



Nutriëntenstatus bij anticonceptiepil (combinatiepil)

Gebruik van de anticonceptiepil (combinatiepil met oestrogeen en progestageen) kan leiden tot een foliumzuurdeficiëntie en hypomagnesiëmie. Met name langdurig gebruik kan leiden tot een suboptimale voedingsstatus. Welke klachten kunnen optreden als gevolg van een tekort aan voedingsstoffen door de anticonceptiepil? Waarop dienen arts en apotheker alert te zijn? En wat is mogelijk beleid bij een tekort aan voedingsstoffen door de anticonceptiepil? Deze factsheet gaat daar op in. Deze factsheet gaat niet over de minipil met alleen progestageen.

Hoe werkt de anticonceptiepil?

De gecombineerde hormonale anticonceptiepil bevat zowel oestrogeen als progestageen. Oestrogeen remt de secretie van het follikel stimulerend hormoon (FSH) en progestageen de secretie van het luteïniserend hormoon (LH). Dit remt de follikelgroei en ovulatie. Progestageen verandert ook de samenstelling van het cervixslijm, waardoor zaadcellen moeilijker passeren. Ook maken beide hormonen het baarmoederslijmvlies ongeschikt voor innesteling.

Wat zijn mogelijke gevolgen van gebruik van de anticonceptiepil?

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van de anticonceptiepil mogelijk leidt tot een lagere foliumzuurspiegel in serum en erytrocyten (Shere et al., 2015). Foliumzuur is belangrijk voor DNA-synthese, DNA-reparatie, celgroei en celdeling. Daarmee is foliumzuur essentieel voor de groei en ontwikkeling van ongeboren kinderen.

Er zijn bovendien aanwijzingen dat gebruik van de anticonceptiepil mogelijk leidt tot een lagere magnesiumspiegel (Palmerly et al., 2013). Als de serumconcentratie lager is dan 0,7 mmol/l, dan is sprake van hypomagnesiëmie. Magnesium is essentieel voor honderden enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en de energieproductie. Daarnaast speelt magnesium een belangrijke rol bij de proteïne- en nucleïnezuursynthese, neurotransmissie en botopbouw. Tenslotte gaat men ervan uit dat magnesium een rol heeft bij de calcium-, kalium- en natriumhomeostase.

Het is nog onduidelijk of een lagere foliumzuurspiegel ook daadwerkelijk leidt tot foliumzuurdeficiëntie. De kwaliteit van het bewijs is laag (Dante et al., 2014; Palmerly et al., 2013; Wilson et al., 2011). De meeste studies zijn namelijk observationele studies, waardoor confounding kan optreden. Voorbeelden van mogelijke confounders zijn leeftijd, sociaaleconomische status, alcoholmisbruik en voedingsstatus. Bovendien is de externe validiteit een knelpunt als de voedingsstatus van de deelnemers afwijkt van de Nederlandse situatie.

Literatuur

- Akinloye O, Adebayo TO, Oguntibeju OO, et al. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Indian Med J* 2011;60(3):308-15.
- Ami N, Bernstein M, Boucher F, et al. Folate and neural tube defects: the role of supplements and food fortification. *Paediatr Child Health* 2016;21(3):145-54.
- Brand AK, Bruinsma ACA, Groeningen van COM, et al. NHG-Standaard Anticonceptie. *Huisarts Wet* 2011;54(12):552-76.
- Dante G, Vaiarelli A, Facchinetti F. Vitamin and mineral need during the oral contraceptive therapy: a systematic review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2014;3(1):1-10.
- European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report 2017.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Zie www.farmacotherapeutischkompas.nl. Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen. Nr. 2018/19. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018. Zie www.gezondheidsraad.nl.
- Green TJ, Houghton LA, Donovan U, et al. Oral contraceptives did not affect biochemical folate indexes and homocysteine concentrations in adolescent females. *J Am Diet Assoc* 1998;98(1):49-55.
- Grewal S, Hofstee HMA, Hoorn EJ, Zwan van der M. NIV Het Acute Boekje: hypomagnesiëmie. Zie www.hetacuteboekje.nl. Laatste update: 13-04-2017.
- Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i3-i14.
- Jong-Potjer de LC, Beentjes M, Bogchelmann M, et al. NHG-Standaard Preconceptiezorg. *Huisarts Wet* 2011;54(6):310-2.
- KNMP Kennisbank. Zie www.kennisbank.knmp.nl (alleen voor abonnees). Geraadpleegd 30 januari 2018.

Daarnaast gebruikten patiënten in de meeste studies een hogere dosering oestrogeen (35 tot 50 µg) dan gebruikelijk is volgens de NHG-Standaard *Anticonceptie* (2011).

Er zijn studies naar vitamine B6-deficiëntie door gebruik van de anticonceptiepil. Verschillende studies laten veranderingen zien in plasmaspiegels van diverse actieve vormen van vitamine B6. Wat de klinische relevantie daarvan is, is nog niet duidelijk (Leklem, 1986; Lussana et al., 2003; Morris et al., 2008; Palmery et al., 2013; Rios-Avila et al., 2015; Ueland et al., 2015; Wilson et al., 2011).

