

Morbide obesitas: oraal levonorgestrel (noodanticonceptie)

7661

Afkortingen
 BMI = body mass index, LNG = levonorgestrel, MRT = mean residence time, NA = noodanticonceptie, OR = odds ratio, PK = farmacokinetiek/farmacokinetisch, UPA = ulipristal acetaat

CONCLUSIE

Op basis van de literatuur en de SmPC concluderen de EMA en de NHG-standaard dat er onvoldoende robuust bewijs is om te concluderen dat bij vrouwen met overgewicht de morning-afterpil minder effectief zou zijn. Daarentegen wordt in de FSRH-richtlijn juist geadviseerd om bij vrouwen met een lichaamsgewicht van ≥ 70 kg of BMI > 26 te informeren dat de koperspiraal de meest effectieve methode voor noodanticonceptie is en dat morning-afterpillen, vooral levonorgestrel, mogelijk verminderd effectief zijn. Er is enige literatuur over de toepassing van noodanticonceptie met levonorgestrel bij patiënten met morbide obesitas. De bevindingen van de systematische review van Jatlaoui et al. 2016 en de analyse van Festin et al. 2017 zijn echter inconsistent met betrekking tot het risico op zwangerschap. Van de vier gepoolde analyses toonden er drie een verhoogd risico op zwangerschap in obese patiënten. Twee van deze analyses onderzochten echter dezelfde data en bij de derde verdween de significantie na exclusie van een van de vier studies. De vierde gepoolde analyse vond een niet-significant verhoogd risico voor obese en morbide obese patiënten, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren erg breed voor deze patiënten, wijzend op een te lage bewijskracht van de data. Beschikbare PK-studies van LNG-noodanticonceptie tonen allen aan dat totale LNG-spiegels (significant) afgenomen zijn bij (morbide) obese patiënten t.o.v. controles (Natavio et al. 2019, Edelman et al. 2016 en Praditpan 2017). Alle drie de studies lieten een bijna-halvering van de Cmax en AUC van totaal levonorgestrel zien bij een normaal gedoseerde noodanticonceptie. Theoretisch gezien kan dit het risico op ongewenste zwangerschap vergroten. Bovendien adviseren de SPC's bij een halvering van de AUC door enzyminducerende geneesmiddelen een verdubbeling van de dosering. Omdat er zowel aanwijzingen zijn voor een verminderde effectiviteit als voor een gehalveerde AUC wordt geadviseerd om de dosering te verdubbelen of om als alternatief noodanticonceptie met ulipristal te kiezen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

-

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Jatlaoui T & Curtis K. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. Contraception. 2016; 94: 605-611 Systematische review			In deze systematische review zijn drie gepoolde secundaire analyses van vijf klinische trials geïnccludeerd. <u>Risico op zwangerschap</u> In de gepoolde analyse van Glasier <i>et al.</i> 2011 werd het risico op zwangerschap vergeleken. Vrouwen ontvingen 1,5 mg LNG als noodanticonceptie (NA). - BMI werd geïdentificeerd als de risicofactor met de meeste impact op het risico op ongewenste zwangerschap na gebruik van NA - BMI > 30 kg/m² vs BMI < 25 kg/m² was respectievelijk, 5,8% en 1,3% (OR 4,41; 95% BI 2,05-9,44; p=0,0002)	- De kwaliteit van de geïnccludeerde studies wordt als laag tot redelijk beschouwd - Klein aantal vrouwen in obese groep, onbekend of en hoeveel vrouwen morbide obeses waren. - Het aantal zwangerschappen was laag, waardoor de power lager was. - Data over lengte en gewicht werden gerapporteerd door patiënten zelf en in andere gevallen was de methode waarmee het bepaald werd niet duidelijk gerapporteerd.

