

Morbide obesitas: implantaat met etonorgestrel (anticonceptie)

7657

IUD = intra-uterine device (spiraaltje); LNG = levonorgestrel; PK = farmacokinetisch/farmacokinetiek

CONCLUSIE

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de effectiviteit van het subcutane implantaat bij patiënten met morbide obesitas.

Een grote studie (n = 1168, waarvan 35% obees) vond geen verhoogd risico op zwangerschap bij obese patiënten (Lopez et al. 2016). Een zeer kleine studie (n = 17, waarvan 13 obees) suggereert echter dat de etonogestrelconcentratie dusdanig is verlaagd in obese vrouwen, dat deze aan het eind van de gebruiksduur onder de effectieve concentratie zou kunnen komen en theoretisch dus minder betrouwbaar is in morbide obese vrouwen (Mornar et al. 2012). Daarnaast wordt in de SPC aangegeven, dat niet kan worden uitgesloten dat de anticonceptieve werking bij zwaardere vrouwen in het derde jaar minder goed is dan bij vrouwen met een normaal lichaamsgewicht. De arts zou daarom kunnen overwegen om bij zwaardere vrouwen het implantaat eerder te vervangen.

De werkgroep concludeert dat er onvoldoende onderzoek is gedaan naar de effectiviteit in de morbide obese populatie. Daarom is besloten dat orale anticonceptiva of een IUD de voorkeur hebben, aangezien de effectiviteit hiervan voldoende is onderbouwd bij de morbide obese populatie. Er zijn echter patiëntpopulaties waarbij zowel orale anticonceptiva als een IUD geen goede keus zijn. Bij deze patiënten kan alsnog voor de prikpil of het subcutane implantaat worden gekozen. Indien wordt gekozen voor het subcutane implantaat, wordt aangeraden om dit na 2 jaar te vervangen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

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 Database Syst Rev.</i> 2016; 2016:CD008452. Systematische review	3		In deze systematische review werd een studie geïnccludeerd die het risico op ongewenste zwangerschappen voor het subdermale implantaat met etonorgestrel onderzocht. De duur van de studie was 3 jaar. <u>Subdermale implantaat</u> Xu et al. (2012) analyseerden data van vrouwen die etonorgestrel 68 mg (n=1168) subdermaal geïmplanteerd hadden gekregen. 28% had overgewicht (BMI 25-29,9) en 35% werd geclassificeerd als obees (BMI ≥30). - Er trad één ongewenste zwangerschap op in drie jaar tijd, of in 1377 vrouwen-jaren. Opmerkingen auteurs: - 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	- Dit artikel onderzocht naast transdermale, vaginale, injecteerbare en intra-uterine contraceptievormen ook orale contraceptievormen. De conclusie van de auteurs slaat dus ook op deze toedieningsvormen. - Zeven studies over LNG-implantaten zijn niet opgenomen omdat deze toedieningsvorm niet in Nederland beschikbaar is. - Xu et al. 2012 vergelijkt alleen obees met normaal gewicht, niet morbide obees met normaal gewicht. De review geeft niet aan of er morbide obese patiënten in de

			de algehele kwaliteit van de evidence als laag beschouwd.	studie zaten.
Mornar et al. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2012 August; 207(2): 110.e1-6. PK- en acceptatiestudie	3	Mediane BMI (laagste waarde-hoogste waarde): normale groep: 20 (19-22) kg/m² obese groep: 41 (33-52) kg/m²	Observationele studie waarbij 13 obese vrouwen (BMI ≥ 30 kg/m²) en 4 niet-obese vrouwen (BMI < 25 kg/m²) een etonogestrel-implantaat kregen. Plasmaconcentraties etonogestrel werden gemeten met een nieuw ontwikkelde meetmethode gedurende intervallen van 50 uur in de eerste 300 uur na implantatie. In de obese vrouwen werden plasmaconcentraties ook 3 en 6 maanden na implantatie gemeten. De niet-obese groep werd gebruikt om de nieuwe meetmethode te valideren. Voor deze groep werden de concentraties na 3 en 6 maanden geschat met behulp van de eerdere concentraties en een farmacokinetisch model. • 3 obese vrouwen stopten voortijdig met het implantaat (2 vanwege bloedingsproblemen en 1 vanwege een zwangerschapswens) Van de overige obese vrouwen was 82-100% tevreden of zeer tevreden met het implantaat (na 300 uur, 3 maanden en 6 maanden). • In beide groepen waren de implantaten goed te voelen door arts en patiënt, zowel direct na implantatie als na 3 en 6 maanden. • Er waren geen ernstige bijwerkingen. • Plasmaconcentraties etonogestrel waren op elk tijdstip lager voor obese vrouwen dan voor vrouwen met normale BMI (historische controles en de controlegroep in deze studie). De plasmaconcentraties waren gemiddeld 31-54% lager in obese vrouwen. De AUC van 0-300 uur na implantatie was 47,8% lager in de obese groep dan de niet-obese groep (p = 0,09). De blootstelling aan etonogestrel gedurende de 3 jaar dat het implantaat werkzaam is werd op basis van de resultaten 40% lager geschat in obese dan niet-obese vrouwen. De gemiddelde etonogestrelconcentraties in obese vrouwen na 3 en 6 maanden waren respectievelijk 213,5 ± 62,5 pg/ml en 227,9 ± 79,5 pg/ml. De tijd tot de maximale plasmaconcentratie verschilde niet tussen obese en niet-obese vrouwen. Opmerkingen auteurs	• Alle obese participanten waren Afrikaans-Amerikaans terwijl alle participanten met normale BMI wit waren. • Door het bestaan van uitgebreide historische gegevens over vrouwen met een normaal gewicht, was er gekozen voor een studie met onvoldoende gegevens voor een robuuste farmacokinetische curve voor de groep met normaal gewicht en statistische vergelijkingen tussen niet-obese en obese vrouwen. • De studie vergelijkt alleen obese met normaal gewicht, maar getuige de mediane BMI van 41 in de obese groep was het merendeel van de obese patiënten morbide obese.

