

## Inhoudsopgave

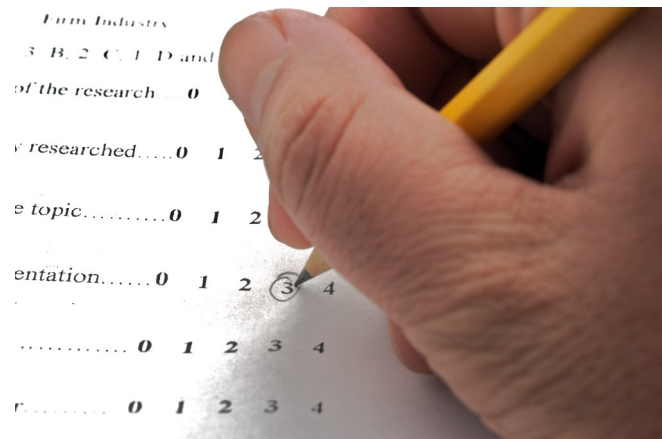
Wat is het OMEGA-onderzoek?	1
Resultaten OMEGA I-onderzoek	2
IVF en risico op borstkanker	
IVF en risico op dikkedarmkanker	
Risico op borstkanker na meerling uit IVF	
Resultaten OMEGA I-onderzoek, vervolg	3
IVF en risico op melanoom	
Stand van zaken OMEGA II-onderzoek	3
Website OMEGA-onderzoek	4

## Welkom

Het OMEGA-onderzoek is een landelijk onderzoek in samenwerking met alle IVF-klinieken in Nederland naar de mogelijke gevolgen voor de gezondheid van in vitro fertilisatie (IVF) en andere vruchtbaarheidsbehandelingen. In deze nieuwsbrief vindt u informatie over de stand van zaken en de resultaten van het OMEGA-onderzoek.

Met vriendelijke groeten,

Het OMEGA-onderzoeksteam



## Wat is het OMEGA- onderzoek?

Het OMEGA-onderzoek werd in 1996 in Nederland opgezet (OMEGA I-onderzoek) om te onderzoeken wat de mogelijke langetermijengevolgen van IVF en andere vruchtbaarheidsbehandelingen zijn. In 2010 werd dit onderzoek uitgebreid (OMEGA II-onderzoek).

U kunt zich voorstellen dat er door de behandelingen met hormonen veel veranderingen kunnen plaatsvinden in het lichaam. Zo zou het gebruik van extra hormonen ertoe kunnen leiden dat er verstoringen optreden in de hormoonhuishouding, die op hun beurt weer gevolgen kunnen hebben voor bijvoorbeeld de menstruatie en de overgang, maar ook voor het ontstaan van blaasjes (cysten) en andere goedaardige of kwaadaardige aandoeningen van de eierstokken en/of baarmoeder.

## Het OMEGA I- en OMEGA II-onderzoek

Voor het OMEGA I-onderzoek werden tussen 1996 en 1999 26.000 vrouwen uitgenodigd die in de periode 1980 t/m 1994 begonnen met IVF of andere vruchtbaarheidsbehandelingen. Circa 16.000 van hen vulden de vragenlijst in. Voor het OMEGA II-onderzoek werden tussen 2010 en 2013 circa 12.000 vrouwen uitgenodigd die in de periode 1995 t/m 2000 begonnen met IVF en circa 6.000 vrouwen die tussen 1980 t/m 2000 begonnen met andere vruchtbaarheidsbehandelingen maar geen IVF hebben gehad. Van hen vulden circa 10.000 vrouwen de vragenlijst in. Dankzij al deze vrouwen is het OMEGA-onderzoek een succes geworden en hebben wij belangrijke onderzoeksresultaten bereikt.



Met behulp van gegevens uit het OMEGA I-onderzoek is onderzocht of de hormonen die gebruikt worden bij een IVF-behandeling het risico op hormoongevoelige tumoren verhogen. Tumoren worden hormoongevoelig genoemd als hormonen invloed kunnen hebben op het ontstaan en groeien van deze tumoren.

In de afgelopen jaren zijn resultaten gevonden voor het risico op de hormoongevoelige tumoren borstkanker, melanoom en dikkedarmkanker.

## IVF en het risico op borstkanker

De vrouwen werden gemiddeld 21 jaar gevolgd. Van de 25.108 vrouwen in het OMEGA I-onderzoek ontwikkelden er 839 borstkanker. Dit betekent dat het risico op borstkanker voor vrouwen die IVF ondergingen niet hoger is dan voor vrouwen uit de algemene bevolking. Het risico is ook niet hoger dan het risico voor vrouwen die andere vruchtbaarheidsbehandelingen dan IVF ondergingen.

