

Voorbeeldsamenvatting - Ontwikkeling, Voortplanting en Veroudering 1

Geneeskunde | Universiteit van Amsterdam

2022 - 2023

UVGK-1115-234 | €0,00

Tentamengericht | Overzichtelijke structuur

Sinds 1994 | Beoordeeld met een 8,2



Weet iemand waar ik de antwoorden kan vinden van het oefententamen?

10:10 ✓

Kan iemand uitleggen waarom het antwoord van vraag 4 B is?

10:10

Is het college morgen eigenlijk fysiek of online?

10:10 ✓

Join onze community

- ✓ WhatsApp met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen
- ✓ Krijg gratis extra oefenopgaven en supplementen

Scan de QR code of ga naar SlimAcademy.nl/join



Voorwoord

Beste student,

Leuk dat je dit jaar Geneeskunde gaat studeren! Voor je ligt de samenvatting van het vak Ontwikkeling, Voortplanting & Veroudering 1. Slim Academy heeft de belangrijkste studiestof voor je samengevat. Zo kun jij zo prettig mogelijk studeren. We wensen je alvast succes met studeren en natuurlijk met het behalen van jouw eerste studiepunten!

Nu 1 MAAND GRATIS bij een abonnement!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode STARTSLIM bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis!

Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en kies je jaar. Deze code is geldig t/m 30 september 2022.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Stay in touch

Wil je verder op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl

@SlimAcademy.nl

klantenservice@slimacademy.nl

010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en bij het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

P.S. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Het is en blijft een samenvatting, die als aanvulling op de verplichte lesstof gezien moet worden en geen vervanging is van de verplichte lesstof.



Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000 studenten joinde vorig jaar

Informatie over het vak

Je staat op het punt de voorbeeldsamenvatting van je eerste vak van de studie Geneeskunde te lezen. Hierin hebben we de eerste drie casussen opgenomen. De overige casussen vind je in de volledige samenvatting.

Studenten die starten met de studie Geneeskunde in Amsterdam vinden het vaak uitdagend om de diepgang te bepalen van de stof die je zult moeten leren voor het tentamen. Maar maak je geen zorgen, we hebben deze samenvatting geschreven met als doel je door dit vak heen te helpen. Meerdere topstudenten, die recentelijk dit vak hebben gevolgd, hebben hun expertise gedeeld en aan deze samenvatting gewerkt, om je te helpen met de dingen waar de meeste studenten mee worstelen bij het studeren van Geneeskunde.

We hebben gewerkt aan de volgende punten om je de beste hulp te bieden:

- Analyseren van oude examens om inzicht te geven in wat er wordt gevraagd;
- Eerstejaars studenten betrokken bij het maken van deze samenvatting, om ervoor te zorgen dat het is geschreven op een manier die het beste is voor jou om mee te studeren;
- Gebruiken van oefen- en voorbeeldoefeningen op examenniveau, zodat je de beste werkwijze krijgt.

Hoe kan je het beste studeren?

Tijdens het studeren voor dit vak, is het aanbevolen dat je ook delen uit het boek bestudeert voor een beter begrip, omdat het extra informatie biedt. Oefenen is ook de sleutel tot een goed cijfer voor dit examen. Om je goed voor te bereiden op het tentamen zou je veel oefenvragen kunnen maken. Zo kun je jezelf testen op je verworven kennis van de afgelopen periode. Op deze manier kun je beter de vragen van het examen beantwoorden. Je vindt een paar van zulke oefeningen in dit boekje.

Wat voor samenvattingen bieden we aan en wanneer kun je ze verwachten?

Voor Geneeskunde maken wij verschillende typen samenvattingen. Hieronder vind je een overzicht van deze samenvattingen en wanneer je deze kan verwachten deze periode.

Studiehulp	Wat houdt het in?	Wanneer?
Midterm	Alle relevante tentamenstof voor de midterm.	Anderhalve week voor het tentamen.
Endterm	Alle relevante tentamenstof voor de endterm.	Anderhalve week voor het tentamen.

Succes met studeren!

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Informatie over het vak	1
Inhoudsopgave	3
Week 1: Zwanger en niet zwanger willen worden	4
Oefenvragen week 1	30
Antwoorden oefenvragen week 1	34
Nawoord	35

Week 1: Zwanger en niet zwanger willen worden

Hoofdstuk 1: Voortplanting

De informatie in dit hoofdstuk is gebaseerd op:

- De ZSO: 'Eicelrijping en spermatogenese';
- Textbook of Obstetrics and Gynaecology, 2019, Steegers et al: pp.231-232;
- YouTube video: 'De menstruatiecyclus', Juf Danielle;
- YouTube video: 'Male Sex Hormones', Academic Algonquin.

In dit hoofdstuk wordt de eicelrijping van de vrouw en de spermatogenese van de man behandeld. Hierbij komen de hormonale (hypothalamus-hypofyse-gonadale) assen ook aan bod. Daarna wordt de algemene menstruatiecyclus van de vrouw uitgelegd. Hierbij worden ook de specifieke hormonen verder toegelicht. Zie hoofdstuk 8: 'Embryologie' voor het vervolg van de voortplanting vanaf de bevruchting.

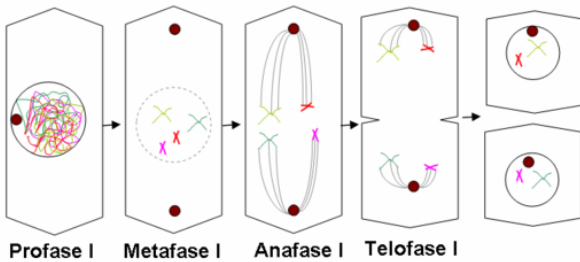
Meiose

Meiose is het delingsproces van voortplantingscellen. Meiose bestaat uit twee onderdelen, die ieder weer uit verschillende fases bestaan:

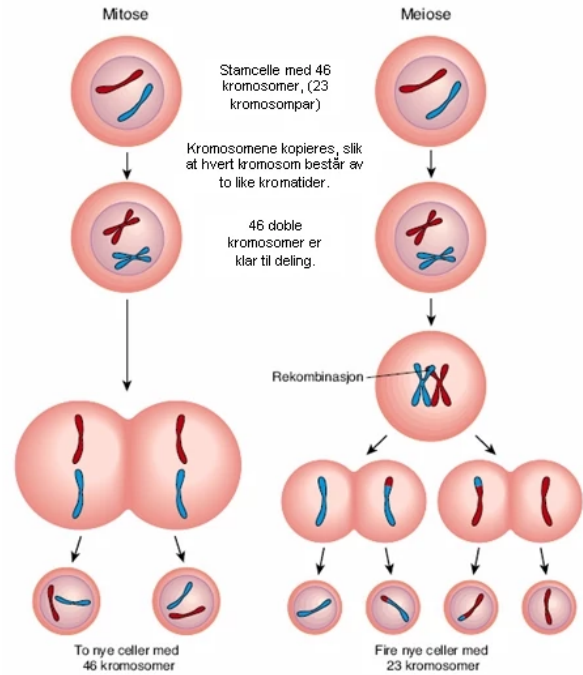
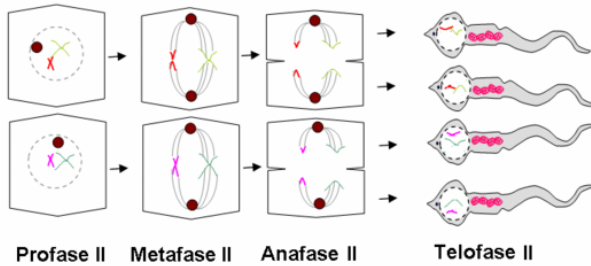
- **Meiose I:** er ontstaan 2 haploïde cellen (1n: van elk chromosomenpaar is maar één chromosoom aanwezig) uit diploïde cellen (2n: chromosomen komen in paren voor). Meiose I bestaat uit de volgende onderdelen:
 - Profase I: het kernmembraan valt uiteen, de chromosomen rollen op en de dubbele chromosomen bevinden zich in het midden. Ook kan er **crossing-over** optreden. In dat geval wisselen homologe chromosomen informatie uit met elkaar;
 - Metafase I: er ontstaat een spoelfiguur met trek- en steundraden en de chromosomen bevinden zich in het equatoriale vlak;
 - Anafase I: de homologe **chromosomen** worden van elkaar gescheiden;
 - Telofase I: er ontstaan twee dochtercellen (1n) met hun eigen cytoplasma en membraan.
- **Meiose II:** er ontstaan 4 haploïde cellen (1n) met één chromatide per chromosoom uit haploïde cellen met twee chromatiden per chromosoom:
 - Profase II: het kernmembraan valt uiteen en de chromosomen rollen op;
 - Metafase II: er ontstaat een spoelfiguur met trek- en steundraden en de chromosomen bevinden zich in het equatoriale vlak;
 - Anafase II: de **chromatiden** worden van elkaar gescheiden;
 - Telofase II: er ontstaan twee dochtercellen (1n) met hun eigen cytoplasma en membraan.

De afbeeldingen op de volgende pagina laten schematisch mitose, meiose I en meiose II zien. In de rechterafbeelding wordt de gehele meiose samengevat (meiose I en II) en is het verschil tussen mitose en meiose te zien. In de linker afbeelding is het verschil tussen meiose I en meiose II goed zichtbaar: bij meiose I gaan de chromosomenparen uit elkaar, bij meiose II gaan de twee chromatiden van één chromosoom uit elkaar.

Eerste meiotische deling



Tweede meiotische deling



Mitose, meiose I en meiose II Bron: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Meiose_\(Overzicht\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Meiose_(Overzicht).png) (links) en <https://lichaam-ziekte-gezondheid.jouwweb.nl/mitose-meiose-1> (rechts).

De man

De mannelijke seksuele hormonen

De productie van **gonadotrofine-releasing hormoon** (GnRH) door de hypothalamus komt bij de man tijdens de puberteit op gang. GnRH stimuleert de aanmaak van **follikelstimulerend hormoon** (FSH) en **luteïniserend hormoon** (LH) in de hypofysevoorkwab. FSH stimuleert bij mannen de ontwikkeling van de spermatozoa door de sertolicellen van de testes. LH zet de leydigcellen aan tot de testosteronproductie. Testosteron inhibeert de productie van GnRH, FSH en LH en zorgt hiermee dus voor **negatieve feedback**. Testosteron houdt de spermaproductie in stand, stimuleert de groei van skeletspieren en schaamhaar en stimuleert de talgproductie en het libido. Mannen produceren bijna geen oestrogenen.

Spermatogenese

Tijdens de **spermatogenese** worden de spermacellen klaargemaakt om de eicel succesvol te bevruchten. De spermatogenese begint bij de **spermatogonia**, de ongedifferentieerde mannelijke geslachtscellen. De spermatogonia ondergaan mitose. Hierbij ontstaan diploïde **primaire spermatocyten** en een dochtercel die spermatogonium blijft. De primaire spermatocyt ondergaat meiose-I, waarbij er **haploïde secundaire spermatocyten** ontstaan. De secundaire spermatocyten ondergaan meiose-II en hieruit ontstaan de **spermatiden**. Spermatiden differentiëren zich uiteindelijk tot **spermatozoa** (spermacellen) en worden vervolgens uitgescheiden in het lumen van de zaadbuisjes, ook wel *tubuli seminiferi* genoemd.

De spermacel bestaat uit de volgende onderdelen:

- Kop met een kern, wat het genetisch materiaal bevat. Verder heeft de kop een acrosoomkapje met hydrolytische enzymen;
- Middenstuk met mitochondriën;
- Staart (*flagella*), die zorgt voor de aandrijving van de spermacel.

