

Afkortingen

BMI = body mass index; EE = ethinylestradiol; LNG = levonorgestrel; NET = norethisteron; ns = niet significant; OAC = orale anticonceptiva; PK = farmacokinetiek; RYGB = roux-en-y gastric bypass; SHBG = sex hormoon bindend globuline

CONCLUSIE

Op basis van de huidige studies worden OAC in het eerste jaar na bariatrische chirurgie ontraden, aangezien er onvoldoende gegevens over de betrouwbaarheid gedurende deze periode beschikbaar zijn en er wel een advies bestaat om niet zwanger te worden binnen deze periode.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er zijn weinig studies gedaan naar de toepassing en effectiviteit van OAC's na bariatrische chirurgie. Op dit moment is het gebruik van OAC's na (malabsorptieve) bariatrische chirurgie een absolute contra-indicatie volgens de NHG standaard Anticonceptie. Dit is gebaseerd op de theoretische gronde dat de absorptie van OAC verminderd zal zijn na een dergelijke operatie. Dit is gebaseerd op de verschillende PK studies die laten zien dat de hormoonspiegels voor LNG significant verschillend kunnen zijn voor geopereerde patiënten versus controle patiënten, maar in alle onderzochte gevallen lijken de spiegels alsnog boven de minimum effectieve spiegel voor anticonceptie te zitten. Voor de PK studies was er echter sprake van een eenmalige dosis waardoor het effect van OAC op de klinische uitkomst zwangerschap niet beoordeeld kon worden. Verder is er vanwege de kleine patiëntaantallen en korte follow-up sprake van een zwakke bewijskracht voor deze studies.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, Curtis K & Jamieson DJ. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. <i>Contraception</i> . 2010; 82;86-94.	2		In deze systematische review werd de veiligheid en effectiviteit van OAC bij vrouwen die bariatrische chirurgie waren ondergaan onderzocht. Hiervoor werden 5 studies geïnccludeerd, waarvan een prospectieve, niet-vergelijkende studie, een beschrijvende studie, twee PK studies en een case report. De prospectieve studie (Gerrits <i>et al.</i> 2003) volgde 24 vrouwen (gemiddeld pre-operatieve BMI = 39 kg/m²) die een biliopancreatische omleiding hadden ondergaan en (meerdere) anticonceptiemiddelen gebruikten. De follow-up duur was minimaal 2 jaar. Negen van vrouwen maakten enkel gebruik van een OAC, waarvan er twee onverwachts zwanger werden in de postoperatieve periode. Beide vrouwen hadden last van langdurige postoperatieve diarree, waarvan bij een ook sprake was van ontwikkeling van anemie. Er waren geen zwangerschappen opgetreden in de postoperatieve periode bij vrouwen die dubbele anticonceptie gebruikten. De gebruikte OAC waren niet	- De bewijskracht van de geïnccludeerde studies is zwak: studies hebben allen een kleine patiëntenpopulatie en een korte follow-up tijd. - De jejunum-ileale bypass uit de PK studies wordt niet langer uitgevoerd. - Alleen in de studie van Gerrits <i>et al.</i> werd therapiefalen gezien. Dit kan echter ook het resultaat zijn van postoperatieve diarree, waardoor de opname van het OAC verminderd kan zijn. - Voor de studie van Victor <i>et al.</i> staat in tabel 1 dat de gemiddelde BMI (in plaats van gewicht) van de controlegroepen 57 kg is. Dit waarschijnlijk een fout van de auteurs.

		gespecificeerd, maar waren gelijk aan de pre-operatieve OAC. Victor <i>et al.</i> 1987 vergeleek de PK van een eenmalige dosis van 0,25 mg LNG en/of 3 mg NET in zeven morbide obese vrouwen (gemiddeld pre-operatief gewicht = 129 kg) na het ondergaan van een jeuno-ileale bypass (gemiddeld gewichtsverlies = 39 kg) met 10 gezonde vrouwen met een normale BMI, waarvan 5 LNG en 5 NET hadden ingenomen (gemiddeld gewicht = 57 kg in elke groep). • De gemiddelde plasmawaarden van NET en LNG waren lager in de geopereerde vrouwen. Dit was niet statistisch significant. • De geopereerde patiënten hadden significant lagere LNG waarden 2, 4 en 6 uur na orale inname. Deze plasmawaarden waren echter gelijk aan de waarden die gevonden worden bij gezonde vrouwen die lage-dosis anticonceptie pillen innemen. Dit zou volgens de onderzoekers wijzen op geen afgenomen contraceptieve werking. In een andere PK studie (Andersen <i>et al.</i> 1982) werd de PK na een eenmalige dosis van gemicroniseerde EE/D-norgestrel 4mg/125 mcg bepaald in achttien morbide obese vrouwen. Twaalf van deze vrouwen werden 12 maanden na een jeuno-ileale bypass met of een 3:1 ratio (n=6) tussen de lengte van het overgebleven jejunum en ileum of een ratio van 1:3 (n=6) bestudeerd en zes vrouwen werden voorafgaand aan de operatie bestudeerd en dienden als controlegroep. • Serumspiegels van estradiol en estron waren gelijk in alle drie de groepen. Serum D-norgestrel spiegels waren gelijk in beide operatiegroepen. • Het enige significante verschil was zichtbaar voor de operatiegroep met een 1:3 ratio waarbij deze groep een hogere spiegel voor D-norgestrel had ten opzichte van de controle groep ($p < 0,05$). • De auteurs vonden een significante negatieve correlatie tussen piekwaarden van D-norgestrel en gewicht ($p < 0,01$) waardoor ze concludeerden dat obesitas en	
--	--	--	--

