptieve indicaties

Fear of complications and poor tolerability with contraceptives is a much more important issue than cost and availability

- The most common reason for discontinuing hormonal contraception is poor tolerability¹
- Common tolerability issues associated with discontinuation include²:
 - headache/migraine
 - fluid retention
 - breast tenderness
 - poor cycle control (bleeding irregularities)
 - mood changes
 - (perceived/real) bodyweight gain
 - nausea, vomiting
 - hypertension

Patient-reported expectations of contraceptives

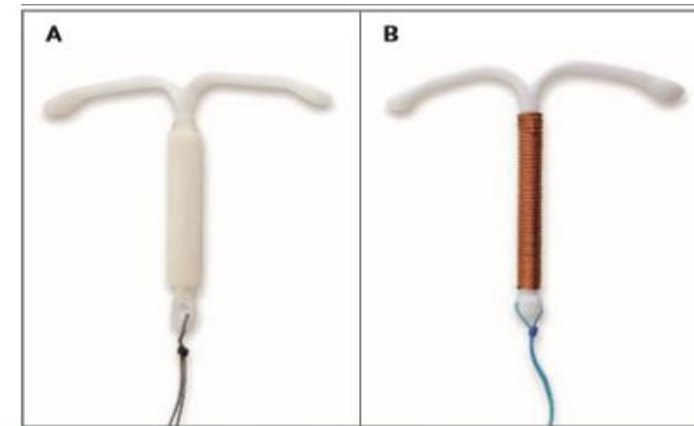
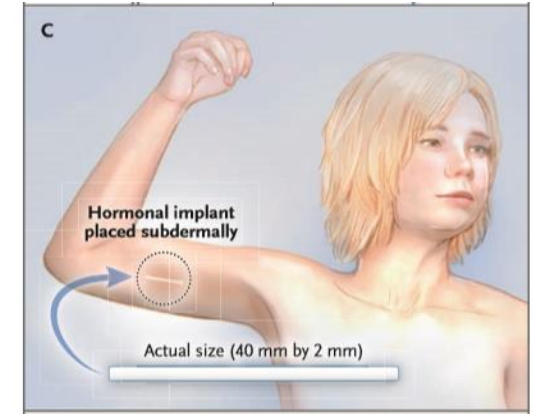
Table I. Rank and mean rank of features thought to be important in a contraceptive pill by respondents ranking all seven possible responses (n = 5387)^a

Feature	Rank	Mean rank
No weight gain/no water retention	1	2.93
Low hormone dosage	2	3.35
Regular cycle control/periods	3	3.80
Positive effect on physical premenstrual symptoms	4	4.23
Positive effect on acne or related skin problems	5	4.29
Shorter and lighter periods	6	4.55
Positive effect on emotional premenstrual symptoms	7	4.85