			Kapp <i>et al.</i> 2015 gebruikte dezelfde gepoolde data als Glasier <i>et al.</i> 2012 en bestudeerde de relatie tussen zwangerschap en BMI. - De verdeling van gewicht en BMI onder vrouwen die zwanger werden, was significant anders dan onder vrouwen die niet zwanger werden (76,7 vs 66,4 kg, $p < 0,0001$; 28,1 vs 24,6 kg/m², $p < 0,0001$). - Er was sprake van een significant toenemende trend tussen het aantal zwangerschappen en de toename in gewicht en BMI. - De relatie tussen het aantal zwangerschapsgevallen en gewicht was significant wanneer in multivariabele modellen gecorrigeerd werd voor onveilige seks, de kans op conceptie en het studie-effect ($p = 0,0003$). Gemzell-Danielsson <i>et al.</i> 2015 onderzocht het risico op zwangerschap bij vrouwen die binnen 72 uur na onveilige gemeenschap LNG-NA innamen. De OR (95% CI) voor verschillende BMI/gewichtsklassen vergeleken met BMI/gewicht 22,5/60 kg was: 18/60: 2,98 (0,39-22,6) 25/50: 5,17 (1,03-25,9) 25/70: 0,5 (0,19-1,31) 30/70: 1,32 (0,23-7,41) 40/70: 12,5 (0,12-1339) <u>Bijwerkingen</u> Er werden geen data omtrent bijwerkingen in relatie tot gewicht of BMI geïdentificeerd. <u>Conclusie Jatlaoui & Curtis 2016</u> - Volgens de auteurs suggereren de bevindingen dat vrouwen met obesitas een toegenomen risico op zwangerschap hebben na gebruik van LNG ten opzichte van vrouwen met een normaal gewicht/ondergewicht.	
Natavio M, Stanczyk F, Molins E, Nelson A & Jusko W. Pharmacokinetics of the 1.5 mg levonorgestrel emergency contraceptive in women with		Gemiddelde BMI van de normale BMI groep = 22,0 kg/m ²	In deze prospectieve cohortstudie kregen vrouwen met een normaal gewicht (C; n=10), obese vrouwen (O; n=11) en morbide obese (MO; n=5) vrouwen eenmalig 1,5 mg LNG waarna tot 96 uur na inname op diverse momenten bloed afgenomen werd. De volgende PK-parameters	De vrije LNG was niet gemeten, maar berekend met behulp van een formule.