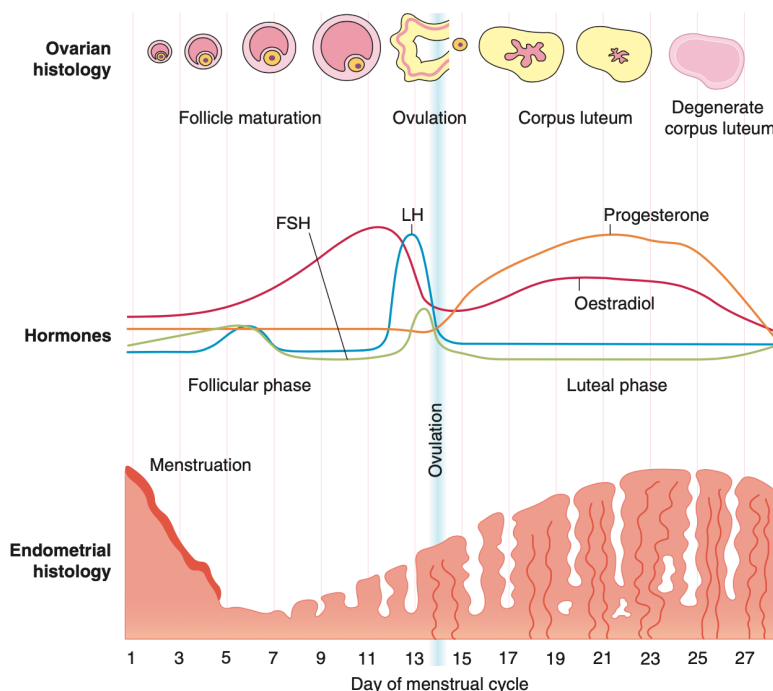
De vrouw

De vrouwelijke seksuele hormonen

Ook bij vrouwen komt de pulsatieve GnRH secretie tijdens de puberteit op gang door de hypothalamus en stimuleert dit de afgifte van FSH en LH door de hypofysevoorkwab. In de follikel van de vrouw zitten twee soorten cellen: de **thecacellen** en de **granulosacellen**. De thecacellen zijn gevoelig voor LH en maken androsteendion (wat voor een klein deel wordt omgezet in testosteron). Daarnaast stimuleert LH de ovulatie en de vorming van het gele lichaam, het *corpus luteum*. De granulosacellen zijn gevoelig voor FSH en maken **oestradiol** uit androsteendion. Daarnaast reguleert FSH de groei en ontwikkeling van het vrouwelijk geslacht en zorgt het voor de ontwikkeling van de eicellen. Oestrogene en progestageene remmen de productie van GnRH, FSH en LH. Testosteron komt ook in mindere mate voor bij vrouwen. Dit wordt geproduceerd door de ovaria (eierstokken) en de bijniere.

Oögenese

Bij een vrouwelijk embryo delen rond de achtste week de kiemcellen mitotisch. Hierbij ontstaat er een paar miljoen **oögonia**. De oögonia beginnen met differentiëren: de cellen beginnen met meiose-I en stoppen hierbij in de profase-I. Dit gebeurt al voor de geboorte. Er ontstaat een **primaire oöcyt**. Dit zorgt ervoor dat er na de geboorte geen mitotische delingen meer bij de oögonia plaats kunnen vinden. De voorraad primaire oöcyten is dus eindig. Als gevolg van degeneratie zijn er nog slechts 400.000 oöcyten over aan het begin van de puberteit. Tijdens iedere menstruatiecycclus nemen vijf tot twaalf follikels sterk toe in volume en hervatten de meiose-I, maar stoppen bij metafase-II. Slechts één follikel zal zich volledig ontwikkelen. Er ontstaat een secundaire oöcyt en een 1^e poollichaampje. De meiotische deling verloopt ongelijkmatig, waardoor het poollichaampje bijna geen grondplasma krijgt en afsterft. Als de secundaire oöcyt bevrucht wordt door de spermaceel, dan voltooit de secundaire oöcyt de meiose-II. Hierbij ontstaat een eicel en het 2^e poollichaampje (wat later weer afsterft).



Fysiologie van de menstruatiecycclus bij de vrouw. Bron: 'Medical Pharmacology and Therapeutics', Waller et al.

Menstruatiecyclus

De menstruatiecyclus bestaat uit vijf fasen:

- **Menstruele fase** (dag 1 tot 3-5): de uterus stoot het baarmoederslijmvlies, het **endometrium**, af. Dit wordt ook wel de menstruatie genoemd;
- **Folliculaire fase** (dag 5 tot 13): doordat er een lage concentratie oestrogeen (ook wel oestradiol) in het bloed aanwezig is, zal de hypofysevoorkwab FSH produceren. Hierdoor zullen vijf tot twaalf follikels rijpen. Door 'natuurlijke selectie' zal maar één dominante follikel geselecteerd worden en zal deze follikel onder invloed van FSH steeds meer oestradiol produceren. De concentratie oestradiol in het bloed stijgt snel, wat een positieve feedback heeft op de hormoonproductie van de hypofyse en hypothalamus. Hierdoor zal er pulsatief GnRH wordt afgegeven. Onder invloed van GnRH ontstaat er een piekstijging van LH (en FSH);
- **Ovulatie** (dag 14): door de piekstijging van LH zal de ovulatie (eisprong) plaatsvinden. De eicel springt als het ware uit zijn of haar schil. Na de ovulatie transformeert het resterende follikel (het deel zonder eicel) tot **corpus luteum** (gele lichaam);
- **Secretoire fase** (dag 15 tot 26): de granulosa-cellen in het *corpus luteum* zullen progesteron aanmaken, waardoor (door negatieve feedback) de LH- en FSH-productie in de hypothalamus en hypofyse worden geremd. De LH- en FSH-concentratie in het bloed zullen dalen. Vanaf dag vijf tot laat in de menstruele cyclus zorgen de geleidelijk stijgende plasmaconcentraties van oestrogeen en progesteron voor proliferatie en vascularisatie van endometriumcellen. Deze cellen scheiden verschillende vloeistoffen en voedingsstoffen uit, waardoor het endometrium ontvankelijk is voor het innestelen van een bevruchte eicel. Onder invloed van progesteron is het baarmoederhalslijm kleveriger en minder doorgankelijk voor sperma. Tijdens de ovulatie zorgen de hoge oestradiolconcentraties voor dunner en elastischer slijm, dat makkelijker doorgankelijk is voor sperma. Progesteron remt ook de beweeglijkheid van de eileiders, waardoor het transport van sperma en de bevruchte of onbevruchte eicel wordt beïnvloed. Oestrogenen zorgen juist voor een verhoogde motiliteit van de eileiders, waardoor het transport van de eicel naar de baarmoeder wordt versneld:
 - Als er geen bevruchte eicel in het baarmoederslijmvlies nestelt, dan vergaat het *corpus luteum* na ongeveer tien dagen.
- **Ischemische fase** (dag 27 tot 28): doordat het *corpus luteum* vergaat, wordt er geen oestrogeen en progesteron geproduceerd. De oestrogeen- en progesteronconcentraties dalen en het endometrium wordt uitgescheiden. Vervolgens begint de menstruatiecyclus opnieuw.

Hormonen tijdens de zwangerschap

HCG

Als de eicel wel wordt bevrucht, dan zal de eicel **humaan choriongonadotrofine** (hCG, ook wel het zwangerschapshormoon genoemd) produceren. Dit hormoon houdt het *corpus luteum* in stand (en daarmee ook de progesteron en oestrogeen productie). In de achtste week van de zwangerschap vindt er een **luteo-placentaire shift** plaats: de placenta neemt de progesteron- en oestrogeenproductie van het *corpus luteum* over. Tijdens de zwangerschap zal de oestrogeen- en progesteronconcentratie stijgen, maar vlak voor de bevalling zullen deze concentraties in rap tempo dalen.

Progesteron

Progesteron speelt een belangrijke rol bij het in stand houden van de zwangerschap. Het zorgt voor relaxatie van het gladde spierweefsel van de vaatwand en de uteruswand, waardoor de bloedsomloop en de uterus zich kunnen aanpassen aan de zwangerschap.

Oestrogeen

Oestrogeen zorgt ervoor dat de eierstokken op non-actief worden gesteld. Daarnaast maakt oestrogeen de baarmoederwand dikker en zorgt het voor een voorspelbaardere menstruatie en dus minder doorbraakbloedingen. Ook groeien de borsten en de baarmoeder onder invloed van dit hormoon. Echter, oestrogenen kunnen ook zorgen voor trombose en bij een snelle daling voor hoofdpijn.

Prolactine

Prolactine is het hormoon dat zorgt voor de aanmaak van moedermelk na de bevalling van de placenta. Tijdens de zwangerschap wordt dit hormoon onderdrukt door progesteron.

CRH

Het laatste belangrijke hormoon is **CRH** (*corticotropine releasing hormone*). Dit hormoon stimuleert de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, waardoor er hogere ACTH spiegels en hogere cortisol spiegels ontstaan.

Hoofdstuk 2: Fysiologie van de zwangerschap

De informatie in dit hoofdstuk is gebaseerd op:

- Het hoorcollege: 'Klachten rondom de zwangerschap';
- De ZSO: 'Fysiologie zwangerschap en klachten rondom de zwangerschap';
- De YouTube video: 'Physiological Changes During Pregnancy', Armando Hasudungan;
- Textbook of Obstetrics and Gynaecology, 2019, Steegers et al: pp. 324-326+ pp.331-334 + pp.340-342 + p.344.

In dit hoofdstuk wordt er dieper ingegaan op de (patho)fysiologie van een zwangere vrouw ten opzichte van een niet zwangere vrouw. Daarnaast wordt besproken welke klachten rondom de zwangerschap hieraan relateren.

Veranderingen van de uterus en de eierstokken

Tijdens de zwangerschap vindt er mechanische rek, **hyperplasie** (celvermeerdering) en **hypertrofie** (celvergroting) van de uterus (baarmoeder) plaats. Dit zorgt ervoor dat de uterus kan groeien.

De baarmoedermond gaat minder hard groeien en deze hoort niet mee te groeien met de uterus. Hij blijft dus klein en dicht en wordt afgesloten door een slijmprop. Deze slijmprop is de barrière die de uterus beschermt tegen infecties. Tijdens de zwangerschap wordt de vagina sterker doorbloed en daarnaast is er ook sprake van meer vochtverlies en meer afscheiding.

Circulatorie aanpassingen

Tijdens de zwangerschap zal het plasmavolume toenemen en in mindere mate ook het volume van de rode bloedcellen. Hierdoor ontstaat er een **relatieve anemie** (bloedarmoede). De vaten zullen verwijden om de toegenomen doorbloeding van de weefsels te kunnen handhaven. Ook is er een toegenomen hoeveelheid van extracellulair vocht. Dit zorgt ervoor dat er een beperkte daling van de bloeddruk plaatsvindt. Uiteindelijk zal er dus een hoge flow en een lage weerstand ontstaan (de **hyperdynamische circulatie** van de zwangerschap), zodat er tijdens de zwangerschap geen hoge bloeddruk ontstaat. Halverwege de zwangerschap kan de bloeddruk wel wat dalen. Dit wordt de *mid-pregnancy drop* genoemd.

Respiratoire veranderingen

Al vanaf de derde week van de zwangerschap gaat het ademminuutvolume omhoog. Dit wordt veroorzaakt door een hoger teugvolume, zonder een stijging van de ademprequentie. Dit komt door een hogere gevoeligheid van het ademhalingscentrum voor $p\text{CO}_2$. In het derde trimester stijgt het diafragma (middenrif), waardoor de longen minder ruimte hebben om zich uit te zetten. De ademhaling wordt uiteindelijk efficiënter, maar kan wel voor een gevoel van kortademigheid zorgen.

