

AHR = adjusted hazard ratio; AUC = area under the curve; BI = betrouwbaarheidsinterval; BMI = body mass index; BSA = body surface area; CI = klaring; Cl_d = (intercompartimentale)distributiekilaring, CMA = chlormadinone acetate; Cmax = maximale concentratie; Cmin = minimale concentratie; DGS = desogestrel DPN = drospirenone ; EE = ethinylestradiol; F = biologische beschikbaarheid; HR= hazard ratio; IPD = individuele participanten data; IRR = incidence rate ratio ;LGN = levonorgestrel; NET= norethindrone; NETA = norethindrone acetate; NGM = norgestimate; NGS = nomegestrol acetate; OAC= orale anticonceptiva; OR = odds ratio; PI = pearl index; RCTs = randomized clinical trials; ref = referentie; RRR = reported relative risk; SD = standaard deviatie; SS = steady state; V = volume;

CONCLUSIE

Op basis van de beschikbare studies lijkt de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva in combinatiepreparaten niet verminderd te zijn bij patiënten met morbide obesitas.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

PK gegevens laten specifiek voor LNG+EE preparaten zien dat ondanks een wijziging in Cmax en AUC, de dalspiegel niet significant is gewijzigd en boven de minimum effectieve concentratie voor de anticonceptieve werking ligt. De studies van Edelman et al. 2009 en 2013 vonden zelfs een significant verhoogde AUC voor LNG en EE in obese patiënten. Dit zou overeenkomen met een hogere dalspiegel en dus mogelijk een sterkere anticonceptieve werking.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey T, Otterness C, Westhoff C, <i>et al.</i> Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women (review). <i>Cochrane Library</i>. 2016; 7:1-73. Systematische review	3		In deze systematische review werden 6 studies geïnccludeerd die OAC onderzochten, waarvan 4 RCTs, 1 prospectieve cohortstudie en 1 meta-analyse van individuele participanten data (IPD). De duur van de studies was 6-13 cycli of 1 jaar. <u>Risico op zwangerschap</u> Burkman et al. 2009 vergeleken het risico op zwangerschap: - NETA 1 mg + EE 20 mcg (n=1139) BMI ≥ 25 vs < 25: RRR = 2.49 (1.01 to 6.13) BMI > 27.3 versus ≤ 27.3: RRR = 0.97 (0.28 to 3.33) Nakajima et al. 2016 onderzochten de Pearl Index (PI) voor NETA 1 mg + EE10 mcg: - BMI< 25: (n=707) PI = 3.06 (1.75 to 4.96) - BMI 25-30: (n=346) PI = 3.04 (1.31 to 5.99) - BMI> 30 (n=219) PI = 2.50 (0.68 to 6.39) Mansour et al. 2012 (n=1587) onderzochten het aantal zwangerschappen voor NGS 2,5 + E2 1,5 mg (n=1613) en DPN 3 mg + EE 30 mcg (n=539)	Dit artikel onderzocht naast orale combinatiepreparaten ook transdermale, vaginale, injecteerbare en intrateurine contraceptievormen. De conclusie van de auteurs slaat dus ook op deze toedieningsvormen.

