



FACULTEIT GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

*Epidemiologisch onderzoek naar
hypospadias en cryptorchidie
in Vlaanderen.*

Mieke VAN HEMELRIJCK

Verhandeling ingediend tot
het verkrijgen van de graad van
licentiaat in de Biomedische Wetenschappen

Promotor: Prof. Dr. P. HOEBEKE
Vakgroep: URO-GYNAECOLOGIE

Academiejaar 2004-2005

“De auteur en de promotor geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.”

Datum

Mieke Van Hemelrijck

Prof. Dr. Piet Hoebeke

VOORWOORD

Alvorens u begint met het lezen van deze verhandeling, dient u toch enkele achtergrondgegevens te kennen. Deze epidemiologische studie is opgemaakt als een volwaardige studie waarbij men een duidelijker beeld wil krijgen over incidentie en mogelijke risicofactoren van hypospadias en cryptorchidie in Vlaanderen. Registratie moet dan ook op een volledige en correcte manier gebeuren.

Het opzet en verkrijgen van correcte registratie vraagt overleg en tijd. Sinds 1 februari 2005 wordt er geregistreerd in alle consultatiebureaus van Kind & Gezin. Hierdoor is deze verhandeling slechts een eerste indicator van wat over twee jaar een complete studie zal zijn. Rekening houdende met de onvolledigheid van deze studie zal u toch reeds een beeld geschetst worden over de etiologie en incidentie van beide congenitale afwijkingen.

Verder wens ik mijn promotor Prof. Dr. Piet Hoebeke te bedanken om mij dit boeiende onderwerp toe te wijzen. Voor de registratie en statistische verwerking richt ik mijn dank tot Dr. Nadine De Ronne, medische-kwaliteitscoördinator bij Kind & Gezin, Prof. Dr. Dirk De Bacquer, vakgroep maatschappelijke gezondheidkunde en Prof. Dr. Philippe Demaeyer en Lic. Christophe Collard, vakgroep geografie, voor hun bereidwillige medewerking.

Graag wil ik nog vermelden dat dit epidemiologisch onderzoek voor mij de doorslag heeft gegeven om mij volgend jaar nog meer te verdiepen in dit onderzoeksveld. Via de Master na Master in Statistische Data-Analyse hoop ik dit onderzoek volgend jaar te vervolledigen met enkele statistisch gestaafde conclusies.

INHOUDSTAFEL

1. Samenvatting	p. 1
2. Inleiding	p. 3
2.1 Normale embryologie	p. 3
<i>2.1.1 Seksuele differentiatie van de mannelijke gonaden</i>	p. 3
<i>2.1.2 Seksuele differentiatie van de mannelijke externe genitaliën</i>	p. 3
<i>2.1.3 De rol van hormonen tijdens mannelijke differentiatie</i>	p. 4
2.2 Pathologie	p. 4
2.3 Incidentie	p. 6
2.4 Pathofysiologie en mogelijke invloedsfactoren	p. 6
3. Materiaal en Methoden	p. 9
4. Resultaten	p.15
4.1 Incidentie	p.15
4.2 Risico-indicatoren	p.16
4.2.1 Zwangerschapsduur (w)	p.16
<i>4.2.1.1 Normale verdeling van de zwangerschapsduur?</i>	p.16
<i>4.2.1.2 Invloed van de zwangerschapsduur?</i>	p.16
4.2.2 Geboortegewicht (g)	p.17
<i>4.2.2.1 Normale verdeling van het geboortegewicht?</i>	p.17
<i>4.2.2.2 Invloed van het geboortegewicht?</i>	p.17
4.2.3 Keizersnede	p.17
4.3. Risicofactoren	p.18
4.3.1 Geboortedatum van de pasgeborene	p.18
4.3.2 Pluraliteit	p.18
4.3.3 In Vitro Fertilisatie	p.19
4.3.4 Etniciteit van de moeder	p.19
4.3.5 Langdurige medicatie tijdens de zwangerschap	p.19
4.3.6 Leeftijd van de moeder-Categorisch	p.19
4.3.7 Leeftijd van de moeder-Continu	p.20
<i>4.3.7.1 Normale verdeling van de leeftijd van de moeder?</i>	p.20

4.3.7.2 <i>Invloed van de leeftijd van de moeder?</i>	p.20
4.3.8 <i>Andere kinderen met cryptorchidie ter wereld gebracht</i>	p.20
4.3.9 <i>Andere kinderen met hypospadias ter wereld gebracht</i>	p.21
4.3.10 <i>Opleidingsniveau van de moeder</i>	p.21
4.3.11 <i>Regelmatig contact met pesticiden</i>	p.21
4.3.12 <i>Rookgedrag tijdens de zwangerschap</i>	p.21
4.3.13 <i>Vegetarisch dieet</i>	p.21
4.3.14 <i>Postcode van de woonplaats tijdens de zwangerschap</i>	p.22
5. Bespreking	p.24
5.1 Analyse van de resultaten	p.27
5.1.1 Incidentie	p.27
5.1.2 Risico-indicatoren	p.27
5.1.2.1 <i>Zwangerschapsduur</i>	p.27
5.1.2.2 <i>Geboortegewicht</i>	p.28
5.1.2.3 <i>Keizersnede</i>	p.28
5.1.3. Risicofactoren	p.28
5.1.3.1 <i>Geboortedatum van de pasgeborene</i>	p.28
5.1.3.2 <i>Pluraliteit</i>	p.29
5.1.3.3 <i>In Vitro Fertilisatie</i>	p.29
5.1.3.4 <i>Etniciteit van de moeder</i>	p.29
5.1.3.5 <i>Langdurige medicatie tijdens de zwangerschap</i>	p.29
5.1.3.6 <i>Leeftijd van de moeder</i>	p.29
5.1.3.7 <i>Andere kinderen met cryptorchidie ter wereld gebracht</i>	p.30
5.1.3.8 <i>Andere kinderen met hypospadias ter wereld gebracht</i>	p.30
5.1.3.9 <i>Opleidingsniveau van de moeder</i>	p.30
5.1.3.10 <i>Regelmatig contact met pesticiden</i>	p.30
5.1.3.11 <i>Rookgedrag</i>	p.30
5.1.3.12 <i>Vegetarisch dieet</i>	p.31
5.1.3.13 <i>Postcode van de woonplaats tijdens de zwangerschap</i>	p.31
5.2 Conclusies	p.31
6. Referentielijst	p.33

1. Samenvatting

Hypospadias en cryptorchidie zijn de meest voorkomende congenitale afwijkingen van de mannelijke genitaliën.

Bij hypospadias bevindt de urethrale opening zich niet op de top van de glans penis maar meer ventraal op de penis, ter hoogte van het scrotum of zelfs in het perineum. Cryptorchidie is het niet of onvolledig indalen van één of beide testikels in het scrotum. Slechts in 10 % van de gevallen komen beide afwijkingen samen voor.

Beide afwijkingen kunnen ontstaan wanneer er iets fout loopt tijdens de embryologische ontwikkeling van de mannelijke geslachtsorganen. Deze ontwikkeling wordt hormonaal beïnvloed. Wanneer het endocriene evenwicht wordt verstoord blijkt de kans op hypospadias en cryptorchidie toe te nemen. Omgevingsfactoren zoals xenoestrogenen en/of antiandrogenen kunnen een schadelijke interactie veroorzaken. Men vermoedt dat de omgevingsfactoren in een verstedelijkt gebied schadelijker zijn dan deze op het platteland. Dit verklaart verschillen in de geografische spreiding van incidentie. Behalve in verdelgers komen de androgeenverstoorders ook voor in verpakkingen van voedingsmiddelen en voedingsadditieven, cosmetica, kledij en bepaalde medicatie. De hormonen gebruikt bij In Vitro Fertilisatie en de fytoestrogenen in vegetarische producten zouden ook interfereren met dit hormonale proces.

Verder kan er verstoring van het endocriene evenwicht zijn door genetische schade, rookgedrag en hoge leeftijd van de moeder.

Vroeggeboorte, te laag geboortegewicht en problemen tijdens de zwangerschap of bevalling (bloedingen, hypertensie, vroegtijdige weeën, keizersnede) tonen vaak een verband met cryptorchidie en hypospadias.

Al deze invloedsfactoren worden bestudeerd in vele onderzoeken. De gebruikte methodologie is meestal verschillend waardoor er tegenstrijdige resultaten worden bekomen. Er kan nog niet gesproken worden over absolute zekerheid van de verschillende invloedsfactoren.

Men veronderstelt een toename van hypospadias en cryptorchidie. Voor hypospadias schat men een incidentie van 1/300 en voor cryptorchidie 1/100.

In dit onderzoek worden hypospadias en cryptorchidie geregistreerd voor Vlaanderen door de artsen in de consultatiebureaus van Kind & Gezin. Hierdoor wordt 84.4 % van de pasgeborenen bereikt. Tal van hoger genoemde invloedsfactoren worden eveneens onderzocht

in de studie. Door de vertraagde registratie binnen Kind & Gezin is deze studie slechts een eerste indicator voor wat over twee jaar een volledig onderzoek moet zijn. De incidentie is nog zeer laag door de onderregistratie. Toch kunnen er al enkele trends worden vastgesteld.

Er is een associatie van verkorte zwangerschapsduur ($p=0,02$) en keizersnede ($OR=2,25$) met het risico op cryptorchidie. Het geboortegewicht blijkt ondanks het verschil in zwangerschapsduur toch vergelijkbaar te zijn voor beide groepen. Ook de leeftijd van de moeder is niet van invloed op de incidentie van hypospadias of cryptorchidie.

Voor In Vitro Fertilisatie en rookgedrag kan men eveneens geen verschillen vaststellen.

Geografische spreiding werd onderzocht op basis van de postcode van de woonplaats van de moeder tijdens de zwangerschap. Door een betere registratie in Oost-Vlaanderen, Antwerpen en West-Vlaanderen zijn er in deze provincies toch al gemeentes waar er in deze korte periode 2 tot 3 kindjes geboren zijn met cryptorchidie of hypospadias. Maar er kan uiteraard nog niets geconcludeerd worden.

Dit onderzoek zal binnen twee jaar een duidelijk beeld kunnen geven over de incidentie van hypospadias en cryptorchidie in Vlaanderen. Eveneens zal er aangetoond kunnen worden welke risicofactoren vaak geassocieerd of zelfs van invloed zijn op het voorkomen van beide aandoeningen. Deze resultaten zullen dan de aanleiding zijn voor verder onderzoek over de etiologie van beide hypospadias en cryptorchidie.

2. Inleiding

Hypospadias en cryptorchidie zijn de meest voorkomende congenitale afwijkingen van de mannelijke genitaliën [1, 2]. Om inzicht te krijgen in de pathologie is een bespreking van de normale embryologie en fysiologie van de mannelijke genitaliën nodig.

2.1 Normale embryologie

2.1.1 Seksuele differentiatie van de mannelijke gonaden

Tijdens de eerste vijf weken van de zwangerschap spreekt men over een seksueel indifferent stadium. De gonaden zijn identiek voor beide geslachten. De differentiatie van de testes start in de zevende week wanneer de somatische cellen geslachtstrengen vormen die de primitieve voortplantingscellen bevatten. In dit stadium beschikt het embryo over de mannelijke en vrouwelijke reproductieve tractus; het kanaal van Wolff en het kanaal van Müller. Sertolicellen in de gonaden beginnen met de productie van Müller Inhiberende Factor (MIF) waardoor de vrouwelijke tractus (kanaal van Müller) wordt afgebroken. In de achtste week starten de Leydigcellen in de gonaden met de productie van androgenen, hormonen noodzakelijk voor de masculinisatie van het embryo. Terwijl de vrouwelijke tractus afgebroken wordt zal het kanaal van Wolf zich verder ontwikkelen tot testes en epididymis.

Later zullen deze testes het abdomen verlaten en indalen in het scrotum. Dit gebeurt in twee fasen: van de derde tot de zevende maand bevinden de testes zich in het abdomen ter hoogte van de interne liesring. Tijdens die periode is er vooral sprake van verdere ontwikkeling van de testes. Vervolgens dalen de testes via het lieskanaal in zodat ze tegen het einde van de negende maand het scrotum bereikt hebben. Deze indaling gebeurt waarschijnlijk met behulp van een fibreus ligament dat vastgehecht is aan de testes, het gubernaculum. De indaling gebeurt niet enkel door invloed van androgenen maar mogelijk ook door een toegenomen intra-abdominale druk in de allerlaatste fase. De temperatuur in het scrotum is ongeveer 3°C lager dan de lichaamstemperatuur van 37°C waardoor de temperatuur er ideaal is voor de aanmaak van spermacellen [3, 4].

2.1.2 Seksuele differentiatie van de mannelijke externe genitaliën

Behalve differentiatie van de gonaden rond de zevende week zal er ook tijdens de 8^{ste} week seksuele differentiatie optreden van de externe genitaliën. Bij mannelijke embryo's zal de genitale tuberkel vergroten en het grootste deel van de penis vormen. De urethrale bladen zullen samensmelten om zo het peniele gedeelte van de urethra te vormen. Eveneens ontstaat

het scrotum uit twee scrotale verdikkingen. Voor de ontwikkeling van de mannelijke externe genitaliën is testosteron nodig. Hiervoor moet dit hormoon omgezet worden in een meer actieve component, 5α -dihydrotestosteron. Bovendien moet er voor de normale werking een actieve androgeenreceptor aanwezig zijn in het weefsel [3,4].

2.1.3 De rol van hormonen tijdens mannelijke differentiatie

Het afdalen van de testes gebeurt onder invloed van hormonen. De eerste fase van relatieve transabdominale migratie wordt gecontroleerd door de Müller Inhiberende Factor (MIF) en vermoedelijk ook door andere hormonen. Deze migratie is afhankelijk van twee verschillende ligamenten: het gubernaculum, dat de caudale pool van de testes verbindt met de bodem van het abdomen, en het craniale suspensorische ligamentum. Normale proliferatie van het gubernaculum wordt gereguleerd door Insulin-like factor 3 [5].

De tweede fase gebeurt androgeenafhankelijk en dan voornamelijk testosteronafhankelijk [5]. De masculinisatie van de uitwendige genitaliën gebeurt ook onder invloed van testosteron dat omgezet wordt in 5α -dihydrotestosteron. De complete vorming van de penis met een mannelijk type urethra en de glans penis is dus sterk afhankelijk van het type 2 5α -reductase, verantwoordelijk voor de omzetting van testosteron, dat gestimuleerd wordt door het luteïniserend hormoon dat afgescheiden wordt door de hypofyse [6, 7]. Bij deficiëntie van dat hormoon (5α -reductase-deficiëntie) zal bij een mannelijke foetus een onvoldoende ontwikkeld genitaal waarneembaar zijn onder de vorm van een penoscrotale hypospadias. Bij volledige afwezigheid van dit hormoon ontwikkelt het genitaal vrouwelijk [3].