Veranderingen van de spijsvertering

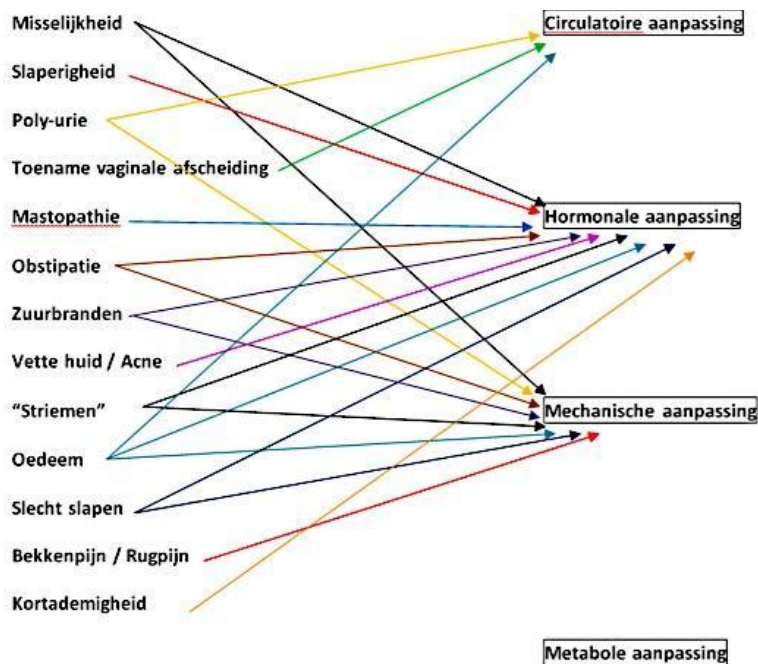
De maagmotiliteit en darmperistaltiek nemen af door hormonale veranderingen. Dit kan voor obstipatie, zuurbranden en opboeren zorgen. Het basale metabolisme neemt verder toe naarmate de zwangerschap vordert. In de tweede helft van de zwangerschap neemt ook de insulineresistentie toe, waardoor de zwangere vrouw minder glucose kan opnemen.

Veranderingen van de nierfunctie

Doordat het plasmavolume zal toenemen, zal de nierfunctie toenemen en is er een toename van de glomerulaire filtratiesnelheid. Daarnaast is er een verhoogde druk op de blaas door de groei van de uterus. Er zal meer urine ontstaan en de vrouw moet vaker naar het toilet. Gedurende de hele zwangerschap hebben zwangere vrouwen last van vaker plassen.

Veranderingen van het skelet

Door het vergroten van de uterus kunnen er ook musculoskeletale klachten ontstaan, zoals lage rugpijn. Striae is ook een gevolg van uitrekking van de huid door de groeiende uterus.



Klachten bij zwangerschap Bron: Antwoordmodel bij de ZSO: 'Fysiologie zwangerschap', I.M. de Graaf, 2018.

Zwangerschapssymptomen

De zwangerschap bestaat uit drie trimesters. Het eerste trimester loopt van 0 tot en met 13 weken zwangerschap, het tweede trimester loopt van 14 tot en met 28 weken zwangerschap en het derde trimester loopt van 29 tot en met 42 weken zwangerschap.

Eerste trimester

In het eerste trimester krijgt een vrouw soms afkeer van voedsel of bepaalde geuren. Ook kan zij eetbuien krijgen. Veel vrouwen hebben in het eerste trimester last van misselijkheid en braken; 40-80% van de zwangere vrouwen lijdt aan enige vorm van **zwangerschapsmisselijkheid**. Zwangerschapsmisselijkheid wordt veroorzaakt door hormonale veranderingen, met name door het stijgen van de hCG-concentratie. Ook kan het veroorzaakt worden door de afname van de maagmotiliteit en psycho-emotionele factoren. Zwangerschapsmisselijkheid start vaak al bij vijf weken zwangerschap. Bij ochtendmisselijkheid helpt het als de zwangere vrouw al iets eet voordat ze opstaat. Verder kan het helpen om kleine maaltijden verspreid over de dag te eten. Eventueel kunnen gemberthee, acupunctuur of anti-emetica ook helpen.

Er is sprake van **hyperemesis gravidarum** bij aanhoudend braken, gewichtsverlies en uitdroging. De oorzaak is waarschijnlijk hCG. Bij bijvoorbeeld een meerlingzwangerschap is er een nog hogere hCG-concentratie en komt hyperemesis gravidarum dus vaker voor. Soms is een ziekenhuisopname noodzakelijk.

De behandeling van hyperemesis gravidarum bestaat vooral uit rehydratie, suppletie van vitamines (vooral vitamine B1) en soms moet er sondevoeding gegeven worden. De prognose is gunstig voor zowel de zwangere vrouw als het kind. Als een vrouw niet meer plast, is dat een teken van dehydratie. Soms ontstaat er een ontsteking van het onderste deel van de slokdarm. Dit wordt een reflux-oesofagitis genoemd. Bij vaker plassen en een pijnlijke en branderige mictie moet altijd gedacht worden aan een blaasontsteking. De behandeling hiervan zijn antibiotica.

Extreme vermoeidheid is een klacht waar zwangere vrouwen ook last van kunnen hebben. Progesteron heeft een relaxerende werking op de baarmoeder, maar heeft ook een verslappende werking op andere spieren. Verder werkt progesteron slaapverwekkend. Het is belangrijk dat vrouwen die hier last van hebben voldoende rust nemen en op tijd naar bed gaan. Verder moeten zij gezond eten en blijven bewegen. Een oorzaak van extreme vermoeidheid kan anemie zijn. Andere symptomen van een anemie zijn duizeligheid, hartkloppingen, zweten en oorsuizen.

Verdere klachten die bij het eerste trimester horen, zijn:

- Brandend maagzuur;
- **Ptyalisme** (toegenomen speekselvloed);
- Constipatie;
- Hoofdpijn;
- Pijnlijke borsten;
- Heup-zenuwpijn;
- **Flatulentie** (winderigheid);
- Puistjes en pukkels;
- Stemningswisselingen.

Tweede en derde trimester

Zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester hebben vaak last van opgezwollen handen en voeten. Dit wordt veroorzaakt door vaatverwijding (wat weer wordt veroorzaakt door progesteron), stuwning en belemmering van de veneuze afvoer door de groter wordende uterus. Gegeneraliseerd oedeem door een capillair lek kan veroorzaakt worden door pre-eclampsie (hoge bloeddruk en proteïnurie). Bijkomende klachten zijn dan hoofdpijn, visusstoornissen en bovenbuikpijn.

Tijdens en na de zwangerschap kunnen **stemmingsproblemen** optreden. Gedurende de zwangerschap komt een depressie iets vaker voor dan buiten de zwangerschap. Een onbehandelde depressie kan zorgen voor verminderde foetale groei, inadequate voeding, roken en alcoholgebruik, slechtere opkomst bij prenatale controles en somatisatie. Angst komt ook veel voor, vooral angst voor de bevalling, angst voor het krijgen van een gehandicapt kind en angst voor het veranderen van het uiterlijk. Ook na de bevalling komen beangstigende en dwangmatige gedachten veel voor.

Verdere klachten die bij het tweede en derde trimester horen zijn:

- Aambeien;
- Moedervlekken of toegenomen pigmentatie;
- Lekkende borsten;
- Warm en koud voelen;
- Jeuk;
- Spataders;
- Duizeligheid;
- Slecht slapen;
- Striae;
- Bloedneuzen;
- Brandend maagzuur;
- Constipatie;
- Kuitkramp.

Hoofdstuk 3: Anticonceptie

De informatie in dit hoofdstuk is gebaseerd op:

- Het werkcollege: 'Casuïstiek anticonceptie';
- De ZSO: 'Anticonceptie';
- De ZSO: 'Farmacologie en anticonceptie';
- Textbook of Obstetrics and Gynaecology, 2019, Steegers et al: hoofdstuk 11;
- NHG-standaard: 'Anticonceptie';
- Medical Pharmacology & Therapeutics, 5e editie, 2018, Waller & Sampson: pp.513-517.

In dit hoofdstuk wordt de werking van hormonale anticonceptiva besproken, waarbij er wordt uitgelegd hoe exogene toediening van oestrogenen en progestagenen kan leiden tot anticonceptie. Daarnaast worden de verschillende anticonceptiemethoden besproken. Als laatste wordt er ingegaan op het voorkomen van een zwangerschap bij onbeschermd coïtus.

Werking van hormonale anticonceptiva

Orale hormonale anticonceptiva, oftewel 'de pil', zijn de meest gebruikte vorm van anticonceptie. Ze bestaan uit een combinatie van een synthetisch oestrogeen en een synthetisch progestageen of alleen uit een synthetisch progestageen.

Een verhoogde concentratie synthetisch oestrogeen en progestageen voorkomt het cyclische patroon van de normale menstruatiecyclus, waardoor het gebruikt kan worden bij anticonceptie. De combinatie van oestrogeen en progestageen voorkomt conceptie door het onderdrukken van de FSH-afgifte, waardoor follikels in het ovarium zich niet kunnen ontwikkelen. Door de afwezigheid van een dominant follikel komt de productie van oestradiol niet op gang. De afwezigheid van oestradiol en de negatieve feedback van het progestageen zorgen ervoor dat de midcyclische LH-piek, die essentieel is voor de ovulatie, niet optreedt.

Bovendien zorgt progestageen ervoor dat het endometrium zich niet gelijkmatig ontwikkelt, waardoor een bevruchte eicel zich minder makkelijk kan innestelen. Het baarmoederhalslijm is dikker en minder overvloedig aanwezig, waardoor sperma zich moeilijker kan verplaatsen. Daarnaast zorgt progestageen voor een verminderde tuba motiliteit. Oestrogenen zijn vooral belangrijk voor een voorspelbaar en regelmatig menstruatiepatroon.

Vormen van anticonceptiva

Er zijn verschillende vormen van hormonale anticonceptiva. Bloedverlies is alleen voorspelbaar en regelbaar bij een methode waarbij zowel oestrogenen als progestagenen gebruikt worden.

Gecombineerde hormonale anticonceptiva

De gecombineerde hormonale anticonceptiva (ook wel de combinatiepil genoemd) bevatten zowel een synthetisch oestrogeen als een synthetisch progestageen. Deze pil mag niet worden gegeven in combinatie met borstvoeding. Het getal dat op de pil staat, geeft aan hoeveel microgram oestrogenen erin zitten. Om bijwerkingen te voorkomen is de oestrogeen dosis in de loop der jaren verminderd. **Hormonale anticonceptiva van de tweede generatie** bevatten minder oestrogeen dan die van de eerste generatie. Laatstgenoemde worden dan ook niet meer voorgeschreven. **Anticonceptiva van de derde generatie** bevatten gemodificeerde progestagenen, die minder androgene activiteit hebben. Dit zorgt voor een grotere kans op trombose, en een kleinere kans op acne. De anticonceptiva van de derde generatie worden daarom vaak voorgeschreven tegen acne.

Er zijn verschillende soorten preparaten van hormonale anticonceptiva: **monofasische preparaten, bifasische preparaten en trifasische preparaten**. Monofasische preparaten bevatten een constante hoeveelheid oestrogeen en progestageen die de eerste 21 dagen van de cyclus dagelijks moeten worden ingenomen, gevolgd door een week met inactieve pillen.

Bij bi- en trifasische preparaten wordt geprobeerd de hormoonafgifte beter te laten lijken op de natuurlijke afgifte. Hierbij wordt de dosis oestrogeen eenmaal (bij bifasische preparaten) of tweemaal (bij trifasische preparaten) tijdens de cyclus verhoogd. Bij het gebruik van bi- of trifasische preparaten moet een stopweek worden gehouden, in tegenstelling tot monofasische preparaten die voor onbepaalde tijd doorgeslikt kunnen worden

Progestageen-alleen anticonceptie

De progestageen-alleen pil is handig voor vrouwen bij wie de toediening van oestrogeen ongewenst is, bijvoorbeeld als er sprake is van trombo-embolische aandoeningen. Zwangerschap bij gebruik van progestageen-alleen anticonceptie komt iets vaker voor dan bij de combinatiepil. Er treden veel vaker doorbraakbloedingen op bij progestageen-alleen anticonceptie dan bij de combinatiepil.