normal, obese and extremely obese body mass index. <i>Contraception</i> . 2019; 99: 306-311.		Gemiddelde BMI van de obese groep = 34,4 kg/m ²	worden aan de hand van een noncompartmentele analyse bepaald.	• Er werd aangenomen dat de biologische beschikbaarheid volledig was (F=1) en gelijk in alle groepen.																															
Prospectieve PK-studie		Gemiddelde BMI van de morbide obese groep = 46,6 kg/m ²																																	
			Totale LNG (gemiddelde (SD), voor Tmax mediaan (Q1-Q2))																																
			<table><tr><td></td><td>C</td><td>O</td><td>MO</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>16,2</td><td>10,5***</td><td>10,5**</td></tr><tr><td>Tmax (uur)</td><td>2,5 (2,0-3,0)</td><td>2,0 (1,0-2,0)</td><td>1,0 (1,0-2,0)</td></tr><tr><td>AUC (ng*uur/mL)</td><td>360,1 (109,3)</td><td>208,1** (87,0)</td><td>197,8* (26,5)</td></tr><tr><td>T1/2 (uur)</td><td>29,7 (10,6)</td><td>41,0 (13,6)</td><td>46,4 * (6,6)</td></tr><tr><td>Vss (L)</td><td>162,2 (54,6)</td><td>404,7 **** (140,2)</td><td>466,4 **** (39,6)</td></tr><tr><td>MRT (uur)</td><td>49,0 (27,8)</td><td>79,9 (32,3)</td><td>94,1 * (43,4)</td></tr><tr><td>CI (L/h)</td><td>206,9 (64,6)</td><td>258,9 ** (110,8)</td><td>245,7 * (71,7)</td></tr></table>		C	O	MO	Cmax (ng/mL)	16,2	10,5***	10,5**	Tmax (uur)	2,5 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	AUC (ng*uur/mL)	360,1 (109,3)	208,1** (87,0)	197,8* (26,5)	T1/2 (uur)	29,7 (10,6)	41,0 (13,6)	46,4 * (6,6)	Vss (L)	162,2 (54,6)	404,7 **** (140,2)	466,4 **** (39,6)	MRT (uur)	49,0 (27,8)	79,9 (32,3)	94,1 * (43,4)	CI (L/h)	206,9 (64,6)	258,9 ** (110,8)	245,7 * (71,7)
	C	O	MO																																
Cmax (ng/mL)	16,2	10,5***	10,5**																																
Tmax (uur)	2,5 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)																																
AUC (ng*uur/mL)	360,1 (109,3)	208,1** (87,0)	197,8* (26,5)																																
T1/2 (uur)	29,7 (10,6)	41,0 (13,6)	46,4 * (6,6)																																
Vss (L)	162,2 (54,6)	404,7 **** (140,2)	466,4 **** (39,6)																																
MRT (uur)	49,0 (27,8)	79,9 (32,3)	94,1 * (43,4)																																
CI (L/h)	206,9 (64,6)	258,9 ** (110,8)	245,7 * (71,7)																																
			Berekende vrije LNG (gemiddelde (SD), voor Tmax mediaan (Q1-Q2))																																
			<table><tr><td></td><td>C</td><td>O</td><td>MO</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>0,337 (0,079)</td><td>0,255* (0,061)</td><td>0,281 (0,084)</td></tr><tr><td>Tmax (uur)</td><td>2,5 (2,0-3,0)</td><td>2,0 (1,0-2,0)</td><td>1,0 (1,0-2,0)</td></tr><tr><td>AUC (ng*uur/mL)</td><td>8,07 (3,29)</td><td>6,81 (2,92)</td><td>6,51 (1,79)</td></tr><tr><td>T1/2 (uur)</td><td>36,8 (20,2)</td><td>59,0 * (22,3)</td><td>69,6 * (30,1)</td></tr><tr><td>Vss (L)</td><td>8664 (2511)</td><td>18013 * (4907)</td><td>20884 * (4597)</td></tr><tr><td>MRT (uur)</td><td>49,0 (27,8)</td><td>79,9 * (32,3)</td><td>94,1 * (43,4)</td></tr></table>		C	O	MO	Cmax (ng/mL)	0,337 (0,079)	0,255* (0,061)	0,281 (0,084)	Tmax (uur)	2,5 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	AUC (ng*uur/mL)	8,07 (3,29)	6,81 (2,92)	6,51 (1,79)	T1/2 (uur)	36,8 (20,2)	59,0 * (22,3)	69,6 * (30,1)	Vss (L)	8664 (2511)	18013 * (4907)	20884 * (4597)	MRT (uur)	49,0 (27,8)	79,9 * (32,3)	94,1 * (43,4)				
	C	O	MO																																
Cmax (ng/mL)	0,337 (0,079)	0,255* (0,061)	0,281 (0,084)																																
Tmax (uur)	2,5 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)																																
AUC (ng*uur/mL)	8,07 (3,29)	6,81 (2,92)	6,51 (1,79)																																
T1/2 (uur)	36,8 (20,2)	59,0 * (22,3)	69,6 * (30,1)																																
Vss (L)	8664 (2511)	18013 * (4907)	20884 * (4597)																																
MRT (uur)	49,0 (27,8)	79,9 * (32,3)	94,1 * (43,4)																																

CI (L/h)	206,9 (64,6)	258,9 (110,8)	245,7 (71,7)
-----------------	-----------------	------------------	-----------------

*= p<0,05 tov controlegroep (C)

