

Morbide obesitas: orale anticonceptiva (progestagenen, excl. noodanticonceptie)

7655

Afkortingen: AUC, area under the curve; BMI, body mass index; CL, klaring; Cmax, maximale concentratie; Cmin, minimale concentratie; Css, steady-state concentratie; EE, ethinylestradiol; OAC, orale anticonceptiva; PK, farmacokinetiek; LNG, levonorgestrel; SHBG, Sex Hormone Bindend Globuline; $t_{1/2}$, halfwaardetijd; V of Vd, verdelingsvolume

CONCLUSIE

Op basis van de beschikbare studies lijkt de betrouwbaarheid van progestageenmonopreparaten (exclusief noodanticonceptie) niet verminderd te zijn bij patiënten met morbide obesitas.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

De farmacokinetische studies van Edelman et al. 2009 en 2013 vonden zelfs een significant verhoogde AUC voor levonorgestrel in obese patiënten. Dit zou overeenkomen met een hogere dalspiegel en dus mogelijk een sterkere anticonceptieve werking. In deze studies zijn echter gecombineerde OAC toegepast waarbij een toename in totaal levonorgestrel op kan treden als gevolg van ethinylestradiol-gemedieerde toename in Sex Hormone Bindend Globuline (SHBG) (1). Hierdoor kunnen de mogelijke verschillen in farmacokinetiek (PK) tussen de BMI-groepen voor progestageenmonopreparaten afwijken van de resultaten die deze studies laten zien.

(1): Praditpan et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception*. 2017; 95(5): 464-469.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP:															
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	Gepoold e gemiddel de (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 gepoold en de monsters opnieuw geanalyseerd. Patiënten ontvingen levonorgestrel/ethinylestradiol (LNG/EE) 150/30 mcg of 100/20 mcg gedurende 1/2/3 cycli. Bloedmonsters werden op diverse cyclisdagen (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 lichaamsoppervlak. Cmax (ng/mL (SD) voor LNG per BMI groep <table border="1"><thead><tr><th>BMI (kg/m²)</th><th>LNG 150 mcg</th><th>LNG 100 mcg</th></tr></thead><tbody><tr><td>18,5-24,9</td><td>7,34 (2,07)</td><td>3,65 (1,16)</td></tr><tr><td>25-29,9</td><td>8,07 (2,41)</td><td>NB</td></tr><tr><td>30,0-39,9</td><td>5,88 (1,71)</td><td>3,74 (1,13)</td></tr><tr><td>≥40,0</td><td>NB</td><td>2,01 (0,81)</td></tr></tbody></table> Cmin (ng/mL (SD) voor LNG per BMI groep	BMI (kg/m²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	18,5-24,9	7,34 (2,07)	3,65 (1,16)	25-29,9	8,07 (2,41)	NB	30,0-39,9	5,88 (1,71)	3,74 (1,13)	≥40,0	NB	2,01 (0,81)	Opmerkingen KNMP: - Volgens de auteurs zijn de bevindingen van deze studie enkel van toepassing voor LNG/EE preparaten. Enkel de LNG-resultaten zijn hier gerapporteerd. - In orale combinatiepreparaten kan een toename in totale LNG optreden als gevolg van EE gemedieerde toename in SHBG. Dit kan mogelijk verschillen tussen de BMI groepen kleiner doen lijken dan ze daadwerkelijk zijn voor mono-progestageen preparaten. - In de aanvullende gegevens zijn
BMI (kg/m²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg																	
18,5-24,9	7,34 (2,07)	3,65 (1,16)																	
25-29,9	8,07 (2,41)	NB																	
30,0-39,9	5,88 (1,71)	3,74 (1,13)																	
≥40,0	NB	2,01 (0,81)																	