			- Enkel voor de BMI groep 18.5-<25 waren er zwangerschappen opgetreden: NGS n=4 en DPN n=3 Kaunitz et al. 2014 onderzochten de PI bij gebruik van LGN 100 mcg + EE 20 mcg - BMI$\geq$30 (n=89) PI = 0 - BMI<30 (n=221) PI = 5.59 (0.70-10.47) Voor de subgroep die “treatment-compliant” werd de PI apart bepaald: - BMI$\geq$30 (n=74) PI = 0 - BMI<30 (n=190) PI = 5.26 (0.12-10.41) Twee van de vijf studies vonden een associatie tussen BMI en zwangerschap, maar in tegengestelde richtingen (Burkman et al. 2009 en Kaunitz et al. 2104). De zesde studie (Yamazaki et al. 2015) werd apart geanalyseerd in Lopez et al. (2016) en wordt hieronder apart besproken. <u>Bijwerkingen</u> Bijwerkingen werden aan de hand van patiënten dagboeken gerapporteerd. Burkman et al. 2009 observeerden dat het minder waarschijnlijk was dat vrouwen >155 lb (~70 kg) doorbraakbloedingen/ spotting rapporteerden dan vrouwen van $\leq$123 lb (~56 kg) of 125-155 lb (~56-70 kg). Dit was enkel uitgezet in gewicht en niet in BMI. Nakajima et al. 2016 rapporteerden het gemiddeld aantal dagen waarbij er sprake was van doorbraakbloedingen/spotting - BMI>30 = 2,2 - BMI 25-30 = 1,9 - BMI<25 = 1,6 Hoofdpijn, bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis en duizeligheid bleken ook vaker op te treden bij obese vrouwen.	
--	--	--	--	--

			<u>Conclusie Lopez et al. 2016</u> De auteurs concluderen dat er over het algemeen geen associatie blijkt te zijn tussen een hogere BMI en de effectiviteit van hormonale contraceptiva. Daarnaast werd de algehele kwaliteit van de evidence als laag beschouwd.	
Yamazaki M, Dwyer K, Sobhan M, Davis D, Kim M, Soule S, et al. Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. <i>Contraception</i>. 2015 november; 92(5):445-452. Meta-analyse	3		Yamazaki et al. 2015 hebben een meta-analyse uitgevoerd over IPD afkomstig van 7 fase III RCTs waarbij verschillende orale combinatiepreparaten gebruikt werden (n=14024, waarvan 2707 obese). DGS 150 mcg + EE 20/10 mcg: - BMI<30 (n=727) PI = 2,08 (0,97-4,52) - BMI≥30 (n=310) PI = 5,08 (2,39-11,1) - IRR = 2,44 (0,79-7,56), AHR = 2,67 (0,84-8,51) LGN 100 mcg +EE 22/10 mcg: - BMI<30 (n=1287) PI = 2,35 (1,58-3,49) - BMI≥30 (n=446) PI = 3,02 (1,70-5,40) - IRR = 1,29 (0,63-3,10) AHR = 1,32 (0,63-2,73) LGN 150 mcg + EE (2-/25/30)/10 mcg: - BMI<30 (n=2144) PI = 2,65 (1,97-3,57) - BMI≥30 (n=847) PI = 4,43 (3,05-6,44) - IRR = 1,67 (1,03-2,70) AHR = 1,54 (0,94-2,51) LGN 90 mcg + EE 20 mcg - BMI<30 (n=1377) PI = 2,07 (1,30-3,31) - BMI≥30 (n=381) PI = 4,10 (2,18-7,77) - IRR = 1,98 (0,88-4,44) AHR = 1,81 (0,79-4,12) NET 800 mcg + EE 25 mcg - BMI<30 (n=1076) PI = 1,84 (1,12-3,03) - BMI≥30 (n=175) PI = 3,17 (1,29-8,05) - IRR = 1,72 (0,57-5,18) AHR = 1,87 (0,61-5,72) NETA 1 mg + EE 10mcg/EE 10 mcg - BMI<30 (n=1083) PI = 3,22 (2,19-4,75) - BMI≥30 (n=211) PI = 2,05 (0,75-6,00)	• Voor de individuele studies was er geen associatie gevonden tussen obesitas en zwangerschap wanneer obese OAC gebruikers vergeleken werden met nonobese OAC gebruikers, met aanpassing voor leeftijd en ras. • Gezien het lagere uitgangrisico is de toename van de HR met 44% niet klinisch relevant.