Anticonceptieve keuzes anno 2022

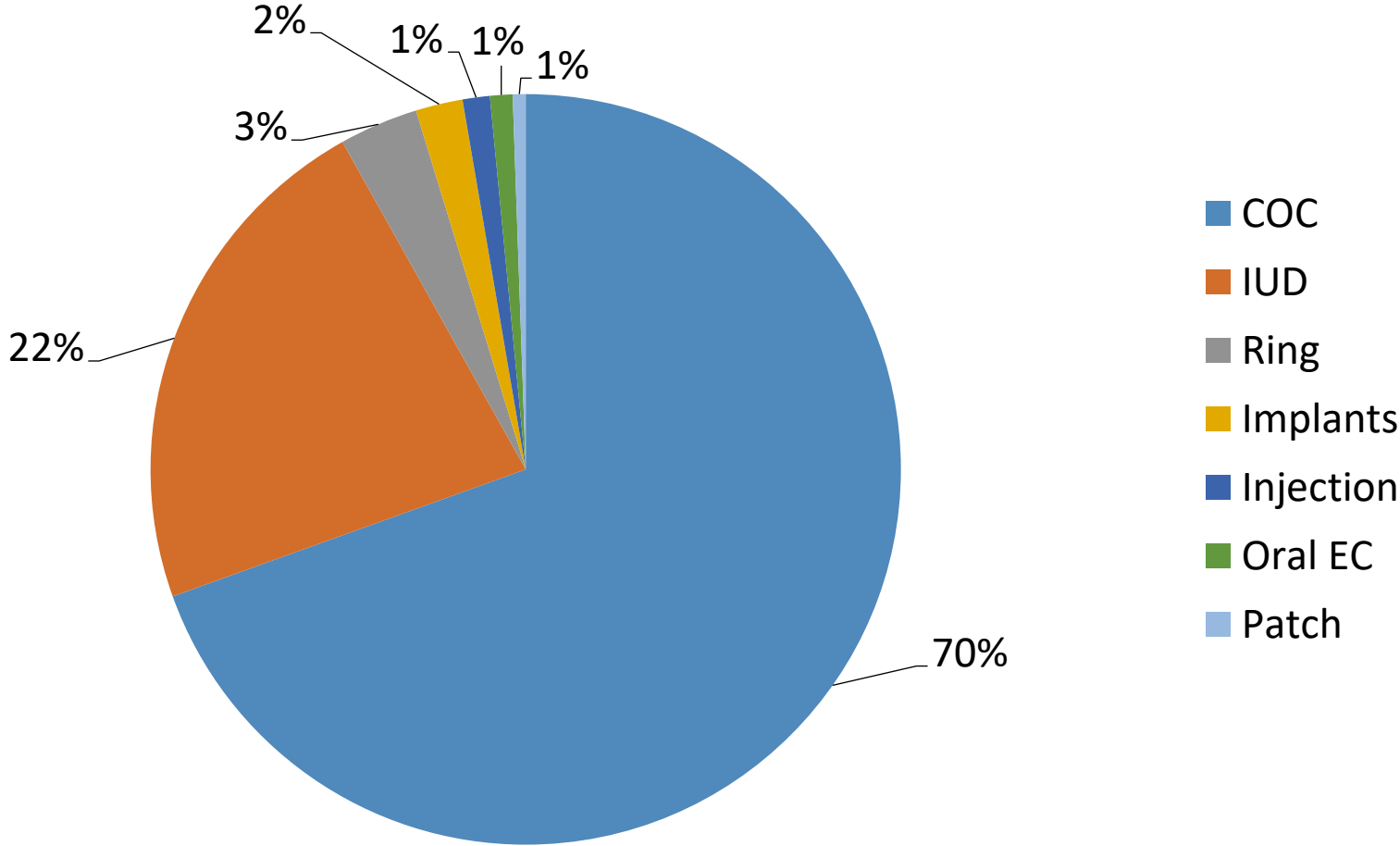
Er is een tendens om anticonceptiva in te delen vlg. hun **gebruik** eerder dan hun samenstelling:

- “User-based” methoden: natuurlijke familieplanning; barrièremethoden; pillen, pleister en ring (**PPR**) met oestrogenen+progestagenen - “gecombineerd”); “progestagen-only pills” (POPs)
- “Long-acting reversible contraception” (LARC) methoden:
 - koper of progestageen-bevattende IUCDs, voor 3-5 jaar;
 - progestageenbevattend staafje (subdermaal implantaat), voor 3 jaar
- Driemaandelijke injectie met progestageen (depot-medroxyprogesteronacetaat, DMPA)
- Definitieve anticonceptie: tubaire sterilisatie/salpingectomie; vasectomie