**= p<0,01 tov controlegroep (C)

***= p<0,001 tov controlegroep (C)

****= p<0,0001 tov controlegroep (C)

- Voor de totale LNG waren Cmax- en AUC-waarden significant lager voor de obese en morbide obese groep ten opzichte van de controlegroep (Cmax 10,5 en 10,5 vs 16,2 ng/mL, beide p<0,01; AUC 208 en 197 vs 360 ng*uur/mL, beide p<0,05). Voor de vrije LNG lagen de waarden voor Cmax en AUC van de drie groepen dicht bij elkaar.
- De Vss was significant groter in de obese groepen (405 en 466 vs 162 L, beide p<0,0001) voor de totale LNG. Ook voor de vrije LNG was de waarde hiervoor groter in de obese groepen (18013 en 20884 vs 8665 L, p<0,05).
- De halfwaardetijd was significant langer voor obese patiënten voor zowel de totale (41 en 46 vs 30 uur, ns en p<0,05) als de vrije (59 en 70 vs 27 uur, beide p<0,05) LNG.
- de gemiddelde biologisch beschikbare LNG (vrije LNG plus aan albumine gebonden) AUC-waarden waren lager in obesen en morbide obesen ten opzichte van de controlegroep (131,6 en 127,5 vs 185,0 ng*u/mL, beide p<0,05).
- SHBG-concentraties waren significant lager voor morbide obese patiënten ten opzichte van de controlegroep bij t = 0 (27.6 vs. 55.4 nmol/L, p=.037). Ook bij t = 24, 48 en 72 uur werden verschillen tussen de groepen waargenomen. Voor obese en morbide obese patiënten waren de SHBG-concentraties vergelijkbaar.
- SHBG- en albumineconcentraties namen af na LNG-inname. Na 4 dagen was de gemiddelde afname van SHBG 27,6 voor C, 30,8% voor O en 25,9% voor MO. Voor albumine waren de corresponderende verandering 35,2%, 34,5% en 34,7%.

			- De concentraties op t=96 uur waren lager dan op t=0 voor SHBG (p=0,0174) en albumine (p<0,001) Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat obese en morbide obese patiënten blootgesteld zijn aan een lagere totale en biologisch beschikbare LNG dan vrouwen met een normale BMI. - Een van de MO-patiënten liet als enige een toename in SHBG zien en was als outlier geëxcludeerd. In de discussie benoemen de auteurs dat er een studie met grotere sample size nodig is om erachter te komen of het daadwerkelijk outliers waren of een subgroep aan patiënten die genetisch gezien een andere variant van SHBG hadden die de affiniteit met testosteron doet afnemen met een toename van de vrije fractie LNG als gevolg. - De auteurs vermelden dat indien opname in weefsel afhangt van de biologisch beschikbare LNG-concentratie, dit de mogelijk afgenomen werkzaamheid van LNG in obese vrouwen zou verklaren, aangezien de AUC van de vrije fractie plus de albumine gebonden LNG significant lager was in de obese groepen.													
Edelman A, Cherala G, Blue S, Erikson D, Jensen J. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. <i>Contraception</i> . 2016; 94: 52-57. Prospectieve open-label PK-studie		Median BMI controlegroep = 22,8 kg/m² (20,8 – 23,7) Mediaan BMI obese groep = 39,5 kg/m² (35,9 – 46,7)	In een prospectieve open-label studie ontvingen vrouwen met een obese (n=5) en normale BMI (n=5) 1,5 mg LNG. De obese groep ontving na minstens een wash-out periode in een daaropvolgende menstruatiecyclus nog eens 3,0 mg LNG. Serummonsters werden afgenomen op t=0; 0,5; 1; 1,5; 2 en 2,5 uur. De volgende PK-parameter gemiddelden werden bepaald (niet-compartmentele analyse): <table><tr><th></th><th>Obese groep 1,5 mg</th><th>Controle groep 1,5 mg</th><th>Obese groep 3 mg</th></tr><tr><td>Cmax, totaal(ng/mL)</td><td>5,57 ± 2,48*</td><td>10,30 ± 2,47</td><td>10,52 ± 2,76**</td></tr><tr><td>Cmax, vrij (ng/mL)</td><td>0,065 ± 0,0038</td><td>0,089 ± 0,033</td><td>0,126 ± 0,025</td></tr></table>		Obese groep 1,5 mg	Controle groep 1,5 mg	Obese groep 3 mg	Cmax, totaal(ng/mL)	5,57 ± 2,48*	10,30 ± 2,47	10,52 ± 2,76**	Cmax, vrij (ng/mL)	0,065 ± 0,0038	0,089 ± 0,033	0,126 ± 0,025	- Kleine sample size en onduidelijk hoeveel morbide obese patiënten geïnccludeerd waren. - Geen extended PK-sampling verricht, waardoor PK-parameters minder accuraat kunnen zijn.
	Obese groep 1,5 mg	Controle groep 1,5 mg	Obese groep 3 mg													
Cmax, totaal(ng/mL)	5,57 ± 2,48*	10,30 ± 2,47	10,52 ± 2,76**													
Cmax, vrij (ng/mL)	0,065 ± 0,0038	0,089 ± 0,033	0,126 ± 0,025													

