

Mogelijke gezondheidsproblemen na ivf-behandelingen

OMEGA: Een landelijk onderzoek naar mogelijke gezondheidsproblemen na vruchtbaarheidsbehandelingen.

Naar aanleiding van een publicatie in de jaren '90, waarin een mogelijk verhoogd risico op eierstokkanker werd gevonden na stimulatie met vruchtbaarheidsbevorderende hormonen, is in 1996 in Nederland het OMEGA-onderzoek opgezet om deze bevindingen nader te onderzoeken.

Het OMEGA-onderzoek

Het OMEGA-onderzoek is een landelijk onderzoek naar de mogelijke nadelige gezondheidsproblemen van ivf (of soortgelijke vruchtbaarheidsbehandelingen) op de lange termijn. Hierbij kan men denken aan verschillende gynaecologische problemen, zoals problemen rondom de menstruatie, het intreden van een vroege menopauze (overgang) maar ook een verhoogd risico op hormoongevoelige vormen van kanker (zoals eierstok-, borst- en baarmoederkanker). Daarnaast wordt er onderzocht of er nadelige gevolgen kunnen zijn voor de gezondheid van kinderen geboren na ivf. Hierbij kan men denken aan groei- en ontwikkelingsstoornissen, aangeboren afwijkingen en goedaardige en kwaadaardige tumoren.

Het OMEGA-onderzoek bevat reeds gegevens van meer dan 26.000 vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen. Alle twaalf ivf-klinieken in Nederland participeren in dit onderzoek.

Aanleiding voor het onderzoek

In een publicatie in de jaren '90 werd beschreven dat vrouwen die een ivf-behandeling hadden ondergaan een verhoogd risico hadden op eierstokkanker¹. Er waren diverse theorieën denkbaar hoe vruchtbaarheidsbehandelingen het risico op hormoongevoelige kankers (eierstok-, borst- en baarmoederkanker) zouden kunnen verhogen.

Eén van deze theorieën is als volgt: een eikel bevindt zich in een eiblaasje, ook wel follikel genoemd. Tijdens de ovulatie komt de eikel vrij uit de follikel. Door het vrijkomen van de eikel wordt de buitenste laag cellen (het epitheel) van de eierstokken beschadigd. Deze beschadigingen dienen gerepareerd te worden door het lichaam, maar bij de celdelingen die daarvoor nodig zijn, kunnen kleine foutjes in het DNA ontstaan. Als die door de cel niet goed worden gerepareerd, kan na verloop van jaren kwaadaardig weefsel (kanker) ontstaan. Als het epitheel vaker beschadigt, zou dit een hoger risico op eierstokkanker met zich



mee kunnen brengen. Dit betekent dat een periode waarin geen ovulaties plaatsvinden (bijvoorbeeld tijdens zwangerschap) beschermend is voor eierstokkanker.

Bij vrouwen die een vruchtbaarheidsbehandeling ondergaan, vinden er vaak één of meerdere follikelpuncties plaats om eicellen beschikbaar te maken voor bevruchting. Tijdens een punctie worden er meerdere eicellen verzameld waardoor er ook meer ovariumepitheel wordt beschadigd, wat mogelijk een verhoogd risico op eierstokkanker met zich mee zou kunnen brengen. Daarnaast zijn er tijdens de hormoonstimulatie hoge spiegels van geslachtshormonen (bv. oestrogenen) en zogenaamde gonadotrofinen (hormonen die de follikelgroei en de ovulatie stimuleren) aanwezig in het bloed. Deze verhoogde hormoonspiegels zouden ook van invloed kunnen zijn op het risico op hormoongevoelige vormen van kanker.

Naast mogelijke risico's door de vruchtbaarheidsbehandelingen kunnen ook diverse andere factoren van invloed zijn op het risico op hormoongevoelige kankers. Zo zijn bijvoorbeeld de leeftijd van de eerste menstruatie, de leeftijd bij geboorte van een eerste kind en het aantal kinderen dat een vrouw krijgt, allemaal van invloed op de risico's voor hormoongevoelige kankers. Zo brengen een jongere leeftijd bij de eerste menstruatie en een hogere leeftijd bij de geboorte van het eerste kind een hoger risico op borstkanker met zich mee. Een groter kindertal daarentegen beschermt tegen borst- en eierstokkanker.