			- IRR = 0,64 (0,19-2,12) AHR = 0,80 (0,24-2,67) NGM 180/215/250 mcg + EE 25 mcg of NGM 250 mcg + EE 25 mcg of NGM 60/180 mcg + EE 20 mcg - BMI<30 (n=3623) PI = 3,80 (2,96-4,90) - BMI≥30 (n=337) PI = 3,39 (1,49-7,91) - IRR = 0,89 (0,36-2,22) AHR = 0,80 (0,32-2,01) De PI voor elke trial varieerde tussen 2,05-5,08 voor obese vrouwen en 1,84-3,80 voor non-obese vrouwen. De gepoolde PI was 3,14 (95% BI: 2,33-4,22) voor obese vrouwen en 2,53 (95% BI: 1,88-3,41) voor non-obese vrouwen. De gepoolde IRRs waren vergelijkbaar, namelijk 1,37 (95% BI: 1,02-1,84) en 1,43 (95% BI: 1,07-1,92). De algehele HR van 1,44 (95% BI: 1,06-1,95; p=0,018) suggereerde een 44% groter risico op zwangerschap bij gebruik van OAC voor vrouwen met obesitas (gecorrigeerd voor leeftijd en ras).	
Dragoman M, Simmons K, Paulen M, Curtis K. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese contraceptive effectiveness: a systematic review. <i>Contraception</i>. 2017; 95(2):117-129. Systematische review	3		<u>Risico op zwangerschap</u> In deze systematische review werden 14 rapporten geïnccludeerd die de associatie van overgewicht en obesitas en het falen van contraceptiva bij gebruikers van OAC onderzochten. De afkapwaarden verschilden per studie. • Drie studies rapporteerden een toename van het falen van de OAC binnen een populatie van vrouwen met overgewicht en obesitas, terwijl acht studies een dergelijke associatie niet vonden. De bewijskracht van deze artikelen was matig tot slecht. • Schramm et al. (2011) vergeleken de PI bij vrouwen met een BMI<30 vs ≥30 bij gebruik van CMA 2mg/EE 0,03 mg (n=60508, 2,6% van de sample had een BMI>30 kg/m²). De gepoolde analyse van deze studie liet de volgende resultaten zien: ○ PI practical = totaal aantal zwangerschappen tijdens de behandeling	Opmerkingen KNMP: - In deze review zijn een aantal studies opgenomen waarin het type OAC niet is gespecificeerd. Mogelijk waren er ook vrouwen met monopreparaten progestagenen geïnccludeerd. - Wanneer studies meerdere doseringen van dezelfde combinatiepreparaat bestudeerd hadden, werden enkel de resultaten van de laagste dosering geïnccludeerd in deze systematische review - Verschillende progestagenen en hun mate van eiwitbinding kunnen mogelijk verschillend beïnvloed worden door obesitas. ○ Vanwege de hoge mate van eiwitbinding van orale LNG