			<table><tr><th>BMI (kg/m²)</th><th>LNG 150 mcg</th><th>LNG 100 mcg</th></tr><tr><td>18,5-24,9</td><td>3,32 (2,06)</td><td>1,42 (0,96)</td></tr><tr><td>25-29,9</td><td>4,04 (1,34)</td><td>NB</td></tr><tr><td>30,0-39,9</td><td>3,09 (1,80)</td><td>2,17 (0,93)</td></tr><tr><td>≥40,0</td><td>NB</td><td>1,58 (0,64)</td></tr></table> AUC (ng/mL*h (SD) voor LNG per BMI groep <table><tr><th>BMI (kg/m²)</th><th>LNG 150 mcg</th><th>LNG 100 mcg</th></tr><tr><td>18,5-24,9</td><td>94,7 (34,2)</td><td>48,5 (23,7)</td></tr><tr><td>25-29,9</td><td>120,7 (29,3)</td><td>NB</td></tr><tr><td>30,0-39,9</td><td>83,5 (32,6)</td><td>55,9 (20,8)</td></tr><tr><td>≥40,0</td><td>NB</td><td>41,3 (13,6)</td></tr></table> ○ Toename in gewicht, BMI en lichaamsoppervlak was gecorreleerd met een afname in Cmax (p<0,0001) en AUC (p<0,05) voor LNG. Er was echter geen correlatie met Cmin (p≥0,17). ○ Toename in gewicht en BMI waren geassocieerd met een milde toename in schijnbare klaring (CL) (p≤0,056) en toename van het schijnbare centrale volume (V1, p<0,05), CLd (p≤0,001) en V2 (p<0,0001) voor LNG. ○ Voor LNG was de t1/2 en Vss 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. Opmerkingen auteurs: ○ Deze studie laat zien dat de systemische blootstelling aan OAC gereduceerd is in obese patiënten (Cmax en AUC). Er is echter geen verschil in de LNG dalspiegels zichtbaar. ○ De auteurs schrijven de toename van Vss en t1/2 toe aan een toegenomen weefselmassa bij obesitas. ○ De toegenomen CL voor LNG 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	BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	18,5-24,9	3,32 (2,06)	1,42 (0,96)	25-29,9	4,04 (1,34)	NB	30,0-39,9	3,09 (1,80)	2,17 (0,93)	≥40,0	NB	1,58 (0,64)	BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg	18,5-24,9	94,7 (34,2)	48,5 (23,7)	25-29,9	120,7 (29,3)	NB	30,0-39,9	83,5 (32,6)	55,9 (20,8)	≥40,0	NB	41,3 (13,6)	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.
BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg																																
18,5-24,9	3,32 (2,06)	1,42 (0,96)																																
25-29,9	4,04 (1,34)	NB																																
30,0-39,9	3,09 (1,80)	2,17 (0,93)																																
≥40,0	NB	1,58 (0,64)																																
BMI (kg/m ²)	LNG 150 mcg	LNG 100 mcg																																
18,5-24,9	94,7 (34,2)	48,5 (23,7)																																
25-29,9	120,7 (29,3)	NB																																
30,0-39,9	83,5 (32,6)	55,9 (20,8)																																
≥40,0	NB	41,3 (13,6)																																

			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-ovarian activity. <i>Contraception</i> . 2009 August; 80(2):119-127. Prospectieve cohortstudie	3	Obese groep: Gemiddelde BMI = 37,3 ± 6,0 kg/m² Controle groep: Gemiddelde BMI = 21,9 ± 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 steady-state 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. De volgende PK parameters werden bepaald (niet-compartmentele analyse): <table><tr><th></th><th>O</th><th>C</th></tr><tr><td>T1/2 (u)</td><td>52,1±29,4*</td><td>25,6±9,3*</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>1,9 (SD, 0,5)</td><td>2,5 (SD, 0,7)</td></tr><tr><td>Tss (dagen)</td><td>10*</td><td>5*</td></tr></table> *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 Cmax en Tmax voor LNG. - De obese groep toonde echter wel een significant grotere gemiddelde AUC voor LNG (p<0,05). - Voor de obese groep was de gemiddelde t1/2 voor LNG significant langer (p<0,05) en de CI was significant minder (p<0,05). Dit correleerde met een niet-significante lagere Cmax 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 Vd voor LNG. - SHBG spiegels waren niet verschillend tussen de groepen. - Bij obese vrouwen was tijdens de tweede cyclus vaker een estadiolspiegel samenhangend met de ontwikkeling van een dominante follikel (6/10 O vs. 3/10 C, p>0,05) en een progesteronspiegel samenhangend met ovulatie zichtbaar (2/10 vs 1/10). Opmerkingen auteurs: - Volgens de auteurs suggereert de verdubbeling in tijd tot steady-state mogelijk dat obese vrouwen een langer tijdsinterval nodig hebben na hervatting van pilgebruik om op de juiste steady state concentratie te komen.		O	C	T1/2 (u)	52,1±29,4*	25,6±9,3*	Cmax (ng/mL)	1,9 (SD, 0,5)	2,5 (SD, 0,7)	Tss (dagen)	10*	5*	- Er was sprake van toediening van een orale combinatie-preparaat en geen mono-progestageen, maar enkel de resultaten voor het progestageen LNG zijn opgenomen. - In orale combinatie-preparaten kan een toename in totale LNG optreden als gevolg van EE gemedieerde toename in SHBG. Dit kan mogelijk verschillen tussen de BMI groepen kleiner doen lijken dan ze daadwerkelijk zijn voor mono-progestageen preparaten. - Er werden slechts 2 morbide obese patiënten geïncludeerd in dit onderzoek.
	O	C														
T1/2 (u)	52,1±29,4*	25,6±9,3*														
Cmax (ng/mL)	1,9 (SD, 0,5)	2,5 (SD, 0,7)														
Tss (dagen)	10*	5*														
Edelman A, Cherala G, Munar M, DuBois B, McInnis M, Stanczyk F. et al. Prolonged	3	Gemiddelde BMI = 39,4 ± 6,6 kg/m², range	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 et al. (2009) (hierboven	Er was sprake van toediening van een orale combinatie-preparaat en geen mono-												