Use of contraception in Belgium: combined oral contraceptives remain on top

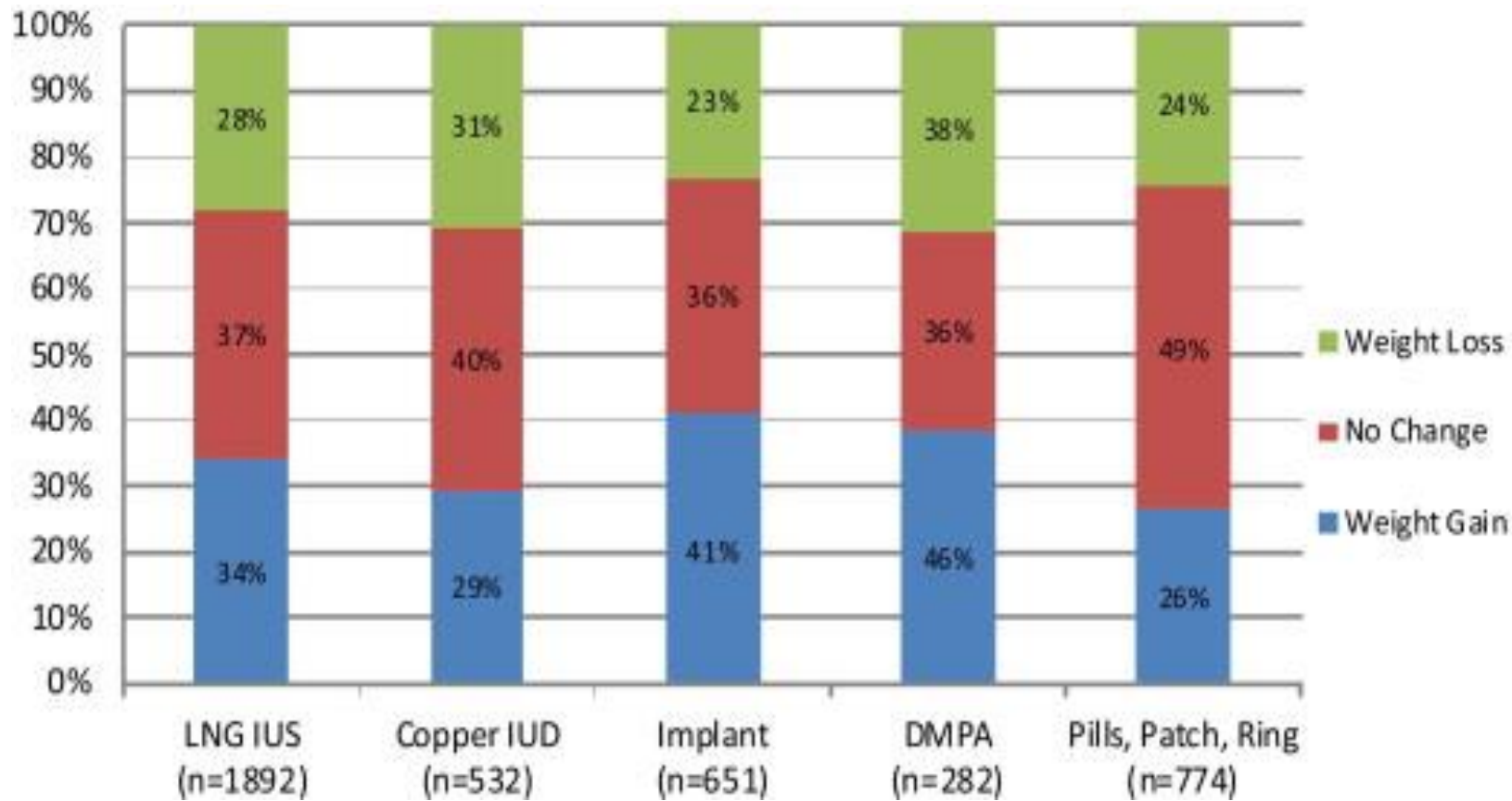
Number of patients per anticonception method in 2018



COC: combined oral contraception; EC: emergency contraception. IUD: intrauterine device.
IQVIA, all patient cycles for the different anticonception treatments, data for year 2018

Neveneffecten van PPR methoden van medisch standpunt

- Belangrijkste: tussentijdse bloeding
- Andere zijn zeldzaam, cave nocebo-effect (d.w.z. neveneffect wordt ook gerapporteerd bij placebo):
 - gewichtstoename >2 kg
 - stemmingsdaling, verminderd seksueel verlangen
 - nausea (misselijkheid)
 - hoofdpijn, migraine
- De afwezigheid van maandelijkse menstruaties is géén neveneffect, maar kan als een neveneffect worden gepercipieerd