			○ PI theoretical = aantal zwangerschappen toegeschreven aan “method failure” (correct gebruik anticonceptie, echter toch zwanger) ○ BMI<30: PI practical = 0,33, PI theoretical = 0,08 ○ BMI≥30: PI practical = 0,34, PI theoretical = 0,00 • De prospectieve cohortstudie van Dinger et al. (2011) onderzocht <i>contraceptive failure</i> bij verschillende OAC's (n=52218, 23,1% was obees). Er werd gecorrigeerd voor leeftijd, gelijkheid en educatie. ○ BMI <35: adjusted HR (95% BI) = 1,0 (ref) ○ BMI ≥35: adjusted HR (95% BI) = 1,5 (95% BI, 1,3-1,8) ○ Bij 86% van de zwangerschapsgevallen was er sprake van therapie-ontrouw.	aan SHBG zou dit type progestageen mogelijk het grootste risico op gereduceerde effectiviteit in obesitas vertonen. - Rapportage van zwangerschap werd door patiënten zelf gedaan in de studie van Dinger et al. 2011 waardoor zwangerschappen met abortus als gevolg mogelijk zijn ondergerapporteerd.															
Luo D, Westhoff C, Edelman A, Natavio M, Stanczyk F & Jusko W. Altered pharmacokinetics of combined oral contraceptives in obesity - multi study assessment. <i>Contraception</i>. 2019 april;99(4): 256-263. PK studie	2	Gepoolde gemiddelde (SD) BMI = 32,7 (8.4) BMI 30-39,9: n = 49 (55%) BMI ≥40: n = 11 (12%)	In deze populatie PK studie werd data van 89 vrouwen met verschillende BMI categorieën afkomstig van 4 klinische studies gepooled en de monsters opnieuw geanalyseerd. Patiënten ontvingen LNG/EE 150/30 mcg of 100/20 mcg gedurende 1/2/3 cycli. Bloedmonsters werden op diverse cyclusdagen (tussen 15-22 dagen) en gedurende verschillende tijdsperiodes afgenomen om PK data te bepalen (Cmin, Cmax en AUC). Overige PK parameters werden bepaald m.b.v. een populatiemodel (twee compartimenten model met nulde orde absorptie). Vervolgens werd gekeken of er een correlatie was tussen de parameters en gewicht, BMI en BSA. Cmax (ng/mL (SD) voor LNG en pg/mL (SD) voor EE) <table border="1"> <thead> <tr> <th>BMI (kg/m²)</th><th>LNG 150 mcg</th><th>LNG 100 mcg</th><th>EE 30 mcg</th><th>EE 20 mcg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18,5-24,9</td><td>7,34 (2,07)</td><td>3,65 (1,16)</td><td>141 (44,6)</td><td>207 (72,7)</td></tr> <tr> <td>25-29,9</td><td>8,07 (2,41)</td><td>NB</td><td>153 (46,9)</td><td>NB</td></tr> </tbody> </table>	BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	EE 30 mcg	EE 20 mcg	18,5-24,9	7,34 (2,07)	3,65 (1,16)	141 (44,6)	207 (72,7)	25-29,9	8,07 (2,41)	NB	153 (46,9)	NB	Opmerkingen KNMP: - De bevindingen van deze studie zijn enkel van toepassing voor LNG/EE preparaten. - In de aanvullende gegevens zijn Cmin, Cmax en AUC weergegeven per BMI-categorie. Er is echter geen statistische toets uitgevoerd. - Voor LNG werd een goede relatie gezien tussen dosis en Cmin/Cmax. Voor EE werd dit niet gezien. - Slechts in twee studies werden morbide obese vrouwen geïncludeerd. Deze staan hieronder beschreven.
BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	EE 30 mcg	EE 20 mcg															
18,5-24,9	7,34 (2,07)	3,65 (1,16)	141 (44,6)	207 (72,7)															
25-29,9	8,07 (2,41)	NB	153 (46,9)	NB															