			niet de bypass, leidt tot een vermindering van de hormoonspiegels. De klinische uitkomst werd niet bepaald binnen deze studie.													
Moreira de Brito C et al. Pharmacokinetics of oral levonorgestrel and ethinylestradiol in women after Roux-en-y gastric bypass surgery. <i>Surgery for obesity and related diseases</i> . 2021; 17; 673-682.	3	RYGB groep: Gemiddelde BMI = 32,2 ± 5,2 Controle groep: Gemiddelde BMI = 32,4 ± 4,2	- In deze open-label PK studie werd de Cmax, Tmax en de AUC vergeleken tussen patiënten die RYGB hadden ondergaan (n=19) en controle patiënten (n=19) na een eenmalige dosis van OAC LNG/EE 150/30 mcg. Op het moment van inclusie moesten vrouwen in de RYGB groep de operatie langer dan 12 maanden geleden ondergaan zijn om betere stabiliteit van het gewicht te garanderen. De gemiddelde tijd tussen de operatie en deelname aan de studie was 3,8 ± 2,4 jaar. - Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden voor de EE PK parameters. - De gemiddelde LNG AUC₀₋₈ en AUC_{0-∞} was significant hoger in de RYGB groep. - Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd door de patiënten. - Er was een positieve correlatie zichtbaar voor LNG AUC₀₋₈ (r²=0,24, p=0,045) en AUC_{0-∞} (r²=0,43, p=0,004) en de tijd sinds de operatie. Waarbij een hogere LNG systemische blootstelling zichtbaar was in patiënten met langere postoperatieve periode. Voor EE was een dergelijke correlatie niet zichtbaar. - LNG Cmax (r²=0,32, p=0,018), AUC₀₋₈ (r²= 0,44, p=0,003) en AUC_{0-∞} (r²= 0,53, p=0,001) toonde een negatieve correlatie met BMI. Dit suggereert dat vrouwen met een hogere BMI een lagere LNG systemische blootstelling hadden na de operatie. Voor EE was een dergelijke correlatie niet zichtbaar. EE PK parameters <table><tr><td></td><td>RYGB</td><td>Controle</td><td>P-waarde</td></tr><tr><td>Cmax (pg/mL)</td><td>46,4 ± 16,0</td><td>46,7 ± 14,3</td><td>0,95</td></tr><tr><td>Tmax (uur)</td><td>1,8 ± 0,8</td><td>2,0 ± 0,8</td><td>0,33</td></tr></table>		RYGB	Controle	P-waarde	Cmax (pg/mL)	46,4 ± 16,0	46,7 ± 14,3	0,95	Tmax (uur)	1,8 ± 0,8	2,0 ± 0,8	0,33	- Er was sprake van een eenmalige toediening en een afname van bloedmonsters over 8 uur na inname. Het effect van OAC op de inhibitie van ovulatie bij een langere gebruikstijd is dus niet beoordeeld binnen deze studie. - Op basis van deze studie kunnen geen uitspraken worden gedaan over de PK van EE/LNG binnen 12 maanden na RYGB.
	RYGB	Controle	P-waarde													
Cmax (pg/mL)	46,4 ± 16,0	46,7 ± 14,3	0,95													
Tmax (uur)	1,8 ± 0,8	2,0 ± 0,8	0,33													

