

Morbide obesitas: ulipristal (noodanticonceptie)

7662

Afkortingen

BMI = body mass index, LNG = levonorgestrel, NA = noodanticonceptie, OR = odds ratio, UPA = ulipristalacetaat

CONCLUSIE

Op basis van beperkte gegevens lijkt de betrouwbaarheid van noodanticonceptiva met ulipristal bij morbide obesitas niet verminderd te zijn.

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 ulipristal bij patiënten met morbide obesitas. De bevindingen van de systematische review van Jatlaoui et al. 2016 zijn echter inconsistent met betrekking op het risico op zwangerschap. Van de twee gepoolde analyses die de review noemt, vond de een geen significant verhoogd risico op zwangerschap in obese vrouwen (Glasier et al. 2011) en de ander een net aan significant verhoogd risico ($p = 0,04$) (Moreau et al. 2012). Een farmacokinetische studie vond geen lagere, maar juist een niet-significant hogere AUC van ulipristal in obese vrouwen dan in niet-obese vrouwen (Praditpan et al. 2017). Dit zou tot een even hoge of hogere effectiviteit van ulipristal in obese vrouwen moeten leiden.

De huidige literatuur is niet eenduidig en geeft geen aanleiding voor een afwijkend doseringsadvies voor ulipristal als noodanticonceptie bij morbide obesitas.

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 twee gepoolde secundaire analyses van drie 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 3 mg ulipristal acetaat (UPA) als noodanticonceptie (NA). - BMI > 30 kg/m² vs BMI < 25 kg/m² was respectievelijk, 2,6% en 1,1% (OR 2,62; 95% BI 0,89-7,00) In de gepoolde analyse van Moreau <i>et al.</i> 2012 waren de enige variabelen met een significante invloed op het risico op zwangerschap een opvolging aan onveilige gemeenschap en BMI of gewicht. - BMI ≥ 30 kg/m² (n=351) vs BMI < 30 kg/m² (n=1830) OR 2,1; 95% BI, 1,0-4,3; $p=0,04$)	- De kwaliteit van de geïnccludeerde studies wordt als laag tot redelijk beschouwd - Klein aantal vrouwen in obese groep, onbekend of en hoeveel vrouwen morbide obese 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.

			- Gewicht >85 kg (n=298) vs ≤ 85 kg (n=183), OR 2,2; 95% BI, 1,1-4,6; p=0,03. <u>Bijwerkingen</u> Er werden geen data omtrent bijwerkingen in relatie tot gewicht of BMI geïdentificeerd. <u>Conclusie Jatlaoui</u> - Volgens de auteurs suggereren de bevindingen dat het risico op zwangerschap mogelijk ook verhoogd is bij gebruik van UPA-noodanticonceptie, maar het verschil in risico is niet statistisch significant gebleken tussen obese vrouwen en vrouwen met een normaal gewicht/ondergewicht.									
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 p = 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. Serummonsters 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) UPA: <table><tr><td></td><td>Controle groep</td><td>Obese groep</td><td>P waarde</td></tr><tr><td>AUC (ng*h/mL)</td><td>161,6</td><td>173,6</td><td>0,68</td></tr></table>		Controle groep	Obese groep	P waarde	AUC (ng*h/mL)	161,6	173,6	0,68	- 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)	161,6	173,6	0,68									

			0-4uur			
			AUC (ng*h/mL) 0-24uur	293,5	362,5	0,15
			AUC (ng*h/mL) 0-48uur	369,8	498,4	0,06
			Cmax (ng/mL)	89,3	95,6	0,70
			Tmax (uur)	1,6	1,5	0,71
			T1/2 (uur)	34,9	65,9	<0,01
			Vd (mg/mL)	211,6	286,4	0,08
			CI (L/h)	4,1	3,0	0,06
			- De AUC0-24 en Cmax waren vergelijkbaar tussen de groepen. - De halfwaardetijd was wel significant langer in de obese groep.			
			Opmerkingen auteurs - De auteurs concludeerden dat na een eenmalige dosis van een noodanticonceptie obese vrouwen blootgesteld waren aan vergelijkbare concentraties UPA - De auteurs geven aan dat voor UPA obese vrouwen een iets hogere geneesmiddelconcentratie bereikten dan normale vrouwen (niet significant). - Volgens de auteurs kunnen de PK-resultaten wat betreft UPA niet toegewezen worden aan een variatie in dieet, aangezien alle participanten, volgens studieprotocol, dezelfde/gestandaardiseerde maaltijd kregen. - De auteurs hebben geen verklaring voor het verschil in resultaat tussen LNG (lagere AUC in obese vrouwen) en UPA (geen verschil in AUC tussen de groepen).			

Overig-

BMI / kg

Belangrijkste resultaten

Opmerkingen KNMP.

NHG Anticonceptie: beleid noodanticonceptie		Overgewicht 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.	

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