			<table> <tr> <td>30,0-39,9</td><td>5,88 (1,71)</td><td>3,74 (1,13)</td><td>104 (49,7)</td><td>122 (55,7)</td></tr> <tr> <td>≥40,0</td><td>NB</td><td>2,01 (0,81)</td><td>NB</td><td>117 (41,0)</td></tr> </table> Cmin (ng/mL (SD) voor LNG en pg/mL (SD) voor EE) <table> <tr> <th>BMI (kg/m²)</th><th>LNG 150 mcg</th><th>LNG 100 mcg</th><th>EE 30 mcg</th><th>EE 20 mcg</th></tr> <tr> <td>18,5-24,9</td><td>3,32 (2,06)</td><td>1,42 (0,96)</td><td>37,9 (13,3)</td><td>38,8 (29,4)</td></tr> <tr> <td>25-29,9</td><td>4,04 (1,34)</td><td>NB</td><td>49,0 (13,9)</td><td>NB</td></tr> <tr> <td>30,0-39,9</td><td>3,09 (1,80)</td><td>2,17 (0,93)</td><td>37,0 (17,2)</td><td>43,3 (17,9)</td></tr> <tr> <td>≥40,0</td><td>NB</td><td>1,58 (0,64)</td><td>NB</td><td>50,4 (15,5)</td></tr> </table> AUC (ng/mL*h (SD) voor LNG en pg/mL (SD) voor EE) <table> <tr> <th>BMI (kg/m²)</th><th>LNG 150 mcg</th><th>LNG 100 mcg</th><th>EE 30 mcg</th><th>EE 20 mcg</th></tr> <tr> <td>18,5-24,9</td><td>94,7 (34,2)</td><td>48,5 (23,7)</td><td>1513 (449)</td><td>1989 (598)</td></tr> <tr> <td>25-29,9</td><td>120,7 (29,3)</td><td>NB</td><td>1810 (466)</td><td>NB</td></tr> <tr> <td>30,0-39,9</td><td>83,5 (32,6)</td><td>55,9 (20,8)</td><td>1270 (565)</td><td>1451 (509)</td></tr> <tr> <td>≥40,0</td><td>NB</td><td>41,3 (13,6)</td><td>NB</td><td>1547 (523)</td></tr> </table> ○ Toename in gewicht, BMI en BSA was gecorreleerd met een afname in Cmax (p<0,0001) en AUC (p<0,05) voor zowel LNG als EE. Er was echter geen correlatie met Cmin (p≥0,17). ○ Toename in gewicht en BMI waren geassocieerd met een milde toename in schijnbare Cl (p≤0,056) en	30,0-39,9	5,88 (1,71)	3,74 (1,13)	104 (49,7)	122 (55,7)	≥40,0	NB	2,01 (0,81)	NB	117 (41,0)	BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	EE 30 mcg	EE 20 mcg	18,5-24,9	3,32 (2,06)	1,42 (0,96)	37,9 (13,3)	38,8 (29,4)	25-29,9	4,04 (1,34)	NB	49,0 (13,9)	NB	30,0-39,9	3,09 (1,80)	2,17 (0,93)	37,0 (17,2)	43,3 (17,9)	≥40,0	NB	1,58 (0,64)	NB	50,4 (15,5)	BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	EE 30 mcg	EE 20 mcg	18,5-24,9	94,7 (34,2)	48,5 (23,7)	1513 (449)	1989 (598)	25-29,9	120,7 (29,3)	NB	1810 (466)	NB	30,0-39,9	83,5 (32,6)	55,9 (20,8)	1270 (565)	1451 (509)	≥40,0	NB	41,3 (13,6)	NB	1547 (523)	
30,0-39,9	5,88 (1,71)	3,74 (1,13)	104 (49,7)	122 (55,7)																																																												
≥40,0	NB	2,01 (0,81)	NB	117 (41,0)																																																												
BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	EE 30 mcg	EE 20 mcg																																																												
18,5-24,9	3,32 (2,06)	1,42 (0,96)	37,9 (13,3)	38,8 (29,4)																																																												
25-29,9	4,04 (1,34)	NB	49,0 (13,9)	NB																																																												
30,0-39,9	3,09 (1,80)	2,17 (0,93)	37,0 (17,2)	43,3 (17,9)																																																												
≥40,0	NB	1,58 (0,64)	NB	50,4 (15,5)																																																												
BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	EE 30 mcg	EE 20 mcg																																																												
18,5-24,9	94,7 (34,2)	48,5 (23,7)	1513 (449)	1989 (598)																																																												
25-29,9	120,7 (29,3)	NB	1810 (466)	NB																																																												
30,0-39,9	83,5 (32,6)	55,9 (20,8)	1270 (565)	1451 (509)																																																												
≥40,0	NB	41,3 (13,6)	NB	1547 (523)																																																												