2.2 Pathologie

Hypospadias is een onvolledige ontwikkeling van de urethra door slechte fusie van de urethrale bladen tijdens differentiatie van de externe genitaliën zodat de urethrale opening (meatus) op een verkeerde plaats ligt. Dit betekent dat deze zich niet bevindt op de top van de glans penis maar meer ventraal op de penis, ter hoogte van het scrotum of zelfs in het perineum [1, 6, 7].

Cryptorchidie is het niet of onvolledig indalen van één of beide testikels in het scrotum [2]. Slechts in 10 % van de gevallen komen beide afwijkingen samen voor. Het samen voorkomen van deze afwijkingen moet steeds doen denken aan stoornissen in de seksuele differentiatie [6].

Behalve de ectopische meatus kunnen patiënten met hypospadias ook volgende afwijkingen vertonen: ventrale kromming van de penis, een omslag van de voorhuid waarbij er teveel huid is aan de dorsale zijde en te weinig aan de ventrale zijde van de penis. In zeldzame gevallen kan een hypospade meatus ook voorkomen bij een normaal gevormde voorhuid. In de meeste gevallen van hypospadias is een chirurgische ingreep noodzakelijk. De ingreep beoogt reconstructie van de urethra, correctie van de kromstand en esthetische correctie. Deze is vaak ingewikkeld en daarom is er chirurgisch geen onderscheid tussen een minor en major vorm [6]. Wat bij eerste inspectie een minor vorm lijkt kan bij dissectie een echte major vorm zijn. Zo zal bij forse kromstand een correctie van de kromstand een verplaatsing van de meatus naar proximaal betekenen zodat een langer urethraherstel noodzakelijk is [3]. Omdat in de meeste wetenschappelijke artikels toch een verschil gemaakt wordt tussen de verschillende vormen van hypospadias, is het onderscheid tussen minor en major het meest relevant [1]. Hoe kleiner de afwijking en dus hoe minder ver de meatus gelegen is van de normale positie, hoe kleiner de kans is op een andere afwijking [6]. Dit is de minor vorm, waarbij de opening zich meestal coronair of glandulair bevindt. De gevallen waarbij de meatus op de ventrale zijde van de penis of ter hoogte van het scrotum voorkomt, zijn de major vormen van hypospadias [7]. Deze anatomische verdeling is moeilijk omdat de meeste onderzoeksgroepen een andere classificatie gebruiken [1, 7, 8].

Hypospadias veroorzaakt problemen bij mictie en ejaculatie. Naast seksuele problemen kunnen ook psychologische problemen optreden wegens een ontevredenheid van de patiënt over zijn lichaam [9]. Het chirurgische herstel van hypospadias wordt typisch beschreven met een complicatieratio van 10 %. Vooral urethrale fistels worden beschreven. Er zijn echter ook urethrale vernauwingen, residuele krommingen en onesthetische littekenvorming mogelijk [6]

Bij cryptorchidie kunnen de testes zich inguinaal, abdominaal of ectopisch bevinden of zelfs afwezig zijn. Deze anatomische definitie kan variëren waardoor classificatie voor onderzoek bemoeilijkt wordt.

Wanneer cryptorchidie bij de geboorte wordt vastgesteld, is de kans groot dat de testes binnen het eerste levensjaar toch op natuurlijke wijze op de juiste positie terecht komen, in het scrotum. In het andere geval is er een medische ingreep nodig: chirurgische correctie of hormoontherapie. Cryptorchidie verhoogt de kans op infertiliteit evenals het risico op testiculaire torsie. Het psychologische stigma mag echter ook niet onderschat worden. Mannen die cryptorchidie gehad hebben, lopen een hoger risico op testiculaire kanker [2, 5, 10].

2.3 Incidentie

In verschillende Europese landen en de Verenigde Staten blijkt **hypospadias** de laatste jaren toe te nemen [1, 7]. Er zou een verdubbeling zijn opgetreden tijdens het laatste decennium waardoor er schijnbaar 1/300 gevallen van hypospadias zijn bij de mannelijke geboorten [6]. Hierbij kan een verbeterde registratie een sterke rol spelen. De minor gevallen van hypospadias werden vroeger mogelijk niet geregistreerd. Toch kan grondiger onderzoek geen sluitend bewijs leveren van toegenomen incidentie, geografische verschillen daarentegen zijn wel geconstateerd [1, 5, 8, 10, 11]. In Nederland werd bijvoorbeeld vastgesteld dat de incidentie van hypospadias in Rotterdam 4 tot 6 maal hoger is dan in het zuidwesten van het land [1]. De prevalentie van cryptorchidie bij 3-maanden oude baby's in Denemarken is bijna 2 keer hoger dan in Finland [10].

De incidentie van **cryptorchidie** is door de bifasische eigenschap van de indaling afhankelijk van de leeftijd van de baby bij vaststelling: 30% bij premature baby's, 3% bij pasgeborenen, 1% bij 1 maand oude baby's en 0.75-1.00% bij 1 jaar oude kinderen. In 70% van de gevallen dalen de testes spontaan in rond de leeftijd van 3 maanden [2].

2.4 Pathofysiologie en mogelijke invloedsfactoren

De cruciale hormonale fase voor de aanleg van de meatus heeft net als de eerste fase van de testiculaire afdaling plaats tijdens de eerste helft van de zwangerschap [5]. Hoewel de pathofysiologie nog niet volledig gekend is, wordt er vermoed dat endocriene verstoorders en genetische beschadiging, voornamelijk tijdens deze eerste helft van de zwangerschap, oorzaken kunnen zijn van **hypospadias** en **cryptorchidie** [1, 2, 6, 9].

Omgevingsfactoren zoals xenoestrogenen en/of antiandrogenen kunnen een schadelijke interactie met het proces van seksuele differentiatie veroorzaken tijdens de zwangerschap. Verschillende chemische stoffen bevatten androgeenversturende kenmerken. Viclozoline, een fungicide, gedraagt zich als een antiandrogeen door inhibitie van de androgeenreceptor en de bijhorende genexpressie [12]. Organochlorine, best gekend onder de vorm van pesticiden als DDT, blijkt een oestrogeen agonist te zijn. De androgeen/oestrogeen ratio die verantwoordelijk is voor mannelijk-versus-vrouwelijk hormonaal milieu wordt verstoord in het nadeel van de androgenen [13]. Ook verpakkingen van voedingsmiddelen en voedingsadditieven, cosmetica, kledij en bepaalde medicatie bevatten xeno-oestrogenen [5, 8].

Men kan zich voorstellen dat heel wat personen hobbymatig of beroepsmatig blootgesteld worden aan dergelijke schadelijke chemicaliën.

De schadelijke interactie komt eveneens tot uiting in een studie waarbij men de invloed van diethylstilbestrol (DES), een synthetisch oestrogeen, onderzocht. Jongetjes waarvan de moeder blootgesteld was aan DES door inname bij de grootmoeder (en dus effect op de derde generatie) lopen een hoger risico op hypospadias en cryptorchidie. De expressie van Insulin-like factor 3 lijkt beschadigd te zijn door deze blootstelling. DES werd toegediend tussen 1938 en 1975 aan vrouwen bij het voorkomen van een dreigende miskraam [5, 9, 14].

Het is dan ook noodzakelijk dat er verder onderzoek gedaan wordt naar het gehalte van deze chemicaliën in voedsel, water en omgeving. Deze schadelijke interactie zou wel eens de verklaring kunnen zijn voor de talrijke geografische verschillen die vastgesteld worden [8, 10, 11].

Bij in vitro fertilisatie (IVF) blijkt de incidentie van hypospadias significant te zijn gestegen. In de hospitalen van Baltimore, VS, stelde men bij IVF-baby's een vervijfvoudiging vast van het risico op hypospadias. Vermoedelijk spelen de hormonen gebruikt bij in vitro fertilisatie een causale rol [15, 16].

Een opmerkelijke factor is het vegetarische dieet van de moeder. Voornamelijk een grote hoeveelheid aan sojaproducten zou van invloed zijn op de incidentie. Deze producten bevatten meer fytoestrogenen dan andere vegetarische producten en hebben een waarneembare invloed op de oestrogenen (zowel positief als negatief) waardoor er mogelijk verstoring is van de aanmaak van testosteron en dus ook van de ontwikkeling van de mannelijke foetus [17].

Zoals vermeld kan er behalve een verstoring van het endocriene evenwicht door bovenstaande factoren ook een indirecte invloed zijn door genetische schade. Genetische mutaties zijn hier een voor de hand liggend voorbeeld: Het *Ins13* gen codeert voor de Insulin-like factor 3 (*Ins13*), wat tot expressie komt in foetale Leydigcellen. Schadelijke mutaties of interacties met xeno-oestrogenen kunnen aldus cryptorchidie veroorzaken door down-regulatie van *Ins13*-productie [5, 14].

Onderzoek heeft een hoge incidentie aangetoond van defecten in de biosynthetische pathway van testosteron (belangrijk bij vorming van de meatus), meer bepaald van de enzymen 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase en 17,20-lyase. Defect van 17 α -hydroxylase werd in zeldzame gevallen vastgesteld [18]. Ook mutaties van het type 2 5 α -reductase en de androgeenreceptor kunnen bijdragen tot de etiologie van hypospadias [11]. Een andere studie stelde vast dat in 7% van de onderzochte families een tweede geval van hypospadias voorkwam [19]. In

Denemarken vond men een 4-maal hoger risico op cryptorchidie als de moeder al een zoontje had met deze afwijking [5]. Deze erfelijke factor is een extra argument voor het vermoeden dat genetische factoren betrokken zijn bij dit ziektebeeld.

Er zijn nog een aantal andere factoren in de literatuur beschreven. De leeftijd van de moeder kan een rol spelen [15, 16, 20]. Vroeggeboorte, te laag geboortegewicht en problemen tijdens de zwangerschap of bevalling (bloedingen, hypertensie, vroegtijdige weeën, keizersnede) tonen vaak een verband met cryptorchidie en hypospadias. Het kan hier gaan om een dysfunctie van de placenta waarbij het estradiolniveau te hoog is en het endocriene evenwicht verstoord wordt [5, 7, 9, 10, 21].

Sommige studies zoeken een verband met roken. Het blijft een onzekere factor die niet steeds als significant wordt beschouwd [8, 21].

Leeftijd van de moeder, erfelijkheid, tweelingen, economische status, ... zijn allemaal risicofactoren die onderzocht worden. Er wordt vaak significantie vastgesteld. Doch gaat het hier niet steeds om absolute significantie omdat een onderzoek nooit volledig foutloos met onbetwifelbare data gevoerd kan worden [5, 7, 9, 10, 21].

Het is duidelijk dat de kennis over oorzaken, toename en spreiding van **hypospadias** en **cryptorchidie** nog niet opgehelderd is. Er zijn veel studies en vraagtekens die niet altijd even vergelijkbaar zijn of zelfs zeer tegenstrijdige resultaten publiceren. De onderzochte populaties en anatomische richtlijnen zijn zeer verschillend waardoor het opstellen van sluitende conclusies verwarrend en vaak onmogelijk is. Verder mag de invloed van een verbeterde registratie niet onderschat worden. Er kan een vertekend beeld gegeven worden over de stijgende incidentie [1].

Wegens de toenemende verwarring over de incidentie en multifactoriële risicofactoren van hypospadias en cryptorchidie werd in Vlaanderen, en dan in het bijzonder het Vlaams gewest, dit onderzoek opgezet om deze factoren te bestuderen.

3. Materiaal en methoden

In samenwerking met Kind & Gezin (K&G) worden de nodige data over de geboortes in Vlaanderen gecollecteerd door registratie van februari 2005 – februari 2007.

Kind & Gezin is de autoriteit in Vlaanderen op het gebied van kinderzorg. Deze organisatie is het steunpunt voor objectieve en neutrale informatie over alles wat met jonge kinderen te maken heeft en voor dienstverlening aan het jonge kind en zijn omgeving [22]. Uit het jaarverslag van 2003 blijkt dat 84,4 % van de kinderen geboren in 2002 minimum één keer naar een consultatiebureau van K&G gaan tijdens de neonatale periode. Dit betekent een consultatie binnen de eerste 15 weken na de zwangerschap.

Deze studie betreft specifiek het Vlaams gewest omdat K&G in het Brussels hoofdstedelijk gewest niet het merendeel van de consultaties doet.

In het Vlaams gewest waren er van 1998-2002 gemiddeld 31 729 mannelijke geboorten per jaar [23]. Met een geschatte incidentie van 1/300 zou dit na 2 jaar 212 gevallen van hypospadias opleveren. Een nauwkeurige schatting van de steekproef over twee jaar toont aan dat er 36 527 mannelijke geboortes nodig zijn. Voor cryptorchidie verwacht men na 2 jaar 635 gevallen indien men zich baseert op de incidentie van 1% voor baby's van 1 maand oud. Een even nauwkeurige schatting van de steekproef over twee jaar vraagt 22 240 mannelijke geboorten. Registratie van 2 jaar is dus ruim voldoende om de incidentie van beide aandoeningen te onderzoeken.

Hypospadias met incidentie: 1/300					Cryptorchidie met incidentie: 1/100				
Δ (%)	k (j)				Δ (%)	K (j)			
5	25304	47967	63381	86865	5	22771	39612	52574	62857
10	21716	36527	47274	55428	10	15715	22240	25812	28067
15	17565	26137	31215	34574	15	10363	12848	13965	14599
20	13857	18694	21155	22645	20	7017	8074	8502	8733
25	10989	13683	14957	15687	25	4959	5464	5657	5758
30	8644	10307	11013	11404	30	3917	3917	4015	4065

Tabel 1: Berekening van steekproefgroottes. De berekening is gebaseerd op de volgende formule waarbij N= 31729 * 0.844= 26779= verwacht aantal geboorten per jaar, k= aantal jaren dat de studie uitgevoerd wordt, Δ = de precisie van de schatting (hoe kleiner het percentage, hoe preciezer), $z^2_{1-\alpha/2}$ = tabelwaarde, P= de verwachte incidentie en n= het aantal geboorten nodig voor het uitvoeren van de studie.

$$n = [z^2_{1-\alpha/2} N k (1-P)] / [\Delta^2 P (N k - 1) + z^2_{1-\alpha/2} (1-P)]$$

Bij deze indicatorstudie werden er na 3 maanden 7932 geboortes verwacht waarvan er maximum 6695 (84,4 %) op consultatie zullen gegaan zijn bij K&G.