Het onderzoek werd uitgevoerd omdat een groter aantal IVF behandelingen (door blootstelling aan meer hormonen) mogelijk met een hoger risico gepaard zou gaan, maar dat werd in dit onderzoek niet gevonden. Er werd zelfs een lager risico gevonden na meer dan zes IVF behandelingen. Vrouwen met een lage eicelopbrengst bij hormoonstimulatie van de eierstokken die bij IVF plaatsvindt hadden een lager risico op borstkanker dan vrouwen met een normale eicelopbrengst. Deze lagere risico's zijn te verklaren doordat vrouwen die meer IVF behandelingen hebben ondergaan én vrouwen met een lage eicelopbrengst vaak wat eerder in de overgang komen. Een vroege overgang verlaagt het risico op borstkanker.

Het soort hormoonstimulatie bij IVF is in de loop der jaren wat veranderd. Het is niet duidelijk of de resultaten van dit onderzoek ook gelden voor vrouwen die na 1994 hun IVF behandelingen ondergingen. Omdat veel van de onderzochte vrouwen nog niet de overgang bereikt hadden, is voor het trekken van conclusies over langetermijrisico op borstkanker ná de overgang nog verder onderzoek nodig.

## IVF en het risico op dikkedarmkanker

De vrouwen werden gemiddeld 21 jaar gevolgd. Van de 25.108 vrouwen in het OMEGA I-onderzoek ontwikkelden er 109 dikkedarmkanker. Dit betekent dat het risico op dikkedarmkanker voor vrouwen die IVF ondergingen niet hoger is dan voor vrouwen uit de algemene bevolking. Vrouwen die IVF ondergingen hadden wel een hoger risico dan vrouwen die andere vruchtbaarheidsbehandelingen dan IVF ondergingen. Waarschijnlijk wordt dit hogere risico verklaard doordat vrouwen die andere vruchtbaarheidsbehandelingen dan IVF ondergingen, een lager risico op dikkedarmkanker hadden dan vrouwen uit de algemene bevolking. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de hormonen die bij IVF-behandelingen gebruikt worden een rol spelen bij de ontwikkeling van dikkedarmkanker. Dit is echter niet aannemelijk omdat een groter aantal IVF behandelingen, hogere doses hormonen of een langere tijd na de IVF-behandelingen niet met een hoger risico gepaard gingen.



## Risico op borstkanker na een meerlingzwangerschap uit IVF

Het innestelingsproces is een nauwkeurig samenspel tussen baarmoederslijmvlies en het embryo. Een IVF behandeling leent zich goed voor het bestuderen van factoren die een rol spelen bij het innestelingsproces, aangezien we bij IVF-patiënten precies de periode van innesteling van het embryo kunnen voorspellen en de kwaliteit en het aantal geplaatste embryo's bekend is.

In theorie hebben vrouwen bij wie na het plaatsen van meerdere embryo's in de baarmoeder zich meerdere embryo's innestelen, een grotere *gastvrijheid van het baarmoederslijmvlies* dan vrouwen bij wie na het plaatsen van meerdere embryo's zich slechts één embryo innestelt.

In eerder onderzoek is gevonden dat vrouwen met een grotere gastvrijheid van het baarmoederslijmvlies een hogere concentratie van de stof VEGF-A (vasculaire endotheliale groeifactor-A) hebben. We weten dat VEGF-A ook een rol speelt bij de groei van tumoren, door de groei van bloedvaten om de tumor heen te stimuleren. Dit heeft geleid tot de vraagstelling of vrouwen met een verhoogde gastvrijheid van het baarmoederslijmvlies een hoger borstkankerrisico hebben. Om deze vraag te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van gegevens uit het OMEGA I-onderzoek.

Het bleek dat vrouwen met een meerlingzwangerschap na IVF, ten opzichte van vrouwen met een eenlingzwangerschap een licht verhoogd borstkankerrisico hebben. De kans lijkt het hoogst voor meerlingzwangerschappen die ontstaan uit alle geplaatste embryo's; er lijkt dus een relatie te zijn tussen verhoogde gastvrijheid van het baarmoederslijmvlies en het risico op borstkanker.

Dit betrof echter een kleine groep vrouwen. Slechts 415 vrouwen hadden een meerlingzwangerschap na innestelen van alle geplaatste embryo's. Aangezien het borstkankerrisico voor een 45-jarige vrouw met een meerlingzwangerschap in de voorgeschiedenis toeneemt van 1,2 naar maximaal 3,2 procent, is er onvoldoende reden tot vroegere borstkankerscreening voor deze groep vrouwen. Omdat in het OMEGA-onderzoek de VEGF-A waarden in het bloed niet gemeten zijn, moeten toekomstige studies bevestigen dat de relatie tussen de gastvrijheid van het baarmoederslijmvlies en borstkanker berust op hogere VEGF-A concentraties.