			<table><tr><td>AUC₀₋₈ (pg*uur/ mL)</td><td>200,2 ± 44,1</td><td>197,7 ± 46,5</td><td>0,86</td></tr><tr><td>AUC_{0-∞} (pg*uur/ mL)</td><td>313,6 ± 74,4</td><td>299,4 ± 94,0</td><td>0,61</td></tr></table> LNG PK parameters <table><tr><td></td><td>RYGB</td><td>Controle</td><td>P- waarde</td></tr><tr><td>Cmax (pg/mL)</td><td>1909,5 ± 741,9</td><td>1855,3 ± 616,2</td><td>1,0</td></tr><tr><td>Tmax (uur)</td><td>1,7 ± 0,6</td><td>1,53 ± 0,6</td><td>0,35</td></tr><tr><td>AUC₀₋₈ (pg*uur/ mL)</td><td>7711,8 ± 2831,2</td><td>6345,6 ± 2012,8</td><td>0,048</td></tr><tr><td>AUC_{0-∞} (pg*uur/ mL)</td><td>12093 ± 4992,1</td><td>8219,4 ± 2961,8</td><td>0,004</td></tr></table> Opmerkingen auteurs - De auteurs geven aan dat de verschillen tussen de groepen in de gemiddelde LNG AUC₀₋₈ en AUC_{0-∞} klinisch niet relevant zijn, aangezien alle minimale LNG concentraties boven de minimum effectieve spiegel van 180 pg/mL lagen. - De auteurs concluderen dat LNG (en EE) goed geabsorbeerd wordt bij patiënten die minimaal 12 maanden geleden een RYGB operatie zijn ondergaan en dat een dosisaanpassing niet nodig is. - Mogelijk zorgt het aanpassend vermogen van de darm ervoor dat de absorptie van LNG verbetert met de tijd na RYGB.	AUC ₀₋₈ (pg*uur/ mL)	200,2 ± 44,1	197,7 ± 46,5	0,86	AUC _{0-∞} (pg*uur/ mL)	313,6 ± 74,4	299,4 ± 94,0	0,61		RYGB	Controle	P- waarde	Cmax (pg/mL)	1909,5 ± 741,9	1855,3 ± 616,2	1,0	Tmax (uur)	1,7 ± 0,6	1,53 ± 0,6	0,35	AUC ₀₋₈ (pg*uur/ mL)	7711,8 ± 2831,2	6345,6 ± 2012,8	0,048	AUC _{0-∞} (pg*uur/ mL)	12093 ± 4992,1	8219,4 ± 2961,8	0,004	
AUC ₀₋₈ (pg*uur/ mL)	200,2 ± 44,1	197,7 ± 46,5	0,86																													
AUC _{0-∞} (pg*uur/ mL)	313,6 ± 74,4	299,4 ± 94,0	0,61																													
	RYGB	Controle	P- waarde																													
Cmax (pg/mL)	1909,5 ± 741,9	1855,3 ± 616,2	1,0																													
Tmax (uur)	1,7 ± 0,6	1,53 ± 0,6	0,35																													
AUC ₀₋₈ (pg*uur/ mL)	7711,8 ± 2831,2	6345,6 ± 2012,8	0,048																													
AUC _{0-∞} (pg*uur/ mL)	12093 ± 4992,1	8219,4 ± 2961,8	0,004																													
Ginstman C, Kallner HK, Fagerberg-Silwer J, Carlsson B, Arlemalm A, Bottiger Y, <i>et al.</i> Pharmacokinetics of oral Levonorgestrel in women after roux-en-y-gastric	3	RYGB groep: Gemiddelde BMI = 25,6 ± 2,5 Controle groep:	In deze multi-center, open label, fase II PK studie werden PK parameters van LNG vergeleken tussen patiënten die RYGB waren ondergaan (n=15) en controle patiënten (n=20) na een eenmalige dosis van OAC LNG/EE 150/30 mcg. Bloedmonsters werden na inname van de OAC op diverse tijdstipmomenten binnen 24 uur afgenomen.	Er was sprake van een eenmalige toediening en een afname van bloedmonsters over 24 uur na inname. Het effect van OAC op de inhibitie van ovulatie bij een langere gebruikstijd is dus niet beoordeeld binnen deze studie.																												

bypass surgery and in BMI-matched controls. *Obesity Surgery*. 2020; 30; 2217-2224.

Gemiddelde BMI = 25,1 ± 3,1

- Op het moment van inclusie moesten vrouwen in de RYGB groep de operatie langer dan 12 maanden geleden ondergaan zijn om betere stabiliteit van het gewicht te garanderen.
- Er werden geen significante verschillen waargenomen in LNG PK parameters AUC_{0-24uur}, AUC_{0-∞}, C_{max}, T_{max}, Cl, t_{1/2} (gemiddelde ± SD)
- Een significant verschil werd waargenomen voor SHBG tussen de groepen.