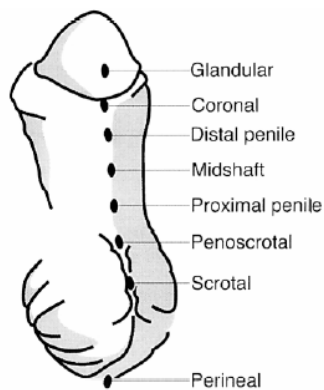
Een kind geboren op 15 maart heeft in principe tijd tot 28 juni om op consultatie te gaan binnen de neonatale periode. Daarom werd de assumptie gemaakt dat elk kind dat op consultatie komt binnen de neonatale periode reeds op consultatie is geweest binnen de periode van de registratie (1 februari tot 30 april 2005). Van deze 7932 (6695) zullen er dus naar schatting 26 (22) hypospadias hebben en 79 (67) cryptorchidie.

De registratie liep van februari-april maar door de neonatale periode komen de geboortecijfers uit december, januari en februari. Gegevens over consultaties binnen de neonatale periode zijn nog niet relevant omdat voor verscheidene baby's de neonatale periode nog loopt.

K&G beschikt over 338 consultatiebureaus verspreid over heel Vlaanderen. Bij deze consultatie kan hypospadias en/of cryptorchidie vastgesteld worden door de kinderarts. Zij vullen eveneens het bijhorende 2 pagina's lange vragenformulier (Bijlage 1) in. Hierin werd gevraagd naar gegevens over de pasgeborene, de moeder, de zwangerschap en de geboorte en over beide afwijkingen. Per dossier werden aanvullende gegevens (opleiding, beroep en nationaliteit bij geboorte van de moeder, beroep van de partner, evenals pluraliteit van de geboorte) opgezocht via het softwaresysteem van Kind & Gezin. Ikaros (geïntegreerd Kind Activiteiten en Regio Ondersteuning Systeem) wordt gebruikt door de regioverpleegkundigen waardoor nuttige gegevens geregistreerd kunnen worden. Deze bijkomende gegevens werden opgezocht door de databeheerverantwoordelijke van elke provincie. Per geval werd er door de arts van het consultatiebureau een formulier ingevuld voor twee controles. Dit zijn de twee volgende kindjes die bij de arts op consultatie komen. Alle kindjes hadden op het moment van consultatie de leeftijd van 15 weken (= neonatale periode) niet overschreden. Voor vroeggeboortes werd gewerkt met een gecorrigeerde leeftijd.

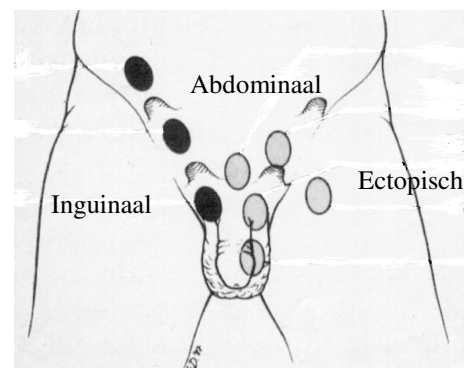
Geboortedatum, geboortegewicht (<1499g, 1500-2499g, 2500-3999g, ≥ 4000g), duur van de zwangerschap (≤ 37 weken, > 37 weken), leeftijd van de moeder (< 35 jaar, ≥ 35 jaar) werden in het papieren formulier opgevraagd om algemene invloedsfactoren te kunnen onderzoeken. Verder werd er ook specifiek gevraagd naar endocriene verstoorders: IVF, langdurige medicatie tijdens de eerste helft van de zwangerschap (anticonceptiva, hormoontherapie, psychofarmaca, andere), contact met pesticiden (beroepsmatig, hobbymatig versus geen), vegetarisch dieet (geen vlees en/of vis en/of gevogelte versus geen vegetariër), beroep (risicoberoep voor blootstelling aan endocriene verstoorders versus geen risicoberoep) en roken. Er werd eveneens in het digitale dossier gevraagd naar het beroep van de partner. Maar er is geen zekerheid of het dan ook gaat om de verwekker van de baby. Om tevens

geografische verschillen in incidentie te kunnen berekenen, werd ook gevraagd naar de postcode van de woonplaats tijdens de zwangerschap. Om het onderzoek zo volledig mogelijk te maken werden gegevens verzameld omtrent opleiding (hoger onderwijs, middelbaar onderwijs, geen diploma) en nationaliteit bij geboorte van de moeder (Belg, Turk, ...), pluraliteit (éénling versus meerling), keizersnede, broertjes met hypospadias of cryptorchidie. Voor beide afwijkingen dienden de artsen de lokalisatie aan te kruisen op een blanco figuur naar analogie met het voorbeeld [Figuur 1 en Figuur 2]. Hierdoor werd de methodologische fout van registratie uitgesloten.



Figuur 1: Mogelijke plaatsen voor meatus bij hypospadias [1].

Glandulair en coronaal = minor; distaal, midden en proximaal = medium; penoscrotaal, scrotaal en perinaal = major.



Figuur 2: Lokalisatie van cryptorchidie.

Inguinaal, abdominaal of ectopisch aan één of beide testikels.

De anatomische classificatie voor hypospadias gebeurde achteraf door de onderzoeker a.d.h.v. de richtlijnen van Eurocat (European surveillance of congenital anomalies) zodat een vergelijking gemaakt kan worden met andere studies. Deze organisatie is een Europees netwerk van populatie-gebaseerde registraties voor de epidemiologische observatie van congenitale afwijkingen. Ze heeft per jaar meer dan 1 miljoen geboorten, wat 25% van de Europese geboortepopulatie omvat, geregistreerd dankzij 39 registratiebureaus verspreid over 19 landen. Het rapport over hypospadias kan geraadpleegd worden op hun website [24].

Hypospadias wordt geclassificeerd als glandulair, coronair, distaal, midden, proximaal, penoscrotaal, scrotaal en perineaal. Om voldoende variabelen te hebben binnen iedere groep in deze indicatorstudie werden ze nogmaals onderverdeeld in minor (glandulair + coronair) en major (distaal, midden, proximaal peniel, penoscrotaal, scrotaal en perineaal) gevallen van hypospadias.

Voor cryptorchidie werd er gecategoriseerd in afwijking aan 1 testikel of aan beide testikels.

Alle gegevens zijn anoniem verwerkt. Er is steeds toestemming gevraagd aan de ouders voor het gebruik van de data via een informed consent (Bijlage 2) evenals er toestemming gevraagd is aan het Medische College van Kind & Gezin (Bijlage 3).

Het studie-opzet is een case-controle waarbij gevallen gematcht worden met controles voor consultatiebureau (en dus vaststellende arts) en woonregio van de moeder tijdens de zwangerschap.

Voordat de gegevens statistisch verwerkt kunnen worden met SPSS versie 12.0 is het belangrijk om een duidelijk onderscheid te maken tussen de verschillende invloedsfactoren. Enerzijds zijn er risico-indicatoren (RI) die geassocieerd kunnen worden aan de afwijking en anderzijds zijn er de echte risicofactoren (RF) die kunnen bijdragen tot een verhoging van de incidentie. Het onderscheid voor alle vernoemde invloedsfactoren wordt gemaakt in **tabel 2**.

Risico-indicatoren (RI)	Risicofactoren (RF)
Zwangerschapsduur	Geboortedatum pasgeborene
Geboortegewicht	Pluraliteit
Keizersnede	In Vitro Fertilisatie (IVF)
	Etniciteit van de moeder
	Langdurige medicatie tijdens zwangerschap
	Leeftijd van de moeder
	Andere kinderen met cryptorchidie gebaard
	Andere kinderen met hypospadias gebaard
	Opleidingsniveau moeder
	Postcode woonplaats tijdens zwangerschap
	Regelmatig contact met pesticiden
	Rookgedrag
	Vegetarisch dieet

Tabel 2: Overzicht Indicator- en Risicofactoren voor hypospadias en cryptorchidie. Risico-indicatoren kunnen gelinkt worden aan de afwijking. Risicofactoren kunnen bijdragen tot een verhoging van de incidentie.

Om de verwerking op een éénduidige manier te kunnen uitvoeren, werden de verschillende continue invloedsfactoren hergecodeerd tot categorische variabelen. Eveneens werden deze categorische variabelen meestal beperkt tot dichotome variabelen. Deze vereenvoudiging werd uitgevoerd om de relevantie van de berekeningen met deze kleine steekproef toch zo groot mogelijk te maken. Deze hercodering wordt verduidelijkt in **tabel 3**.

Het berekenen van de invloed van continue factoren op het voorkomen van hypospadias en cryptorchidie gebeurt door het gemiddelde te vergelijken. Afhankelijk van de normaliteit en de gelijkaardige distributie wordt gebruik gemaakt van de Mann-Whitney U-test of de Student's t-test. Indien er geen normale verdeling is en de varianties niet gelijk zijn voor beide populaties gebruikt men de Mann-Whitney U-test i.p.v. de Student's t-test voor ongepaarde gegevens. Voor de Mann-Whitney U-test moet een gelijkaardige distributie van beide groepen gelden. De normaliteit wordt berekend met de Shapiro-Wilk test. Indien $p < 0,001$ is er een significante afwijking van de normale verdeling. De distributie wordt beoordeeld a.d.h.v. een box-and-whiskerplot. Uiteindelijk wordt in deze indicatorstudie steeds gebruik gemaakt van de **Mann-Whitney U-test**.

Het effect van de categorische invloedsfactoren wordt berekend via de **Odds Ratio** en het bijhorende 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI). I.p.v. χ^2 -test wordt er ook een **Fisher's Exact Test** uitgevoerd. Niet alle cellen van de 2x2-tabel hebben een verwachte waarde van minstens 5 waardoor de voorwaarde voor een χ^2 -test niet voldaan is.

Er werd geen multivariate analyse uitgevoerd omdat er te weinig gegevens zijn.

De geografische spreiding van de afwijkingen in Vlaanderen werd vergeleken d.m.v Arc View, een geografisch informatiesysteem gebaseerd op postcodes.

Om deze indicatorstudie een grotere statistische relevantie te geven worden gevallen van hypospadias en cryptorchidie samengeteld.

Variabele	Continu	Categorisch	Dichotoom
Zwangerschapsduur	Aantal weken	≤ 37 w; > 37 w	
Geboortegewicht	Aantal gram	< 1499 g; 1500-2499g; 2500-3999g; ≥ 4000 g	
Keizersnede			Keizersnede; geen keizersnede
Etniciteit moeder	Nationaliteit		Niet blank; blank
Geboortedatum baby	Datum	mm/jjjj	
IVF			IVF; geen IVF
Pluraliteit		Eenling; meerling waarbij andere kindjes afwijking niet hebben; meerling waarbij andere kindjes afwijking wel hebben	Meerling; geen meerling
Medicatie van lange duur tijdens de zwangerschap	Naam medicijn	Anticonceptiva; Hormoontherapie; Psychofarmaca; Andere	Medicatie; geen medicatie
Leeftijd moeder	Aantal jaren	< 35 j; ≥ 35 j	< 35 j; ≥ 35 j
Andere kinderen met cryptorchidie ter wereld gebracht?			Ja; neen
Andere kinderen met hypospadias ter wereld gebracht?			Ja; neen
Opleidingsniveau moeder	Code Ministerie van Onderwijs	Universiteit of hoger onderwijs; hogere graad middelbaar; lagere graad middelbaar; geen	Hoger onderwijs; overige
Postcode woonplaats	Postcode (*)	Naam provincie	
Regelmatig contact met pesticiden		Beroepsmatig; hobbymatig; niet	Contact; geen contact
Rookgedrag		Niet roker; gestopt voor de zwangerschap (<1 j); gestopt voor de zwangerschap (>1 j); roker tijdens de zwangerschap	Roken tijdens de zwangerschap; niet roken tijdens de zwangerschap
Vegetarisch dieet		Geen vlees, gevogelte, vis; geen vlees, gevogelte; geen vlees, vis; geen vlees	Vegetariër, geen vegetariër

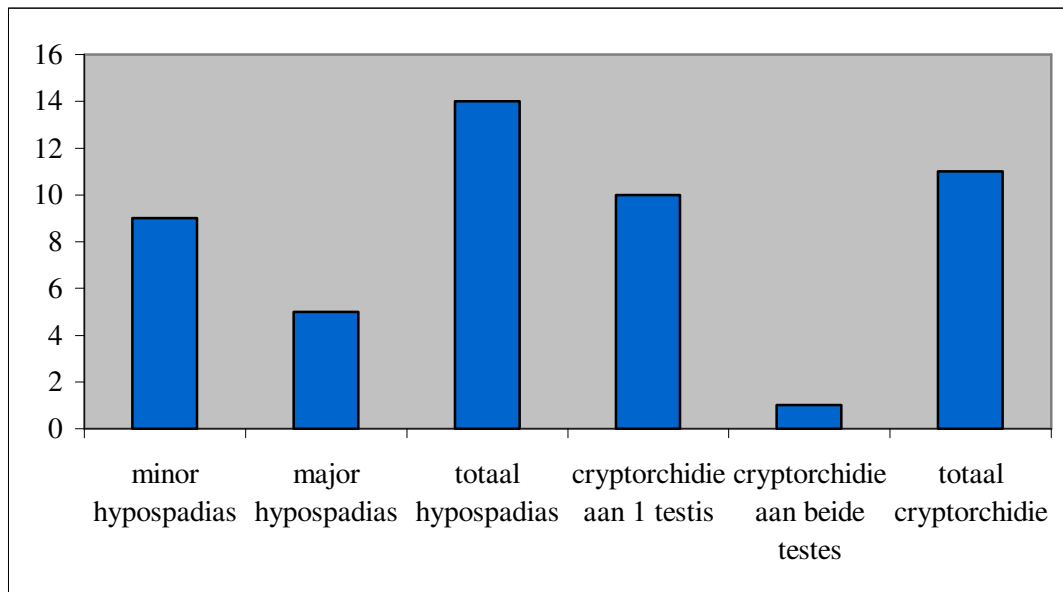
(*) De geografische spreiding wordt niet berekend met SPSS versie 12.0 maar met Arc View.

