

Morbide obesitas: pilpleister (anticonceptiva)

7658

BI = betrouwbaarheidsinterval; EE = ethinylestradiol; FSH = follikelstimulerend hormoon; HR_{corr} = gecorrigeerde hazard ratio, LH = luteïniserend hormoon; NGM = norelgestromin; PD = farmacodynamisch/farmacodynamie; PI = Pearl Index (aantal zwangerschappen per 100 vrouwenjaren); PK = farmacokinetisch/farmacokinetiek

CONCLUSIE

Op basis van beperkte gegevens lijkt de betrouwbaarheid van de pilpleister bij morbide obesitas verminderd te zijn.

Een studie met 1523 vrouwen, waaronder 152 obese, vond een verhoogd zwangerschapsrisico in de obese vrouwen (HR_{corr} = 8,8) (Dragoman et al. 2017). Een gepoolde analyse van 3 studies met 3318 vrouwen, waarvan 10% zwaarder dan 80 kg en 3% zwaarder dan 90 kg, vond een toename van het risico op zwangerschap met het gewicht. De zwangerschappen leken echter niet in een BMI-groep te clusteren (Dragoman et al. 2017). Een studie met een andere dan de in Nederland verkrijgbare pilpleister (met levonorgestrel in plaats van norelgestromine en een hogere afgifte van ethinylestradiol) vond voor 953 vrouwen, waarvan 273 obese, alleen meer zwangerschappen ten opzichte van de pil met ethinylestradiol en levonorgestrel in obese vrouwen als alleen therapietrouwe vrouwen werden vergeleken, niet in de hele groep. Dit ondanks dat obese en niet-obese vrouwen niet verschilden in therapietrouw (Lopez et al. 2016). Twee kleine studies suggereren lagere plasmaconcentraties van het oestrogeen en progestageen in obese vrouwen, maar geen effect op de ovariumsuppressie (Westhoff et al. 2014 en Foegh et al. 2013). Omdat het bewijs licht naar een negatief effect neigt, is besloten om een andere toedieningsweg te adviseren.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
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 2 rapporten geïnccludeerd die de associatie van overgewicht en obesitas en het falen van contraceptiva bij gebruikers van transdermale pleisters onderzochten. De afkapwaarden verschilden per studie. De studie van Yamakazi et al. (2015) liet voor obese vrouwen een toegenomen risico op het falen van EE/norelgestromin (NGM) pleisters (n=1523, waarvan 152 obese) - HR_{corr}: 8,8 (95%BI 2,5-30,5) - Er was gecorrigeerd voor leeftijd en afkomst In een level II-2 gepoolde analyse van drie multicenter open-label studies van EE/NGM pleisters (n=3319) waren 15 zwangerschappen opgetreden tijdens de follow-up van 6-13 cycli (Zieman et al. 2002). Vijf van deze zwangerschappen	- De twee rapporten waren van redelijke bewijskracht. - Yamakazi et al. 2015 vergelijkt alleen obese met normaal gewicht, niet morbide obese met normaal gewicht. - Zieman et al. 2002 vergelijkt geen BMI-groepen. - De review geeft niet aan of er morbide obese patiënten in de studies zaten.

			vonden plaats bij vrouwen ≥ 90 kg (< 3% van de vrouwen in de studie). De auteurs vonden een significante associatie tussen lichaamsgewicht en zwangerschap ($p < 0,001$). Lopez et al. 2016 geven aan dat volgens de auteurs de zwangerschappen niet in bepaalde BMI-subgroepen clusteren (data niet getoond).	
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 werden studies geïnccludeerd die het risico op ongewenste zwangerschappen voor transdermale pleisters (n=2 studies) onderzochten. De duur van de studies was 6-13 cycli. <u>Transdermale pleisters</u> Zieman et al. (2002): Zie Dragoman et al. 2017 voor de samenvatting. Kaunitz et al. (2014) onderzocht het risico op zwangerschap voor een pleister met levonorgestrel (LNG) 120 mcg + EE 30 mcg ten opzichte van orale combinatiepreparaat LNG 100 mcg + EE 20 mcg: - BMI <30 kg/m² (n=680) Pearl Index (PI) = 4,40 (95%BI 1,92-6,89) - BMI ≥ 30 kg/m² (n=273) PI = 4,58 (95%BI 0,57-8,59) Wanneer enkel therapietrouwe patiënten werden meegenomen (zelf-gerapporteerd) was de PI hoger voor de obese groep: - BMI <30 kg/m² (n=583) PI = 2,15 (95%BI 0,27-4,04) - BMI ≥ 30 kg/m² (n=222) PI = 4,63 (95%BI 0,10-9,17) Volgens plasmawaarden van LNG en EE en gegevens bijgehouden door patiënten zelf verschilden de BMI-groepen niet significant wat betreft de mate van therapietrouw. 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 de algehele kwaliteit van de evidence als laag beschouwd.	- Dit artikel onderzocht naast transdermale ook vaginale, injecteerbare, intra-uterine contraceptievormen en orale contraceptievormen. De conclusie van de auteurs slaat dus ook op deze toedieningsvormen. - Kaunitz et al. 2014 vergelijkt alleen obees met normaal gewicht, niet morbide obees met normaal gewicht. De review geeft niet aan of er morbide obese patiënten in de studie zaten.
Westhoff et al. Impact of	4	Gemiddelde BMI:	In een prospectieve studie werden 56 sterk obese vrouwen	In Nederland is alleen een pleister