			toename van het schijnbare centrale volume (V_1, $p < 0,05$), Cl_d ($p \leq 0,001$) en V_2 ($p < 0,0001$) voor LNG. ○ Voor EE werd een toename in schijnbare Cl ($p \leq 0,009$) gevonden bij een hoger gewicht, BMI en BSA. Schijnbare V_1, Cl_d en V_2 waren ook toegenomen in obese patiënten ($p < 0,0001$). ○ Voor zowel LNG en EE waren de $t_{1/2}$ en V_{ss} groter voor obese vrouwen ($p < 0,0001$). Dit is volgens verwachting aangezien de hoeveelheid weefselmassa waarover een geneesmiddel zich kan verdelen is toegenomen bij patiënten met obesitas. ○ LNG en EE PK parameters correleerden goed met elkaar ($p \leq 0,006$ voor allen). Dit wijst erop dat de gewichtstoename beide geneesmiddelen vergelijkbaar beïnvloedt. Opmerkingen auteurs: ○ Deze studie laat zien dat de systemische blootstelling aan OAC gereduceerd is in obese patiënten (C_{max} en AUC). Er is echter geen verschil in de LNG en EE dalspiegels zichtbaar. ○ De auteurs schrijven de toename van V_{ss} en $t_{1/2}$ toe aan een toegenomen weefselmassa bij obesitas. ○ De toegenomen Cl voor zowel LNG en EE kan mogelijk worden verklaard door een toename in grootte of activiteit van de lever als gevolg van toename in lichaamsgewicht. ○ De auteurs denken niet dat deze milde verschillen in PK zich vertalen naar een toename in risico op zwangerschap in obese vrouwen, maar geven aan dat therapie-ontrouw dit risico wel kan vergroten bij deze groep.	
Edelman A, Carlson N, Cherala G, Munar M, Stouffer R, Cameron J, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-	3	Obese groep: Gemiddelde BMI = 37,3 $\pm$ 6,0 kg/m² Controle groep: Gemiddelde BMI = 21,9 $\pm$ 1,6 kg/m²	In deze prospectieve cohortstudie kregen 10 obese patiënten (O) en 10 controle patiënten (C) LNG/EE 100/200 mcg gedurende 2 cycli. Om de cumulatieve SS blootstelling en het effect van herstarten na een 7 dagen hormoon vrij interval te beoordelen werd op cyclusdag 21 en 28 gedurende 48 uur regelmatig serumspiegels afgenomen.	- Er werden slechts 2 morbide obese patiënten geïnccludeerd in dit onderzoek.

ovarian activity.
Contraception. 2009
August; 80(2):119-127.

**Prospectieve
cohortstudie**

De volgende PK parameters werden bepaald (niet-compartmentele analyse):

	O	C
T _{1/2} (u)	52,1±29,4*	25,6±9,3*
C _{max} (ng/mL)	1,9 (SD, 0,5)	2,5 (SD, 0,7)
T _{ss} (dagen)	10*	5*

*p<0,05: verschil tussen de obese en normale BMI groep binnen de cycli.

- Voor beide meetmomenten werd geen verschil waargenomen tussen de groepen in gemiddelde C_{max} en T_{max} voor LNG of EE.
- De obese groep toonde echter wel een significant grotere gemiddelde AUC voor zowel LNG als EE (p<0,05).
- Voor de obese groep was de gemiddelde t_{1/2} voor LNG significant langer (p<0,05) en de CI was significant minder voor zowel LNG als EE (p<0,05). Dit correleerde met een niet-significante lagere C_{max} voor cyclus 2, dag 1 (1,9 ng/mL (SD, 0,5) vs 2,5 ng/mL (SD, 0,7)).
- Er was geen verschil tussen de groepen waarneembaar in het V_d voor EE of LNG.
- SHBG spiegels waren niet verschillend tussen de groepen.
- Bij obese vrouwen was tijdens de tweede cyclus vaker een E2 spiegel samenhangend met de ontwikkeling van een dominante follikel (6/10 O vs. 3/10 C, p>0,05) en een progesteron (P) spiegel samenhangend met ovulatie zichtbaar (2/10 vs 1/10).