Tabel 3: Hercodering van de variabelen ter vereenvoudiging van de statistische verwerking. De eerste drie variabelen zijn RI, de anderen zijn RF. De categorische variabelen werden vereenvoudigd tot dichotome variabelen.

4. Resultaten

4.1 Incidentie

In de periode van 1 februari 2005 tot en met 30 april 2005 werden 25 cases en 50 controles geregistreerd. Hiervan behoren er 14 tot hypospadias en 11 tot cryptorchidie. Voor hypospadias kan er verder onderverdeeld worden in 9 minor en 5 major gevallen. 10 baby's hebben cryptorchidie aan 1 testis en slechts 1 baby aan beide testes.



Figuur 3: Incidentie van hypospadias en cryptorchidie van 1 februari 2005 tot en met 30 april 2005. 14 cases van hypospadias kunnen onderverdeeld worden in 9 minor en 5 major gevallen. Cryptorchidie komt in 10 van de 11 gevallen voor aan één testis. Slechts bij één baby is er cryptorchidie van beide testes.

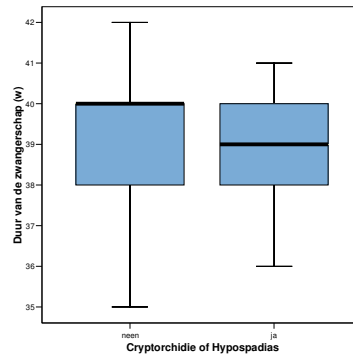
De registratie liep van februari-april 2005 maar de gebruikte geboortecijfers komen uit de maanden december 2004, januari en februari 2005 omdat er rekening gehouden moet worden met de neonatale periode. Gedurende deze drie maanden werden er 8127 kinderen geboren. Door de momenteel te beperkte kennis over de consultaties binnen de neonatale periode wordt er gerekend met 84,4% [22]. 6859 baby's kwamen op consultatie wat betekent dat de incidentie voor hypospadias $14/6859$ of $1/490$ bedraagt en deze voor cryptorchidie $11/6859$ of $1/624$.

Door de zeer kleine incidenties is het niet nuttig om hier 95%-betrouwbaarheidsintervallen te berekenen.

4.2 Risico-indicatoren

4.2.1 Zwangerschapsduur (w)

4.2.1.1 Normale verdeling van de zwangerschapsduur?



Figuur 4: Box-and-whisker plot voor zwangerschapsduur en afwijking. Deze figuur toont aan dat de distributie vergelijkbaar is voor beide groepen.

	Hypospadias of Cryptorchidie?	Shapiro-Wilk Significantie (p)
Duur van de zwangerschap (w)	Neen	0,000
	Ja	0,128

Variantie voor de controlegroep: 2,16 \neq Variantie voor de cases: 1,49

De Shapiro-Wilk test toont significantie aan en de varianties zijn verschillend. Het box-and-whiskerplot geeft een gelijkaardige distributie voor beide groepen weer en dus is de voorwaarde voor de Mann-Whitney U-test voldaan.

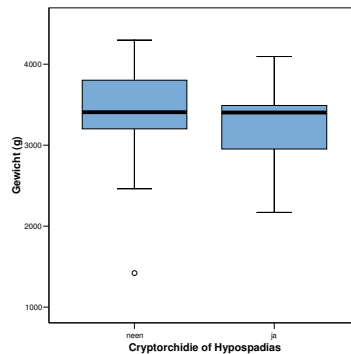
4.2.1.2 Invloed van de zwangerschapsduur?

	Aantal	Gemiddelde
Afwijking	25	38,64
Geen afwijking	50	39,38

2-zijdige asymptotische significantie: 0,02

4.2.2 Geboortegewicht (g)

4.2.2.1 Normale verdeling van het geboortegewicht?



Figuur 5: Box-and-whisker plot voor geboortegewicht en afwijking. Deze figuur toont aan dat de distributie vergelijkbaar is voor beide groepen.

	Hypospadias of Cryptorchidie?	Shapiro-Wilk Significantie (p)
Geboortegewicht (g)	Neen	0,015
	Ja	0,144

Variantie voor de controlegroep: 305977,51 \neq Variantie voor de cases: 232188,74

De normaliteitstesten tonen aan dat het geboortegewicht een gelijkaardige distributie heeft én normaal verdeeld is ($p > 0,001$). De varianties zijn niet gelijkaardig. De Mann-Whitney U-test wordt uitgevoerd.

4.2.2.2. Invloed van het geboortegewicht?

	Aantal	Gemiddelde
Afwijking	25	3273,64
Geen afwijking	50	3425,20

Asymptotische 2-zijdige significantie: 0,30

4.2.3 Keizersnede

	Afwijking	Geen afwijking
Keizersnede	9	10
Geen keizersnede	16	40

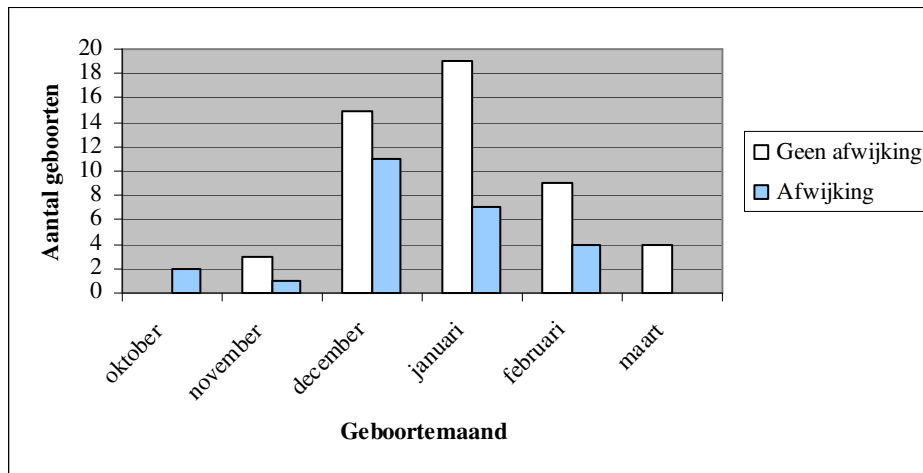
Odds Ratio: 2,25

95%-BI: 0,77 ; 6,57

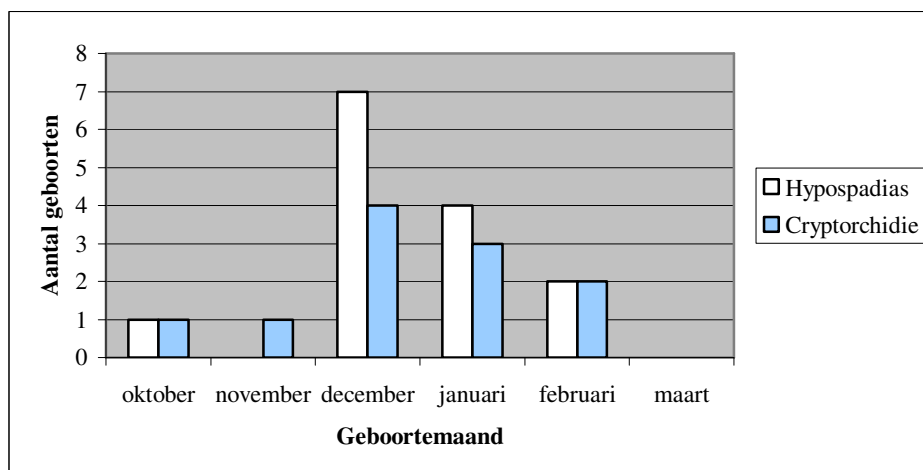
Fisher's Exact Test: 0,16

4.3 Risicofactoren

4.3.1 Geboortemaand van de pasgeborene – Seizoensgebondenheid



Figuur 6a: Verdeling van de geboorten per maand. Voor elke maand wordt het aantal geboorten zonder afwijking en het aantal geboorten met afwijking weergegeven in een staafdiagram. Het betreft hier enkel de geboorten die opgenomen zijn in de studie.



Figuur 6b: Subverdeling van de geboorten per maand. Voor elke maand wordt het aantal geboorten met cryptorchidie en het aantal geboorten met hypospadias weergegeven in een staafdiagram. Het betreft hier enkel de geboorten die opgenomen zijn in de studie.

4.3.2 Pluraliteit

	Afwijking	Geen afwijking
Meerling	1	1
Geen meerling	20	49

Odds Ratio: 2,04

95%-BI: 0,12 ; 34,07

Fisher's Exact Test: 0,99

4.3.3 In Vitro Fertilisatie

	Afwijking	Geen afwijking
IVF	1	7
Geen IVF	24	43

Odds Ratio: 0,26

95%-BI: 0,03 ; 2,21

Fisher's Exact Test: 0,26

4.3.4 Etniciteit van de moeder

	Afwijking	Geen afwijking
Blank	24	46
Niet blank	1	4

Odds Ratio: 2,09

95%-BI: 0,22 ; 19,73

Fisher's Exact Test: 0,66

4.3.5 Langdurige medicatie tijdens de zwangerschap

	Afwijking	Geen afwijking
Medicatie	7	11
Geen medicatie	18	39

Odds Ratio: 1,38

95%-BI: 0,46 ; 4,14

Fisher's Exact Test: 0,58

4.3.6 Leeftijd van de moeder – Categorisch

	Afwijking	Geen afwijking
≥ 35 jaar	2	7
< 35 jaar	23	43

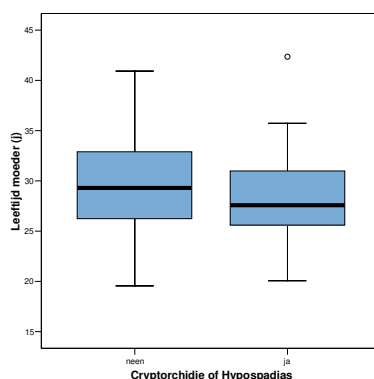
Odds Ratio: 0,53

95%-BI: 0,10 ; 2,78

Fisher's Exact Test: 0,71

4.3.7 Leeftijd van de moeder – Continu

4.3.7.1 Normale verdeling van de leeftijd van de moeder?



Figuur 7: Box-and-whisker plot voor leeftijd van de moeder en afwijking. Deze figuur toont aan dat de distributie vergelijkbaar is voor beide groepen.

	Hypospadias of Cryptorchidie?	Shapiro-Wilk significantie (p)
Leeftijd van de moeder (j)	Neen	0,550
	Ja	0,121

Variantie voor de controlegroep: 26,01 ≠ Variantie voor de cases: 22,04

De normaliteitstesten tonen aan dat de leeftijd van de moeder normaal verdeeld is ($p > 0,001$). De varianties zijn verschillend. De distributie van beide groepen is gelijkaardig en dus wordt opnieuw de Mann-Whitney U-test uitgevoerd.