AUC 0-2,5 uur, totaal (h*ng/mL)	9,05 ± 4,95	17,62 ± 5,89	16,90 ± 5,07
AUC 0-2,5 uur, vrij (h*ng/mL)	0,096 ± 0,056	0,145 ± 0,054	0,196 ± 0,044

- Vergelijken met de controlegroep was de totale LNG-Cmax voor obese patienten na 1,5 mg LNG significant lager (5,57 ng/mL, p=0,027). Echter, wanneer 3 mg ingenomen werd, was een significante toename in LNG-Cmax waarneembaar (10,5 ng/mL, p=0,002), vergelijkbaar met de waarde van de controlegroep bij 1,5 mg.
- Er was geen significant verschil waarneembaar in vrije Cmax tussen de controle en obese groep na inname van 1,5 mg (0,065 ng/mL vs 0,089, p=0,37). De absolute proportie van vrije fractie was wel hoger in de obese groep (1,2% vs 0,8%). Dit was ook waarneembaar wanneer 3 gram ingenomen was.
- De vrije LNG-concentratie voor de obese groep na 3 mg inname was hoger dan de controle groep na 1,5 mg inname. Dit wordt mogelijk verklaard door de hogere fractie ongebonden LNG in obese vrouwen.
- De fractie ongebonden LNG was invers aan SHBG-levels. SHBG-spiegels waren significant lager in obesen ten opzichte van de controles (70,4 nmol/L ± 21,6; p=0,015). SHBG-spiegels waren vergelijkbaar tussen de twee doseringsregimes van de obese groep (1,5 vs 3 mg). Ten opzichte van de controlegroep was de toename voor obese vrouwen bij beide doseringen 35%.

Opmerkingen auteurs

- De bevindingen van deze studie laten zien dat de LNG-Cmax-spiegel van patiënten met obesitas 50% lager is t.o.v. patiënten met een normale BMI wanneer de normale dosering LNG als noodanti-conceptie gebruikt wordt. De auteurs concluderen hiermee dat de verdubbeling van de dosering