Opmerkingen auteurs:

- Volgens de auteurs suggereert de verdubbeling in T_{ss} mogelijk dat obese vrouwen een langer tijdsinterval nodig hebben na hervatting van pilgebruik om op de juiste steady state concentratie te komen.

Edelman A, Cherala G, Munar M, DuBois B, McInnis M, Stanczyk F. et al. Prolonged monitoring of ethinyl estradiol and levonorgestrel levels confirms an altered pharmacokinetic profile in obese oral contraceptive users. <i>Contraception</i>. 2013 February;87(2):220-226. PK studie	3	Gemiddelde BMI = 39,4 ± 6,6 kg/m², range 30-64 kg/m² (n=32)	PK parameters van obese vrouwen die 20 mcg EE/100 mcg LNG gedurende 2 cycli ontvingen (n=32) werden bepaald voor de laatste 168 uur van de eerste cyclus en vergeleken met PK waarden afkomstig uit de studie van Edelman <i>et al.</i> (2009) (hierboven beschreven). Gedurende de tweede cyclus werden ook samples afgenomen om de tijd tot <i>steady-state</i> (SS) en de eindorgaan activiteit (middels de bepaling van follikelgrootte, baarmoederslijmvlies, E2 en P) te bepalen. De volgende PK parameters (gemiddelde ± SD) werden waargenomen: <table><tr><td></td><td>LNG</td><td>EE</td></tr><tr><td>Tmax (u)</td><td>2,1 ± 1,2</td><td>1,8 ± 1,1</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>3,47 ± 1,13</td><td>0,108 ± 0,034</td></tr><tr><td>AUC (u*ng/mL)*</td><td>232 ± 102</td><td>10,5 ± 4,3</td></tr><tr><td>T1/2*</td><td>65 ± 40</td><td>171 ± 90</td></tr><tr><td>Vd/F</td><td>45 ± 26</td><td>467 ± 156</td></tr><tr><td>Cl/F*</td><td>0,52 ± 0,24</td><td>2,23 ± 0,91</td></tr></table> *p<0,05 ten opzichte van obese en controle patiënten uit de eerdere studie van Edelman <i>et al.</i> (2009). - De klaring, t1/2 en AUC verschilden significant ten opzichte van de obese vrouwen en controles van de eerdere studie (p≤0,05). Ook de tijd tot SS (Tss) toonde een statistisch significant verschil; de gemiddelde Tss (SD) bedroeg 13,6 (8,4) dagen voor de huidige obese groep. Voor de obese en controle groep van de eerdere studie bedroeg dit respectievelijk 10,9 (6,1) dagen en 5,3 (1,9) dagen. - Zeven vrouwen toonden een follikelgrootte ≥10 mm en een baarmoederslijmvliescore ≥5. Deze vrouwen hadden allen een E2 spiegel >75 pg/mL, maar een P spiegel <3 ng/mL. Dit duidde op een zwakke eind-orgaan onderdrukking. PK		LNG	EE	Tmax (u)	2,1 ± 1,2	1,8 ± 1,1	Cmax (ng/mL)	3,47 ± 1,13	0,108 ± 0,034	AUC (u*ng/mL)*	232 ± 102	10,5 ± 4,3	T1/2*	65 ± 40	171 ± 90	Vd/F	45 ± 26	467 ± 156	Cl/F*	0,52 ± 0,24	2,23 ± 0,91	- Er waren 9 morbide obese patiënten geïncludeerd in dit onderzoek. - Deze studie verzamelde over een langere periode (168 uur) bloedsamples, waardoor er meer data beschikbaar was om de PK parameters mee te berekenen dan voor de eerdere studie (Edelman et al 2009). - Ook binnen deze studie van Edelman was geen significant verschil zichtbaar voor Vd. - De auteurs geven aan dat de verlengde halfwaardetijd en corresponderende verlengde tijd tot C_{ss} het risico op falen van de OAC mogelijk vergroten, met name bij patiënten die moeite hebben met het consistent gebruiken van OAC's. Dit klopt echter niet. Een langere halfwaardetijd komt overeen met hogere plasmaconcentraties, ook al voor het bereiken van steady state, en dus met een verlaagd risico op falen van de OAC. Een langere halfwaardetijd komt ook overeen met een langzamere afname van de plasmaconcentraties na staken van de medicatie en dus met een verlaagd risico op falen van de OAC bij patiënten die moeite hebben om de OAC consistent te gebruiken.
	LNG	EE																							
Tmax (u)	2,1 ± 1,2	1,8 ± 1,1																							
Cmax (ng/mL)	3,47 ± 1,13	0,108 ± 0,034																							
AUC (u*ng/mL)*	232 ± 102	10,5 ± 4,3																							
T1/2*	65 ± 40	171 ± 90																							
Vd/F	45 ± 26	467 ± 156																							
Cl/F*	0,52 ± 0,24	2,23 ± 0,91																							