Relative risk of **perceived weight gain** vs copper IUD:

PPR not significant

LNG IUS not significant

Implant RR 1.29 (1.10-1.51)

DMPA RR 1.37 (1.14-1.64)

Percent of women **reporting weight change at 12 months** by contraceptive method in the Contraceptive CHOICE Project

Langetermijn risico's (complicaties) van PPR methoden zijn in feite slecht gedocumenteerd

- Hart en bloedvaten:
 - **eenzijdige focus op trombose** omdat dit vroegtijdig optreedt en klinisch vrij eenvoudig te diagnosticeren is;
 - omtrent atherosclerose zijn er enkel laboratoriummarkers en bloeddrukmetingen beschikbaar
- Metabool: enkel laboratoriummarkers beschikbaar maar geen klinische eindpunten (metabool syndroom, diabetes)
- Lever/galblaas: enkel data met oudere pillen en inferenties vanuit de zwangerschap → contra-indicaties worden meestal overschat
- Kanker:
 - **vooral data met oudere pillen:** lichte modulatie van de kankerincidentie:
 - > beschermend effect op endometrium-, ovarium en colorectale kanker
 - > licht verhoogd risico van cervix- en borstkanker

Hormonal contraception and breast cancer: a slightly increased risk is the most appropriate patient information

	OR	OR Non-smokers	OR smokers
Royal college GP's Contraception study (n=46,022; 44 years follow-up)	1,04*	1,00	1,09
Danish registry, 10,9 years follow-up	1,20**		
Systematic review (44 studies)	1,08		

*Appeared to be lost within approximately 5 years after stopping oral contraception, with no evidence of recurring

**Rapid disappearance of excess risk after discontinuation if treatment for shorter periods

OR: odds ratio

Absolute risk of venous thrombo-embolism

A population-based study

Variable	Absolute risk: VTE risk per 10.000 woman-years
Non-pregnant, not taking hormones	1-5
Oral contraception <ul style="list-style-type: none">• Progestin type• Estrogen type	10-15
Pregnancy	5-20
Postpartum (6 to 12 weeks)	40-65

SmPC

Variable	Absolute risk: VTE risk per 10.000 woman-years
Non-pregnant, not taking hormones	2
EE + Levonorgestrel	6
EE + drospirenone or EE + gestodene	9-12

Modulatie van het risico van veneuze trombo-embolie met PPR methoden: individuele (patiënt-gebonden) factoren zijn belangrijker

Patiënt-gebonden factoren

- **Genetisch risico** ('trombofilie'):
relatief risico (RR) in jaar 1 van pilgebruik tot **11 keer verhoogd**
- **Leeftijd**: RR **5 keer hoger bij** 45-49 jaar vergeleken met 15-19 jaar
- BMI: variabele resultaten
 - ▶ PPR wordt afgeraden bij BMI ≥ 35
- Roken: variabele resultaten
 - ▶ PPR wordt afgeraden vanaf 35 jaar en ≥ 15 sigaretten/dag

Inname- of product-gebonden factoren

- **Sterke relatie met opstarten**: verhoogd risico aantoonbaar binnen de 3 md, hoogst in jaar 1; normaliseert snel na stoppen
- Continu of verlengd gebruik: licht verhoogd risico, RR < 2
- Zelfde risico met orale (pillen) en niet-orale vormen (pleister, ring)
- Pillen met derdegeneratieprogestageen, drospirenon en cyproteronacetaat + pleister en ring: RR 1,5-2 keer hoger in vergelijking met tweedegeneratieprogestageen
- Dosis van ethinyloestradiol : $50\mu\text{g} > 30-40\mu\text{g} > 20\mu\text{g}$ (50 vs. $20\mu\text{g}$, RR ≤ 2)

Checklist initiation oral contraception: history

Anamnesis	Condition
History (personal / family)	<ul style="list-style-type: none">• MI / Ischemic stroke• VTE / thrombophilia• Cancer (breast / endometrium)• Liver function disturbances
Specific risk-factors	<ul style="list-style-type: none">• Cardiovascular : smoking, severe hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, obesity• Migraine with aura
Gynaecological	<ul style="list-style-type: none">• Dysmenorrhea, bleedings pattern• Current and past contraception use• Emergency use / abortion• Sexually transmittable diseases
Drug interactions	<ul style="list-style-type: none">• Anti-epileptics, rifampicine, St. John's wort

What tests are useful before initiating hormonal contraceptives?

