

Bariatrische chirurgie: orale anticonceptiva (progestagenen, excl. noodanticonceptie)

7664

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

Progestageenmonopreparaten (exclusief noodanticonceptie) worden in het eerste jaar na bariatrische chirurgie ontraden, aangezien er geen 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 geen studies gedaan naar de toepassing en effectiviteit van progestagenen (exclusief noodanticonceptie) na bariatrische chirurgie. Op dit moment is het gebruik van de pil met alleen progestageen na (malabsorptieve) bariatrische chirurgie een absolute contra-indicatie volgens de NHG standaard Anticonceptie. Dit is gebaseerd op de theoretische gronde dat de absorptie van progestagenen verminderd zal zijn na een dergelijke operatie. Dit is weer 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 progestagenen op de klinische uitkomst zwangerschap niet beoordeeld kon worden. Daarnaast is de PK data van progestagenen in de meeste gevallen afkomstig uit studies die orale anticonceptie combinatiepreparaten onderzochten. 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. Review	2		In deze review is de studie van Victor <i>et al.</i> 1987 beschreven waarin 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 jejunum-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.	- Voor de studie van Victor <i>et al.</i> staat in tabel 1 dat de gemiddelde <u>BMI</u> (in plaats van gewicht) van de controlegroepen 57 kg is. Dit waarschijnlijk een fout van de auteurs. - Enkel de studie van Victor <i>et al.</i> is relevant met betrekking tot de progestagenen en dus als enige opgenomen uit deze review
Moreira de Brito C <i>et al.</i> Pharmacokinetics of oral levonorgestrel and ethinylestradiol in women after Roux-en-y gastric	3	RYGB groep: Gemiddelde BMI = 32,2 ± 5,2	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	Er was sprake van toediening van een orale combinatiepreparaat en geen mono-progestageen, maar enkel de

bypass surgery. <i>Surgery for obesity and related diseases</i> . 2021: 17; 673-682. PK studie		Controle groep: Gemidde lde BMI = 32,4 ± 4,2	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. - 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. - 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. LNG PK parameters <table><tr><th></th><th>RYGB</th><th>Controle</th><th>P-waarde</th></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 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.		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	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.
	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	3	RYGB groep: Gemidde lde BMI = 25,6 ± 2,5	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 tijdstmomenten binnen 24 uur afgenomen.	Er was sprake van toediening van een orale combinatiepreparaat en geen mono-progestageen, maar enkel de resultaten voor de																				

Levonorgestrel in women after roux-en-y-gastric bypass surgery and in BMI-matched controls. <i>Obesity Surgery</i>. 2020; 30; 2217-2224. PK studie		Controle groep: Gemidde lde 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 $AUC_{0-24\text{uur}}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max}, Cl, $t_{1/2}$ (gemiddelde ± SD) - Een significant verschil werd waargenomen voor SHBG tussen de groepen. <table><tr><td></td><td>RYGB</td><td>Controle</td><td>P-waarde</td></tr><tr><td>$AUC_{0-24\text{uur}}$ (ng*uur/mL)</td><td>19,9 ± 7,1</td><td>17,0 ± 8,1</td><td>0,302</td></tr><tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (ng*uur/mL)</td><td>40,3 ± 19,1</td><td>29,6 ± 14,3</td><td>0,091</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>3,34 ± 1,16</td><td>2,96 ± 1,17</td><td>0,386</td></tr><tr><td>$C_{24\text{uur}}$ (ng/mL)</td><td>0,47 ± 0,2</td><td>0,37 ± 0,2</td><td>0,181</td></tr><tr><td>T_{max} (uur)</td><td>0,8 ± 0,3</td><td>1 ± 0,4</td><td>0,153</td></tr><tr><td>$T_{1/2}$ (uur)</td><td>29,1 ± 14,6</td><td>24,0 ± 6,1</td><td>0,223</td></tr><tr><td>Cl (L/uur)</td><td>8,5 ± 3,1</td><td>10,5 ± 4,3</td><td>0,157</td></tr><tr><td>SHBG (ng/mL)</td><td>87,5± 24,6</td><td>62,7 ± 22,7</td><td>0,008</td></tr></table> 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 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.		RYGB	Controle	P-waarde	$AUC_{0-24\text{uur}}$ (ng*uur/mL)	19,9 ± 7,1	17,0 ± 8,1	0,302	$AUC_{0-\infty}$ (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	$C_{24\text{uur}}$ (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	progestageen LNG zijn opgenomen. In orale combinatieprepara ten 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.
	RYGB	Controle	P-waarde																																				
$AUC_{0-24\text{uur}}$ (ng*uur/mL)	19,9 ± 7,1	17,0 ± 8,1	0,302																																				
$AUC_{0-\infty}$ (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																																				
$C_{24\text{uur}}$ (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																																				
Ginstman C, Frisk J, Carlsson B, Arlemalm A, Hagg S & Brynhildsen J. Plasma concentrations of etonogestrel in		Gemidde lde BMI 8 ± 6 weken voor RYGB = 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	Er waren tijdens de studie geen zwangerschappen opgetreden																																				

women using oral desogestrel before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a pharmacokinetic study. <i>BJOG</i>. 2018: 126(4); 486-492. PK studie		40,5 ± 4,4.	tijdstippen binnen 24 uur afgenomen op 3 momenten (8 ± 6 weken voor RYGB, 12 ± 2 weken na RYGB, 52 ± 2 weken na RYGB).			
		Gemiddelde BMI 12 ± 2 weken na RYGB = 34,2 ± 4,8.		8 ± 6 weken voor RYGB (n=10)	12 ± 2 weken na RYGB (n=10)	52 ± 2 weken na RYGB (n=9)
		Gemiddelde BMI 52 ± 2 weken na RYGB = 29,0 ± 4,8.	AUC_{0-24h} (ng*uur/mL)	6,097 ± 1,49	6,119 ± 1,56	6,096 ± 1,41
		Gemiddelde gewicht 52 ± 2 weken voor RYGB = 78,9 ± 14,9	C_{max} (ng/mL)	0,590 ± 0,236	0,633 ± 0,113	0,817 ± 0,163
		Gemiddelde gewicht 8 ± 6 weken voor RYGB = 111,3 ± 15,5	C_{24uur} (ng/mL)	0,187 ± 0,051	0,176 ± 0,063	0,154 ± 0,068
		Gemiddelde gewicht 12 ± 2 weken voor RYGB = 93,8 ± 15,5	T_{max} (uren)	1,5	1	1
			Cl_{oraal} (L/uur)	13,1 ± 3,5	13,1 ± 3,5	12,9 ± 2,9
			SHBG (ng/mL)	28,17 ± 12,82	55,80 ± 20,94	76,62 ± 24,79
			• 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) • 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 Cerazette, 75 mcg filmomhulde tabletten*		Geen relevante informatie gevonden	
NHG Standaard Anticonceptie		Voor de pil met alleen progestageen geldt, net als voor orale combinatiepreparaten, een absolute contra-indicatie na ingrepen die (mede) als doel hebben om malabsorptie van voedingsstoffen te bewerkstelligen, zoals een jeuno-ileale bypass en biliopancreatische omleiding. 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. Zij adviseren 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.	
--	--	--	--

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

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