Resultaten tot nu toe

In het OMEGA-onderzoek is gekeken of er daadwerkelijk een verhoogd risico is op eierstokkanker. Gelukkig blijkt er in de eerste 6 jaar na de ivf-behandeling geen verhoogd risico te zijn op eierstokkanker. Ook voor andere hormoongevoelige kankers zoals baarmoederkanker en borstkanker werd geen verhoogd risico gevonden. Tevens blijkt er voor kinderen geboren na ivf tot nu toe geen verhoogd risico te zijn op kanker².

Naast deze antwoorden zijn er met behulp van het OMEGA-onderzoek nog diverse andere vragen onderzocht. Zo is gebleken dat voor een geslaagde ivf-behandeling de leeftijd van de vrouw de belangrijkste voorspeller op zwangerschap is, wat inhoudt dat met het stijgen van de leeftijd van de vrouw de kans op een zwangerschap afneemt. Per jaar neemt de kans op een zwangerschap met 2% af. Daarnaast is onderzoek gedaan naar de invloed van leefgewoonten op de zwangerschapskans met ivf. Zo hebben bijvoorbeeld vrouwen die roken en vrouwen met overgewicht 30% minder kans op een ivf-zwangerschap³.



vlnr: Sandra van den Belf, Floor van Leeuwen, Gabey Ouwens, Mandy Spaan

Kinderen geboren na ivf blijken een kleine verhoging te hebben in lichaamsvet, bloeddruk en bloedsuiker vergeleken met spontaan verwekte kinderen van subfertiele ouders. Dit zou kunnen betekenen dat ivf-kinderen op latere leeftijd een hoger risico op hart- en vaatziekten en type 2-diabetes (suikerziekte) zouden kunnen hebben. Maar om dit te kunnen vaststellen of uitsluiten, is nader onderzoek nodig als de ivf-kinderen ouder zijn⁴.

Toch nog meer vragen

Ondanks dat er al vele belangrijke vragen beantwoord zijn, blijven er ook nog vragen onbeantwoord. Zo is het nog onduidelijk in hoeverre de vruchtbaarheidsbehandelingen gevolgen voor de gezondheid op de lange termijn met zich meebrengen. Bijvoorbeeld of er 10 tot 15 jaar na de vruchtbaarheidsbehandelingen vaker gynaecologische aandoeningen voorkomen (zoals een vroege overgang of menstruatieproblemen) of dat er misschien wel vaker hormoongevoelige kanker voorkomt. Informatie hierover is essentieel om vrouwen die ivf overwegen gericht advies te kunnen geven over eventuele risico's op de lange termijn.

De resultaten die tot nu toe verkregen zijn uit het OMEGA-onderzoek geven ons informatie over risico's op de korte termijn. Dit heeft te maken met het feit dat de periode waarin de vrouwen zijn gevolgd (follow-up duur) nog relatief kort was, namelijk 7 jaar. Gezien deze korte follow-up duur en de daardoor relatief jonge leeftijd van de vrouwen is het van belang de studie voort te zetten zodat er meer inzicht wordt verkregen in mogelijke nadelige gevolgen voor de gezondheid op de lange termijn na ivf-behandelingen. Daarnaast zijn er in de loop der jaren veranderingen geweest in de hormoonpreparaten en hormoonstimulatieschema's tijdens vruchtbaarheidsbehandelingen. Het is belangrijk om te onderzoeken of deze verschillende behandelmethoden en -technieken verschillende gevolgen hebben met betrekking tot eventuele gezondheidsproblemen op de lange termijn. Tevens is het belangrijk te weten of vrouwen die een hogere dosis en/of meerdere ivf behandelingen hebben gehad daardoor mogelijk een hoger risico hebben dan vrouwen die een lagere dosis en/of minder behandelingen hebben gehad. Ook zouden leefgewoonten en erfelijke factoren een rol kunnen spelen. En tot slot is het uitermate belangrijk om onderscheid te kunnen maken tussen eventuele lange termijn effecten die zijn toe te schrijven aan de vruchtbaarheidsbehandelingen zelf of aan de oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid.