NuvaRing/vaginale ring

In de NuvaRing zit een progestagene stof en een oestrogene stof. Het bevat dus dezelfde hormonen als de pil en de hoeveelheid hormonen die in het bloed komt is ook gelijk. Het inbrengen van de ring is niet heel ingewikkeld. De NuvaRing moet maandelijks worden vervangen. Vaak gebeurt dit na drie weken. De laatste week van de maand is dan een stopweek.

Parenterale progestageen-alleen anticonceptie

Door intramusculaire injectie (de prikpil) van een progestageen is er voor acht tot twaalf weken bescherming tegen zwangerschap. Er kan ook progestageen subcutaan geïmplantéerd worden, waarna er tot drie jaar anticonceptie wordt geboden. Dit wordt gedaan door middel van een staafje (Implanon), dat meestal in de bovenarm wordt geïmplantéerd. Een progestageen anticonceptiepleister werkt drie weken, waarna er een stopweek is.

Intra-uteriene progestageen-alleen anticonceptie

Een spiraal wordt ook wel een IUD (*Intra-Uterine Device*) genoemd. Met de spiraal kan het bloedverlies niet voorspeld of geregeld worden. Het **hormoonhoudend spiraal** (Mirena) is de betrouwbaarste anticonceptie en geeft levonorgestrel (een soort progestageen) af. De Mirena werkt vijf jaar. Dit middel zorgt echter niet voor een remming van de eisprong, waardoor de Mirena-spiraal dus geen effect heeft op cyclusegebonden klachten. De spiraal zorgt wel voor minder bloedverlies ten opzichte van het **koperspiraaltje** (dat geen progestageen bevat). De koperspiraal zorgt voor een lokale ontstekingsreactie van het endometrium, waardoor een eicel zich hier niet in kan nestelen. Naast de Mirena-spiraal bestaat ook de Kyleena-spiraal. Deze laatste bevat minder levonorgestrel dan de Mirena. Daarnaast is de Kyleena-spiraal ook kleiner dan de Mirena-spiraal.

Pessarium met spermicide middelen

Een **pessarium** is een gesloten ring, waar een spermadodend middel op gespoten wordt. Dit zorgt ervoor dat de spermacellen niet meer bij de eicellen kunnen komen.

Periodieke onthouding

Bij periodieke onthouding wordt de menstruatiecyclus bijgehouden en wordt er niet gevreeën op dagen na de ovulatie. De temperatuur wordt bijgehouden, omdat er tijdens de ovulatie een lichte temperatuurstijging is.

Sterilisatie

Sterilisatie kan bij de man of bij de vrouw gedaan worden. Hierbij worden de eileiders of de zaadleiters door middel van een operatie onderbroken.

Condoom

De condoom vormt een fysieke barrière tussen de spermacellen en de opening van de vagina van de vrouw, waardoor spermacellen de eicel van de vrouw niet kunnen bereiken.

Noodanticonceptie

Noodanticonceptie kan worden uitgevoerd door middel van het progestageen levonorgestrel, de progesteronreceptormodulator ulipristalacetaat of een koperspiraal.

Levonorgestrel (morning after pil)

Er wordt een eenmalige hoge dosis levonorgestrel ingenomen binnen 72 uur na onbeschermd coïtus, bij voorkeur zelfs binnen 12 uur. Levonorgestrel voorkomt ovulatie, maar alleen als de levonorgestrel wordt genomen vóór de LH-piek. Een frequente bijwerking is misselijkheid. Soms moet een anti-emeticum genomen worden, zoals domperidon.

Ulipristalacetaat

De progesteronreceptormodulator ulipristalacetaat onderdrukt het mature follikel tot en met de LH-piek. Het kan dus effectief zijn wanneer het tot 120 uur na onbeschermd coïtus wordt ingenomen.

Koperspiraal

De koper in een koperhoudend spiraaltje zorgt ervoor dat de zaadcellen van de man inactief worden en er geen innesteling plaats kan vinden. Dit spiraaltje kan vijf tot tien jaar mee. Het inbrengen van een koperspiraal tot vijf dagen na onbeschermd coïtus is effectiever als noodanticonceptie dan levonorgestrel, maar het is onbekend of het effectiever is dan ulipristalacetaat. Echter kan het koperspiraal zorgen voor een lokale ontsteking door een allergische reactie op de koper moleculen die het spiraaltje loslaat.

Effectiviteit

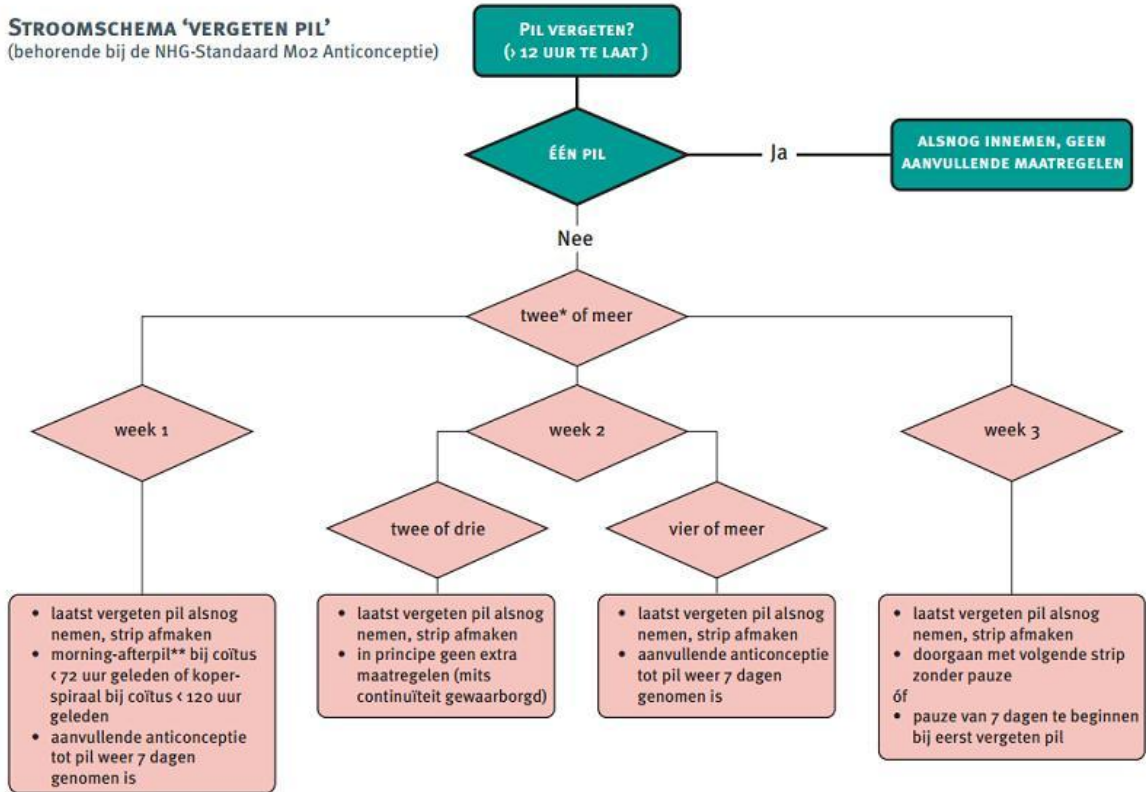
Als de voorschriften worden gevolgd, is de *failure rate* voor de combinatiepil 0,2%. De bescherming tegen zwangerschap is verminderd als de dagelijkse dosis meer dan twaalf uur te laat wordt ingenomen. In dat geval moet de gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Als er twee doses worden gemist, moet er zeven dagen lang aanvullende anticonceptie worden gebruikt (zie ook het stroomdiagram hieronder). De grootste kans op conceptie bij het vergeten van de pil is in de eerste week.

De *failure rate* bij orale progestageen-alleen anticonceptie hangt af van de leeftijd en verschilt van 5% bij jonge vrouwen tot 0,3% bij vrouwen rond de 40 jaar. Bij orale progestageen-alleen anticonceptie moet er gedurende twee dagen aanvullende anticonceptie worden gebruikt als de dagelijkse dosis meer dan drie uur te laat wordt ingenomen.

In onderstaand stroomschema staat stapsgewijs weergegeven wat een vrouw moet doen als ze meer dan twaalf uur te laat is met het innemen van de pil.

STROOMSCHEMA 'VERGETEN PIL'

(behorende bij de NHG-Standaard Mo2 Anticonceptie)



* Dit geldt pas als de vrouw ook met de tweede vergeten pil meer dan 12 uur te laat is.

** Levonorgestrel 1,5 mg oraal, bij voorkeur binnen 12 uur, niet later dan 72 uur na onbeschermde coïtus.

N.B. Bij vergeten van de pil met alleen progestageen, meerfasenpil, vaginale ring of hormoonpleister, raadpleeg de bijsluiter.

© Nederlands Huisartsen Genootschap, december 2011

Stroomschema na het vergeten van de pil. Bron: NHG-standaard anticonceptie.

Bijwerkingen

Bijwerkingen van orale anticonceptiva zijn:

- Ongeveer 10% van de vrouwen heeft last van misselijkheid, hoofdpijn, gevoelige of gespannen borsten, huidproblemen, verminderde stemming, verminderde seksuele responsiviteit, doorbraakbloeding;
- Hypertensie;
- Cholestase (galstuwing) en cholelithiasis (galstenen);
- Diepe veneuze trombose (iets meer het geval bij de 3e en 4e generatie);
- Hart- en vaatziekten, met name bij vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en roken.

Er is een kans op diepe veneuze trombose bij het gebruik van de pil, maar dit risico is klein. Het wordt vooral bepaald door de hoeveelheid oestrogeen: een hogere concentratie oestrogeen geeft een hoger risico op diepe veneuze trombose.

Gezondheidsvoordelen

De pil heeft ook een aantal gezondheidsvoordelen:

- Cyclusregulatie;
- Minder bloedverlies en anemie;
- Minder dysmenorroe en cyclusgebonden klachten;
- Minder ovariële cysten en endometriose;
- Minder groei van myomen (vleesbomen);
- Minder kans op endometrium en ovariumcarcinoom;
- Minder kans op Pelvic Inflammatory Disease (PID);
- Minder benigne mamma-afwijkingen;
- Minder acne en hirsutisme;
- Minder botontkalking;
- Minder coloncarcinoom.

Hoofdstuk 4: Preconceptie en prenatale zorg

De informatie in dit hoofdstuk is gebaseerd op:

- Het werkcollege: 'Preconceptie advieze en prenatale zorg';
- De ZSO: 'Preconceptie- en prenatale zorg';
- Textbook of Obstetrics and Gynaecology, 2019, Steegers et al: pp.119 + pp.310-315;
- De NHG standaard 'Preconceptiezorg';
- De NHG standaard 'Zwangerschap en kraamperiode'.

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste preconceptionele adviezen besproken. Deze adviezen kunnen gegeven worden aan mensen met een kinderwens. Daarna wordt de prenatale zorg besproken met daarbij het huidige zorgsysteem in Nederland. Als laatste wordt er nog kort aandacht besteed aan perinatale en maternale sterfte.

Preconceptiezorg

Preconceptiezorg is zorg die begint voor de zwangerschap en doorgaat tot het begin van de zwangerschapscontroles bij een arts of verloskundige. De preconceptiezorg is gericht op het voorkomen van afwijkingen en ziekten bij moeder en kind door het opsporen en zo mogelijk elimineren van risicofactoren voorafgaand aan de bevruchting. De gemiddelde leeftijd waarop een vrouw in Nederland haar eerste kind krijgt is 29 jaar, terwijl de meest vruchtbare periode van 20 tot 25 jaar is. Preconceptiezorg bestaat uit vier onderdelen:

- Risicoanalyse;
- Gezondheidsvoorlichting en advies;
- Interventie;
- Counseling.