4.3.7.2 Invloed van de leeftijd van de moeder?

	Aantal	Gemiddelde
Afwijking	21	28,89
Geen afwijking	42	29,72

Asymptotische 2-zijdige significantie: 0,41

4.3.8 Andere kinderen met cryptorchidie ter wereld gebracht

	Afwijking	Geen afwijking
Eén of meer	0	0
Geen	25	50

4.3.9 Andere kinderen met hypospadias ter wereld gebracht

	Afwijking	Geen afwijking
Eén of meer	0	1
Geen	25	49

Fisher's Exact Test: 0,99

4.3.10 Opleidingsniveau van de moeder

	Afwijking	Geen afwijking
Geen Hoger onderwijs	11	21
Hoger onderwijs	12	27

Missing data: 4

Odds Ratio: 1,18

95%-BI: 0,44 ; 3,20

Fisher's Exact Test: 0,80

4.3.11 Regelmatig contact met pesticiden

	Afwijking	Geen afwijking
Contact	0	0
Geen contact	25	50

4.3.12 Rookgedrag tijdens de zwangerschap

	Afwijking	Geen afwijking
Ja	4	8
Neen	21	42

Odds Ratio: 1,00

95%-BI: 0,27 ; 3,71

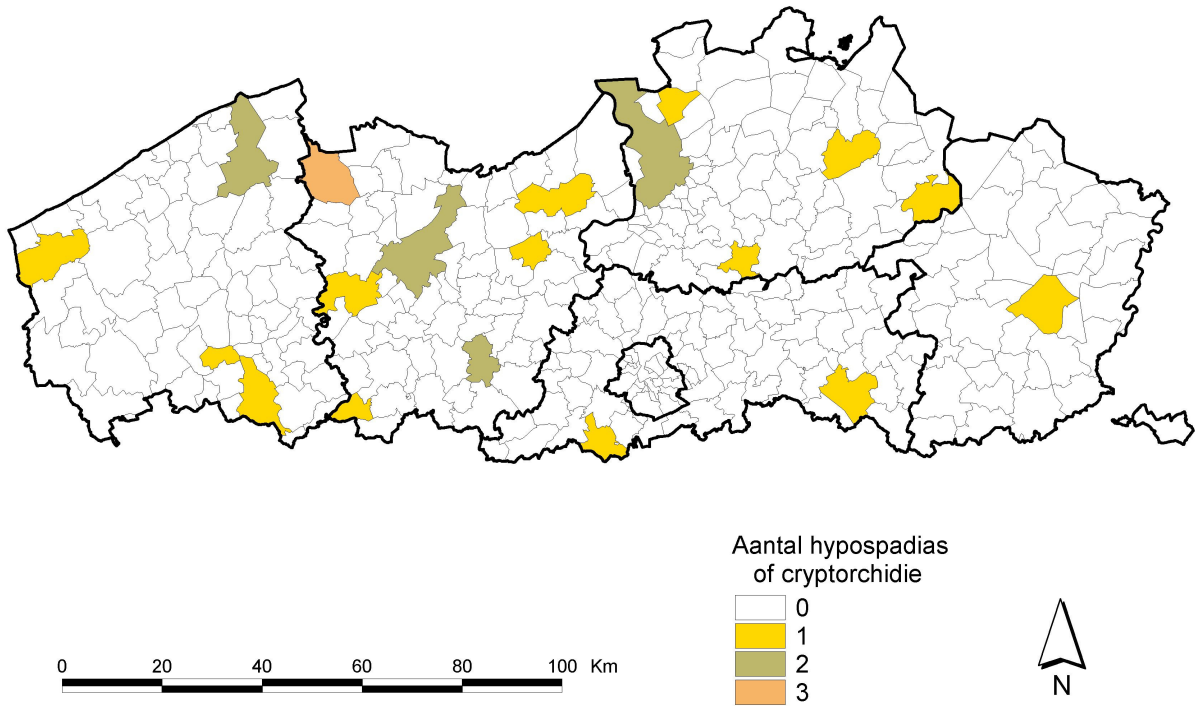
Fisher's Exact Test: 0,99

4.3.13 Vegetarisch dieet

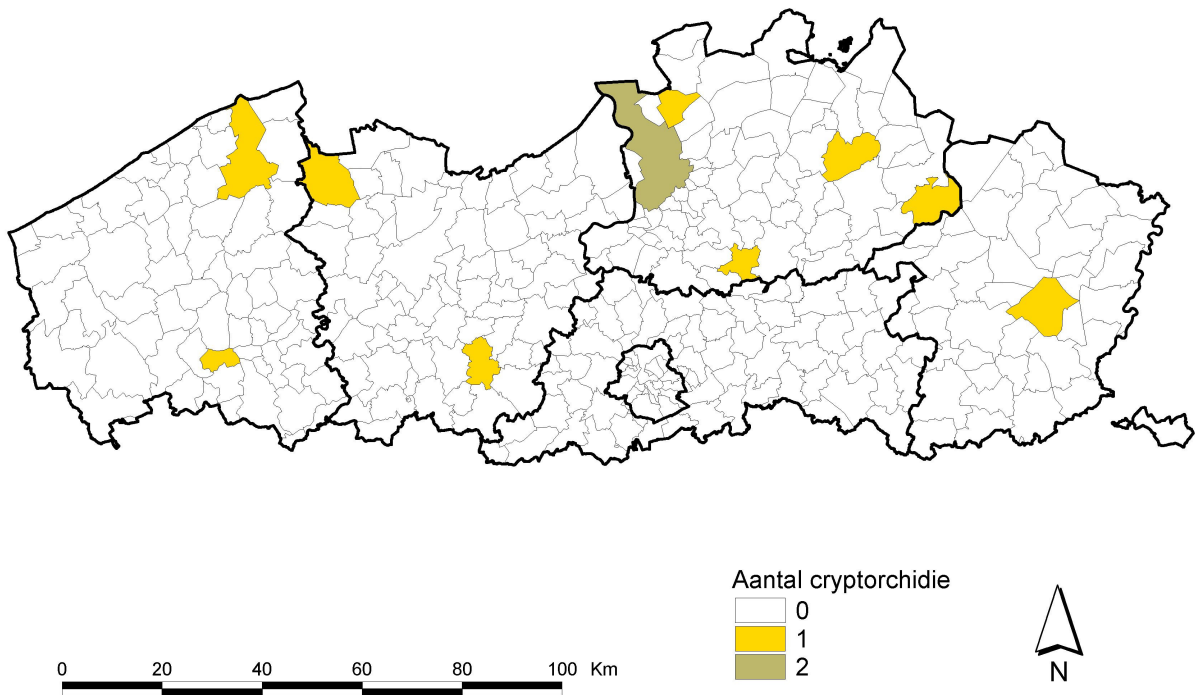
	Afwijking	Geen afwijking
Vegetarisch dieet	0	3
Geen dieet	25	47

Fisher's Exact Test: 0,55

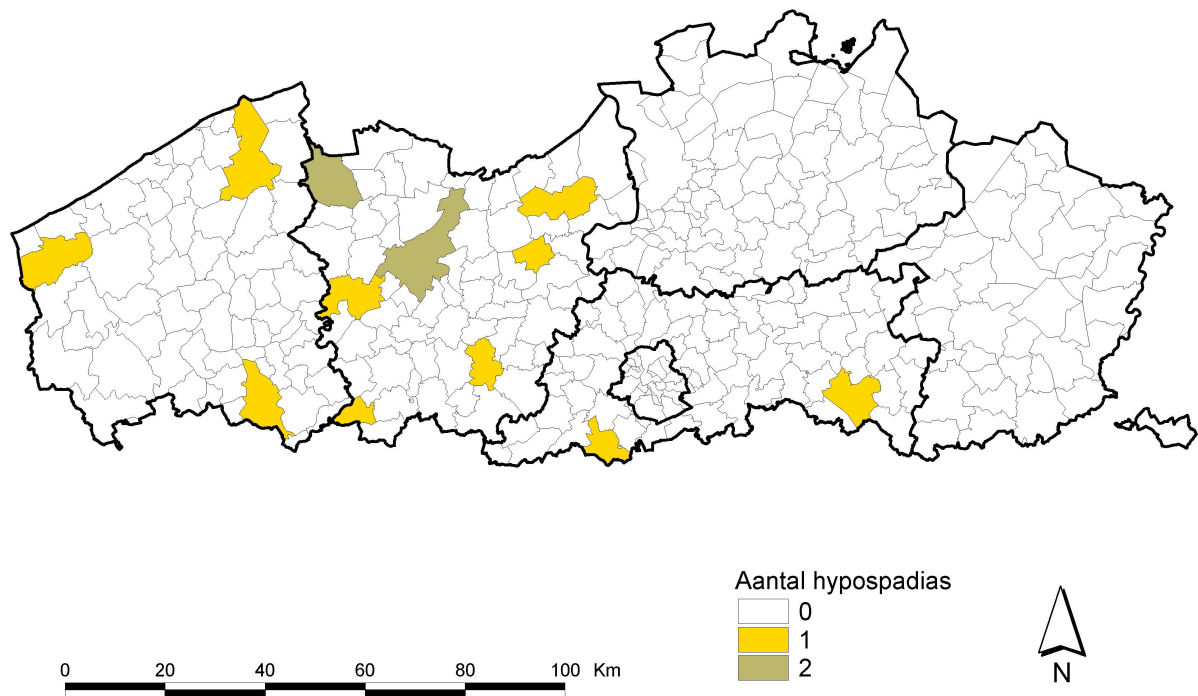
4.3.14 Postcode van de woonplaats tijdens de zwangerschap



Figuur 8a: Geografische spreiding van cryptorchidie en hypospadias in het Vlaams gewest. Deze spreiding steunt op de postcode van de woonplaats van de moeder tijdens de zwangerschap.



Figuur 8b: Geografische spreiding van cryptorchidie in het Vlaams gewest. Deze spreiding steunt op de postcode van de woonplaats van de moeder tijdens de zwangerschap.



Figuur 8c: Geografische spreiding van hypospadias in het Vlaams gewest. Deze spreiding steunt op de postcode van de woonplaats van de moeder tijdens de zwangerschap.

5. Bespreking

Zoals reeds vermeld gaat het hier slechts om een indicatorstudie hoewel het een volledig studieopzet betreft. Daarom is een evaluatie over het onderzoeksprotocol en de timing [zie tabel 4] nodig alvorens de bekomen resultaten na drie maanden registratie te bespreken.

	Planning 1	Planning 2	Planning 3	Planning 4
Startdatum registratie	<i>01/09/2004</i>	<i>01/10/2004</i>	<i>01/01/2005</i>	<i>01/02/2005</i>
Onderzoeksmethode	<i>Digitaal</i>	<i>Papieren</i>	<i>Papieren</i>	<i>Papieren</i>
Aantal maanden registratie op 01/05/2005	8 <i>(min. 6)</i>	7 <i>(min. 6)</i>	4 <i>(min.4)</i>	3 <i>(min. 3)</i>
Vertraging (m)		<i>1</i>	<i>4</i>	<i>5</i>

Tabel 4: Evaluatie van het onderzoeksprotocol en de timing van het onderzoek. Door de moeilijke samenwerking met K&G heeft het onderzoek een vertraging van 5 maanden opgelopen waardoor er slechts 3 maanden registratie is op 01/05/2005 i.p.v. de voorziene 8 (of minimum 6) maanden.

Oorspronkelijk werd er geopteerd voor een samenwerking met K&G omdat de organisatie haar softwaresysteem Ikaros ging updaten zodat alle informatie digitaal geregistreerd kon worden. Deze samenwerking werd goedgekeurd door K&G op voorwaarde dat het om een samenwerking ging met zowel de Katholieke Universiteit Leuven als de Vrije Universiteit Brussel. Hiervoor was er een mondelinge overeenkomst tussen de verschillende afdelingshoofden urologie.

De streefdatum voor de start van de registratie was 1 september 2004 zodat er, rekening houdende met mogelijke vertragingen, tegen 1 mei 2005 al minimum 6 maanden registratie klaar was. K&G stelde vast dat de periode van maart - september 2004 te kort was om een digitale registratie op punt te stellen. Daarom werd er gekozen voor een papieren registratie door de artsen van de verschillende consultatiebureaus en werd de startdatum vastgelegd op 1 oktober 2004. Het onderzoeksformulier werd einde juli 2004 opgesteld door de onderzoeker. Dit formulier moest de verschillende niveaus van het beleid van K&G passeren waardoor het pas finaal werd goedgekeurd in oktober 2004. Samen met deze vertraging stelde K&G vast dat het verdelen van de onderzoeksformulieren over de meer dan 300 consultatiebureaus en de nodige uitleg doorgeven aan de artsen pas mogelijk was tegen januari 2005. Hiermee werd de streefdatum drie maanden verlaat. De formulieren evenals het informed consent en de nodige informatie en registratie-uitleg voor de artsen werden ondertussen gedrukt. Op vrijdag 10 december 2004 is het onderzoek voor regio Oost-Vlaanderen voorgesteld op de regioday voor artsen en verpleegkundigen.

Zowel de medische achtergrond als het epidemiologisch onderzoek zijn verduidelijkt tijdens een voordracht door prof. Dr. Piet Hoebeke en Mieke Van Hemelrijck. In de andere provincies werd deze uitleg gegeven door de medische kwaliteitscoördinatoren.

Begin januari bleek echter een drukke opstartperiode te zijn voor K&G waardoor de start vastgelegd werd op 1 februari 2005. Het betreft hier ondertussen meer dan 4 maanden vertraging.

Op grond van de hoger gemaakte schattingen [zie figuur 1] werden er toch nog 22 gevallen van hypospadias en 67 gevallen van cryptorchidie verwacht in een periode van 3 maanden. Wanneer er verondersteld wordt dat K&G een inlooperperiode nodig heeft voor de registratie, nemen we aan dat deze getallen ongeveer 15 % lager liggen, respectievelijk 19 en 57. Uit de resultaten blijkt echter dat er véél minder geregistreerd werden; 14 gevallen van hypospadias en 11 gevallen van cryptorchidie bij een geboortecijfer dat zelfs hoger is dan verwacht (8127>7932).

Het gaat hier duidelijk om een geval van onderregistratie. Wanneer de resultaten onderverdeeld worden per provincie zijn er enkele opmerkelijke resultaten. In Oost-Vlaanderen werden 10/25 gevallen geregistreerd wat aantoont dat er in deze provincie een behoorlijke registratie was. Voor hypospadias bekomt men hier ook de verwachte incidentie 1/300. In de provincie West-Vlaanderen resulteert de incidentie in 1/200. In Antwerpen, Limburg en Vlaams-Brabant zijn de resultaten echter niet mogelijk [zie tabel 5a].

Provincie	Geboorten Dec-Febr	Consultatie	Registratie Febr-April	Incidentie	Verwacht	Registratie- percentage
Antwerpen	2323	1961	0	0	7	0
Vlaams- Brabant	1409	1189	2	1/595	4	50
West- Vlaanderen	1455	1228	4	1/307	4	98
Oost- Vlaanderen	1908	1610	8	3/604	5	149
Limburg	1032	871	0	0	3	0
Vlaams gewest	8127	6859	14	1/490	23	61

Tabel 5a: Registratiegegevens voor hypospadias in het Vlaams gewest. In de derde kolom worden het aantal baby's weergegeven die op consultatie geweest zijn binnen de neonatale periode. Op basis van deze cijfers en de registratie van hypospadias wordt de incidentie berekend. Eveneens wordt het aantal verwachte gevallen van hypospadias weergegeven op basis van een incidentie van 1/300. De laatste kolom toont aan hoeveel er geregistreerd is t.o.v. het verwachte cijfer.

Voor cryptorchidie is de onderregistratie nog veel groter. Er is geen enkele provincie waar er een incidentie bekomen wordt die nog maar neigt naar de verwachte.

Provincie	Geboorten Dec-Febr	Consultatie	Registratie Febr-April	Incidentie	Verwacht	Registratie- percentage
Antwerpen	2323	1961	6	1/327	20	31
Vlaams- Brabant	1409	1189	0	0	12	0
West- Vlaanderen	1455	1228	2	1/614	12	16
Oost- Vlaanderen	1908	1610	2	1/805	16	12
Limburg	1032	871	1	1/871	9	11
Vlaams gewest	8127	6859	11	1/624	69	16

Tabel 5b: Registratiegegevens voor cryptorchidie in het Vlaams gewest. In de derde kolom worden het aantal baby's weergegeven die op consultatie geweest zijn binnen de neonatale periode. Op basis van deze cijfers en de registratie van cryptorchidie wordt de incidentie berekend. Eveneens wordt het aantal verwachte gevallen van cryptorchidie weergegeven op basis van een incidentie van 1/100. De laatste kolom toont aan hoeveel er geregistreerd is t.o.v. het verwachte cijfer.

Men zou kunnen veronderstellen dat regio Oost-Vlaanderen een betere uitleg gekregen heeft over de registratie (10/25 geregistreerde gevallen) door de voordracht tijdens de regioday en de nauwere betrokkenheid van de medische kwaliteitscoördinator bij het onderzoek. Deze arts is namelijk de contactpersoon voor de samenwerking tussen K&G en de dienst urologie van het UZ te Gent. Dit kan echter geen oorzaak zijn daar alle artsen beschikken over dezelfde informatiebundels als extra informatie op het intranet van K&G. Er werd via dit medium gedurende deze drie maanden van registratie verscheidene malen een oproep geplaatst voor de artsen om de registratie accuraat uit te voeren.

Het betreft hier niet enkel een onderregistratie. Meerdere formulieren werden onnauwkeurig en onvolledig opgestuurd: de baby's hadden de leeftijd van 15 weken reeds overschreden, consultatiedata werden niet of foutief ingevuld, verkeerde geboortedatum van de moeder, niet beantwoorden van de vraag over IVF, ... Deze fouten konden gecorrigeerd worden door de provinciale verantwoordelijken voor data-beheer. Zij konden fouten vaststellen of ontbrekende gegevens aanvullen. Voor sommige gegevens werd het dan weer een doorverwijzen van provincie naar regiohuis naar consultatiebureau naar registrerende arts om aldus aan de gecorrigeerde informatie te komen. Meermaals werd de kopie van het onderzoeksformulier evenals het informed consent mee opgestuurd met het onderzoeksformulier naar de dienst urologie van het UZ te Gent. Daardoor moesten

formulieren eerst nog blind gescheiden worden door een derde zodat ze dan uiteindelijk bij de onderzoeker terecht konden komen i.p.v. rechtstreeks.