			mogelijk een effectieve manier is om voor de verschillen in vrije en totale LNG te corrigeren. Verder werd een dubbele dosis goed getolereerd en betreft het een laagrisicointerventie volgens de auteurs. • Geen duidelijk mechanisme voor de waarneming bij obese patiënten.																	
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. Prospectieve PK studie		Gemiddelde BMI controlegroep = 22,0 kg/m² (18,8-24,6), n=16 Gemiddelde BMI obese groep = 34,3 kg/m² (30,6-39,9), n=16	In een prospectieve gerandomiseerde crossoverstudie werd de PK na eenmalige toediening van noodanticoncepties LNG 1,5 mg en UPA 30 mg geëvalueerd. Dertig minuten na een gestandaardiseerde maaltijd kregen de patiënten een noodanticonceptie. Serum monsters werden in 48 uur tijd 14 keer afgenomen. Dit werd voor beide NA's gedaan. • De gestandaardiseerde maaltijd was een maaltijd van 400 kcal met 20% vet. Alle patiënten hadden 95% van de maaltijd en >90% van de vetten geconsumeerd. • De eerste inname trad gemiddeld op cyclus dag 19 voor obese BMI patiënten en cyclus dag 16 voor de normale BMI patiënten. De tweede opname trad gemiddeld op cyclus dag 26 voor obese BMI patiënten en 21 voor normale BMI patiënten . • De gemiddelde SHBG concentraties waren op baseline hoger voor de normale BMI vrouwen tov obese bmi vrouwen (opname 1: 62,9; opname 2: 63,9 (nmol/L) vergeleken met obese vrouwen opname 1: 38,5; opname 2 38,6 nmol/L) Totale LNG <table><tr><th></th><th>Controle groep</th><th>Obese groep</th><th>P waarde</th></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL) 0-4uur</td><td>51,6</td><td>26,6</td><td><0,01</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL) 0-24uur</td><td>208,5</td><td>100,8</td><td><0,01</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL) 0-48uur</td><td>312,8</td><td>153,7</td><td><0,01</td></tr></table>		Controle groep	Obese groep	P waarde	AUC (ng*h/mL) 0-4uur	51,6	26,6	<0,01	AUC (ng*h/mL) 0-24uur	208,5	100,8	<0,01	AUC (ng*h/mL) 0-48uur	312,8	153,7	<0,01	• Er waren geen morbide obese vrouwen die deelnamen aan de studie (BMI ≥ 40 kg/m²) • Patiënten kregen een gestandaardiseerde maaltijd 30 minuten na inname van de noodanticoncepties. UPA-absorptie wordt namelijk beïnvloed door vet eten. • Er zaten minimaal 8 dagen tussen de eerste en tweede opname, wat gelijk stond aan ongeveer 8 keer de halfwaardetijd LNG of 5 keer de halfwaardetijd van UPA.
	Controle groep	Obese groep	P waarde																	
AUC (ng*h/mL) 0-4uur	51,6	26,6	<0,01																	
AUC (ng*h/mL) 0-24uur	208,5	100,8	<0,01																	
AUC (ng*h/mL) 0-48uur	312,8	153,7	<0,01																	

			<table><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>18,2</td><td>10,8</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Tmax (uur)</td><td>2,0</td><td>3,0</td><td>0,04</td></tr><tr><td>T1/2 (uur)</td><td>27</td><td>50,4</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Vd (mg/mL)</td><td>186,9</td><td>709,9</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Cl (L/h)</td><td>4,8</td><td>9,8</td><td><0,01</td></tr></table> Berekende vrije LGN <table><tr><td></td><td>Controle groep</td><td>Obese groep</td><td>P waarde</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL) 0-4uur</td><td>0,032</td><td>0,02</td><td><0,01</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL) 0-24uur</td><td>0,128</td><td>0,074</td><td><0,01</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL) 0-48uur</td><td>0,193</td><td>0,113</td><td><0,01</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>0,011</td><td>0,008</td><td><0,01</td></tr></table> - Voor LNG was de gemiddelde AUC0-24 en de Cmax 50% lager voor obese vrouwen tov de controlegroep. Opmerkingen auteurs - De auteurs concludeerden dat na een eenmalige dosis van een noodanticonceptie obese vrouwen blootgesteld waren aan lagere concentraties LNG. - De auteurs hebben geen verklaring voor het verschil in resultaat tussen LNG (lagere concentraties) en UPA (geen lagere concentraties).	Cmax (ng/mL)	18,2	10,8	<0,01	Tmax (uur)	2,0	3,0	0,04	T1/2 (uur)	27	50,4	<0,01	Vd (mg/mL)	186,9	709,9	<0,01	Cl (L/h)	4,8	9,8	<0,01		Controle groep	Obese groep	P waarde	AUC (ng*h/mL) 0-4uur	0,032	0,02	<0,01	AUC (ng*h/mL) 0-24uur	0,128	0,074	<0,01	AUC (ng*h/mL) 0-48uur	0,193	0,113	<0,01	Cmax (ng/mL)	0,011	0,008	<0,01	
Cmax (ng/mL)	18,2	10,8	<0,01																																									
Tmax (uur)	2,0	3,0	0,04																																									
T1/2 (uur)	27	50,4	<0,01																																									
Vd (mg/mL)	186,9	709,9	<0,01																																									
Cl (L/h)	4,8	9,8	<0,01																																									
	Controle groep	Obese groep	P waarde																																									
AUC (ng*h/mL) 0-4uur	0,032	0,02	<0,01																																									
AUC (ng*h/mL) 0-24uur	0,128	0,074	<0,01																																									
AUC (ng*h/mL) 0-48uur	0,193	0,113	<0,01																																									
Cmax (ng/mL)	0,011	0,008	<0,01																																									
Festin MPR, Peregoudov A, Seuc A, et al. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies.			Data van 6873 vrouwen afkomstig uit 4 WHO-HRP gerandomiseerde trials werd geanalyseerd. Participanten hadden of eenmalig 1,5 mg LNG of in twee doseringen verdeeld over 24 uur 1,5 mg LNG ingenomen. In alle gevallen tot 120 uur na onveilige seks. Het percentage zwangerschappen was laag, namelijk 1,2%. Dit percentage was ook laag onder vrouwen	- De kwaliteit van de geïncludeerde studies wordt als laag tot redelijk beschouwd - Klein aantal vrouwen in obese groep, onbekend of en hoeveel vrouwen morbide obees waren. - Het aantal zwangerschappen was laag.																																								