			Obese vrouwen hebben lagere plasmaconcentraties etonogestrel dan vrouwen met een normaal gewicht in de eerste 6 maanden na aanbrengen van het implantaat. Deze resultaten moeten niet zonder aanvullende overwegingen worden geïnterpreteerd als verminderde anticonceptie-effectiviteit. Bestaande gegevens suggereren dat een etonogestrel-concentratie > 90 pg/ml nodig is voor het effectief voorkomen van ovulatie. In vrouwen van normaal gewicht, is de gemiddelde etonogestrelconcentratie 2 en 3 jaar na implantatie respectievelijk 194 en 156 pg/ml. Op basis van onze gegevens is de geëxtrapoleerde gemiddelde etonogestrelconcentratie in obese vrouwen op dezelfde tijdstippen 102 en 98 pg/ml. Dit resultaat roept zorgen op over behoud van anticonceptie-effectiviteit van het implantaat na verloop van tijd. In ernstig obese vrouwen is het mogelijk dat ovariumsuppressie niet kan worden gewaarborgd 2 en 3 jaar na implantatie. De serie casus beschreven door Ciangura et al. (2011) wijst ook op zorgen voor anticonceptie-effectiviteit, aangezien een van de casus een morbide obese (preoperatieve BMI 64.7 kg/m²) 24 jaar oude vrouw is met een etonogestrelconcentratie 5 en 8 maanden na implantatie (ongeveer 3 en 6 maanden na operatie) van respectievelijk slechts 134 en 125 pg/ml.	
--	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
SPC Implanon NXT, 68 mg implantaat voor subdermaal gebruik (etonogestrel) 27-6-2022		Er bestaat een verband tussen de anticonceptieve werking van Implanon NXT en de plasmaconcentraties van etonogestrel. Deze zijn lager naarmate het lichaamsgewicht hoger is, en nemen af in de tijd. De klinische ervaring met het gebruik door zwaardere vrouwen in het derde jaar na insertie is beperkt. Daarom kan niet worden uitgesloten dat de anticonceptieve werking bij deze vrouwen in het derde jaar minder goed is dan bij vrouwen met een normaal lichaamsgewicht. De arts zou daarom kunnen overwegen om bij zwaardere vrouwen Implanon NXT eerder te vervangen.	
NHG Standaard Anticonceptie februari 2021	BMI > 30	Bij obesitas gelden er geen contra-indicaties voor methodes met alleen progestageen. Voor het implantatiestaafje wijkt dit advies af van het advies in de SmPC-tekst om vanwege beperkte klinische ervaring met het gebruik door zwaardere vrouwen in het 3e jaar na insertie bij zwaardere vrouwen te	

		overwegen het implantatiestaafje eerder te vervangen. Reden om niet bij de SmPC-tekst aan te sluiten is dat er geen bewijs is voor een verminderde betrouwbaarheid bij overgewicht. In een systematische review waarin de invloed van obesitas op de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptiva werd onderzocht, werd slechts 1 prospectief cohortonderzoek (n = 1168) gevonden waarin het risico op zwangerschap bij het implantatiestaafje (etonogestrel 68 mg) werd vergeleken tussen vrouwen met een gezond gewicht (BMI 18,5-24,9), en vrouwen met overgewicht of obesitas (BMI ≥ 25). De follow-up bedroeg 36 maanden. Er trad 1 zwangerschap op, gedurende 1377 vrouwjaren. Deze zwangerschap trad op bij een vrouw met een BMI van 30,7. Ook de WHO en FSRH vinden dat er onvoldoende reden is voor een terughoudend advies bij vrouwen met overgewicht.	
--	--	---	--

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	19 september 2022