Zoals bewezen in **tabel 1** is een registratieperiode van 2 jaar ruim voldoende. Door de opgelopen vertragingen kan er nu gesteld worden dat 2 jaar registreren noodzakelijk is. Het Medisch College van K&G keurt een studie slechts goed voor een periode van 12 maanden. Verlengingen zijn steeds mogelijk, maar hierover bestaat nog geen zekerheid.

In theorie is K&G een zeer goed registratieorgaan voor deze studie. Ze beschikken over een grote bereikbaarheid van de Vlaamse pasgeborenen en kunnen eveneens garanderen dat de afwijkingen worden vastgesteld door degelijk opgeleide kinderartsen. Op termijn zal de registratie door K&G een belangrijke bijdrage zijn voor het onderzoek. Maar er kan niet ontkend worden dat het onderzoek momenteel een vertraging heeft opgelopen door de 'kinderziekten' bij K&G. Aangezien het onderzoek vernieuwend is voor Vlaanderen hopen we dan ook op een goede samenwerking met K&G in de komende 2 jaren.

5.1 Analyse van de resultaten

5.1.1 Incidentie

Zoals hoger vermeld is de onderregistratie van invloed op de lage incidenties voor hypospadias en cryptorchidie. Toch is het opmerkelijk dat in de provincie Oost-Vlaanderen de incidentie van hypospadias 1/300 is en in West-Vlaanderen 1/200. Hier moet echter rekening gehouden worden met een overschatting door afrondingen. Verdere registratie is nodig om aldus te kunnen concluderen.

5.1.2 Risico-indicatoren

5.1.2.1 Zwangerschapsduur

Rekeninghoudende met de embryologie zou de zwangerschapsduur enkel een indicator kunnen zijn bij cryptorchidie aangezien de tweede fase van de indaling van de testes niet volledig afgelopen is. De meatus wordt gevormd in het eerste semester van de zwangerschap. Een geboorte tijdens deze periode is meestal lethaal.

De resultaten tonen significantie aan voor de zwangerschapsduur ($p=0,02 < 0,05$). Wanneer de Mann-Whitney U-test nogmaals uitgevoerd wordt, maar met onderscheid voor hypospadias en cryptorchidie, blijkt bovenstaande theorie ook te kloppen. Bij hypospadias is de gemiddelde zwangerschapsduur voor de cases 38,86 weken en voor de controles 39,20 weken. Er is een p-waarde van 0,40. Er kan noch van significantie noch van een trend gesproken worden.

Bij cryptorchidie daarentegen is er significantie ($p=0,02<0,05$). De gemiddelde zwangerschapsduur voor de cases is 38,36 weken en voor de controles 39,27 weken. Een **verkorte zwangerschapsduur wordt significant geassocieerd met cryptorchidie.**

Een zwangerschapsduur van ongeveer 38 weken is nog steeds normaal maar het is toch opvallend dat de duur van de zwangerschap bij de cases lager is dan bij de controles.

5.1.2.2 Geboortegewicht

Een te laag geboortegewicht zou kunnen wijzen op onvoldoende ontwikkeling van de placenta en bijgevolg op problemen tijdens zwangerschap en mogelijk bij de geboorte. Er kan echter noch significantie noch een trend worden gezien voor de invloed van een te laag geboortegewicht. Dit is opmerkelijk omdat men door de kortere zwangerschapsduur bij de cases ook een lager geboortegewicht zou verwachten.

5.1.2.3 Keizersnede

Aangezien deze risico-indicator dichotoom is, wordt er hier gebruik gemaakt van de odds ratio. Deze bedraagt 2,25 wat betekent dat baby's met cryptorchidie of hypospadias 2,25 keer meer met keizersnede geboren worden. De odds ratio is niet significant omdat 1 behoort tot het 95%-BI. Toch kan **keizersnede** als een **risico-indicator** beschouwd worden omdat de ondergrens van het 95%-BI [0,77 ; 6,57] dicht bij 1 ligt.

Wanneer de odds ratio herberekend wordt voor cryptorchidie en hypospadias bekomt men significantie voor cryptorchidie met een odds ratio van 7,58 en een 95%-BI van [1,91 ; 30,13]. Baby's met cryptorchidie worden bijna 8 keer meer met keizersnede geboren. Ook de Fisher's Exact Test toont significantie aan ($p=0,01<0,05$).

Voor hypospadias vindt men geen significantie of trend.

5.1.3 Risicofactoren

5.1.3.1 Geboortedatum van de pasgeborene – Seizoensgebondenheid

Door de korte registratieperiode en de onderregistratie is het niet mogelijk om al iets te berekenen voor de invloed van de seizoenen. Op het eerste zicht lijken de baby's die geboren worden in december meer kans te hebben op hypospadias. Dit blijft echter een veronderstelling die nog niet gestaafd kan worden met statistische berekeningen.

5.1.3.2 Pluraliteit

Hoewel de odds ratio aantoont dat kinderen met cryptorchidie of hypospadias twee maal meer behoren tot een meerling kan er toch niet over een trend gesproken worden. Het betrouwbaarheidsinterval van de odds ratio en de Fischer's Exact Test tonen aan dat er geen significantie is.

Het is ook duidelijk dat er hier zeer weinig over gezegd kan worden aangezien er slechts 2 meerlingen zijn over de gehele registratieperiode.

5.1.3.3 In Vitro Fertilisatie

Noch de odds ratio en het betrouwbaarheidsinterval, noch de Fischer's Exact Test wijzen in de richting van een risicofactor. Het blijkt dus dat de gebruikte hormonen bij IVF niet van invloed zijn op de hier besproken urogenitale afwijkingen.

5.1.3.4 Etniciteit van de moeder

Yang et al. toonde met lichte onzekerheid aan dat koppels met verschillende etniciteit veel minder kans hebben op baby's met hypospadias. Het risico is dus in het bijzonder hoog voor blanke koppels [25].

Door de beperkte vraagmogelijkheden in het onderzoeksformulier kennen we enkel de etniciteit van de moeder. De odds ratio wijst in dit onderzoek op een hoger risico voor niet-blanke moeders en strookt dus met vroeger onderzoek. De gegevens zijn echter nog te beperkt om werkelijk iets te besluiten. Verder speelt het ontbreken over de kennis van de etniciteit van de verwekker een belangrijke rol.

5.1.3.5 Langdurige medicatie tijdens de zwangerschap

Hoewel de odds ratio van 1,38 wijst op een lichte invloed van medicatie kan het betrouwbaarheidsinterval en de Fisher's Exact Test geen zekerheid geven. Het is eveneens onmogelijk om hier enige conclusie te vormen omdat de subgroepen (anticonceptiva, hormoontherapie, psychofarmaca, andere) te weinig gegevens bevatten.

5.1.3.6 Leeftijd van de moeder

De odds ratio van 0,53 wijst eerder op een gelijke leeftjidsverdeling bij cases en controles aangezien deze naar 1 neigt. Het betrouwbaarheidsinterval toont geen significantie aan. Wanneer het mogelijke risico van de leeftijd nogmaals berekend wordt met de Mann-Whitney U-test wordt eveneens aangetoond dat er geen invloed is ($p=0,41$).

Hierdoor moet er geen multivariate analyse uitgevoerd worden voor bv. de RI zwangerschapsduur. De leeftijd van de moeder kan geen confounder zijn.

5.1.3.7 Andere kinderen met cryptorchidie ter wereld gebracht

Aangezien deze studie geen enkele moeder bevat die een ander kind op de wereld gezet heeft met cryptorchidie is het niet mogelijk om hier resultaten en conclusies voor te bekomen.

5.1.3.8 Andere kinderen met hypospadias ter wereld gebracht

Ook hier zijn de gegevens te beperkt. Er is slechts één moeder bij de controles die reeds van een kind met hypospadias is bevallen. Verder onderzoek en registratie is noodzakelijk.

5.1.3.9 Opleidingsniveau van de moeder

Met een odds ratio van 1,18 is de invloed van het opleidingsniveau van de moeder eerder gering. Fischer's Exact bedraagt 1 en dit ligt nog duidelijk in het betrouwbaarheidsinterval waardoor er geen significantie is.

Hierbij moet opgemerkt worden dat er voor vier moeders geen gegevens zijn over het opleidingsniveau. Deze missing data zullen niet van invloed zijn na twee jaar registratie. Nu beperken ze echter wel de conclusies.

5.1.3.10 Regelmatig contact met pesticiden

Aan de hand van de vraag op het onderzoeksformulier en het beroep van de moeder (uit het digitale dossier) werd er geoordeeld of de moeder regelmatig in contact kwam met pesticiden. Op de papieren formulieren kwam geen enkele moeder voor die regelmatig contact had met pesticiden. De beroepen werden te vaag benoemd in de digitale dossiers van K&G waardoor er te weinig zekerheid bestaat over de risicofactoren. Men spreekt bv. over een arbeider of chauffeur. Voor deze studie is dit niet specifiek genoeg omdat er ook kennis moet zijn over de producten waarmee de arbeider in contact komt. Het zou dan ook beter geweest zijn om deze specifieke vraag te formuleren in het papieren dossier.

5.1.3.11 Rookgedrag

De odds ratio bedraagt 1,00 en het betrouwbaarheidsinterval bevat 1. Er kan geen invloed worden vastgesteld. Indien de studie langer zou duren zou het ook mogelijk zijn om de invloed van roken te vergelijken a.d.h.v. de hoeveelheid sigaretten die gerookt wordt per dag (subgroepen).

5.1.3.12 Vegetarisch dieet

Er zijn slechts 3 vegetarische controle-moeders. Het is dus onmogelijk om enige gegevens te berekenen. Momenteel zou men kunnen zeggen dat het vegetarische dieet niet van invloed is. Toch zijn ook cases nodig om dit met zekerheid te kunnen stellen.

5.1.3.13 Postcode van de woonplaats tijdens de zwangerschap

Ondanks de beperkte spreiding door onderregistratie zijn er toch al een aantal gemeentes in de provincies Oost-Vlaanderen, West-Vlaanderen en Antwerpen waar er 2 of 3 baby's geboren zijn met hypospadias of cryptorchidie. Verdere registratie zal uitwijzen of er effectief geografische verschillen zijn in Vlaanderen voor de incidentie van hypospadias en cryptorchidie.

5.2 Conclusies

Bij de analyse van de resultaten is duidelijk gebleken dat een tekort aan gegevens de belangrijkste oorzaak is voor de beperkte conclusies.

De incidentie is voor beide afwijkingen is hierdoor nog zeer laag. Voor enkele invloedsfactoren kunnen er al trends worden vastgesteld. De RI zwangerschapsduur en keizersnede zijn duidelijk geassocieerd met de afwijkingen en dan in het bijzonder met cryptorchidie.

Hierbij is het wel markant dat het geboortegewicht niet geassocieerd wordt terwijl dit wel verwacht wordt bij een verkorte zwangerschapsduur. Mogelijk kan dit verklaard worden door het feit dat de zwangerschapsduur voor de cases nog steeds niet korter is dan 37 weken.

Na deze korte onderzoeksperiode blijken RF als roken tijdens de zwangerschap, leeftijd van de moeder en IVF niet van invloed te zijn. Het zou kunnen dat deze factoren bij langer onderzoek toch enige vorm van invloed zullen vertonen.

Het is tegen de verwachtingen in dat niet-blank zijn geen bescherming biedt voor deze congenitale afwijkingen. Behalve de beperkte hoeveelheid gegevens is het natuurlijk ook belangrijk om op te merken dat er geen gegevens zijn over de etniciteit van de verwekker!

Verder toont de geografische spreiding al enkele gemeenten aan waar er in deze kort periode toch 2 of 3 baby's geboren zijn met hypospadias of cryptorchidie. Ook hier is verdere registratie nodig om uit te wijzen of er effectief geografische verschillen zijn in Vlaanderen voor de incidentie van deze afwijkingen.

Het opzet van de studie kan positief geëvalueerd worden. Op termijn zal er volledigheid zijn voor onderzoek naar incidentie. De studie is ook een belangrijke indicator voor verder onderzoek naar invloedsfactoren.

Toch blijken een aantal belangrijke invloedsfactoren te ontbreken: specifiekere beroepsbenoeming en etniciteit van de verwekker. Het belangrijkste doel van deze studie was informatie bekomen over de incidentie van hypospadias en cryptorchidie in Vlaanderen. Secundair werden er ook invloedsfactoren onderzocht. Om correctere informatie te verkrijgen over RI en RF is een verder onderzoek aangewezen. In deze studie was het door de samenwerking met K&G niet mogelijk om meer gegevens op te vragen omdat invullen van het vragenformulier dan teveel tijd in beslag zou nemen van de consultatie-artsen. De lijst van invloedsfactoren kan uiteraard steeds uitgebreid worden maar de vraag is dan of in één onderzoek zoveel factoren nog wel degelijk onderzocht kunnen worden.

Het spreekt voor zich dat er na twee jaar registratie met dit onderzoek toch wel enkele belangrijke resultaten zullen bekomen worden.

Het is in elk geval de eerste studie waarbij er geregistreerd wordt voor hypospadias en cryptorchidie op Vlaams niveau. De finale studie zal dan ook voor het eerst duidelijkheid kunnen bieden over de incidentie van beide congenitale afwijkingen in Vlaanderen. De resultaten van de risico-indicatoren en risicofactoren zullen van belang zijn voor verder onderzoek naar etiologie van hypospadias en cryptorchidie.