TABLE 4. Classification of examinations and tests needed before combined hormonal contraceptive initiation

Examination or test	Class*
Examination	
Blood pressure	A [†]
Weight (BMI) (weight [kg]/height [m] ²)	— [§]
Clinical breast examination	C
Bimanual examination and cervical inspection	C
Laboratory test	
Glucose	C
Lipids	C
Liver enzymes	C
Hemoglobin	C
Thrombogenic mutations	C
Cervical cytology (Papanicolaou smear)	C
STD screening with laboratory tests	C
HIV screening with laboratory tests	C

Abbreviations: BMI = body mass index; HIV = human immunodeficiency virus; STD = sexually transmitted disease; U.S. MEC = *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*.

Class A: essential and mandatory in all circumstances.

Class B: contributes substantially to safe and effective use, but implementation may be considered.

Class C: does not contribute substantially to safe and effective use of the contraceptive method.

Plus:

cervical cytology and/or HPV-testing as per guidelines (≥25 years)

SOA screening as per guidelines

Voordelen/indicaties van PPR methoden behalve anticonceptie

→ niet-anticonceptieve indicaties, soms verlengd of continu gebruik: **cave hoog cumulatief gebruik**

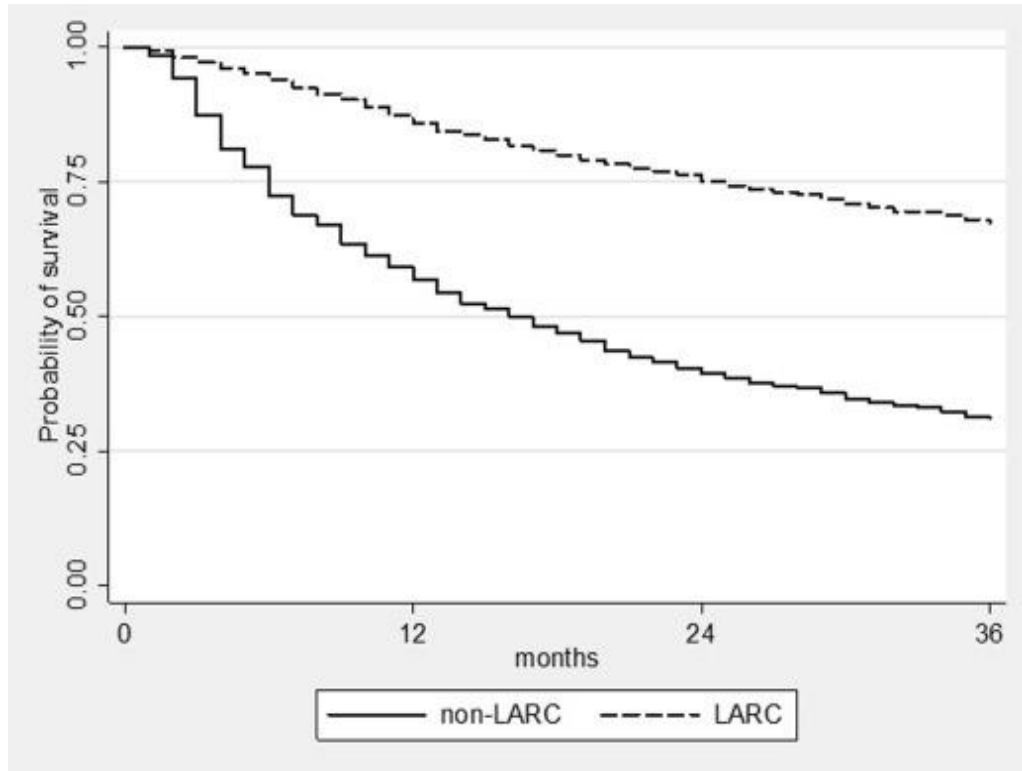
- Behandeling van acne en hirsutisme (lichaamsbeharing)
- Gynaecologische-reproductieve voordelen:
 - Behandeling van dysmenorree (pijnlijke menstruaties)
 - Minder bloedingsdagen en lager bloedingsvolume → minder ijzertekort → positieve impact op performance
 - Minder cysten en tumoren van de ovaria (eierstokken)
 - Bewaring van follikels → vruchtbaarheid mogelijk op latere leeftijd, latere menopauze