Contraception 2017;95:50–4 Gepoolde data-analyse			≥80 kg (0,7%) en obese vrouwen BMI ≥30 kg/m² (2,0%). - De gepoolde analyse liet zien dat de werkzaamheid bij vrouwen met een BMI ≥30 kg/m² significant lager was t.o.v. vrouwen in lagere BMI-categorieën (OR 8,27, 95% BI 2,70-25,37). Deze resultaten waren met name beïnvloed door een studie (Nigeriaanse studie) waarbij de 6 obese vrouwen die ongewenst zwanger werden allemaal de NA na de verwachte datum van ovulatie hadden ingenomen. - Een sensitiviteitsanalyse die deze studie excludeerde liet zien dat obesitas niet langer een risicofactor was. Echter was het aantal obese vrouwen in de andere studies te laag om een afname in werkzaamheid te excluseren. Opmerkingen auteurs De auteurs concluderen dat toegang tot LGN als NA niet gelimiteerd moet zijn voor een bepaald gewicht of BMI-categorie.	Data over lengte en gewicht werden gerapporteerd door patiënten zelf en in andere gevallen was de methode waarmee het bepaald werd niet duidelijk gerapporteerd.
---	--	--	--	--

Overig-	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP.
NHG Anticonceptie: beleid noodanticonceptie		<u>Overgewicht</u> De huidige literatuur geeft geen uitsluitel over de rol van BMI of lichaamsgewicht op de effectiviteit van noodanticonceptie. De EMA heeft in 2014 een review gemaakt naar aanleiding van aanpassing van de bijsluitertekst van levonorgestrel. De EMA heeft geconcludeerd dat er onvoldoende robuust bewijs is om te concluderen dat bij vrouwen met overgewicht de morning-afterpil minder effectief zou zijn. 146 Jatlaoui et al. verrichtten een systematische review op basis van gegevens uit onderzoeken die niet over deze onderzoeksvraag gingen. 3 van de 4 analyses waren gedeeltelijk gebaseerd op dezelfde data. De meeste informatie over het gewicht was gebaseerd op zelfrapportage. De resultaten waren inconsistent. Concluderend is er onvoldoende bewijs dat de morning-afterpil niet effectief is bij vrouwen met overgewicht. 147 In de FSRH-richtlijn over obesitas en (nood)anticonceptie adviseert men juist om vrouwen met lichaamsgewicht van ≥ 70 kg of BMI > 26 te informeren dat de koperspiraal de meest effectieve methode voor noodanticonceptie is en dat morning-afterpillen, vooral levonorgestrel, mogelijk verminderd effectief zijn. 21 Voor de NHG-Standaard is ervoor gekozen om aan te sluiten bij de bijsluitertekst, en dus bij het EMA-advies.	