6. Referentielijst

- [1] Pierik FH, Burdorf A, Nijman JMR (2002). A high hypospadias rate in The Netherlands. *European Society of Human Reproduction and Embryology* 17(4):1112-1115.
- [2] Siroky MB, Oates RD, Babayan RK (2004). Cryptorchidism. In: *Handbook of Urology: Diagnosis & Therapy*. Lippincott: Williams & Wilkins, pp. 367-269.
- [3] Marieb EN, Mallat J (2003). The reproductive system. In: *Human Anatomy*. Benjamin Cummings, pp. 701-742.
- [4] Tanagho EA (2000). Embryology of the Genitourinary System. In: *Smith's General Urology*. McGraw-Hill, pp.17-27.
- [5] Thonneau PF, Candia P, Mieusset R (2003). Cryptorchidism : incidence, risk factors and potential role of environment ; an update. *Journal of Andrology* 24(2):155-162.
- [6] Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (2001). Hypospadias. In: *Pediatric urology*. Mouriquand PDE, Mure PY, editors. Philadelphia: Saunders, pp. 713-728.
- [7] Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, Selvin S, Torfs CP, Curry CJ (2003). Hypospadias in California, trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 14(6):701-706.
- [8] Chambers EL, Malone PSJ (1999). The incidence of hypospadias in two English cities: a case-control comparison of possible causal factors. *British Journal of Urology International* 84:95-98.
- [9] Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster META, Burger CW, van Leeuwen FE (2002). Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *The Lancet* 359:1102-1107.
- [10] Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J (2004). Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *The Lancet* 363:1264-1269.
- [11] Aho MO, Koivisto AM, Tammela TLJ, Auvinen AP (2003). Geographical differences in the prevalence of hypospadias in Finland. *Environmental Research* 92:118-123.
- [12] Shono T, Suita S, Kai H, amaguchi Y (2004). Short-time exposure to vinclozolin in utero induces testicular maldescent associated with a spinal nucleus alteration of the genitofemoral nerve in rats. *Journal of pediatric surgery* 39(2):217-219.
- [13] Lemaire G, Terouanne B, Mauvais P, Michel S, Rahmani R (2004). Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicology and applied pharmacology* 196:235-246.
- [14] Emmen JMA, McLuskey A, Adham IM, Engel W, Verhoef-Post M, Themmen APN, Grootegoed JA, Brinkmann AO (2000). Involvement of *Ins13* in Diethylstilbestrol-induced Cryptorchidism. *Endocrinology* 141(2):846-849.
- [15] Silver RI, Rodriguez R, Chang TSK, Gearhart JP (1999). In vitro fertilisation is associated with an increased risk of hypospadias. *Journal of Urology* 161:1954-1957.
- [16] Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO (2005). In vitro fertilisation (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth defects research part A-Clinical and molecular teratology* 73(3): 162-169.
- [17] North K, Golding J and the ASPAC study team (2000). A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *British journal of Urology International* 85:107-113.
- [18] Aaronson IA, Cakmak MA, Key LL (1997). Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadias. *Journal of Urology* 157(5): 1884-1888.
- [19] Fredell L, Kockum I, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Lackgren G, Pedersen J, Stenberg A, Westbacke G, Nordenskjold A (2002). Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *Journal of Urology* 167(3):1423-1427.
- [20] Fisch H, Golden RJ, Libersen GL, Hyun GS, Madsen P, New MI, Hensle TW (2001). Maternal age as a risk factor for hypospadias. *Journal of Urology* 165:934-936.
- [21] Biggs ML, Baer A, Critchlow CW (2002). Maternal, delivery and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among births in Washington State. *Epidemiology* 13:197-204.
- [22] Kind & Gezin: <http://www.kindengezin.be/Algemeen>
- [23] Vlaamse Overheid: <http://www.wvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren/>
- [24] Eurocat: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk> (An assessment and analysis of surveillance data on hypospadias in Europe 2003)
- [25] Yang J, Carmichael SL, Kaidarova Z, Shaw M (2004). Risks of selected congenital malformations among offspring of mixed race-ethnicity. *Birth Defects Research (Part A)* 70:820-824.

*Epidemiologisch onderzoek naar
hypospadias en cryptorchidie
in Vlaanderen.*

ADDENDUM

ADDENDUM

Bijlage 1: Onderzoeksformulier	p.1
Bijlage 2: Digitale onderzoeksformulier	p.4
Bijlage 3: Informed Consent – Cases	p.6
Bijlage 4: Informed Consent – Controles	p.8
Bijlage 5: Toestemming Medisch College Kind & Gezin	p.10
Bijlage 6: De toenemende incidentie van hypospadias. Aanvaard voor publicatie in Tijdschrift voor Geneeskunde, 2005	p.12

Bijlage 1: Onderzoeksformulier

EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK NAAR HYPOSPADIAS EN CRYPTORCHIDIE
In samenwerking met Kind & Gezin, UGent, KULeuven en VUBrussel

Adres Consultatiebureau:nr.
.....

Datum consultatie (dd-mm-jjjj): - -

1. Algemene gegevens van de pasgeborene:

Initialen (Voornaam – Familienaam):

Geboortedatum (dd –mm-jjjj): - -

Geboortegewicht: g

Duur van de zwangerschap: weken

IVF (*)? Ja - neen.

2. Algemene gegevens van de moeder:

Geboortedatum (dd-mm-jjjj): - -

3. Algemene gegevens over de zwangerschap/geboorte:

Postcode van de woonplaats tijdens zwangerschap:

Heeft de moeder tijdens de eerste helft van de zwangerschap langdurige medicatie uit onderstaande categorieën genomen tijdens de zwangerschap? Zo ja, welke?

anticonceptie:

hormoontherapie:

psychofarmaca:

andere:

Is de bevalling gebeurd via keizersnede (*)? Ja – Neen.

Komt de moeder vaak in contact met pesticiden? Ja: Beroepsmatig
 Hobbymatig
 Neen

(*) schrappen wat niet past.

- Vegetariër? Neen
 Ja: Geen vlees, gevogelte, vis
 Ja: Geen vlees, gevogelte
 Ja: Geen vlees, vis
 Ja: Geen vlees

Roker?

Indien de moeder gestopt is met roken voor of tijdens de zwangerschap, gelieve maand en jaartal in te vullen op de voorziene plaats.

Voor de zwangerschap	Tijdens de zwangerschap
<input type="checkbox"/> Neen	<input type="checkbox"/> Neen
<input type="checkbox"/> Neen, gestopt in/..... (mm/jjjj)	<input type="checkbox"/> Neen, gestopt in/..... (mm/jjjj)
<input type="checkbox"/> Ja: ≤ half pakje per dag	<input type="checkbox"/> Ja: ≤ half pakje per dag
<input type="checkbox"/> Ja: > half pakje per dag en ≤ volledig pakje per dag	<input type="checkbox"/> Ja: > half pakje per dag en ≤ volledig pakje per dag
<input type="checkbox"/> Ja: > volledig pakje per dag en ≤ anderhalf pakje per dag	<input type="checkbox"/> Ja: > volledig pakje per dag en ≤ anderhalf pakje per dag
<input type="checkbox"/> Ja: > anderhalf pakje per dag	<input type="checkbox"/> Ja: > anderhalf pakje per dag

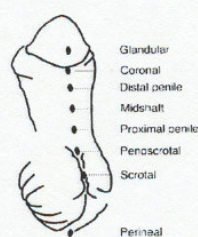
Andere kinderen met hypospadias ter wereld gebracht?

- Neen
 Ja, geboortedatum (dd-mm-jjjj): - -
 - -

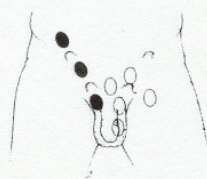
Andere kinderen met cryptorchidie ter wereld gebracht?

- Neen
 Ja, geboortedatum (dd-mm-jjjj): - -
 - -

4. Hypospadias? (Kruis de urethrale opening aan zoals in voorbeeld, aub)



5. Cryptorchidie? (Duid beide testis, indien palpeerbaar, aan zoals in voorbeeld, aub)



Rechts



Links

(*) schrappen wat niet past.

Bijlage 2: Digitale onderzoeksformulier

Bijlage 3: Informed Consent - Cases

Beste ouder,

Uw zoon is geboren met een aangeboren afwijking ter hoogte van de geslachtsorganen. Het betreft een afwijking waarvoor een definitieve behandeling mogelijk is.

Wat betreft de oorzaak van deze afwijking bestaat er nog onduidelijkheid en daar willen we met uw medewerking meer zicht op krijgen.

Daarom zal de arts van het consultatiebureau van Kind en Gezin samen met u een korte vragenlijst overlopen omtrent uw zwangerschap. Alle gegevens die via deze vragenlijst verzameld worden zullen ANONIEM verwerkt worden, door de coördinerende universiteit (prof. Dr Piet Hoebeke, kinderurologie UG).

In het kader van de regelgeving omtrent onderzoek wordt u gevraagd om uw schriftelijke toestemming voor de bevraging te geven.

Wij danken U van ganser harte voor uw medewerking.

Ondergetekende(naam) ouder van:
(naam kindje).....

Geeft hierbij de toestemming om gegevens te verzamelen omtrent de aangeboren afwijking bij zijn/haar zoon.

Ik ben ingelicht dat de gegevens verder anoniem zullen verwerkt worden en dat mijn toestemming enkel het verzamelen van deze gegevens betreft.

Datum

Handtekening

.....

.....

Bijlage 4: Informed Consent - Controles

Beste ouder

U wordt gevraagd deel te nemen aan een onderzoek waarbij u een aantal vragen zullen gesteld worden. De gegevens die op deze manier verzameld worden over u en uw zoon zullen dienen als vergelijking voor een onderzoek bij jongens die geboren zijn met een aangeboren afwijking ter hoogte van de geslachtsorganen. Uw zoon heeft deze afwijking niet!

Via de gegevens die we over de zwangerschap en over uw zoon verzamelen willen we vooral opsporen of er verschillen zijn wat betreft de aanwezigheid van mogelijke risicofactoren voor deze afwijking.

Alle gegevens die via deze vragenlijst verzameld worden zullen anoniem verwerkt worden, door de coördinerende universiteit (Prof. Dr. Piet Hoebeke, afdeling kinderurologie UG).

In het kader van de regelgeving omtrent onderzoek wordt u gevraagd om uw schriftelijke toestemming hiervoor te geven.

Wij danken U van ganser harte voor uw medewerking.

Ondergetekende(naam) ouder van:
(naam kindje).....

Geeft hierbij de toestemming om gegevens te verzamelen omtrent de aangeboren afwijking bij zijn/haar zoon.

Ik ben ingelicht dat de gegevens verder anoniem zullen verwerkt worden en dat mijn toestemming enkel het verzamelen van deze gegevens betreft.

Datum

Handtekening

.....

.....

Bijlage 5: Toestemming Medisch College Kind & Gezin



Kind & Gezin
Kind is Koning

Provinciale afdeling Oost-Vlaanderen

Jubileumlaan 25-27
B-9000 Gent
tel. (09) 265 71 71
fax (09) 225 47 10
<http://www.kindengezin.be>

afzender: Jubileumlaan 25-27 B-9000 Gent

Advies medisch college :

- het MC is akkoord dat aan dit epidemiologisch onderzoek wordt meegewerkt vanaf het najaar 2004 en dit gedurende maximaal 12 maanden;
- Het MC vraagt dat er zeker moet voor gezorgd worden dat de in te vullen vragenlijst zo kort en duidelijk mogelijk wordt opgemaakt teneinde de werkbelasting tot een minimum te beperken;
- Het MC vraagt dat een infobundel met theoretische achtergrondinformatie ter beschikking gesteld wordt van alle CB-artsen en op elk CB, en dat er een kort document ter beschikking wordt gesteld voor alle vervangartsen;
- het MC stelt dat bij vaststelling van een afwijking de ouders op basis van een informed consent toelating moeten geven tot het anoniem verwerken van de gegevens.

Dokter Nadine De Ronne
medisch kwaliteitscoördinator
14 april 2005



Bijlage 6: De toenemende incidentie van hypospadias. Aanvaard voor publicatie in Tijdschrift voor Geneeskunde, 2005.

De toenemende incidentie van hypospadias.

Ellen Van leeuwen, student geneeskunde, U Gent

Mieke van Hemelrijck, student biomedisch U Gent

Dr Nadine De Ronne, Kind en Gezin

Dr Eric Van Laecke, Kinderurologie UZ Gent

Dr Guy T'Sjoen, Endocrinologie, Andrologie UZ Gent

Prof Dr Piet Hoebeke, Kinderurologie UZ Gent

Abstract

Hypospadias is een congenitale afwijking van de urethra en de penis. De meatus is verplaatst naar ventraal op de penis, soms tot aan het scrotum of het perineum. Dit kan aanleiding geven tot miktie moeilijkheden, problemen bij seksuele betrekkingen en tot ontevredenheid over zijn eigen lichaam.

Om deze problemen te voorkomen wordt hypospadias op jonge leeftijd chirurgisch gecorrigeerd. Bij deze correctie reconstrueert men de urethra, corrigeert men de kromstand en probeert men een normaal uitziende penis, al dan niet besneden, te bekomen.

De laatste jaren ziet men een stijging van de incidentie van hypospadias evenals belangrijke geografische verschillen in voorkomen. Meer en meer bestaat het vermoeden dat de hormonale pollutie van het milieu hier een belangrijke rol in kan spelen.

Meer en meer bestaat het vermoeden dat de hormonale pollutie van het milieu een belangrijke rol kan spelen in deze geobserveerde toename van de incidentie.

De normale ontwikkeling van het voortplantingsstelsel bij de man wordt beïnvloed door het androgeen evenwicht. Bepaalde stoffen aangemaakt door planten en schimmels (fyto-oestrogenen) en chemische stoffen, gebruikt in industriële, huishoudelijke en farmaceutische toepassingen (xeno-oestrogenen) kunnen dit endocriene evenwicht verstoren.

In verband met deze bevindingen werden recent een aantal artikels gepubliceerd. Van de belangrijkste wordt hier een overzicht gegeven.

Inleiding

Hypospadias is een congenitale afwijking van de urethra en de penis. De meatus is verplaatst naar ventraal op de penis, soms tot aan het scrotum of het perineum.

Het ontstaansmechanisme van hypospadias is nog steeds onduidelijk. Verschillende hypothesen werden naar voor geschoven maar een eenduidige verklaring is er nog steeds niet. Algemeen kan gesteld worden dat het gaat om een ondervirilisatie in de ontwikkeling van de genitale tuberkel bij de 46 XY jongen.

Zowel genetische, endocriene, lokaal vasculaire en enzymatische factoren om dit defectief ontwikkelen van de genitale tuberkel te verklaren, werden beschreven. In de literatuur rond de helft van de vorige eeuw wordt een incidentie van 1/1000 geboren jongens vermeld.

In de meer recente literatuur rapporteert men een stijging van de incidentie van hypospadias evenals belangrijke geografische verschillen in voorkomen. In de meest recente literatuur wordt een incidentie van 1/300 aanvaard.