Risicoanalyse

Tijdens de preconceptie-anamnese moet in ieder geval gevraagd worden naar de medische voorgeschiedenis, verloskundige of reproductieve voorgeschiedenis, mogelijke infecties en het voorkomen van bepaalde aandoeningen in de familie. Ook komen verschillende leefstijlfactoren aan bod, zoals de werkomgeving, voeding, rookgedrag en het gebruik van medicijnen, alcohol en drugs. Ook met de vader van het ongeboren kind moet gesproken worden, met het oog op genetische aandoeningen en paternale exogene invloeden.

Gezondheidsvoorlichting en advies

Na de risicoanalyse volgt het geven van voorlichting en advies. De voorlichting is gericht op het vermijden van intoxicaties, het voorkomen van infecties en het geven van informatie over gebalanceerde voeding. Ook wordt het belang van prenatale zorg en indicaties voor screening en diagnostiek besproken.

Vermijden van intoxicaties: roken

Roken heeft een negatieve invloed op de vruchtbaarheid en het verhoogt de kans op een lip- of gehemeltespleet (**cheilopalatoschisis**) en een klompvoetje. Bovendien bestaat er een verhoogde kans op een extra-uteriene zwangerschap, meerlingzwangerschappen, vroeggeboorte, een kleinere schedelomtrek, intra-uteriene groeiretardatie, *placenta praevia* (voorliggende placenta), het vroegtijdig breken van de vliezen, *abruptio placentae* (placentaloslating), aangeboren afwijkingen en perinatale en neonatale sterfte. Gemiddeld verlaagt roken het geboortegewicht van de baby met 200 gram.

De effecten van roken ontstaan door een verminderde voedsel- en zuurstoftoevoer naar de foetus:

- Nicotine heeft een vasoconstrictieve werking, waardoor de bloedstroom door de placenta kan worden verminderd;
- Koolmonoxide uit de rook vermindert de binding van zuurstof aan de rode bloedcel.

Ook op de lange termijn is roken schadelijk. Kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap gerookt hebben, hebben een verhoogde kans op een lage intelligentiescore en op lees- en rekenstoornissen. Andere late effecten die beschreven zijn, zijn een verhoogde kans op astma, luchtweginfecties, een hoog BMI en roken door het kind zelf. Nicotinevervangende therapie in de vorm van nicotinepleisters of nicotine kauwgom kan helpen bij het stoppen met roken, maar ook deze middelen bevatten de schadelijke stof nicotine. Het middel **bupropion** is goedgekeurd om te gebruiken bij het stoppen met roken tijdens de zwangerschap. Het verdient echter de voorkeur deze medicatie te gebruiken voor de conceptie.

Vermijden van intoxicaties: alcohol

Bij het **foetaal alcoholyndroom (FAS)** is er sprake van een combinatie van gelaatsafwijkingen, een lichaamsgroei en hoofdomtrek kleiner dan het tiende percentiel en hersenafwijkingen met neurologische en cognitieve afwijkingen. Bij het drinken van zes glazen alcohol per dag in het eerste trimester is het ontstaan van FAS waarschijnlijk, bij negen glazen zeker. *Binge drinking* is gevaarlijker dan chronisch alcoholgebruik. Ook alcoholgebruik rond de conceptie brengt risico's met zich mee, waaronder een verhoogde kans op miskramen, intra-uteriene vruchtdood (IUSD) en verschillende aangeboren afwijkingen. Tijdens de borstvoeding leidt alcoholgebruik tot een geringere melkproductie en daardoor tot een verminderde inname van de melk.

De pathogenese achter de ontstaanswijze van deze zwangerschapsafwijkingen is onbekend, maar valt gedeeltelijk te verklaren uit directe celschade door oxidatieve stress, de vorming van vrije zuurstofradicalen door foetaal zuurstoftekort en de inductie van chromosoomafwijkingen bij de conceptie. Vitamine- en voedingsdeficiënties kunnen ook een rol spelen.

In Nederland blijft 35 tot 50% van de zwangere vrouwen alcohol drinken. Tijdens de prenatale controles dient alcoholgebruik dus uitgevraagd te worden. Bij alcoholisme moet psychotherapie worden gegeven. Aangetoonde vitamine- of voedingsdeficiënties moeten gesuppleerd worden. **Disulfiram** is een medicament dat gebruikt kan worden om alcoholgebruik te verminderen, omdat het de afbraak van acetaldehyde remt, waardoor de acetaldehydespiegel stijgt en een aversieve reactie ontstaat. Het middel is echter gecontra-indiceerd in het eerste trimester van de zwangerschap, omdat acetaldehyde meer teratogeen (schadelijk voor het ongeboren kind) is dan ethanol.

Vermijden van intoxicaties: drugs

Los van de direct toxische effecten van drugs, vormen de levensomstandigheden (werkloosheid, criminaliteit, prostitutie, slechte voeding en geslachtsziekten) al een slechte leefomgeving voor het kind.

Opiaten grijpen in op de opioïdreceptoren en werken daardoor pijnstillend. Ook verwekken opiaten euforie en hebben ze een sedatieve werking. **Tolerantie** (steeds meer gebruik nodig voor hetzelfde effect) en **afhankelijkheid** (het optreden van ontwenningssymptomen) treden op wanneer er geen sprake is van pijn, maar andere effecten worden nagestreefd. Het gebruik van opiaten tijdens de zwangerschap kan bij de pasgeborene een ademdepressie of een **neonataal abstinentiesyndroom (NAS)** veroorzaken.

Heroïne en **methadon** zijn de meest gebruikte opiaten onder opiaatverslaafden. Vanwege de kortere halfwaardetijd van heroïne treedt NAS eerder op na de geboorte bij heroïnegebruik dan bij methadongebruik. Acute onthouding van heroïne tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd, dus wordt er gekozen voor een methadonverstrekking programma. Het voordeel van methadon boven heroïne is dat het levenspatroon kan worden genormaliseerd, doordat het oraal ingenomen kan worden en het slechts eenmaal of tweemaal per dag hoeft te worden ingenomen.

Cocaïne tijdens de zwangerschap verhoogt de kans op congenitale afwijkingen van het urogenitale systeem, het cardiovasculaire systeem en deformaties aan de extremiteiten. Ook verhoogt cocaïne de kans op vroegtijdig gebroken vliezen, een kortere zwangerschapsduur en een *abruptio placentae*.

Naast de negatieve effecten op de foetus bestaat er ook een verhoogde kans op maternale morbiditeit en mortaliteit door de cardiovasculaire effecten van de stof. Er bestaat geen goede medicamenteuze behandeling voor een cocaïneverslaving.

Cannabis (hasj en marihuana) heeft een rustgevendende werking. Hoewel negatieve effecten van prenatale blootstelling aan cannabis zijn aangetoond, is het effect dat het gebruik van cannabis de teratogene werking van genotmiddelen (bijvoorbeeld alcohol en roken) versterkt belangrijker. Het stoppen met roken van sigaretten is belangrijker voor de foetale ontwikkeling dan het stoppen met roken van cannabis.

De causale relatie tussen het gebruik van **amfetamine** en aangeboren afwijkingen is nog niet met zekerheid aangetoond. Het lijkt erop dat hallucinogenen geen teratogene effecten hebben. Over het algemeen geldt dat gebruik van teratogene middelen in de eerste twee weken na de bevruchting een **alles-of-niets-effect** heeft: het leidt tot een miskraam of er is geen schade. Vanwege onduidelijkheid rond het effect van drugs in moedermelk dient men borstvoeding af te raden, zeker in het geval van heroïne- of cocaïnegebruik.

Vermijden van intoxicaties: straling

Afhankelijk van de dosis en het moment van blootstelling in de zwangerschap kan ioniserende straling leiden tot mutaties. Dit kan aanleiding geven tot congenitale afwijkingen, intra-uteriene vruchtdood en groeiretardatie. Blootstelling aan hoge doses ioniserende straling dient daarom te worden vermeden, voornamelijk in de periode rond de conceptie en het eerste trimester. De ultrageluidsgolven die worden gebruikt bij prenatale diagnostiek gaan niet gepaard met een verhoogd risico voor moeder en kind.

Infectieziekten

Infectieziekten, met name doorgemaakte virusinfecties, kunnen een grote rol spelen in de zwangerschap. **Preconceptionele voorlichting** op het gebied van infecties heeft twee doelstellingen: primaire preventie en secundaire preventie. Voor de primaire preventie is er een anamnese en onderzoek gericht op bepaalde infecties en eventuele vaccinaties. Algemene richtlijnen worden aan de zwangere gegeven om zich te beschermen tegen een primo-infectie (bijvoorbeeld verspreiding van toxoplasmose via katten en *Listeria monocytogenes* via rauwe melk en zachte kazen). Bij secundaire preventie wordt geprobeerd om bij een geconstateerde infectie de overdracht naar de foetus te verhinderen of de kans erop te verminderen (bijvoorbeeld hiv, hepatitis B, toxoplasmose en waterpokken).

Tijdens preconceptioneel onderzoek moeten de volgende infectieziekten uitgevraagd of onderzocht worden:

- Lues;
- Toxoplasmose;
- Rubella;
- Waterpokken;
- HIV;
- Hepatitis.

Van de overige infecties is het preconceptioneel alleen van belang om te testen op aanwezigheid wanneer de anamnese daartoe aanleiding geeft.

Gebalanceerde voeding

Een suboptimale voedingsstatus is een risicofactor voor diverse aangeboren afwijkingen en placenta gerelateerde complicaties in de zwangerschap:

- Een **foliumzuurtekort** in de periconceptionele periode verhoogt het risico op een kind met een neuralebuisdefect of een lip- of gehemeltespleet;
- **Hypervitaminose A** is de minimale hoeveelheid vitamine A die het risico op congenitale afwijkingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen verhoogt. In lever en leverproducten worden hoge concentraties vitamine A aangetroffen, dus het gebruik van deze producten wordt aan alle zwangere en vrouwen met een zwangerschapswens ontraden;
- Een **vitamine D**-tekort komt veel voor in Nederland en meer bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Voeding is niet in staat om voldoende vitamine D te verschaffen, dus het advies wordt gegeven om te suppleren met vitamine D3. Een vitamine D-tekort kan bij de zuigeling leiden tot convulsies;
- Een **zinktekort** in de periode rond de conceptie en gedurende de zwangerschap verhoogt de kans op miskramen, aangeboren afwijkingen en intra-uteriene groeivertraging.

Ongeveer 1% van de zwangere vrouwen heeft te maken met een eetstoornis. Eetstoornissen hebben invloed op de fertiliteit en er lijkt vaker sprake te zijn van miskramen en prematuriteit. De pasgeborene heeft een verhoogde kans op hypothermie, hypoglykemie en infecties. Daarom is bij een eetstoornis professionele hulp aangewezen.

Wanneer sprake is van **obesitas** (BMI boven de 30), is de kans op spontane miskramen verhoogd. Prenatale diagnostiek kan problematisch zijn en er bestaat een verhoogd risico op andere zwangerschapscomplicaties, zoals zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie en diabetes gravidarum (zwangerschapsdiabetes). Preconceptioneel is het daarom van belang om vrouwen met een BMI hoger dan 30 te adviseren af te vallen voorafgaand aan de zwangerschap. Dit kan met behulp van een diëtiste, maar soms is een maagband nodig. Hierbij moet rekening gehouden worden met een deficiëntie van ijzer, vitamine B12, foliumzuur en calcium.

Interventie

Bij een preconceptioneel gesprek bestaat de mogelijkheid tot actieve gezondheid-bevorderende interventies, bijvoorbeeld in de vorm van foliumzuursupplementen en hulp bij stoppen met roken of afvallen.