			parameters tussen obese vrouwen met en zonder bewijs van zwakke eindorgaan activiteit toonden geen verschil. Opmerkingen auteurs: - De auteurs concluderen dat obesitas resulteert in significante veranderingen in de PK parameters van OAC's die ontstaan door veranderingen in de klaring. - Er waren geen verschillen in PK profielen zichtbaar tussen obese vrouwen met en zonder eindorgaan activiteit, maar het overgrote deel van het cohort toonde bewijs voor een zwakke eindorgaan onderdrukking. Dit was echter zonder duidelijk bewijs van ovulatie. - Volgens de auteurs is er geen bewijs van afgenomen effectiviteit van OAC's bij obese vrouwen.	
--	--	--	--	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
SPC Microgynon (ethinylestradiol/levonor gestrel (eenfase)) (21-09-2021)*		Geen relevante informatie gevonden	
NHG Standaard Anticonceptie		In een systematische review naar de invloed van obesitas op de betrouwbaarheid van combinatiepreparaten worden 2 onderzoeken van redelijke kwaliteit beschreven die hier aanwijzingen voor leveren. Een onderzoek (n = 3319) leverde aanwijzingen voor een verminderde betrouwbaarheid bij vrouwen met een lichaamsgewicht van ≥ 90 kg. Gedurende de follow-up van 6 tot 13 cycli traden bij deelnemers met lichaamsgewicht ≥ 90 kg (3% van het totaal aantal deelnemers, n = 100) 5 zwangerschappen op en bij de deelnemers met lichaamsgewicht < 90 kg (97% van het totaal aantal deelnemers, n = 2219) in totaal 10 zwangerschappen. Verdere analyse werd niet verricht. Een ander onderzoek (n = 1523) liet zien dat vanaf een BMI > 30 de betrouwbaarheid afnam (voor leeftijd en etniciteit gecorrigeerde relatieve risico op zwangerschap 8,8 (95%-BI 2,5 tot 30,5). In dit onderzoek hadden 152 vrouwen een	

		BMI > 30. Er zijn geen aanwijzingen dat obesitas de betrouwbaarheid van orale combinatiepreparaten beïnvloedt.	
--	--	--	--

*Hetzelfde geldt voor SPC Zoely (estradiol/nomegestrol), SPC Mercilon (ethinylestradiol/desogestrel (eenfase)), SmPc Yasmin (ethinylestradiol/drospirenon), SPC Minulet (ethinylestradiol/gestodeen (eenfase)), SPC Trigynon (ethinylestradiol/levonorgestrel (driefasen)), SPC Qlaira (estradiol/dienogest), SPC Seasonique (ethinylestradiol/levonorgestrel (gefaseerd continu)), SPC norgestimaat/ethinylestradiol.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	19 september 2022