body mass index on suppression of follicular development and ovulation using a transdermal patch containing 0,55-mg ethinyl estradiol/2,1-mg gestodene: a multicenter, open-label, uncontrolled study over three treatment cycles. <i>Contraception</i>. 2014 September; 90(3): 272-279. PK- en PD-studie		normale groep: 24,1 ± SD 3,3 kg/m² obese groep: 32,2 ± SD 1,4 kg/m² sterk obese groep: 40,8 ± SD 5,6 kg/m² (laagste en hoogste waarde: 35,1 en 60,8 kg/m²)	(BMI > 35kg/m²), 57 obese vrouwen (BMI > 30 en ≤ 35) en 60 niet-obese vrouwen (BMI ≤ 30) gedurende 3 cycli van 28 dagen behandeld met anticonceptiepleisters met een afgifte van ethinylestradiol/gestodeen van 20/60 µg/dag. Er werd gedurende 3 weken elke week een pleister aangebracht, gevolgd door een pleistervrije 4^e week. 49 sterk obese vrouwen, 41 obese vrouwen en 52 niet-obese vrouwen maakten de volledige behandeling af. Staken van de behandeling was geen reden om vrouwen niet op te nemen in de per-protocolgroep. Transvaginale ultrasound en bloedafname vonden plaats op dag 6, 12, 18 en 24 van de 4 weken voorafgaand aan behandeling en cyclus 1 en op dag 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 en 28 van cyclus 2 en 3. Ovulatie was gedefinieerd als een Hooglandscore van 6 (grootte follikel-achtige structuur in ovarium > 13 mm en structuur geopend, serumconcentratie estradiol > 0,1 nmol/l en serumconcentratie progesteron > 5 nmol/l). Farmacokinetiek werd bepaald in steady state in de derde week van cyclus 3. • Ovulatie (Hooglandscore 6) in cyclus 2 of 3 trad op bij 5,0% van de zeer obese vrouwen, 7,7% van de obese vrouwen en 2,1% van de niet-obese vrouwen (significantie niet bepaald). Bij geen van deze vrouwen trad ovulatie op in beide cycli. • Het percentage vrouwen met een maximale follikelgrootte > 13 mm nam (numeriek) sterk af met behandeling in alle drie de groepen en verschilde voor en tijdens behandeling niet significant tussen de drie groepen. Waarden voor sterk obees versus obees versus niet-obees: voor behandeling: 59,6% versus 69,1% versus 76,8% (p = 0,17) cyclus 2: 20,9% versus 34,6% versus 21,6% (p = 0,24) cyclus 3: 26,8% versus 25,6% versus 13,7% (p = 0,24) • De gemiddelde endometriale dikte nam voor behandeling toe van 5,3 mm op dag 6 tot 9,3 mm op dag 24 met vergelijkbare groei in alle drie de groepen. In cyclus 2 en 3 was er geen grote toename in de gemiddelde endometriale dikte en bleef deze < 7 mm op alle tijdstippen en in alle drie de groepen.	voor anticonceptie met ethinyl-estradiol en norelgestromine op de markt. Deze heeft een afgiftesnelheid van 33,9/203 µg/dag. De afgiftesnelheid van ethinylestradiol is voor deze pleister dus hoger dan voor de pleister in de studie. • Deze studie was gesponsord door Bayer Pharma. • Statistisch testen voor verschillen tussen de groepen was niet gepland in deze studie.
--	--	---	---	--