## IVF en het risico op melanoom

In het onderzoek zijn vrouwen die in het verleden een IVF-behandeling ondergingen, vergeleken met vrouwen die ook vruchtbaarheidsbehandelingen ondergingen maar geen IVF. De vrouwen werden gemiddeld 17 jaar gevolgd. Van de 25.108 vrouwen in het OMEGA I-onderzoek ontwikkelden er 93 melanoom (een kwaadaardige vorm van huidkanker). Uit het onderzoek blijkt dat het risico op het ontwikkelen van melanoom na IVF-behandelingen niet verhoogd is. Ook na meerdere IVF-behandelingen of met een langere tijd na de IVF behandelingen nam het risico op melanoom niet toe.

Vrouwen die 30 jaar of ouder waren bij de geboorte van hun eerste kind hadden wel een 3x verhoogd risico op melanoom in vergelijking met vrouwen die jonger waren dan 30 jaar. Het krijgen van kinderen op een jongere leeftijd lijkt dus beschermend te zijn. Echter, een duidelijke verklaring hiervoor ontbreekt. Mogelijk spelen leefstijlfactoren ook een rol.

Ondanks dat het aantal vrouwen in het OMEGA-I onderzoek groot is, en zij relatief lang gevolgd zijn was het aantal vrouwen met melanoom klein. Hierdoor was het niet mogelijk om nader te onderzoeken of het soort hormonen dat gebruikt is tijdens IVF-behandelingen invloed heeft op het risico op melanoom. Vervolgonderzoek, gebaseerd op het OMEGA I en het OMEGA II-onderzoek samen, is daarom belangrijk.

## OMEGA II-onderzoek

Het OMEGA II-onderzoek is een uitbreiding op het OMEGA I-onderzoek. Hiervoor werden vrouwen uitgenodigd die in verband met vruchtbaarheidsproblemen de polikliniek gynaecologie in 1 van de 12 deelnemende centra hebben bezocht en tussen 1995 en 2000 een eerste IVF-behandeling hebben gehad. De oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid hoeft niet per se bij de vrouw te liggen, maar de vrouw is wel degene die de IVF-behandeling heeft gehad. Om die reden zijn ook vrouwen uitgenodigd die bijvoorbeeld eiceldonor zijn geweest of als de oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid bij de man lag.

Net als in het OMEGA I-onderzoek zijn er voor het OMEGA II-onderzoek ook weer vrouwen uitgenodigd die wel vruchtbaarheidsbehandelingen hebben ondergaan maar geen IVF.

Er zijn *twee redenen* waarom vrouwen die wel vruchtbaarheidsbehandelingen hebben gehad maar geen IVF ook werden uitgenodigd als zij tussen 1980 en 2000 de polikliniek gynaecologie hebben bezocht.

*Ten eerste* zal in het OMEGA-onderzoek niet alleen naar de mogelijke effecten van een IVF-behandeling op de gezondheid worden gekeken. Er wordt ook onderzoek gedaan naar de effecten van andere vruchtbaarheidsbehandelingen, zoals operaties aan de eierstokken of hormoonbehandelingen (bv. Clomid gebruik). Ook wordt onderzocht of de oorzaak van de verminderde vruchtbaarheid invloed heeft op het ontwikkelen van gynaecologische aandoeningen.

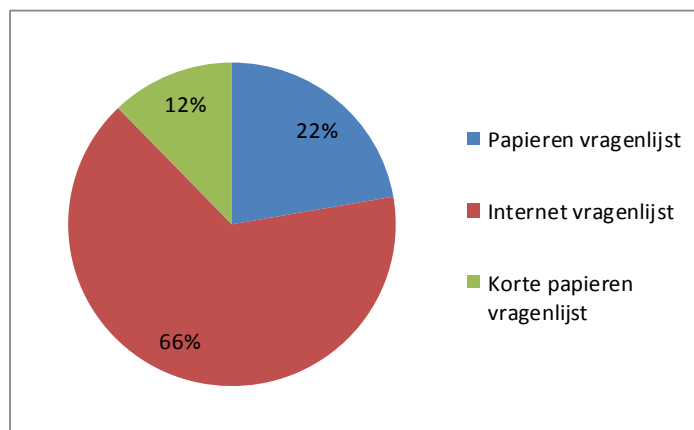


*Ten tweede* is deze groep vrouwen belangrijk als vergelijkingsgroep. Om te kunnen onderzoeken of in het bijzonder IVF-behandelingen leiden tot gezondheidsproblemen op de lange termijn, is een vergelijkingsgroep nodig met vrouwen die ook verminderd vruchtbaar zijn, ongeveer dezelfde leeftijd hebben, maar geen IVF-behandeling hebben gehad.