Waarom ontstaan foliumzuurdeficiëntie en hypomagnesiëmie door de anticonceptiepil?

Foliumzuurdeficiëntie

Het precieze mechanisme van de daling van de foliumzuurspiegel door de anticonceptiepil is nog niet opgehelderd. Mogelijk spelen een afname van de absorptie, toegenomen klaring, afname van de renale reabsorptie, verandering van het folaatmetabolisme of toegenomen folaatbinding een rol (Dante et al., 2013).

Hypomagnesiëmie

Het is niet bekend hoe gebruik van de anticonceptiepil kan leiden tot hypomagnesiëmie. Mogelijk zorgen oestrogenen voor opname van magnesium in weefsel en botten, waardoor de magnesiumspiegel in het serum daalt. Risicogroepen zijn anticonceptiepilgebruikers met andere risicofactoren zoals een lage magnesiuminname, verhoogd magnesiumverlies, diabetes mellitus, hyperthyreoïdie, hypoparathyreoïdie en aldosteronisme (KNMP, 2018).

Hoe herkent en behandelt u foliumzuurdeficiëntie?

Diagnose

Foliumzuurdeficiëntie kan anemie, darmstoornissen en vermoeidheid veroorzaken. Bij patiënten met anemie waarbij de arts foliumzuurdeficiëntie vermoedt, bepaalt de arts naast het hemoglobine (Hb), mean corpuscular volume (MCV) en ferritine ook vitamine B12, foliumzuur, reticulocyten en lactaatdehydrogenase (NHG-Standaard *Anemie*, 2014). Er is sprake van een foliumzuurdeficiëntie als de waarde van de foliumzuurbepaling onder het 2,5^e percentiel van de referentiepopulatie ligt. De referentiewaarden zijn afhankelijk van de gebruikte test en het laboratorium (NHG-Laboratoriumdiagnostiek *Anemie*, 2014).

Behandeling

De arts behandelt anemie door foliumzuurdeficiëntie met dagelijks 0,5 mg foliumzuur. Als er sprake is van een ernstige anemie kan de arts kiezen voor dagelijks 5 mg foliumzuur. Het effect van foliumzuursuppletie bij anemie monitort de arts aan de hand van het Hb (NHG-Standaard *Anemie*, 2014). Vrouwen die direct na het staken van hormonale anticonceptie zwanger willen worden, dienen vier weken voor het staken te starten met foliumzuursuppletie. Dagelijks 0,4 mg of 0,5 mg foliumzuur vanaf 4 weken voor de conceptie tot en met 10 weken na de eerste dag van de laatste menstruatie vermindert namelijk de kans op een neuralebuisdefect. Voor vrouwen die zelf een neuralebuisdefect hebben of al een kind met neuralebuisdefect hebben, geldt een dagelijkse dosering van 5 mg foliumzuur gedurende dezelfde periode (NHG-Standaard *Preconceptiezorg*, 2011).

- Leklem JE. Vitamin B-6 requirement and oral contraceptive use - a concern? *J Nutr* 1986;116(3):475-7.
- Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, et al. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res* 2003;112(1-2):37-41.
- McArthur JO, Tang H, Petocz P, Samman S. Biological variability and impact of oral contraceptives on vitamins B6, B12 and folate status in women of reproductive age. *Nutrients* 2013;5(9):3634-45.
- Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1446-54.
- Natural Medicines. Zie www.naturalmedicines.therapeuticresearch.com/. Geraadpleegd 19 december 2017.
- NHG-Laboratoriumdiagnostiek Anemie (2014). Zie www.nhg.nl.
- Olatunbosun DA, Adeniyi FA, Adadevoh BK. Effect of oral contraceptives on serum magnesium levels. *Int J Fertil* 1974;19(4):224-6.
- Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(13):1804-13.
- Rang HP, Ritter JM, Henderson G, Flower RJ. *Pharmacology*. Toronto: Elsevier, 2012.

Het is belangrijk dat u gebruikers van de anticonceptiepil informeert dat door gebruik van de anticonceptiepil op den duur de foliumzuur- en/of magnesiumstatus kan verslechteren en wat daarvan de gevolgen kunnen zijn.

Op dit moment is er alleen een advies over het gebruik van foliumzuur door vrouwen die zwanger willen worden. Er is geen advies over foliumzuur- en/of magnesiumsupplementen bij gebruik van de anticonceptiepil.

Hoe herkent en behandelt u hypomagnesiëmie?

Diagnose

Symptomen van hypomagnesiëmie zijn misselijkheid, apathie en braken. Een serumconcentratie lager dan 0,5 mmol/l kan ernstige cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen geven, zoals verwardheid, hartritme stoornissen en convulsie en een ziekenhuisopname tot gevolg hebben. De magnesiumstatus van het lichaam kan de arts bepalen door het meten van de concentratie in bloed, hoewel deze concentratie niet altijd een juist beeld geeft. De magnesiumspiegel in het bloed is een afspiegeling van slechts 0,3-2 procent van de totale hoeveelheid in het lichaam. Ongeveer de helft van het magnesium zit in botten en de rest zit in cellen, spieren, organen en zenuwweefsel. Voor volwassenen is de referentiewaarde van magnesium in serum 0,7-1,0 mmol/l. Een normale magnesiumconcentratie sluit een magnesiumdeficiëntie dus niet uit. Bij een normale magnesiumconcentratie geeft de magnesiumretentietest in de meeste gevallen uitsluitel. Daarnaast laat de fractionele magnesiumexcretie of de 24-uurs magnesiumuitscheiding in urine zien of er sprake is van extrarenaal magnesiumverlies.