	RYGB	Controle	P-waarde
AUC _{0-24uur} (ng*uur/mL)	19,9 ± 7,1	17,0 ± 8,1	0,302
AUC _{0-∞} (ng*uur/mL)	40,3 ± 19,1	29,6 ± 14,3	0,091
C _{max} (ng/mL)	3,34 ± 1,16	2,96 ± 1,17	0,386
C _{24uur} (ng/mL)	0,47 ± 0,2	0,37 ± 0,2	0,181
T _{max} (uur)	0,8 ± 0,3	1 ± 0,4	0,153
T _{1/2} (uur)	29,1 ± 14,6	24,0 ± 6,1	0,223
Cl (L/uur)	8,5 ± 3,1	10,5 ± 4,3	0,157
SHBG (ng/mL)	87,5 ± 24,6	62,7 ± 22,7	0,008

Opmerkingen auteurs

- De auteurs concluderen dat er geen klinisch significante verschillen tussen de groepen zijn in de LNG PK parameters. Volgens de auteurs suggereert dit dat orale LNG gebruikt kan worden door non-obese vrouwen die een RYGB operatie ondergaan zijn en een stabiel gewicht hebben bereikt.
- Theoretisch zou een hogere SHBG bij RYGB patiënten kunnen betekenen dat ze een lagere vrije fractie van de actieve LNG zouden hebben. Echter werd dit verschil

- Enkel RYGB patiënten met een BMI < 30 werden geïnccludeerd.
- De PK van EE is niet bestudeerd in deze studie.
- Op basis van deze studie kunnen geen uitspraken worden gedaan over de PK van LNG binnen 12 maanden na RYGB.

			niet als klinisch significant beschouwd door de auteurs, omdat alle vrouwen SHBG waardes hadden die binnen de normale waarden vielen. Verder wordt SHBG in de praktijk niet gebruikt om de effectiviteit van OAC's te bepalen.																																				
Ginstman C, Frisk J, Carlsson B, Arlemalm A, Hagg S & Brynhildsen J. Plasma concentrations of etonogestrel in women using oral desogestrel before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a pharmacokinetic study. <i>BJOG</i> . 2018: 126(4); 486-492.		Gemiddelde BMI 8 ± 6 weken voor RYGB = 40,5 ± 4,4. Gemiddelde BMI 12 ± 2 weken na RYGB = 34,2 ± 4,8. Gemiddelde BMI 52 ± 2 weken na RYGB = 29,0 ± 4,8. Gemiddeld gewicht 52 ± 2 weken voor RYGB = 78,9 ± 14,9 Gemiddeld gewicht 8 ± 6 weken voor RYGB = 111,3 ± 15,5 Gemiddeld gewicht 12 ± 2 weken voor RYGB = 93,8 ± 15,5	In deze single-center, open-label, fase II PK studie werd etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, voor en na RYGB onderzocht bij 9 vrouwen die 75 mcg desogestrel minimaal 1 maand voor inclusie tot 1 jaar post-operatief innamen. Bloedmonsters werden op verschillende tijdstippen binnen 24 uur afgenomen op 3 momenten (8 ± 6 weken voor RYGB, 12 ± 2 weken na RYGB, 52 ± 2 weken na RYGB). <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>8 ± 6 weken voor RYGB (n=10)</th><th>12 ± 2 weken na RYGB (n=10)</th><th>52 ± 2 weken na RYGB (n=9)</th><th>P-waarde</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{0-24h} (ng*uur/mL)</td><td>6,097 ± 1,49</td><td>6,119 ± 1,56</td><td>6,096 ± 1,41</td><td>ns</td></tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td><td>0,590 ± 0,236</td><td>0,633 ± 0,113</td><td>0,817 ± 0,163</td><td>0,024</td></tr> <tr> <td>C_{24uur} (ng/mL)</td><td>0,187 ± 0,051</td><td>0,176 ± 0,063</td><td>0,154 ± 0,068</td><td>ns</td></tr> <tr> <td>T_{max} (uren)</td><td>1,5</td><td>1</td><td>1</td><td>ns</td></tr> <tr> <td>Cl_{oraal} (L/uur)</td><td>13,1 ± 3,5</td><td>13,1 ± 3,5</td><td>12,9 ± 2,9</td><td>ns</td></tr> <tr> <td>SHBG (ng/mL)</td><td>28,17 ± 12,82</td><td>55,80 ± 20,94</td><td>76,62 ± 24,79</td><td>ns</td></tr> </tbody> </table> • Enkel de C_{max} 12 maanden na RYGB vs preoperatief was significant toegenomen (0,817 ng/mL vs 0,590 ng/mL, p=0,024)		8 ± 6 weken voor RYGB (n=10)	12 ± 2 weken na RYGB (n=10)	52 ± 2 weken na RYGB (n=9)	P-waarde	AUC_{0-24h} (ng*uur/mL)	6,097 ± 1,49	6,119 ± 1,56	6,096 ± 1,41	ns	C_{max} (ng/mL)	0,590 ± 0,236	0,633 ± 0,113	0,817 ± 0,163	0,024	C_{24uur} (ng/mL)	0,187 ± 0,051	0,176 ± 0,063	0,154 ± 0,068	ns	T_{max} (uren)	1,5	1	1	ns	Cl_{oraal} (L/uur)	13,1 ± 3,5	13,1 ± 3,5	12,9 ± 2,9	ns	SHBG (ng/mL)	28,17 ± 12,82	55,80 ± 20,94	76,62 ± 24,79	ns	• Er waren tijdens de studie geen zwangerschappen opgetreden
	8 ± 6 weken voor RYGB (n=10)	12 ± 2 weken na RYGB (n=10)	52 ± 2 weken na RYGB (n=9)	P-waarde																																			
AUC_{0-24h} (ng*uur/mL)	6,097 ± 1,49	6,119 ± 1,56	6,096 ± 1,41	ns																																			
C_{max} (ng/mL)	0,590 ± 0,236	0,633 ± 0,113	0,817 ± 0,163	0,024																																			
C_{24uur} (ng/mL)	0,187 ± 0,051	0,176 ± 0,063	0,154 ± 0,068	ns																																			
T_{max} (uren)	1,5	1	1	ns																																			
Cl_{oraal} (L/uur)	13,1 ± 3,5	13,1 ± 3,5	12,9 ± 2,9	ns																																			
SHBG (ng/mL)	28,17 ± 12,82	55,80 ± 20,94	76,62 ± 24,79	ns																																			