Risk of conception during first year of use = Pearl index (per 100 women-years)

Let's talk about LARC:
Long-Acting
Reversible Contraception

Type of method	Methods	Typical use	Perfect use
No birth control		85	85
Behavioral	Withdrawal	22	4
	Fertility awareness	24	0.4–5
	Lactational amenorrhea method*	0–7.5	<2
Barrier	Condom (male)	18	2
	Diaphragm and spermicide	12	6
	Condom (female)	21	5
Hormonal	Implant	0.05	0.05
	Hormonal IUD	0.2	0.2
	DMPA shot	6	0.2
	Vaginal ring	9	0.3
	Patch	9	0.3
	Combination pill	9	0.3
	Progestin-only pill	13	1.1
Copper IUD	IUD	0.8	0.6
Sterilization	Sterilization (female)	0.5	0.5
	Sterilization (male)	0.15	0.1

Adapted from World Health Organization (WHO) Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/ Center for Communication Programs, Contraception 2011;83:397–404; Trussell J. "Contraceptive failure in the United States". Contraception. 83 (5): 397–404. * 6 months failure rate



Kaplan-Meier survival curve of long-acting reversible contraceptive methods and non-long-acting reversible contraceptive methods through 36 months in the Contraceptive CHOICE Project

Diedrich et al. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 662.e1–e8

LARC has a higher continuation rate than PPR methods (USA)

LARC methods: 3-year continuation

Copper-IUD: 69.7% (CI 65.1-73.7)

LNG-IUS: 69.8% (CI 67.6-71.8)

Implant: 56.2% (CI 51.8-60.3)

PPR methods: 3-year continuation

OC pill: 31.5% (CI 27.3-35.8)

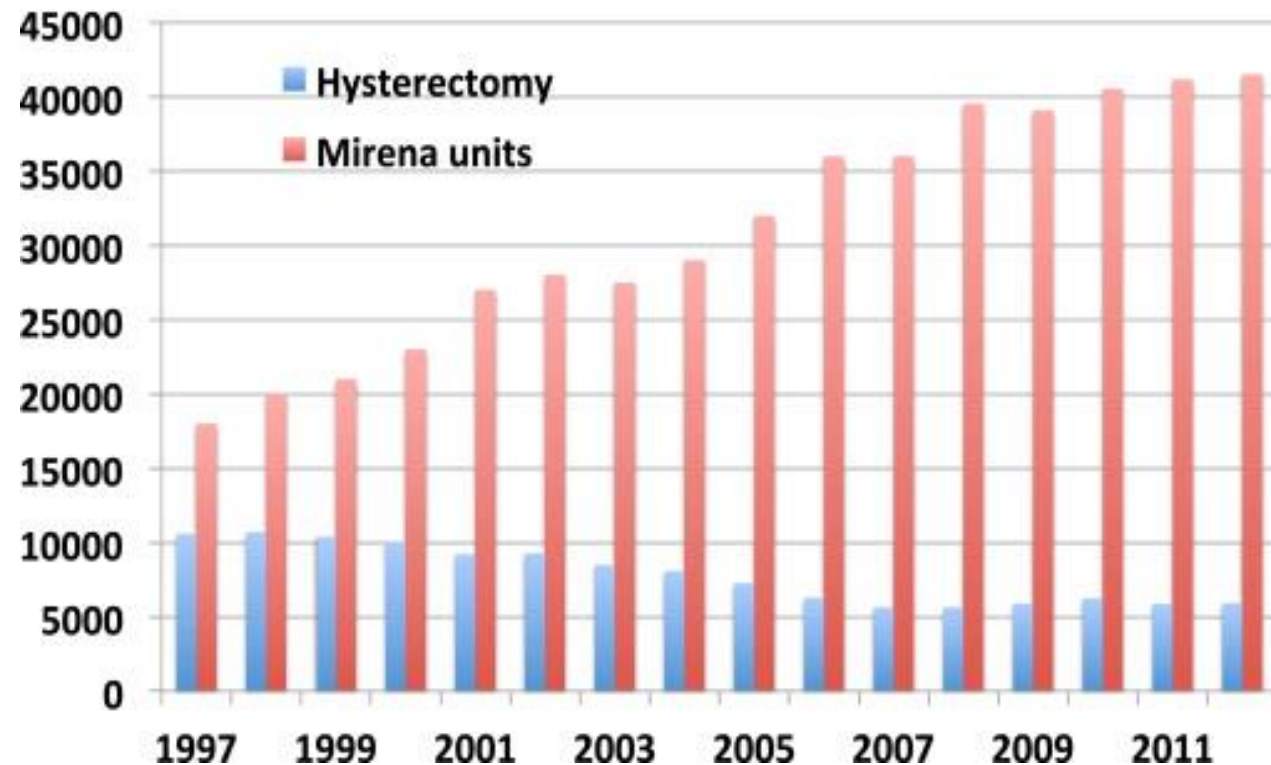
Patch: 28.4% (CI 19.5-37.9)