Behandeling

Er zijn geen studies bekend over de behandeling van hypomagnesiëmie veroorzaakt door de anticonceptiepil. Er zijn wel publicaties over de behandeling van hypomagnesiëmie veroorzaakt door andere factoren. Dan bestaat de behandeling van hypomagnesiëmie uit magnesiumsuppletie. Bij magnesiumconcentraties tussen 0,5 en 0,7 mmol/l heeft orale magnesiumsuppletie de voorkeur. Bij ernstige magnesiumdeficiëntie, dat wil zeggen symptomatische deficiëntie en/of een magnesiumconcentratie < 0,5 mmol/l, is intraveneuze magnesiumsuppletie geïndiceerd.

Er zijn verschillende vormen van magnesium, zoals magnesiumaspartaat, -gluconaat, -citraat, -chloride, -lactaat, -oxide en -sulfaat. Er zijn echter geen goede studies die de verschillende magnesiumzouten met elkaar vergelijken. Magnesiumgluconaat heeft de voorkeur vanwege een betere beschikbaarheid en omdat het minder diarree veroorzaakt dan de andere magnesiumverbindingen. De Nederlandse Internisten Vereniging noemt bij milde hypomagnesiëmie een dosering van 5 tot 14 mmol magnesiumgluconaat (122 tot 340 mg magnesium) per dag en bij ernstige hypomagnesiëmie een dosering van 15 tot 28 mmol (365 tot 681 mg magnesium) per dag (Grewal et al., 2017).

Gebruik van supplementen en therapeutische dosering foliumzuur en magnesium

De dagelijks aanbevolen hoeveelheid foliumzuur is voor vrouwen vanaf 18 jaar 300 µg. De veilige bovengrens van synthetisch foliumzuur is 1000 µg per dag. De therapeutische dosering foliumzuur is hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid.

De dagelijks aanbevolen hoeveelheid magnesium is voor vrouwen vanaf 18 jaar 300 mg (Gezondheidsraad, 2018). Voor magnesiumsupplementen is een aanvaardbare bovengrens vastgesteld van 250 mg per dag. Bij hypomagnesiëmie ligt de therapeutische dosering hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid (Grewal et al., 2017).

- Rios-Avila L, Coats B, Chi YY, et al. Metabolite profile analysis reveals association of vitamin B6 with metabolites related to one-carbon metabolism and tryptophan catabolism but not with biomarkers of inflammation in oral contraceptive users and reveals the effects of oral contraceptives on these processes. *J Nutr* 2015;145(1):87-95.
- Scientific Committee on Food & Scientific Panel on Dietetic Food Products NaA. Tolerable upper intake levels for vitamin and minerals. European Food Safety Authority 2006.
- Shere M, Bapat P, Nickel C, et al. Association between use of oral contraceptives and folate status: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(5):430-8.
- Stanton MF, Lowenstein FW. Serum magnesium in women during pregnancy, while taking contraceptives, and after menopause. *J Am Coll Nutr* 1987;6(4):313-9.
- Sütterlin MW, Bussen SS, Rieger L, et al. Serum folate and vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 microg ethinyl estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107(1):57-61.
- Sijs van der IH, Ho-Dac-Pannekeet MM. De behandeling van hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:934-8.
- Ueland PM, Ulvik A, Rios-Avila L, et al. Direct and functional biomarkers of vitamin B6 status. *Annu Rev Nutr* 2015;35:33-70.
- Voedingscentrum. Zie www.voedingscentrum.nl. Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B6 and vitamin B12 status. *Nutr Rev* 2011;69(10):572-83.
- Wijk van MAM, Mel M, Muller PA, et al. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2014;57(10):528-36.

Bijwerkingen melden?

Het is belangrijk dat u bijwerkingen van de anticonceptiepil meldt bij het Bijwerkingencentrum Lareb (www.lareb.nl). Het kan hier ook gaan om al bekende bijwerkingen, die niet eerder in verband werden gebracht met een negatieve invloed op de nutriëntenstatus. Bovendien kan het risico op bijwerkingen verhoogd zijn als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die ook een negatieve invloed op de nutriëntenstatus hebben. Door het tijdig herkennen en melden van bijwerkingen kan er adequaat medisch gehandeld worden. Informeer daarom ook de gebruikers van de anticonceptiepil over de bijwerkingen en de risico's van vitaminedeficiëntie en mineralen-tekort als gevolg van het gebruik van de anticonceptiepil.

Deze factsheet is opgesteld door het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) in samenwerking met NPN.

Meer weten? www.npninfo.nl | NPN