			Er waren intraindividuele verschillen in AUC voor en na RYGB, maar alle vrouwen toonden AUC waarden die vielen binnen de normaalwaarden. Opmerkingen auteurs De auteurs concluderen dat er geen klinisch relevante wijzigingen in de PK van etonorgestrel zichtbaar waren. Volgens hen suggereert dit dat orale desogestrel gebruikt zou kunnen worden door vrouwen na een RYGB operatie.	
--	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
SPC Microgynon (ethinylestradiol/levonorgestrel (eenfase)) (21-09-2021)*		Geen relevante informatie gevonden	
NHG Standaard Anticonceptie		Absolute contra-indicaties Bariatrische chirurgie gericht op bereiken verminderde absorptie van voedingsstoffen, zoals jejunum-ileale bypass (Roux' en Y') of biliopancreatische omleiding. Orale hormonale anticonceptie Na bariatrische chirurgie Voor orale combinatiepreparaten na ingrepen die (mede) als doel hebben om malabsorptie van voedingsstoffen te bewerkstelligen, zoals een jejunum-ileale bypass en biliopancreatische omleiding, geldt een absolute contra-indicatie. Dit is strenger dan de aanbevelingen in een Amerikaanse CDC-richtlijn. Dit is een gelijksoortige richtlijn als die van de WHO. In de WHO-richtlijn staan geen aanbevelingen over de gevolgen van bariatrische chirurgie voor de keuze voor een anticonceptiemethode. Het CDC adviseert een relatieve contra-indicatie, vanwege het feit dat er geen bewijs is voor een verminderde opname van orale	

		preparaten, en dus voor een verminderde betrouwbaarheid, maar dit op theoretische gronden wel goed mogelijk is. 19 De werkgroep vindt het voldoende voor de hand liggen dat de opname verminderd is, en neemt met een absolute contra-indicatie het zekere voor het onzekere.	
MDR Chirurgische behandeling van obesitas (28-10-2020)		Tijd tussen operatie en zwangerschap bij chirurgische behandeling van obesitas Aanbeveling: Adviseer vrouwen om niet binnen 12 maanden na metabole chirurgie zwanger te worden.	
Nederlandse Obesitas Kliniek. Zwangerschap na bariatrische chirurgie		Het is raadzaam om de eerste 12 maanden na bariatrische chirurgie goede anticonceptie te gebruiken, daar in deze periode de meeste gewichtsreductie plaatsvindt. Een zwangerschap in deze periode lijkt niet wenselijk voor de ontwikkeling en groei van het ongeboren kind. Waarschijnlijk is orale anticonceptie door een verminderde opname na bariatrische chirurgie niet volledig betrouwbaar. Een andere vorm van anticonceptie wordt geadviseerd (bv. een spiraaltje).	

*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	Ja	19 september 2022