Er bestaan verschillende hypothesen om de toenemende incidentie en de geografische verschillen van het voorkomen van hypospadias te verklaren. Mannelijke seksuele differentiatie wordt bepaald door een normale androgeen fysiologie. De hypothalamus laat releasing factoren vrij (GnRH), de hypofyse laat hierdoor gonadotropines (LH en FSH) vrij. Deze bereiken via de bloedbaan de testes die daarop als antwoord testosteron zullen aanmaken. Aromatase activiteit zorgt voor de omzetting van testosteron naar oestradiol. In de perifere weefsels moet testosteron door het 5-alfa-reductase type 2 omgezet worden naar het dihydrotestosteron om een werkzaam bestanddeel te worden. De doelcellen hebben een androgeenreceptor met intracellulaire signalisatie. Een verstoring van dit complexe endocrien evenwicht (de ratio androgeen /oestrogeen) door endogene en exogene factoren (omgevings xeno-oestrogenen of antiandrogeenen) kan geassocieerd zijn met hypospadias [1].

De gestegen incidentie van hypospadias toont aan dat er omgevingsfactoren kunnen zijn die een sterke invloed hebben op de androgeen werking tijdens het foetaal leven. Genetische defecten zijn zeldzaam [2].

In een poging om inzicht te krijgen in de verschillende mogelijke oorzaken van de toename van de incidentie werd uit de recente literatuur een selectie van relevante onderzoeken weerhouden.

In een Nederlands onderzoek wordt een verviervoudiging van de incidentie van hypospadias beschreven tijdens een registratie periode van 2 jaar en dit in vergelijking met vroegere incidentiecijfers [1].

Een ander onderzoek toont een verhoogde incidentie bij zonen van vegetarische moeders. Moeders die tijdens de zwangerschap vegetariërs zijn hebben door de hoge inname van fyto-oestrogenen in hun voeding meer kans op een zoon met

hypospadias. Fyto-oestrogenen hebben, indien geconsumeerd in grote hoeveelheid, een oestrogeen effect met als mogelijk gevolg misvorming van de mannelijke foetus. Xeno-oestrogenen, zoals de fyto-oestrogenen, zijn antagonisten van de normale androgeen activiteit en versterken de endogene oestrogeenwerking[3].

Ook bij baby's die na in vitro fertilisatie geboren zijn, werd in een onderzoek een hogere incidentie van hypospadias vastgesteld. Vermoedelijk treedt het toegediende progesteron op als inhibitor van het 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase en vermindert het zo de productie van testosteron [4].

Recent werd ook vastgesteld dat kleinkinderen van vrouwen die DES innamen ook vaker hypospadias vertonen. DES, een synthetisch oestrogeen dat tussen 1938 en 1975 werd voorgeschreven aan vrouwen met zwangerschapsproblemen, geeft in de derde generatie zonen met een verhoogde kans op afwijkingen in het urogenitaal systeem, waaronder hypospadias [5].

Is de incidentie toegenomen?

In Nederland werd in de periode van oktober 1998 tot november 2000 een prospectief onderzoek verricht naar de incidentie van hypospadias [1]. Er werden 7292 neonatale jongens onderzocht naar afwijkingen bij hun eerste bezoek aan het Child Care Centrum in Rotterdam. De dokters van het CHC detecteerden 53 jongetjes met hypospadias, een incidentie van 0.73% [53/7292; 95% BI interval 0.54-0.92%]. De sexratio geboren jongens tov geboren meisjes in die studieperiode was 1.075. Gebaseerd op de sexratio, is het aantal met hypospadias op het aantal totale (jongens en meisjes) geboortes 38 op 10000 (BI 28-48). Deze resultaten zijn significant hoger dan verwacht op basis van de gekende registratiegegevens. Het aantal is 4-6 maal hoger dan het aantal in het zuidwesten van Nederland (6.2/10000) en het gemiddelde van 16 andere Europese regio's (9.6/10000); gegevens die uit de EUROCAT working group 1997 werden verzameld. Deze studie sloot wel glandulaire hypospadias uit, tenzij in combinatie met andere afwijkingen. Wanneer men deze definitie toepast op het onderzoek in Rotterdam bekomt men een aantal van 26/10000, nog altijd een verviervoudiging van het cijfer van de EUROCAT working group voor het zuidwesten van Nederland. Het is moeilijk om deze cijfers met de gegevens van EUROCAT te vergelijken. Deze zijn namelijk gebaseerd op registraties, waarbij registratieproblemen kunnen optreden. Registratiemethodes kunnen sterk verschillen: als men voor de rapportering afhangt van gezondheidswerkers of van actief zoeken in bronnen die medische gegevens bevatten (operatiegegevens, geboortecertificaten,...), kunnen er gevallen gemist worden. In de registraties zou er dus onderrapportering kunnen voorkomen.

Mogelijke factoren die de toenemende incidentie kunnen verklaren.

Fyto-oestrogenen

The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC), is een populatiegebaseerde studie over milieu en andere invloeden op de gezondheid en ontwikkeling van kinderen [3]. De deelnemers waren zwangere vrouwen in Bristol (UK) die hun kind verwachtten tussen april 1991 en 31 december 1992. Informatie werd verkregen door vragenlijsten te laten invullen tijdens de zwangerschap op 8, 18 en 32 weken en op verschillende tijdstippen na de geboorte. Er waren 51 jongens met hypospadias of een incidentie van 64 jongens op 10000 geboorten van jongens. Er waren geen significante verschillen gezien volgens roken, hoog alcoholverbruik, leeftijd, tweeling, eerste kind, pilgebruik, datum van eerste menstruatie,... Er was echter wel een significant verschil met vegetarisme: 2.2% van de moeders die vegetariër waren tijdens de zwangerschap hadden een zoon met hypospadias, vergeleken met 0.6% bij de omnivoren. De incidentie van hypospadias bij moeders die voor de zwangerschap vegetariër waren was niet significant verschillend van degenen die het nooit waren. De proportie jongens met hypospadias was hoger bij moeders die sojamelk dronken (2.2%) en bij degene die regelmatig sojaproducten consumeerden (1.8%), alhoewel dit niet statistisch significant was. Ook de consumptie van peulvruchten (tenminste 4 maal per week) resulteerde in een significant grotere proportie van zonen met hypospadias (4.5%). 163 moeders verklaarden dat ze altijd biologische gekweekte groenten kochten. Bij deze groep waren geen zonen met hypospadias, terwijl er 1.07 verwacht werden. Inname van ijzertabletten tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap was ook geassocieerd met hypospadias (1% tegenover 0.6% zonder).

Hypospadias zou dus kunnen veroorzaakt worden door een wisselende blootstelling aan endocriene verstoorders met oestrogene effecten. Testosteron is noodzakelijk voor de masculinisatie van het voortplantingsstelsel en de externe genitalia. Oestrogeen inhibeert de productie van testosteron. Fyto-oestrogenen, aanwezig in groenten en fruit hebben zo een oestrogene of antioestrogene activiteit afhankelijk van de biologische omgeving en hun chemische structuur. Het anti-oestrogeen effect zou beschermend zijn tegen borstkanker. Sinds de problemen in de vleesindustrie is het aantal vegetariërs sterk gestegen en daarbij ook een toename van het verbruik van vegetarische maaltijden met soja, die de hoogste concentratie van fyto-oestrogenen geven. Echter, de geschatte dagelijkse blootstelling aan exogene oestrogenen door verbruik van soja is veel minder vergeleken met inname van orale contraceptiva. Deze lage concentraties zouden normaal beperkte nadelen of voordelen hebben. Echter, door langdurig verbruik kan de concentratie aan fyto-oestrogeen hoge significante niveaus bereiken. De uiteindelijke effecten moeten nog verder onderzocht worden.

Het is bekend dat fyto-oestrogeen interageert met andere factoren in het dieet en zo leidt tot interferentie met de normale oestrogeen biosynthese en activiteit eerder dan een direct oestrogeen effect te hebben. Nog een andere verklaring voor de associatie tussen hypospadias en vegetarisme is dat vegetarisme gerelateerd kan zijn met inname van synthetische chemicaliën (pesticiden die optreden als endocriene verstoorders), aanwezig in veel fruit en groenten. Ook dit vergt verder onderzoek.

Di-Ethyl-Stilbestrol

Di-Ethyl-Stilbestrol (DES) werd tussen 1938 en 1975 aan zwangere vrouwen toegediend voor de behandeling van dreigend miskraam [5]. In de jaren 1970 bleek uit onderzoek dat vrouwen die in utero blootgesteld waren aan DES, een verhoogd risico hebben op vagina carcinoom en baarmoederkanker. Deze dochters hadden een hoge frequentie van afwijkingen in het voortplantingssysteem en een verhoogd risico op een zoon met hypospadias. Uit een onderzoek bleek dat 4 van de 205 DES blootgestelde vrouwen een zoon met hypospadias hadden, vergeleken met 8 op 8729 geboren jongens van niet-blootgestelde vrouwen. Het risico van de blootgestelde groep is dus 20 maal hoger.

De onderzoekers kunnen enkel speculeren over het biologisch mechanisme dat leidt tot een groter risico op hypospadias. Een hypothese is dat DES blootstelling in utero aanleiding geeft tot genetische veranderingen in de primaire oöcyten bij de DES dochters. Deze veranderingen zouden doorgegeven worden aan de volgende generatie. Een andere, minder waarschijnlijke hypothese zou kunnen zijn dat DES gerelateerde veranderingen in somatische cellen van de foetus een verstoord hormonenevenwicht in het volwassenen leven van de DES dochters kan induceren. De resultaten uit deze studie vragen om een bevestiging door andere onderzoeken. Cohortstudies met grotere groepen vrouwen die DES innamen is noodzakelijk.

Hormonen gebruikt bij In Vitro Fertilisatie

Tijdens geassisteerde fertilisatie worden suprafysiologische doses progesterone toegediend. Uit recent onderzoek bleek dat er een vervijfvoudigd risico is op hypospadias na IVF, met een incidentie van 1.5% in de IVF groep tegenover 0.3% in de controlegroep. [4]

In deze case control studie werden meer jongens met hypospadias geboren na een IVF behandeling vergeleken met een controlegroep waarvan de moeder geen IVF behandeling onderging. Bij therapie met IVF krijgt de moeder progesteron toegediend. Progestagenen kunnen het 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhiberen en kunnen zo de testosteron productie verminderen. Progesteron kan ook optreden als een substraat voor het enzym 5 alfa-reductase type 2 en zo de

omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron verminderen door competitieve inhibitie. Vrouwen die IVF ondergaan, krijgen progesteron toegediend tijdens de eerste trimester om de zwangerschap te ondersteunen. Dat heeft als gevolg dat de foetale dihydrotestosteron concentratie gereduceerd kan zijn gedurende de kritische periode van de urethrale ontwikkeling (week 8 tot 14) waardoor hypospadias kan ontstaan.

Het nadeel van deze studie was het retrospectieve design.

Hoewel er een verhoogd risico is op hypospadias gerelateerd met IVF, zijn onvruchtbare personen geneigd om dit risico van 2.2% om een zoon te hebben met hypospadias te accepteren. De nadelen verbonden aan IVF moeten zeker nog verder systematisch onderzocht worden om de risico's voor de foetus zo klein mogelijk te maken en de onvruchtbare koppels zo duidelijk mogelijke informatie te verschaffen.

Andere hormonen

Accidentiele blootstelling van de mannelijke foetus aan antiandrogenen resulteert in een onvolledige masculinisatie of zelfs vorming van een vrouwelijk extern fenotype [2]. Het is duidelijk dat de invloed van de antiandrogenen niet alleen afhangt van de dosis en van de chemische structuur van de substantie, maar vooral de timing van blootstelling. Het eerste trimester van de zwangerschap is de meest gevoelige periode in de ontwikkeling van de foetus. Zowel xeno-oestrogenen als antiandrogene substanties kunnen de androgeensynthese, -transport en -metabolisme verstoren. De meeste antiandrogene substanties gaan in competitie met de androgeenreceptor (AR) en reduceren zo transcriptie van de doelgenen tijdens de cruciale foetale periode. Onderzoekers toonden aan dat foetale blootstelling aan xeno-oestrogenen en/ of anti-androgenen aanleiding geven tot problemen met de mannelijke seksuele differentiatie.

Xeno-oestrogenen zijn een diverse groep van chemicaliën onderverdeeld op basis van hun interactie met de AR bindingsite. (insecticiden, pesticiden, herbiciden, fungiciden, industriële chemicaliën, detergenten, plasticizers, fyto-oestrogenen). Indien zij binden op de AR-beta receptor dan kunnen zij urogenitale misvorming veroorzaken door downregulatie van de AR.

Conclusie

Uit deze literatuurgegevens blijkt dat er een verhoogde incidentie van hypospadias wordt vastgesteld. Het is onwaarschijnlijk dat dit door een genetische stoornis verklaard kan worden. De voornaamste risicofactoren zouden een maternaal vegetarisch dieet, DES gebruik, IVF behandeling en de invloed van xeno-oestrogenen kunnen zijn. Meer onderzoek is echter nodig om duidelijkheid te hebben omtrent bepaalde risicofactoren en hun werking.

In de nabije toekomst zal in Vlaanderen een epidemiologisch onderzoek plaats vinden in samenwerking met Kind & Gezin, om de incidentie cijfers in Vlaanderen te kennen evenals de eventuele regionale verschillen.

Abstract

Hypospadias a congenital anomaly of the urethra and the penis. The urethral meatus is displaced on the ventral site of the penis and can even be situated in the scrotum. Hypospadias can result in voiding problems, sexual dysfunction and psychological problems due to low body image.

In order to prevent these problems, hypospadias is surgically corrected at an early age.

Surgical reconstruction of the urethra and the penis is performed to obtain a normal looking and normal functioning penis.

In recent years the incidence of hypospadias seems to increase. Increasing arguments suggest that hormonal pollution of the environment is at the origin of this increase.

Normal development of the male genital system is influenced by the presence of androgens. Different chemical products used in industrial and pharmaceutical settings (xeno-oestrogens) and products produced by plants and yeasts (fyto-oestrogens) can influence this endocrine balance.

The recent literature on the increased incidence of hypospadias is reviewed.

Referenties

1. Pierik F.H., Burdorf A., Nijman J.M., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Juttman R.E., Weber R.F. A high hypospadias rate in the Netherlands. *Hum Reprod.*, 2002, 17(4):1112-5.
2. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Nicolas J. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol.*, 2001, 178(1-2):99-105.
3. North K., Golding J. and the ALSPAC study team. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU Int.*, 2000, 85(1):107-13.
4. Silver R.I., Rodriguez R, Chang T.S., Gearhart J.P. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol*, 1999, 161(6):1954-7.
5. Klip H., Verloop J., van Gool J. D., Koster E.T.A., Burger C.W., van Leeuwen F.E. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *The Lancet*, 2002, 359:1102-07.