Uitbreiding van het onderzoek

Alleen als we van zoveel mogelijk vrouwen gedetailleerde gegevens kunnen vergelijken, is het mogelijk om al deze verschillende invloeden te ontrafelen. Daarom wordt het onderzoek uitgebreid met circa 8.800 vrouwen die tussen 1995 en 1998 ivf ondergingen en circa 4.100 vrouwen die tussen 1985 en 1999 andere vruchtbaarheidsbehandelingen ondergingen.

Vrouwen die benaderd zullen worden om deel te nemen aan het onderzoek zal gevraagd worden om een vragenlijst in te vullen, via internet of schriftelijk. In de vragenlijst staan vragen over de menstruatie, overgang, anticonceptie, eventuele zwangerschappen en medische informatie (bijvoorbeeld over suikerziekte (diabetes), operaties aan geslachtsorganen, kanker of psychische problemen). Als vrouwen daarvoor toestemming geven, zullen gegevens over de vruchtbaarheidsbehandelingen worden nagevraagd bij de desbetreffende ivf-kliniek en zullen deze gegevens worden gekoppeld met (ziekte-) registratiesystemen zoals de

Gelukkig blijkt er in de eerste 6 jaar na de ivf-behandeling geen verhoogd risico te zijn op eierstokkanker

Nederlandse Kanker Registratie (NKR) en het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Door de koppeling met deze registratiesystemen zal de gemiddelde follow-up duur worden verlengd naar minimaal 15 jaar, zodat er naar de lange termijn gevolgen van ivf-behandelingen gekeken kan worden.

Voor wie belangrijk?

De resultaten zijn niet alleen van belang voor vrouwen die in het verleden een vruchtbaarheidsbehandeling hebben ondergaan, maar ook voor alle vrouwen die vandaag de dag of in de toekomst een vruchtbaarheidsbehandeling (zullen) ondergaan. Bovendien zijn de resultaten ook van belang voor alle kinderen die met behulp van ivf geboren zijn.

Zo kunnen de uiteindelijke resultaten eraan bijdragen dat eventuele gynaecologische aandoeningen of andere gezondheidsproblemen na vruchtbaarheidsbehandelingen tijdig worden gesignaleerd. Daarnaast zullen, indien dit nodig blijkt te zijn, de vruchtbaarheidsbehandelingen worden aangepast. En tot slot, kan ook de nazorg bij de vruchtbaarheidsbehandelingen en de voorlichting over vruchtbaarheidsbehandelingen verder worden geoptimaliseerd.

Meer informatie over het onderzoek kunt u vinden op: www.omega-onderzoek.nl.

Mocht u na het lezen van deze informatie vragen hebben over het OMEGA-onderzoek, dan kunt u contact opnemen met de onderzoekscoördinator: mevr. dr. A.W. van den Belt-Dusebout, afdeling Epidemiologie, het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel:020-5122492

Literatuur:

1. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am. J. Epidemiol.* 1992;136:1184-203.
2. proefschrift: Klip H. Long-term health effects of subfertility treatment, Vrije Universiteit Amsterdam, 2002.
3. proefschrift: Lintsen AME. ivf in the Netherlands; succes rates, lifestyle, psychological factors, and costs, Radboud Universiteit Nijmegen, 2010.
4. proefschrift: Ceelen M. Growth and development of children born after ivf treatment, Vrije Universiteit Amsterdam, 2009.

Subsidiegever:

KWF Kankerbestrijding

Penvoerder: Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Medewerkers OMEGA-onderzoek:

Projectleider: prof. dr. C.W.Burger

Projectleider: prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen

Onderzoekscoördinator: dr. A.W. van den Belt-Dusebout

Onderzoeker: M. Spaan, MSc

Datamanager: G. M. Ouwens

Statisticus: ir. T.M. Mooij