Counseling

Counseling biedt een echtpaar de gelegenheid om op basis van goede informatie en risicoafweging een besluit te nemen en een zwangerschap na te streven of daarvan bewust af te zien. De volgende aspecten zijn hierbij van belang:

- Evaluatie van de ernst van de aandoening;
- Invloed van de aandoening op de zwangerschap;
- Invloed van de zwangerschap op het verloop van de aandoening (gerelateerde maternale morbiditeit en mortaliteit);
- Risico's van een eventueel benodigde operatieve interventie;
- Teratogene en andere risico's van medicatie;
- Herhalingskansen in het geval van een belaste obstetrische voorgeschiedenis.

Geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap

Geneesmiddelen die zijn bedoeld voor de behandeling van moeder kunnen leiden tot ongewenste effecten bij de foetus. Voorschrijven van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap moet daarom op strikte indicatie plaatsvinden.

Het farmacotherapeutisch kompas classificeert geneesmiddelen naar teratogeniteit. Het risico neemt echter niet gradueel toe van A, B, C, D en X. Ook is het niet zo dat medicijnen binnen één categorie dezelfde mate van risico met zich meebrengen:

- Categorie A: geneesmiddelen die door een groot aantal vrouwen zijn gebruikt zonder dat schadelijke effecten op de foetus zijn waargenomen;
- Categorie B: geneesmiddelen waarmee nog onvoldoende ervaring is om te mogen aannemen dat ze schadelijk zijn:
 - B1: onschadelijk in dierstudies;
 - B2: nog onvoldoende dierexperimentele gegevens bekend;
 - B3: in dierstudies schadelijk;
- Categorie C: geneesmiddelen die herstelbare schade kunnen toebrengen aan de (on)geborene zonder misvormingen;
- Categorie D: geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de kans op aangeboren misvormingen en onherstelbare schade vergroten;
- Categorie X: geneesmiddelen die een dermate hoog risico op hebben op blijvende foetale misvormingen, dat ze niet gebruikt moeten worden tijdens de zwangerschap en in de fertile leeftijd.

Prenatale zorg

Prenatale zorg heeft als doel een optimale uitkomst van de zwangerschap voor zowel moeder als kind te bereiken. Om een goede uitkomst te krijgen, is ook een goed zwangerschapsverloop belangrijk. Hierbij moet gedacht worden aan veiligheid, ruimte voor eigen keuzes en een plezierige zwangerschap. De basale prenatale zorg bestaat uit specifieke handelingen bij het eerste bezoek en een aantal controlebezoeken.

De eerste prenatale controle is een goed moment om te informeren naar sociaaleconomische omstandigheden, de psychosociale situatie en mogelijk huiselijk of seksueel geweld. Risicobeoordeling, het geven van adviezen, het geven van voorlichting en het beantwoorden van vragen zijn terugkerende onderdelen van de prenatale zorg.

Aanpassingen in het beleid van prenatale zorg

Op grond van risico en zorgbehoefte kan van het schema van de basale prenatale zorg worden afgeweken. Een onderscheid moet gemaakt worden tussen situaties met een **feitelijk verhoogd risico** en situaties met een **afwijkende risicoperceptie**. Bij een afwijkende risicoperceptie is het door een zwangere ervaren gezondheidsrisico afwijkend van de werkelijke kans op gezondheidsschade. Door de zorgbehoefte te vervullen ontstaat een relatief grote kans op **iatrogene schade** (door medisch handelen veroorzaakte schade). Daarom gelden de volgende vuistregels voor aanpassingen in het beleid van prenatale zorg:

- Elke interventie moet voor een redelijkerwijs haalbaar doel dienen;
- De bewijsvoering voor de effectiviteit van aangeboden zorg moet sterker zijn dan bij gevraagde zorg;
- Het verrichten van controles, onderzoeken en bepalingen zonder expliciete of haalbare doelstelling doet vaak meer kwaad dan goed;
- Hoewel er ruimte moet zijn voor persoonlijke keuzes van de zwangere, is er ook een grens tussen wat voor de patiënt noodzakelijk en betaalbaar is (**gezondheidszorg**) en wat de zwangere als cliënt wenselijk beschouwt (**welzijnszorg**).

Preventie

De strategie van prenatale zorg is preventief. Preventie kan op drie manieren plaatsvinden:

- **Primaire preventie** wordt gebruikt om aandoeningen te voorkomen;
- Bij **secundaire preventie** worden risicofactoren of aandoeningen systematisch opgespoord en zo mogelijk aangepakt;
- **Tertiaire preventie** is de behandeling van klachten en problemen tijdens de zwangerschap.

Huidige prenatale zorg

Het Nederlandse prenatale- en geboortezorg systeem is uniek in de wereld en is ingedeeld in drie lijnen. In het prenatale zorgsysteem is het belangrijk om te differentiëren tussen de grote groep gezonde zwangeren en de kleine groep zwangeren met problemen tijdens de zwangerschap. De groep gezonde zwangeren krijgt zorg door verloskundigen en (verloskundig actieve) huisartsen in de eerste lijn. De vrouw mag zelf kiezen voor een bevalling thuis of een (poliklinische) ziekenhuisbevalling. Zwangeren met een verhoogd risico worden doorverwezen naar de gynaecoloog in het ziekenhuis (de tweede lijn). De derde lijn is voor zwangeren met een zeer hoog risico op complicaties en deze zorg wordt geleverd in academische ziekenhuizen. De indicaties voor verwijzingen zijn vastgelegd in de **VIL** (Verloskundige indicatielijst). De VIL geeft advies bij de verloskundige zorg in de eerste lijn, de zorg van de gynaecoloog in de tweede lijn en de samenwerking die tussen de eerste en tweede lijn plaatsvindt. Indien de vrouw onder verloskundige zorg mag bevallen, maar niet thuis, dan is er sprake van **verplaatste eerstelijns zorg**. Als een vrouw bijvoorbeeld hypertensie heeft of als er sprake is van een tweelingzwangerschap, dan moet de vrouw overgeplaatst worden naar de tweedelijns zorg. Als een vrouw bijvoorbeeld een fluxus (bloedverlies van meer dan één liter) of een moeizame bevalling heeft gehad in de voorgeschiedenis, dan valt de vrouw onder de verplaatste eerstelijnszorg.

Met een digitaal dossier wordt de zwangerschap in kaart gebracht. Het dossier bevat:

- Aantal gravida en para (G.P.):
 - Gravida: hoe vaak is de vrouw zwanger geweest? Ook miskramen tellen hierbij mee;
 - Para: hoeveel baringen heeft de vrouw gehad? Na zestien weken is er altijd sprake geweest van een baring. Bij een tweeling wordt maar één keer gebaard;
- Labuitslagen;
- A terme datum (281e dag vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie) en hoe deze bepaald is.

Klinisch relevante perioden tijdens de zwangerschap zijn:

- Miskraamperiode: tot 16 weken;
- *Partus immaturus*: tot 24 weken (onrijpe bevalling, geen kans op leven);
- *Partus prematurus*: tot 37 weken (pre-rijp);
- *A terme*: van 37 tot 42 weken;
- Serotiniteit (over tijd): na 42 weken.

Perinatale en maternale sterfte

Tijdens de tweede helft van de vorige eeuw is de **perinatale sterfte** (het sterven van een kind na 22 weken zwangerschapsduur tot 7 dagen postpartum) gedaald als gevolg van verbeterde leefomstandigheden, een verbeterd vaccinatiebeleid, rhesus-sensibilisatieprofylaxe en de kindergeneeskundige opvang na de geboorte. Door infectiepreventie, beschikbaarheid van antibiotica en bloedtransfusies is de **maternale sterfte** ook gedaald. Beide dalingen vlakken echter af.

Oorzaken van sterfte

De meest voorkomende oorzaken van sterfte en ziekte van kinderen ten gevolge van de zwangerschap zijn:

- Aangeboren anatomische afwijkingen;
- Vroeggeboorte (prematuuriteit);
- Foetale groeivertraging (dysmaturiteit).

Gezondheidswinst

De oorzaak van veel van de bovengenoemde problemen ligt in het **eerste trimester** (eerste twaalf weken van de zwangerschap), door stoornissen in de embryogenese en de vroege placentatie. Zowel (epi)genetische factoren van vader en moeder als omgevingsinvloeden (bijvoorbeeld voeding, roken en gebruik van alcohol, drugs en medicijnen) hebben invloed op deze processen. De eerste controle tijdens een zwangerschap vindt pas plaats na het eerste trimester, dus door zorg meer op het begin van de zwangerschap te laten richten, kan mogelijk gezondheidswinst worden bereikt.

Hoofdstuk 5: Farmacokinetiek

De informatie in dit hoofdstuk is gebaseerd op:

- *Het hoorcollege: 'Basis farmacokinetiek en kinetiek bij zwangerschap';*
- *De ZSO: 'Farmacokinetiek: Verschil in de kinetiek zwanger en niet zwanger/ veiligheid farmaca zwangerschap';*
- *Medical Pharmacology & Therapeutics, 5e editie, 2018, Waller & Sampson: pp.33-57 + pp.695-698;*
- *De e-learning: 'Farmacokinetiek'.*

Dit hoofdstuk behandelt de begrippen farmacokinetiek, absorptie, verdeling, metabolisme, eliminatie, first pass effect, cytochroom P450, verdelingsvolume, steady state en oplaaddosis. Daarnaast wordt de invloed van zwangerschap op de absorptie, verdeling, het metabolisme en de eliminatie van geneesmiddelen besproken. Tot slot kijken we naar het concept geneesmiddeleninteractie en de diverse mechanismen die hierbij horen.

Biologische basis van farmacokinetiek

De reactie van een individu op een bepaald geneesmiddel is afhankelijk van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel op de plaats van werking. Echter, de tijd tussen inname en respons, intensiteit en duur van de respons zijn afhankelijk van de volgende parameters:

- Verdeling van het geneesmiddel naar verschillende weefsels, inclusief de plaats van werking;
- Snelheid van eliminatie.

De respons van de patiënt wordt bepaald door een combinatie van de effecten van het geneesmiddel op de plaats van werking in het lichaam (**farmacodynamiek**) en de manier waarop het lichaam de overdracht van het geneesmiddel naar de plaats van werking beïnvloedt (**farmacokinetiek**). De verschillende aspecten van de farmacokinetiek worden bepaald door de volgende processen:

- **Absorptie:** de opname van een geneesmiddel in de bloedbaan;
- **Verdeling:** de verdeling van het geneesmiddel uit de bloedbaan over alle orgaan compartimenten;
- **Eliminatie:** het verwijderen van het geneesmiddel uit het lichaam, bestaande uit excretie of metabolisme.

Absorptie, Distributie (verdeling), Metabolisme en Excretie worden samen ook wel **ADME** genoemd.

Absorptie

De meest gemakkelijke route van inname van geneesmiddelen is oraal (via de mond). Daarnaast zijn er ook andere toedieningsvormen, zoals **enteraal** (oraal of rectaal), **transdermaal** (via de huid), **topicaal** (lokaal, zoals een zalf of een spiraaltje) en **parenteraal** (niet via de darmen, zoals subcutaan, intramusculair of intraveneus). Het grote oppervlak van de dunne darm gecombineerd met de hoge bloedstroom zorgen voor een snelle en complete absorptie.

