

## Hypospadie bij zonen van DES-dochters

mw prof. dr L.T.W. de Jong-van den Berg

Nr 6 | 2002 (36) | Pagina 72 | Nieuw

**Achtergrond.** Recent is een onderzoek gepubliceerd waarin een relatie wordt gelegd tussen het vóórkomen van hypospadie bij jongetjes van moeders die zijn blootgesteld aan diëthylstilbestrol (DES).<sup>1</sup> Het gepresenteerde onderzoek is onderdeel van een groter onderzoek, het OMEGA-project. Dit project is een onderzoek dat wordt uitgevoerd door een groep van 12 IVF-centra onder leiding van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) naar de langetermijneffecten van vruchtbaarheidsbehandelingen op moeder en kind.

**Methode.** Het onderzoek betreft een landelijk cohort van 26.428 vrouwen bij wie tussen 1980 en 1995 vruchtbaarheidsproblemen werden gediagnosticeerd. Aan 24.335 vrouwen werd begin 1997 een vragenlijst gestuurd. Door 16.284 vrouwen werd de ingevulde vragenlijst teruggestuurd, een respons van 67% en hierin werden 29.149 zwangerschappen gerapporteerd. Na exclusie van miskramen, doodgeborenen, meisjes en kinderen waarover onvoldoende informatie werd gegeven, bleven er 8.934 jongetjes over voor verdere analyse. Van deze 8.934 waren de moeders van 205 jongens blootgesteld aan DES.

**Resultaten.** Onder de groep van 8.934 jongetjes werd 12 keer hypospadie gerapporteerd: vier keer bij (in totaal 205) moeders blootgesteld aan DES (DES-dochters) en acht keer bij (in totaal 8.729) moeders die niet waren blootgesteld. Het verschil tussen de incidentie van 1,95% versus 0,09% is significant. De onderzoekers hebben vervolgens in de analyses getest of andere factoren dan blootstellen aan DES de resultaten zouden kunnen hebben vertekend (confounders): leeftijd van de moeder bij zwangerschap, methode en therapie ter bevordering van conceptie en aantal tweelingzwangerschappen bleken niet van invloed te zijn op de verhouding in prevalentie tussen moeders blootgesteld en niet-blootgesteld aan DES. Er werd een niet-significant verhoogd risico van hypospadie gevonden bij kinderen die door middel van technische ingrepen waren verwekt (zoals IVF) in vergelijking met kinderen die op een natuurlijke wijze waren verwekt.

Het belangwekkende aan dit onderzoek is, dat dit het eerste onderzoek is waarin bij mensen wordt aangetoond dat DES doorwerkt in de derde generatie. Eerder is een onderzoek onder DES-kleinkinderen uitgevoerd waarbij is gekeken naar de leeftijd waarop DES-kleindochters (dochters van DES-dochters) hun eerste menstruatie kregen.<sup>2</sup> In dit onderzoek werd geen verschil gevonden tussen DES-kleindochters en 'gewone' meisjes. De onderzoekers benadrukten dat zij slechts hadden gekeken naar één aspect van de ontwikkeling van DES-kleinkinderen, maar dat verder onderzoek nodig is.

Naar andere aspecten is gekeken in dierexperimenteel onderzoek bij muizen.<sup>3 4</sup> In deze onderzoeken zag men vaker tumoren aan de geslachtsorganen bij de derde generatie vrouwtjes en mannetjes, jongen van aan DES blootgestelde vrouwtjes (tweede generatie). Alhoewel dierexperimentele resultaten niet zomaar kunnen worden geëxtrapoleerd naar mensen, kan het wel worden gezien als een waarschuwing en is verder onderzoek bij mensen nodig. De ontdekking dat DES een transgenerationeel effect kan hebben, is een belangrijke wetenschappelijke bevinding.

**Conclusie.** Alhoewel het onderzoek goed is opgezet en het waarschijnlijk is dat er een verband ligt tussen blootstelling aan DES en het optreden van hypospadie bij DES-kleinzonen, is het belangrijk dezelfde analyse in andere gegevensbestanden uit te voeren om de resultaten te bevestigen. Het gaat weliswaar om een hoog verhoogd risico, maar het absolute risico van een DES-dochter om een zoontje met hypospadie te krijgen, is klein.

### Literatuurreferenties

1. Klip H, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1102-1107.
- 2.

Wilcox AJ, et al. Age at menarche among diethylstilbestrol granddaughters. Am J Obstet Gynaecol 1995; 173: 835-836.

**3.** Newbold RR, et al. Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. Carcinogenesis 1998; 19: 1655-1663.

**4.** Newbold RR, et al. Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. Carcinogenesis 2000; 21: 1355-1363.

*Copyright © 2019 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>*