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	30-64 kg/m² (n=32)	beschreven). Gedurende de tweede cyclus werden ook samples afgenomen om de tijd tot <i>steady-state</i> en de eindorgaanactiviteit (middels de bepaling van follikelgrootte, baarmoederslijmvlies, estradiol en progesteron) te bepalen. De volgende PK parameters (gemiddelde ± SD) werden waargenomen: <table><tr><td></td><td>LNG</td></tr><tr><td>Tmax (u)</td><td>2,1 ± 1,2</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>3,47 ± 1,13</td></tr><tr><td>AUC (u*ng/mL)*</td><td>232 ± 102</td></tr><tr><td>T1/2* (u)</td><td>65 ± 40</td></tr><tr><td>Vd/F</td><td>45 ± 26</td></tr><tr><td>Cl/F*</td><td>0,52 ± 0,24</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 steady-state toonde een statistisch significant verschil; de gemiddelde tijd tot steady-state (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 estradiolspiegel >75 pg/mL, maar een progesteronspiegel <3 ng/mL. Dit duidde op een zwakke eind-orgaanonderdrukking. PK parameters tussen obese vrouwen met en zonder bewijs van zwakke eindorgaanactiviteit 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 eindorgaanactiviteit, maar het overgrote deel van het cohort toonde bewijs voor een zwakke eindorgaanonderdrukking. Dit was echter zonder duidelijk bewijs van ovulatie. Volgens de auteurs is er geen bewijs van afgenomen effectiviteit van OAC's bij obese vrouwen.		LNG	Tmax (u)	2,1 ± 1,2	Cmax (ng/mL)	3,47 ± 1,13	AUC (u*ng/mL)*	232 ± 102	T1/2* (u)	65 ± 40	Vd/F	45 ± 26	Cl/F*	0,52 ± 0,24	progestageen, maar enkel de resultaten voor de progestageen LNG zijn opgenomen. - In orale combinatiepreparaten kan een toename in totale LNG optreden als gevolg van EE gemedieerde toename in SHBG. Dit kan mogelijk verschillen tussen de BMI groepen kleiner doen lijken dan ze daadwerkelijk zijn voor mono-progestageen preparaten. - 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 <i>et al</i> 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
	LNG																
Tmax (u)	2,1 ± 1,2																
Cmax (ng/mL)	3,47 ± 1,13																
AUC (u*ng/mL)*	232 ± 102																
T1/2* (u)	65 ± 40																
Vd/F	45 ± 26																
Cl/F*	0,52 ± 0,24																

				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.
--	--	--	--	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Vessey, M & Painter R. Oral contraceptive failures and body weight: findings in a large cohort study. <i>J Fam Plann Reprod Health Care</i>. 2001; 27(2):90-91. Cohort studie	<82 kg vs ≥82 kg	De data van 17032 getrouwde vrouwen die tussen 1968-1974 geïnccludeerd waren en jaarlijks gevolgd werden tot 1994, werd geanalyseerd in deze studie. De resultaten lieten zien dat er 35 zwangerschappen plaats vonden tijdens 4407 vrouw-jaren van monoprogestageen preparaat gebruik. Er bleek geen associatie met gewicht of BMI te zijn. Vrouwen met een gewicht <82 kg lieten een overall rate (gecorrigeerd voor leeftijd en pariteit) van 0,24 (95% CI 0,20-0,28) zien en bij vrouwen ≥82 kg was dit 0,38 (95% CI 0,08-1,12).	- Onbekend wat het gemiddelde gewicht/BMI was binnen deze studie en of er (morbide) obese vrouwen geïnccludeerd waren. - Niet genoeg power
Chandler J & Nash K. Contraceptive failure and the progestogen-only pill: the issue of body weight. <i>J Fam Plann Reprod Health Care</i>. 2009; 36(3):167-168. Case report	Gewicht = 105,8 kg BMI = 36 kg/m²	Case report van een 33 jarige vrouw met een gewicht van 105,8 kg en een BMI van 36,0 kg/m². Zij werd ondanks gebruik van 2dd bij eerste voorschrift en daarna 1dd etynodiol diacetaat 500 mcg (Femulen®) zwanger. Dit gebeurde drie maanden na de verlaging in doseerfrequentie. Verder gebruikte de vrouw ook fluoxetine en pericyazine. Er was geen sprake van therapie-ontrouw, gemiste pillen, diarree of braken. Na abortus bleef de vrouw nog 3 maanden Femulen® gebruiken. Vervolgens werd dit omgezet in desogestrel 75 mcg	Femulen® is uit de handel

		(Cerazette®). Zes maanden na de abortus bleek ze wederom ongewenst zwanger te zijn. Opmerkingen auteurs Sommige clinici gaven aan 2dd dosering aan te houden voor mensen >100 kg. De auteurs vragen zich af of een dubbele dosering bij zwaardere vrouwen voorgeschreven moet worden.	
SPC Cerazette, 75 mcg filmomhulde tabletten*		• Geen relevante informatie gevonden	
NHG Standaard Anticonceptie		• Er gelden geen contra-indicaties voor methodes met alleen progestageen. • Over de pil met alleen progestageen zijn overigens in deze review geen onderzoeken gevonden	

*Hetzelfde geldt voor SPC Delamonie, Desogestrel Aurobindo, Desogestrel Centrafarm, Desogestrel CF, desogestrel Mylan, Desogestrel Theramex, Zarelle.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	19-09-2022