Verschillende factoren kunnen invloed hebben op de absorptiesnelheid:

- Structuur van het geneesmiddel: geneesmiddelen moeten vet oplosbaar zijn om geabsorbeerd te worden door de darmen. Afhankelijk van de polariteit en pH kunnen geneesmiddelen langzamer of incompleet geabsorbeerd worden:
 - Bij **percutane toediening** (meestal zalf of crème) vormt de epidermis (huidlaag) een effectieve doorlaatbare barrière voor de overdracht van water oplosbare geneesmiddelen. De langzame en continue afgifte kan gebruikt worden om lage, maar relatief constante concentraties in het bloed te produceren;
 - **Subcutane injecties** (injecties onder de huid) worden voornamelijk beperkt tot kleine volumes en zijn daarom ook vooral bedoeld voor lokale effecten of voor het vertragen van de absorptie. Langzame opname vanaf de plaats van injectie kan resulteren in een verhoogde duur van de werking;
 - **Intramusculaire injecties** (in de spier): de snelheid van absorptie van een intramusculaire injectie is afhankelijk van twee variabelen: de lokale bloedstroom en de wateroplosbaarheid van het geneesmiddel. Door het geneesmiddel meer vet oplosbaar te maken kan de snelheid van absorptie vertraagd worden;
 - **Intranasale toediening** (via de neus): de goed doorbloede mucosa van de neus in combinatie met de lage hoeveelheid proteases en metaboliserende enzymen maken de neus een ideale plaats voor medicatietoediening. Deze toedieningsweg wordt voor zowel systemisch als lokaal toegepast;
 - **Inhalatie**: het is lastig om niet vluchtige geneesmiddelen via inhalatie in de alveoli te krijgen. Daarom wordt deze vorm enkel gebruikt voor vluchtige verbindingen en lokaal werkzame geneesmiddelen;
- Alvorens een geneesmiddel geabsorbeerd wordt, moet het tablet of de capsule uit elkaar vallen en oplossen om werkzaam te worden. Voor de meeste geneesmiddelen geldt dat dit snel en compleet gebeurt, maar een geneesmiddel kan zo zijn aangepast, dat dit langzaam gebeurt. Het oplossen van een tablet of capsule in de maag kan ook voorkomen worden door middel van een laagje dat niet oplost in zuur;
- De snelheid waarmee de maag gelegeerd wordt, bepaalt de snelheid waarmee het geneesmiddel overgebracht wordt naar de dunne darm. Deze snelheid kan beïnvloed worden door medicamenten die dit proces vertragen en door voedselinname.

Verdeling

Na de absorptie wordt het geneesmiddel reversibel overgedragen van de algemene circulatie naar de weefsels wanneer de concentratie in het bloed stijgt. Wanneer de concentraties in het bloed dalen, wordt het geneesmiddel van de weefsels naar het bloed overgebracht.

Om in de weefsels te kunnen komen, moet het geneesmiddel het celmembraan passeren. Dit kan op verschillende manieren, zoals door middel van passieve diffusie, via een porie en via een *carrier* (actief transport met transporteiwitten). De beweging van geneesmiddelen over het celmembraan wordt beïnvloed door fysisch-chemische eigenschappen, zoals vetoplosbaarheid, polariteit, grootte en pH-waarde.

Na intraveneuze toediening stijgt de concentratie in het bloed zeer snel en wordt het geneesmiddel daarom ook snel overgedragen aan goed doorbloed weefsel. Hier ontstaan dan ook relatief hoge concentraties. Het geneesmiddel wordt echter ook continu overgedragen aan minder goed doorbloede weefsels. Hierdoor daalt de concentratie in het bloed en parallel hieraan de concentratie in de goed doorbloede weefsels. Dit resulteert in een omkeer van het geneesmiddel van de goed doorbloede weefsels terug naar het bloed. Bij geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend vanwege een snel effect is het daarom belangrijk om deze tijdig te beëindigen.

Het **verdelingsvolume** is de verhouding tussen de hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam en de hoeveelheid geneesmiddel die aanwezig is in het bloedplasma. De formule die hierbij hoort, luidt:

$$Vd = \text{dosis} / \text{concentratie op } (Vd = D/C_0).$$

Het verdelingsvolume is een **virtueel volume**, omdat dit volume niet daadwerkelijk aanwezig is in het lichaam. Het verdelingsvolume is afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van de geneesmiddel en wordt bepaald door onder andere de weefselbinding, lipofiliteit en eiwitbinding. Het verdelingsvolume is een virtueel volume dat onafhankelijk is van de dosis van het geneesmiddel en wordt uitgedrukt in L/kg. Wanneer er sprake is van een laag verdelingsvolume, is er een relatief hoge concentratie van het geneesmiddel in het bloedplasma en een relatief lage concentratie in de rest van het lichaam. Wanneer er juist sprake is van een hoog verdelingsvolume, is dit precies andersom.

Eliminatie

Eliminatie kan bestaan uit verschillende processen, zoals metabolisme waarbij het geneesmiddel getransformeerd wordt in een ander molecuul en/of excretie, waarbij het moleculaire geneesmiddel uit het lichaam gedreven wordt in vloeibare, vaste of gasachtige afvalstof.

Metabolisme

Metabolisme is essentieel voor het verwijderen van vet oplosbare stoffen uit het lichaam. Het verandert namelijk het vet oplosbare molecuul in een water oplosbare soort. Als het geneesmiddel vet oplosbaar zou blijven, zou het gesorbeerd worden uit de urine. Na metabolisering kan het nu water oplosbare molecuul snel geëlimineerd worden via de urine.

Metabolisme van geneesmiddelen produceert een nieuwe chemische entiteit, wat nieuwe farmacologische eigenschappen met zich mee kan brengen, zoals:

- Verlies van biologische activiteit (geen receptor binding mogelijk);
- Afname van activiteit (metaboliet heeft enig behoud van activiteit);
- Toename van activiteit (metaboliet heeft meer potentie dan origineel geneesmiddel);
- Verandering van de natuur van de activiteit (metaboliet heeft andere farmacologische/toxicologische eigenschappen).

De verschillende stappen binnen het metabolisme van geneesmiddelen kunnen in twee fasen verdeeld worden. Gedurende fase één, ook wel de **preconjugatiefase** genoemd, wordt door middel van oxidatie, reductie en hydrolyse een passend substraat gevormd voor fase twee, de **conjugatie reactie**. Eén van de belangrijkste moleculen betrokken bij de fase één (oxidatie)reacties zijn de **cytochroom P450** enzymen. Deze enzymen bevinden zich voornamelijk in de cellen van de lever.

Tijdens de tweede fase wordt een covalente binding gevormd tussen het metaboliet van het geneesmiddel in fase één en een normaal bestanddeel van het lichaam (endogeen substraat).

Excretie

Geneesmiddelen en hun metabolieten kunnen uit de circulatie worden geëlimineerd via verschillende routes:

- Via vloeistoffen (zoals urine, gal, zweet, tranen en borstvoeding): deze route is voornamelijk belangrijk voor polaire verbindingen met een laag moleculair gewicht;
- Via vaste stoffen (zoals feces en haar): fecale eliminatie is voornamelijk belangrijk voor verbindingen met een hoog moleculair gewicht die via het gal uitgescheiden worden. Vanwege de langzame groei van haar is deze vorm van excretie niet kwantitatief van belang. Niettemin kan de verdeling van het geneesmiddel langs de schaft van het haar wel een indicatie geven over de geschiedenis van inname van geneesmiddelen;
- Via gassen (uitgeademde lucht): alleen van belang bij vluchtige verbindingen.

First pass effect

Het **first-pass effect** is het voortijdig afbreken van een geneesmiddel door de lever (in een metaboliet). Dit vindt plaats wanneer een geneesmiddel na opname in de darmen de lever bereikt via de leverpoortader. Met het *first-pass effect* moet rekening gehouden worden bij het voorschrijven van een geneesmiddel. Als een geneesmiddel intraveneus wordt toegediend, dan heeft het geen last van het first pass effect, omdat het geneesmiddel direct in het bloed terecht komt. De **biologische beschikbaarheid** is de maat waarin de werkzame stof van een geneesmiddel beschikbaar komt in het bloed. De biologische beschikbaarheid bij intraveneuze toediening is 100%.

Steady state en oplaaddosis

Om een constante concentratie van de medicatie in het bloed te behouden moet een zogenaamde **steady state** bereikt worden, waarbij toediening/input van het geneesmiddel en eliminatie/output in balans zijn. De duur voor het bereiken van deze balans is bij constante infusie afhankelijk van de **eliminatie halfwaardetijd** (de tijd waarna van een oorspronkelijke hoeveelheid stof nog precies de helft over is). Bij een halfwaardetijd van één week is dit niet eerder dan vier tot vijf weken. Om dit te voorkomen wordt er gebruik gemaakt van een **oplaaddosis**. Deze oplaaddosis is een hoge eerste dosering, die gelijk staat aan de totale lichaamsdosis die bereikt wordt door middel van de steady state. Hiermee wordt elke vertraging tussen de start van de behandeling en het bereiken van steady state vermeden.

Farmacokinetiek tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap vertegenwoordigt de foetus een maternaal compartiment, dat zich langzaam in evenwicht stelt. De overdracht via de placenta wordt bepaald door de concentratiegradiënt tussen de foetale en maternale circulatie. De placenta vormt hierbij een potentiële barrière tegen de overdracht van geneesmiddelen van de maternale circulatie. Echter kunnen vet oplosbare verbindingen met een laag moleculair gewicht deze barrière vaak wel doorbreken. Om de foetale blootstelling te beperken, heeft de placenta enige capaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren. Ook heeft de lever van de foetus zelf een matig vermogen tot metabolisering. De maternale farmacokinetiek wordt beïnvloed door verschillende fysiologische veranderingen, voornamelijk tegen het einde van de zwangerschap, namelijk:

- Toename van het hepatisch metabolisme van geneesmiddelen;
- Toename van de renale bloedstroom en glomerulaire filtratiesnelheid (GFR);
- Afname van de plasma concentraties albumine.

Deze veranderingen hebben tot gevolg dat de maternale concentraties van geneesmiddelen in het bloed vaak lager zijn.

Geneesmiddelen interacties

Het is mogelijk dat er een interactie tussen geneesmiddelen plaatsvindt. Dit doet zich voor wanneer er sprake is van een reactie op een combinatie van geneesmiddelen, die anders is dan verwacht kon worden wanneer beide geneesmiddelen afzonderlijk gebruikt zouden worden. De consequenties van geneesmiddelen interacties kunnen in vier verschillende typen worden onderverdeeld:

- **Dosisverhoging:** wanneer beide geneesmiddelen hetzelfde effect produceren en de grootte van dit effect ontstaat door simpele toevoeging van de doseringen, na aftrek van eventuele verschillen in potentie. Deze situatie ontstaat wanneer meer dan één geneesmiddel wordt gebruikt om een toestand te behandelen;
- **Respons verhoging:** wanneer beide geneesmiddelen een ander effect produceren en een combinatie ervoor zorgt dat beide effecten geproduceerd worden. Deze situatie ontstaat wanneer twee geneesmiddelen worden gebruikt om verschillende condities te behandelen;
- **Synergisme:** wanneer beide geneesmiddelen hetzelfde effect produceren en de grootte van dit effect groter is dan voorspeld kon worden bij simpele toevoeging van de doseringen, na aftrek van eventuele verschillen in potentie. Synergisme ontstaat wanneer elk geneesmiddel een ander mechanisme bezit of een andere stap beslaat in het proces dat leidt tot een algemeen effect. Dit is het doel van het gebruik van verschillende medicatie tijdens chemotherapie;
- **Antagonisme:** wanneer beide geneesmiddelen hetzelfde effect produceren en de grootte van dit effect lager is dan voorspeld kon worden bij simpele toevoeging van de doseringen, na aftrek van eventuele verschillen in potentie. Deze situatie kan zich voordoen wanneer een gedeeltelijke agonist toegevoegd wordt aan een complete agonist, wat de algemene activiteit vermindert.

Oefenvragen week 1

Oefenvragen hoofdstuk 1: Voortplanting

Vraag 1

Het gele lichaam (*corpus luteum*) ontstaat na de ovulatie. Welk hormoon wordt door het *corpus luteum* geproduceerd? En wat is de belangrijkste functie van dit hormoon?

- A. Humaan Chorion Gonadotrofine (hCG), remming van een nieuwe ovulatie.
- B. Humaan Chorion Gonadotrofine (hCG), instandhouding van zwangerschap.
- C. Progesteron, instandhouding van het baarmoederslijmvlies.
- D. Progesteron, remming van een nieuwe ovulatie.

Vraag 2

Wanneer begint bij de vrouw meiose-I?

Vraag 3

Onder invloed van welke hormonen wordt uiteindelijk het endometrium uitgescheiden?