FSRH: The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Guideline overweight, obesity & contraception. April 2019.		Emergency contraception (EC) <u>Key information</u> • The available evidence suggests that effectiveness of the Cu-IUD is not affected by body, weight or BMI. • 1,5 mg levonorgestrel emergency contraception (LNG-EC) appears to be less effective in women with BMI > 26 kg/m² or weight >70 kg. • Ulipristal acetate emergency contraception (UPA-EC) may be less effective in women with BMI >30 kg/m² or weight >85 kg <u>Clinical recommendations</u> • Women should be informed that the Cu-IUD is the most effective method of EC. • Women should be informed that BMI >26 kg/m² or weight >70 kg may reduce the effectiveness of oral EC, particularly of LNG-EC. • Consider UPA-EC and, if this is not suitable, double-dose (3 mg) LNG-EC if BMI >26 kg/m² or weight >70 kg. The effectiveness of double-dose LNG-EC is unknown. • Double-dose UPA-EC is not recommended for women of any body weight or BMI.	
SPC Isteranda (levonorgestrel)		Er zijn beperkte en niet-overtuigende gegevens over het effect van een hoog lichaamsgewicht/hoge BMI op de anticonceptieve werkzaamheid. In drie onderzoeken van de WHO werd geen trend voor een verminderde werkzaamheid bij een toenemend lichaamsgewicht/toenemende BMI waargenomen (Tabel 1), terwijl in de twee andere onderzoeken (Creinin et al., 2006 en Glasier et al., 2010) een verminderde anticonceptieve werkzaamheid werd waargenomen bij een toenemend lichaamsgewicht of toenemende BMI (Tabel 2). In beide meta-analyses werd inname later dan 72 uur na onbeschermdde gemeenschap (d.w.z. off-label gebruik van levonorgestrel) en vrouwen die vaker onbeschermdde gemeenschap hadden uitgesloten.	

Tabel 1: Meta-analyse op drie onderzoeken van de WHO (Von Hertzen et al., 1998 en 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0 – 18,5	Normaal 18,5 – 25	Overgewicht 25 – 30	Obesitas ≥ 30
N totaal	600	3952	1051	256
N zwangerschappen	11	39	6	3
Zwangerschapspercentage	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Betrouwbaarheidsinterval	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabel 2: Meta-analyse op onderzoeken van Creinin et al., 2006 en Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Ondergewicht 0 – 18,5	Normaal 18,5 – 25	Overgewicht 25 – 30	Obesitas ≥ 30
N totaal	64	933	339	212
N zwangerschappen	1	9	8	11
Zwangerschapspercentage	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Betrouwbaarheidsinterval	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Dosering:

Vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzym-inducerende geneesmiddelen hebben gebruikt én noodanticonceptie nodig hebben, wordt aanbevolen om niet-hormonale noodanticonceptie te gebruiken, zoals een Cu-IUD. Vrouwen die geen Cu-IUD kunnen of willen gebruiken, wordt aanbevolen een dubbele dosis van levonorgestrel (=2 tabletten tegelijk) in te nemen.

Interacties:

Het metabolisme van levonorgestrel wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van leverenzyminducerende stoffen en vooral van CYP3A4-enzym inducers. Het is gebleken dat gelijktijdige toediening van efavirenz de plasmaconcentraties van levonorgestrel (AUC) met ongeveer 50% verlaagt.

SPC Norlevo (levonorgestrel)

Zelfde tabellen als hierboven bij SPC Isteranda opgenomen en zelfde advies bij enzyminducerende geneesmiddelen.

Farmacokinetiek bij vrouwen met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²)

Een farmacokinetische studie toonde aan dat bij vrouwen met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) de totale levonorgestrelconcentraties verlaagd zijn (ongeveer 50% afname van C_{max} en AUC₀₋₂₄) in vergelijking met vrouwen met een normale BMI (BMI < 25 kg/m²) (Praditpan et al., 2017). Een andere studie toonde ook een ongeveer 50% afname van totaal levonorgestrel C_{max} tussen vrouwen met obesitas en vrouwen met een normale BMI, terwijl een dubbele dosering (3 mg) bij vrouwen met obesitas plasmaconcentraties leek op te leveren die vergelijkbaar zijn met de

		spiegels gezien bij vrouwen met een normale BMI die 1,5 mg levonorgestrel kregen (Edelman et al., 2016). De klinische relevantie van deze data is onduidelijk	
--	--	---	--

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