		• In alle drie de groepen namen FSH-, LH- en estradiol-niveaus af na aanbrengen van de pleister en stegen ze weer na verwijdering van de pleister. Het estradiolniveau daalde tijdens behandeling tot onder het niveau van voor de behandeling en werd lager dan 0,1 nmol/l. De resultaten in cyclus 2 en 3 waren vergelijkbaar. • Het geometrisch gemiddelde van de plasmaconcentratie van geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) in de derde week van cyclus 3 nam numeriek af met de mate van obesitas (significantie niet bepaald). Waarden voor sterk obees versus obees versus niet-obees: 168 versus 195 versus 239 nmol/l • Het geometrisch gemiddelde van de AUC_{0-168uur} van ethinylestradiol in de derde week van cyclus 3 nam numeriek af met de mate van obesitas (significantie niet bepaald). Waarden voor sterk obees versus obees versus niet-obees: 2964 versus 3059 versus 3527 ng.uur/l • Het geometrisch gemiddelde van de AUC_{0-168uur} van gestodeen in de derde week van cyclus 3 nam numeriek af met de mate van obesitas (significantie niet bepaald). Waarden voor sterk obees versus obees versus niet-obees: 416 versus 476 versus 598 µg.uur/l Opmerkingen auteurs • De beschikbare pilpleister met ethinylestradiol en norelgestomine leidt tot een ongeveer 60% hogere blootstelling aan estrogeen dan een anticonceptiepil met 35 µg estrogeen. De pilpleister die in deze studie wordt gebruikt, leidt tot dezelfde blootstelling aan ethinylestradiol en gestodeen als een anticonceptiepil met 20 µg ethinylestradiol en 60 µg gestodeen. • Observationele studies suggereerden een hogere incidentie van onbedoelde zwangerschappen gedurende gebruik van hormonale anticonceptiva in obese vrouwen dan in niet-obese vrouwen. Deze associatie is echter grotendeels verworpen in recentere studies (Trussell et al. 2009, Dinger JC et al. 2009 en Westhoff et al. 2010). Deze en andere	
--	--	---	--

			resultaten gaven aan, dat ethinylestradiolniveaus significant lager waren in de vrouwen (Edelman et al. 2009 en 2013), maar dat ovariumsuppressie in therapietrouwe obese and niet-obese vrouwen vergelijkbaar was, suggererend dat eerder gerapporteerde verschillen in de incidentie van ongeplande zwangerschappen veroorzaakt kunnen zijn door factoren die niet gerelateerd zijn aan de farmacodynamische effecten. Een eerdere studie vond een verband tussen obesitas en therapie-ontrouw (Westhoff 2011).	
Foegh et al. Ovarian activity in obese and nonobese women treated with three transdermal contraceptive patches delivering three different dose of ethinyl estradiol and levonorgestrel. <i>Contraception</i>. 2013 February; 87(2): 201-211. PK- en PD-studie	4	Gemiddelde BMI: normale groep: 24,5 ± SD 3,1 kg/m² obese groep: 38,0 ± SD 6,8 kg/m² (laagste en hoogste waarde 32,2 en 52,4 kg/m²)	In een prospectieve studie werden 7 obese vrouwen (BMI ≥ 30) en 23 niet-obese vrouwen (BMI < 30) gedurende 3 cycli van 28 dagen behandeld met anticonceptiepleisters met een afgifte van levonorgestrel/ethinylestradiol van 120/30 µg/dag. De pleisters werden op dag 1 van de menstruele cyclus (dag 1) aangebracht, op dag 8 en dag 15 vervangen en op dag 22 verwijderd. • In de luteale fase (dag 19-25) van cyclus 2 en 3, was er geen ovariumactiviteit (serumconcentratie van progesteron ≥ 3 ng/ml), waarschijnlijke ovulatie (twee opeenvolgende serumconcentraties van progesteron > 4.7 ng/ml), en geen zeer waarschijnlijke ovulatie (serumconcentratie van progesteron ≥ 9 ng/ml) in de obese en niet-obese vrouwen. • In de folliculaire fase (dag 1-15) van cyclus 3, was de incidentie van ovariumactiviteit (serumconcentratie van progesteron ≥ 3 ng/ml) numeriek hoger in obese vrouwen dan in niet-obese vrouwen (significantie niet te bepalen door te kleine groepsgrootte). • De gemiddelde serumconcentratie van progesteron op dag 1, 8, 11, 15, 19, 22 en 25 verschilde in elke cyclus en voor elke afgifteterkte niet significant in obese vrouwen t.o.v. niet-obese vrouwen (numeriek hoger in obese vrouwen): cyclus 1: 0.71 versus 0.57 ng/ml cyclus 2: 0.77 versus 0.46 ng/ml cyclus 3: 1.97 versus 1.18 ng/ml • De gemiddelde plasmaconcentratie van geslachtshormoon-bindend globuline (SHBG) op dag 8, 15 en 22 verschilde in cyclus 1 en 3 niet significant in obese vrouwen t.o.v. niet-obese vrouwen (niet significant hoger voor obese vrouwen):	• In Nederland is alleen een pleister voor anticonceptie met norelgestromine en ethinylestradiol op de markt. Deze heeft een afgiftesnelheid van 203/33,9 µg/dag. De afgiftesnelheid van ethinylestradiol is voor deze pleister dus iets hoger dan voor de pleister met de hoogste afgiftesnelheid in de studie. Daarom zijn in de samenvatting alleen gegevens opgenomen voor de pleister met de hoogste afgiftesnelheid in deze studie. • De studie vergelijkt alleen obees met niet-obees en getuige de mediane BMI van 36,6 in de obese groep was het merendeel van de obese patiënten niet morbide obees. • De vergelijking van ovariumactiviteit in obese versus niet-obese vrouwen was een niet geplande analyse. De groepsgroottes waren te klein voor een zinnige statistische vergelijking van ovariumactiviteit en van waarschijnlijke en zeer waarschijnlijke ovulatie.