Ring: 30.0% (CI 25.8-34.4)

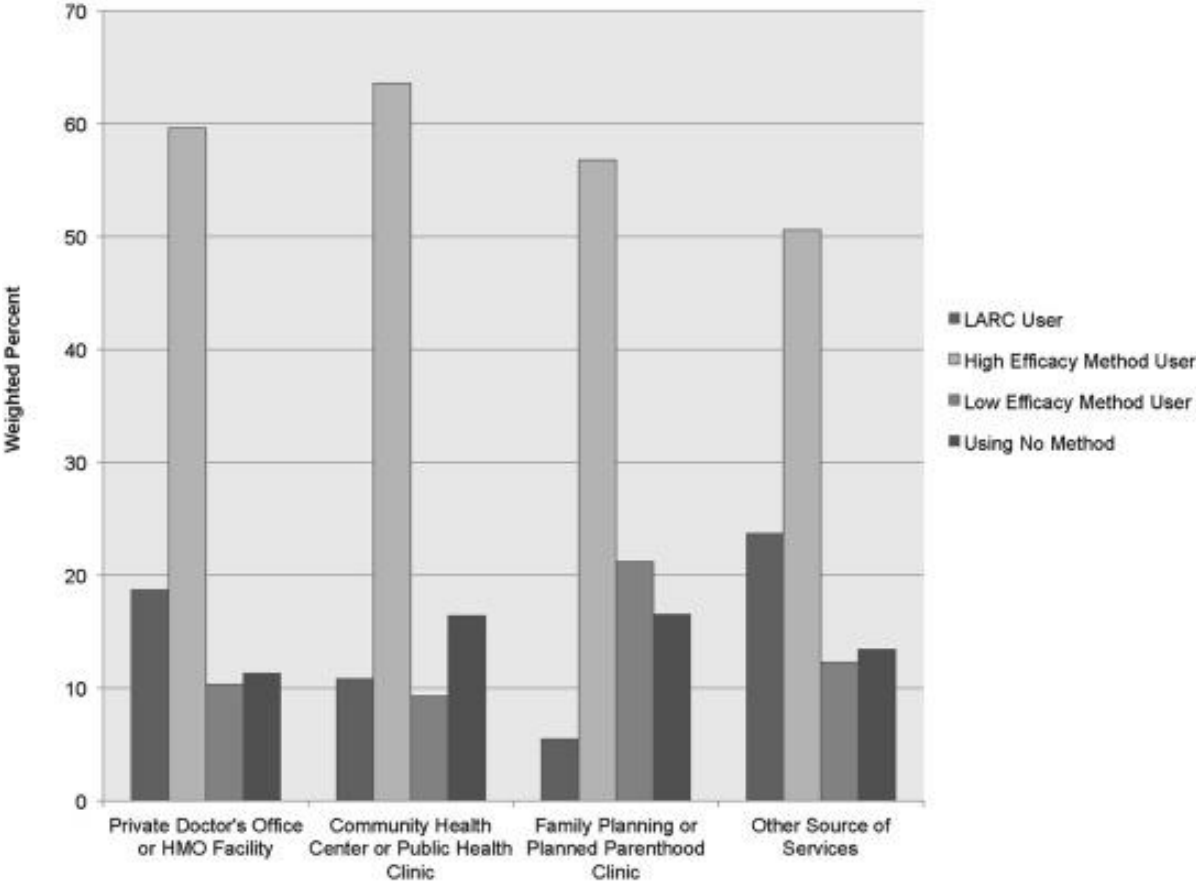
The most effective treatment for heavy menstrual bleeding remains the LNG52 mg-IUCD = primary non-contraceptive indication