Door de gegevens van het OMEGA-I en OMEGAII onderzoek samen te voegen is het mogelijk nog beter te kijken naar het risico op het ontwikkelen van gezondheidsproblemen lange tijd na IVF-behandelingen. Naar aanleiding van de resultaten kan bepaald worden of de vruchtbaarheidsbehandelingen of de voorlichting hierover (verder) aangepast moeten worden.

## Deelnemers OMEGA II-onderzoek

Voor het OMEGA II-onderzoek zijn in totaal 17.771 vrouwen uitgenodigd, waarvan 12.990 vrouwen die ooit een IVF-behandeling hebben gehad en 4.781 vrouwen die vruchtbaarheidsbehandelingen hebben gehad maar geen IVF. In totaal nam 59% van de vrouwen deel aan OMEGA II. Van deze vrouwen heeft het merendeel (66%) deelgenomen via de internetvragenlijst (zie figuur). Ongeveer een kwart van de vrouwen koos voor een papieren vragenlijst en het resterende deel koos voor een korte papieren vragenlijst. Van alle deelnemers heeft circa 67% ook afgeknipte teennagels opgestuurd voor toekomstig DNA-onderzoek.



## IVF en het risico op eierstoktumoren en baarmoederkanker

Op dit moment wordt nog onderzocht of vrouwen die in het verleden een IVF-behandeling ondergingen een verhoogd risico hebben op eierstoktumoren of baarmoederkanker in vergelijking met vrouwen die ook vruchtbaarheidsbehandelingen ondergingen maar geen IVF. Dit wordt onderzocht omdat zowel eierstoktumoren als baarmoederkanker hormoongevoelig zijn. Omdat beide tumoren voornamelijk boven de 60 jaar voorkomen, zijn wij dit nu aan het onderzoeken met behulp van gegevens uit het OMEGA-I en OMEGAII onderzoek samen. De resultaten van beide onderzoeken zullen naar verwachting eind 2017 bekend worden gemaakt.

## Voorlopige conclusie

Vooralsnog zijn de resultaten van studies naar het risico op hormoongevoelige tumoren na IVF-behandelingen geruststellend: er zijn geen verhoogde risico's op borstkanker, melanoom of dikkedarmkanker door IVF vastgesteld bij vrouwen die in de periode 1983 –1994 in een van de IVF-klinieken in Nederland hun eerste IVF-behandeling ondergingen.



## Website

Op de website [www.omega-onderzoek.nl](http://www.omega-onderzoek.nl) vindt u meer informatie over het OMEGA-onderzoek. Publicaties naar aanleiding van het onderzoek worden vermeld onder het kopje 'Publicaties' op de startpagina. Omdat deze publicaties voor artsen in de hele wereld geschreven worden, kunnen deze moeilijk leesbaar zijn voor deelnemers aan het onderzoek. Wij beschrijven daarom de resultaten ook in nieuwsbrieven. Via de knop "Aanmelden nieuwsbrief" kunt u zich aanmelden om Nieuwsbrieven te ontvangen. U ontvangt deze dan per e-mail.

### Het OMEGA-onderzoek Een landelijk onderzoek naar mogelijke gezondheidsproblemen na IVF

Afdeling Epidemiologie  
Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam  
Projectleider:  
Mw. Prof.dr.ir. F.E. v. Leeuwen  
Coördinator/Onderzoeker:  
Mw. dr. A.W. v.d. Belt-Dusebout  
Onderzoeker in Opleiding:  
Mw. M. Spaan, MSc

Afdeling Verloskunde & Gynaecologie  
Erasmus MC Rotterdam  
Projectleider:  
Dhr. Prof.dr. C.W. Burger

Afdeling Verloskunde & Gynaecologie  
VUmc, Amsterdam  
Projectleider:  
Dhr. Prof.dr. C.B. Lambalk

### Deelnemende centra:

Erasmus MC, Rotterdam  
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht  
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen  
Radboudumc, Nijmegen  
Maastricht UMC+, Maastricht  
VUmc, Amsterdam  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam  
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, Tilburg  
Isala, Zwolle  
Reinier de Graaf, Diaconessenhuis Voorburg, Voorburg  
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch  
Admiraal de Ruyter Ziekenhuis, Vlissingen

**Erasmus MC**  
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