			cyclus 1: 129 versus 122 nmol/l cyclus 3: 183 versus 145 nmol/l - De gemiddelde plasmaconcentratie van levonorgestrel op dag 8, 15 en 22 was in elke cyclus niet significant lager in obese vrouwen: cyclus 1: 891 versus 1111 pg/ml cyclus 2: 1267 versus 1333 pg/ml cyclus 3: 1162 versus 1270 pg/ml - De gemiddelde plasmaconcentratie van ethinylestradiol op dag 8, 15 en 22 was in elke cyclus niet significant lager in obese vrouwen: cyclus 1: 22.1 versus 30.4 pg/ml cyclus 2: 23.5 versus 32.4 pg/ml cyclus 3: 22.8 versus 32.1 pg/ml Opmerkingen auteurs - De afwezigheid van een toename in serumconcentraties van progesteron in cyclus 1 en 2 tot concentraties die zijn geassocieerd met ovulatie bij gebruik van de pleister met afgiftesterkte 120/30 µg/dag geeft aan dat er een vergelijkbaar anticonceptie-effect is in obese en niet-obese vrouwen. Dit is consistent met de uitkomsten voor ovariumsuppressie gevonden door Westhoff et al. 2010, die geen verschil in ovariumsuppressie tussen obese en niet-obese vrouwen vonden. - Wij denken dat de luteïnisatie van granulosa-cellen zonder follikelopening (ovulatie) kan hebben geleid tot de toename van progesteronafgifte, die we in deze vrouwen zagen in de eerste 15 dagen van hun cyclus.	
--	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
SPC Evra pleister voor transdermaal gebruik (norelgestromine/ethinylestradiol) 14-6-2022	BMI > 30	Risico op veneuze en arteriële trombo-embolie stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk is om te bedenken of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.	
NHG Standaard Anticonceptie februari 2021	BMI > 30	De NHG-standaard geeft aan dat er relatieve contra-indicatie is voor een anticonceptiepleister en sterilisatie van de vrouw bij vrouwen met obesitas (BMI > 30). De reden is dat dit een patiëntkenmerk is voor verminderde betrouwbaarheid.	

		De WHO adviseert voor de pleister overigens een relatieve contra-indicatie vanaf een lichaamsgewicht ≥ 90 kg. Een Britse richtlijn sluit hierop aan. Het lichaamsgewicht geeft echter maar beperkte informatie over het bestaan van obesitas. Daarom is in deze standaard gekozen voor het afkappunt op basis van een BMI > 30, zoals gebruikt in 1 van de 2 onderzoeken.	
--	--	--	--

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	19 september 2022