This method continues to avoid many hysterectomies!!

Annual number of hysterectomy and LNG-IUS (i.e. Mirena®) units sold in Finland 1997-2012



Unequal LARC provision: less LARC users in family planning clinics and community health centers (USA)



All methods should be discussed and be made available:

- requires the presence of an (experienced) doctor
- requires an effective and safe environment for LARC (ultrasound, post-insertion pain/vital signs support)

Contraception use by provider type. Weighted percent of respondents using a given method of birth control by source of care. HMO = health maintenance organization.

Neveneffecten en complicaties van LARC van medisch standpunt

	Koper-IUD	Progestageen-IUD	Implant
Verplaatsing/expulsie/perforatie	Ja	Ja	Ja
Fors menstrueel bloedverlies	Ja	Neen	Neen
Onregelmatige bloedingen	Neen	Ja	Ja
Pelviene pijn/krampen	Ja	Ja	Neen
Pelviene infectie	Ja	Neen (wschl)	Neen
Trombose-risico	Neen	Neen	Neen
Borstkanker-risico	Neen	Ja	Ja (wschl)

Enkele conclusies

- Alle anticonceptiemethoden hebben potentiële neveneffecten, en potentiële voordelen en nadelen voor de gezondheid, maar men moet methode-gebonden neveneffecten onderscheiden van nocebo-effecten
- Anticonceptie blijft best onder medische controle en voorschrift, zelfs met de beschikbaarheid van vragenlijsten:
 - counseling in verband met de methoden: ALLE beschikbare methoden moeten besproken worden
 - de bloeddruk meten is essentieel bij opstarten en begeleiden van hormonale anticonceptie
 - gelijktijdige cervix-cytologie/HPV screening en andere SOA-screening indien aangewezen
 - aanbieden van een effectieve en veilige omgeving voor het plaatsen en wisselen van LARC
- We moeten streven naar een doelmatig gebruik van hormonale anticonceptiva voor niet-anticonceptieve indicaties

En de toekomst?

Huidige anticonceptie is (te) sterk hormonaal bepaald, gericht in essentie op cyclus-substitutie.

Waarom geen switch naar biologicals?

- De huidige methoden zijn (erg) betrouwbaar tegen lage/aanvaardbare prijs, hoge return on investment voor industrie, angst voor nieuwe regulatorische of ethische issues → R&D door 'big pharma' gestopt tegen 2008
- Huidige R&D in academia gesponsord door NGO's/filantropie/gov't: zoektocht naar targets
 - spermatogenese of post-testiculaire modificatie: bv. eppine Ab → gebruik bij man
 - interactie tussen cervicale en/of uterotubaire barrière en spermatozoa: human contraceptive antibody (CD52g Ab), inhibitoren van Na⁺/K⁺-ATPase → gebruik bij vrouw (on demand? vaginale film of ring?)

Maar: toptalent werkt in oncologie en neuroscience, niet in reproductie...