- A. Stijgend progesteron en dalend oestrogeen.
- B. Stijgend progesteron en stijgend oestrogeen.
- C. Dalend progesteron en stijgend oestrogeen.
- D. Dalend progesteron en dalend oestrogeen.

Vraag 4

Bij het proces van spermatogenese worden er spermatozoa gevormd uit spermatogenetische stamcellen (spermatogonia). Welke van de onderstaande beweringen over spermatogonia is waar?

- A. Er ontstaan spermatiden uit secundaire spermatocyten bij de tweede meiotische deling.
- B. In alle spermatogonia start de spermatogenese onderling synchron.
- C. In de *tubuli seminiferi* komen geen spermatogonia voor tot aan de puberteit.
- D. De spermatogonia liggen na de geboorte aan de lumbale zijde van de bloed-testisbarrière.

Vraag 5

Waar worden spermacellen uitgescheiden?

Vraag 6

Uit welke onderdelen bestaat een spermacel en wat is de functie van de verschillende onderdelen?

Oefenvragen hoofdstuk 2: Fysiologie van de zwangerschap

Vraag 7

Wat is de luteoplacentaire shift?

Vraag 8

Wat verandert er aan de ademhaling van een zwangere vrouw?

- A. Ademminuutvolume en ademfrequentie stijgt.
- B. Ademminuutvolume en ademfrequentie dalen.
- C. Ademminuutvolume stijgt en ademfrequentie blijft normaal.
- D. Ademfrequentie stijgt en ademminuutvolume blijft normaal.

Vraag 9

Waarom moeten zwangere vrouwen vaker plassen?

Vraag 10

Door welk hormoon wordt prolactine geremd tijdens de zwangerschap?

- A. Oestrogeen.
- B. CRH.
- C. hCG.
- D. Progesteron.

Vraag 11

Wat is de functie van CRH tijdens de zwangerschap?

Oefenopgaven hoofdstuk 3: Anticonceptie

Casus

Een vrouw van negentien, die gezond is en niet rookt, komt bij je voor anticonceptie advies. Sinds korte tijd is zij seksueel actief. Ze heeft het tot nu toe met condoom gedaan. Haar cyclus is normaal. Haar laatste menstruatie was twee weken geleden en op tijd. Het liefst wil ze 'de pil' gaan gebruiken. Ze wil graag voorspelbaar en regelbaar bloedverlies hebben. Ze is wel heel bang voor trombose.

Vraag 12

Welke samenstelling van de pil is de eerste keuze als er geen redenen zijn om een andere samenstelling te kiezen?

Vraag 13

Er zijn twee andere methoden om de menstruatie voorspelbaar en regelbaar te maken, welke twee zijn dit?

Vraag 14

Wanneer is de kans op zwangerschap het grootst als één dag de pil wordt vergeten?

- A. In de eerste week na de stopweek.
- B. In de tweede week na de stopweek.
- C. In de derde week na de stopweek.
- D. Het maakt niet uit wanneer je de pil vergeet.

Vraag 15

Welke bewering over hormonale anticonceptie is juist?

- A. Het gebruik van de orale anticonceptiepil zorgt voor een toename van het risico op ovariumcarcinoom.
- B. Het risico op amenorroe na vier maanden na het stoppen van de combinatiepil is groot.
- C. Bij een drie-fase anticonceptiepil wordt over de gehele cyclus in totaal een kleinere hoeveelheid hormonen ingenomen dan met een één-fase preparaat.
- D. Elke combinatiepil heeft over het algemeen een gunstig effect op acne.

Oefenopgaven hoofdstuk 4: Preconceptie en prenatale zorg

Vraag 16

Bij de huisarts komt een gezond stel, dat zwanger wil worden. Mevrouw drinkt sporadisch tot ongeveer vier glazen wijn per dag, heeft een BMI van 26 en rookt niet, want ze heeft astma, waarvoor ze geen medicatie gebruikt. Meneer rookt buiten en op zijn werk, hij werkt als advocaat. De coïtusfrequentie is tot maximaal één keer per week. Beiden maken een verzorgde indruk.

Welk preconceptioneel advies zou je ze geven?

- A. Mevrouw: ga naar de longarts. Meneer: laat je sperma onderzoeken.
- B. Mevrouw: ga afvallen. Meneer: zorg voor meer lichaamsbeweging.
- C. Mevrouw: houd je cyclus bij. Meneer: stop met roken.
- D. Mevrouw: stop met drinken. Meneer: stop met roken.

Vraag 17

Wat betekent het als het farmacotherapeutisch kompas een geneesmiddel naar teratogeniteit classificeert als een klasse B geneesmiddel?

- A. Geneesmiddelen die door een groot aantal vrouwen zijn gebruikt zonder dat er schadelijke effecten op de foetus zijn waargenomen.
- B. Geneesmiddelen die een dermate hoog risico hebben op blijvende foetale misvormingen, dat ze niet gebruikt moeten worden tijdens de zwangerschap en in de fertile leeftijd.
- C. Geneesmiddelen waarmee nog onvoldoende ervaring is om te mogen aannemen dat ze schadelijk zijn.
- D. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de kans op aangeboren misvormingen en onherstelbare schade vergroten.

Vraag 18

Bij welk BMI wordt er gesproken van obesitas?

- A. Een BMI boven de 20.
- B. Een BMI boven de 25.
- C. Een BMI boven de 30.
- D. Een BMI boven de 35.

Vraag 19

Welke infectieziekten moeten uitgevraagd of onderzocht worden tijdens het preconceptioneel consult?

- A. Lues, toxoplasmose, rubella, waterpokken, hiv en hepatitis B.
- B. Hiv, hepatitis B en chlamydia.
- C. Lues, toxoplasmose, salmonella en rubella.
- D. Lues, toxoplasmose, rubella, waterpokken en hiv.

Vraag 20

Bij de verloskundige in de buurt meldt een zwangere zich voor haar prenatale zorg. Bij haar vorige bevalling heeft zij veel bloed verloren. Wat is waar?

- A. Zij mag haar prenatale zorg bij de verloskundige doen, maar moet in het ziekenhuis bevallen.
- B. Zij zal worden verwezen naar de gynaecoloog voor prenatale zorg en zal in het ziekenhuis moeten bevallen.
- C. Zij zal worden verwezen naar de gynaecoloog voor prenatale zorg, maar mag wel thuis bevallen.
- D. Zij mag haar prenatale zorg bij de verloskundige doen en thuis bevallen.

Oefenopgaven hoofdstuk 5: Farmacokinetiek

Vraag 21

Waar staat A.D.M.E. voor?

Vraag 22

Wat is het First Pass effect? En wanneer is dit effect niet aanwezig?

Vraag 23

Leg uit wat de definitie is van het begrip farmacodynamiek.

Vraag 24

Welke processen hebben invloed op de farmacokinetiek?

Antwoorden oefenvragen week 1

Antwoorden oefenvragen hoofdstuk 1: Voortplanting

1. C. Het gele lichaam produceert progesteron. Als het gele lichaam vergaat, dan zal het baarmoederslijmvlies worden afgestoten. Het gele lichaam zorgt dus voor de instandhouding van het baarmoederslijmvlies.
2. Voor de geboorte.
3. D
4. A
5. Spermacellen worden uitgescheiden in het lumen van de *tubuli seminiferi*.
6. De spermacel bestaat uit:
 - Kop met een kern, die het genetisch materiaal bevat. Verder heeft de kop een acrosoomkapje met hydrolytische enzymen;
 - Middenstuk met mitochondriën;
 - Staart (*flagella*), die zorgt voor de aandrijving van de spermacel.
7. Het feit dat na acht weken de placenta progesteron gaat produceren, hetgeen eerst door het *corpus luteum* gedaan werd.

Antwoorden oefenvragen hoofdstuk 2: Fysiologie van de zwangerschap

8. C. Al vanaf de derde week van de zwangerschap gaat het ademminuutvolume omhoog. Dit wordt veroorzaakt door een hoger teugvolume, zonder een stijging van de ademfrequentie.
9. De oorzaak is een verhoogde druk op de blaas door groei van de uterus, hormonale veranderingen en een toegenomen nierfunctie in de zwangerschap.
10. D, zie ook hoofdstuk 1.
11. CRH stimuleert de hypothalamus-hypofyse-bijnieras.

Antwoorden oefenvragen hoofdstuk 3: Anticonceptie

12. Een tweede generatie, monofasische pil met 30 microgram ethyniloestradiol en levonorgestrel (als progestageen), is de eerste keus pil.
13. De vaginale ring en de pilpleister. Voor een regelmatige menstruatie moeten er oestrogenen in de anticonceptie zitten.
14. A
15. D. In de combinatiepil zitten oestrogenen, die zorgen voor minder acne.

Antwoorden oefenvragen hoofdstuk 4: Preconceptie en prenatale zorg

16. D. Stoppen met roken en drinken zijn preconceptionele adviezen.
17. C, zie ook hoofdstuk 4.
18. C, zie ook hoofdstuk 4.
19. A, zie ook hoofdstuk 4.
20. A, zie ook het kopje 'Huidige prenatale zorg' van hoofdstuk 4.

Antwoorden oefenvragen hoofdstuk 5: Farmacokinetiek

21. Absorptie, Distributie, Metabolisme en Excretie.
22. Van een aantal geneesmiddelen wordt een hoog percentage meteen in de lever afgebroken. Het middel komt dan niet in de bloedbaan. Dit effect is niet aanwezig als het geneesmiddel niet in de darm komt, maar direct in de bloedbaan (intraveneuze toediening).
23. Farmacodynamiek zijn de effecten van het geneesmiddel op de plaats van werking in het lichaam.
24. Absorptie, verdeling en eliminatie hebben invloed op de farmacokinetiek.

Nawoord

Hèhè, het is je gelukt! Je hebt jouw samenvatting uitgelezen.

Wil je meer vertrouwen tanken voor het tentamen? Geen paniek! Wij kunnen je verder helpen in de vorm van handige abonnementen. Met een abonnement ontvang jij de samenvattingen altijd met korting en als eerste in huis! Nieuwsgierig geworden naar een abonnement? Bekijk dan onze website!

Nu 1 MAAND GRATIS bij een abonnement!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode STARTSLIM bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis!

Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en kies je jaar. Deze code is geldig t/m 30 september 2022.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Kom in contact met Slim Academy

Wil je op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl

@SlimAcademy.nl

klantenservice@slimacademy.nl

010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000 studenten joinde vorig jaar

MFAS ACTIVITEITENPLANNING

MAANDOVERZICHT

SEPTEMBER

MA	DI	WO	DO	VR	ZA	ZO
			1	2	3	4
5	6 COLORRUN	7	8 BAR	9	10	11
12	13 ACCIE	14	15 BAR	16	17	18
19	20	21	22 BAR	23	24	25
26	27 SPOCO	28	29 BAR	30		

MAANDOVERZICHT

OKTOBER

MA	DI	WO	DO	VR	ZA	ZO
					1	2
3 WISSEL ALV	4	5	6 BARWISSEL	7	8	9
10	11 FEEST	12	13 BAR	14	15 ACCIE	16
17	18 ONCIE	19	20 BAR	21	22	23
24	25	26	27 BAR	28	29	30
31						

MFAS BOEKENSERVICE

De MFAS boekenservice is dé plek voor al je studiebehoeftes. Hier vind je verschillende producten om jouw studie Geneeskunde tot een groot succes te maken. De boekenservice bevindt zich links om de hoek van Plein J en is op maandag t/m donderdag van 12.00 - 12.30 geopend.

TIPS VOOR EEN EERSTEJAARS GENEESKUNDESTUDENT:

- Labjas
- Stethoscoop
- Jaartrui



kom in augustus of september langs om de jaartrui te passen



VOLG DE INSTAGRAM @MFASBOEKENSERVICE VOOR MEER INFORMATIE EN TOFFE WINACTIES!