



Beslissings- analyse niet-scrotale testis



Nederlands
Centrum
Jeugdgezondheid

Beslissings- analyse niet-scrotale testis

Auteurs

Elske van den Akker-van Marle, LUMC Medische Besliskunde

Helma van Gameren-Oosterom, TNO Child Health

Mascha Kamphuis, TNO Child Health

Frank Pierik, TNO Urban Environment and Safety

Met medewerking van de expertgroep, bestaande uit:

Dr. Joery Goede, kinderarts in opleiding (LUMC)

Dr. Frans Hazebroek, emeritus hoogleraar kinderchirurgie
(Erasmus MC-Sophia, Rotterdam)

Dr. Erik van der Horst, kinderuroloog (VUmc, Amsterdam)

Prof. Dr. J Kievit (LUMC Medische Besliskunde)

Dr. Sabine de Muinck Keizer-Schrama, kinderarts-endocrinoloog
(Erasmus MC-Sophia, Rotterdam)

Drs. Stefan Tytgat, kinderchirurg (UMC, Utrecht)

Dr. Tjerk Wiersma, huisarts (NHG, Utrecht)

Dr. Pauline Verloove-Vanhorick, emeritus hoogleraar kindergeneeskunde,
kinderarts, voorzitter (TNO).

Datum

December 2012

Een publicatie van het
Nederlands Centrum Jeugdgezondheid (NCJ)
Churchilllaan 11
3527 GV Utrecht

Auteursrechten voorbehouden

©Nederlands Centrum jeugdgezondheid, Utrecht, 2012

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen aanvaarden redactie, auteurs en het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Alle rechten voorbehouden. Behoudens de of krachtens de in de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets van deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige ander wijze, zonder schriftelijke toestemming van het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. Alleen de partijen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd en organisaties waar professionals werken uit de autoriserende/ accorderende beroepsgroepen mogen deze uitgave ongewijzigd verspreiden onder hun eigen vakgenoten of medewerkers, hetzij in geprinte vorm, hetzij digitaal.

Voor zover het maken van reprografische verveelvoudigingen uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijke verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht (www.reprorecht.nl). Voor het overnemen van gedeelten van deze uitgave in lezingen, readers en andere werken dient men zich tot het NCJ te wenden.

INHOUDSOPGAVE

INLEIDING	6
FASE 1. SPECIFICATIE VAN HET BESLISPROBLEEM	7
FASE 2. HET STRUCTUREREN VAN HET PROBLEEM	9
FASE 3. KWANTITATIEVE GEGEVENS	11
FASE 4. UITKOMSTEN VAN DE BESLISSINGSANALYSE ...	24
CONCLUSIES	38
VERTALING UITKOMSTEN BESLISSINGSANALYSE NAAR RICHTLIJN	39
REFERENTIES	41
BIJLAGE 1. KENNISHIATEN	42



LEESWIJZER

Dit document 'Beslissingsanalyse niet-scrotale testis' bevat de gedetailleerde informatie over het project: 'Gebruik van beslissingsanalyse en patiënten voorkeuren bij ontwikkeling en toepassing van richtlijnen geïllustreerd aan de hand van de richtlijn niet-scrotale testis' (pagina's 7 tot en met 38). Bij de vertaling van de uitkomsten uit dat project naar de praktijk zijn enkele uitkomsten op basis van consensus aangepast. Dit wordt beschreven op pagina 39 en 40.

De uiteindelijke aanbevelingen voor de signalering van en de verwijzing bij een niet-scrotale testis worden beschreven in de 'Multidisciplinaire Richtlijn signalering van en verwijzing bij niet-scrotale testis' (Kamphuis et al. 2012)

In bijlage 1 worden de kennishiaten naar aanleiding van het project kort weergegeven.

INLEIDING

In dit onderzoek zullen er met behulp van een beslissingsanalyse twee vragen met betrekking tot de behandeling van niet-scrotale testis (NST) worden bestudeerd. Hierbij is onderscheid gemaakt in unilateraal (enkelzijdig) en bilateraal (tweezijdig) NST, en inguinale (testis in het liesgebied) en abdominale (testis in de buikholte) vormen van NST.

De vragen zijn:

- Wat is de optimale leeftijd voor operatie van aangeboren NST?
 - Unilaterale aangeboren inguinale NST
 - Bilaterale aangeboren inguinale NST
 - Unilaterale aangeboren abdominale NST
 - Bilaterale aangeboren abdominale NST
- Wat is de optimale leeftijd om verworven vormen van NST te opereren?
 - Unilaterale verworven inguinale NST
 - Bilaterale verworven inguinale NST
 - Unilaterale verworven abdominale NST
 - Bilaterale verworven abdominale NST

In een beslissingsanalyse wordt het te analyseren probleem in deelproblemen opgedeeld en vervolgens met behulp van beschikbare kennis geanalyseerd. In een beslissingsanalyse zijn vier fasen te onderscheiden.

Fase 1. Specificatie van het beslisprobleem

In deze fase wordt bepaald wat het klinische probleem is, om welke patiënten het gaat, tussen welke alternatieve behandelopties moet worden gekozen en wat de voor- en nadelen van elke behandeling zijn.

Fase 2. Het structureren van het probleem

De in fase 1 beschreven probleemstelling wordt in een beslisboom gepresenteerd: een logisch en chronologisch correcte grafische representatie van alle relevante gebeurtenissen die, gegeven het probleem, kunnen optreden.

Fase 3. Kwantitatieve gegevens

In fase 3 worden getalsmatige gegevens (kansen en uitkomstwaarderingen) geïnventariseerd die noodzakelijk zijn om de in fase 2 geconstrueerde beslisboom te kwantificeren.

Fase 4. Uitkomsten van de beslissingsanalyse

In deze fase wordt voor de verschillende behandelopties van de beslisboom de verwachte waarde uitgerekend.

FASE 1.

SPECIFICATIE VAN HET BESLISPROBLEEM

Zoals aangegeven in de inleiding is het klinische probleem een patiënt met een vorm van NST (unilateraal aangeboren, bilateraal aangeboren, unilateraal verworven, bilateraal verworven, waarbij de ligging inguinaal of abdominaal kan zijn).

Voor patiënten met een aangeboren vorm van NST zijn als mogelijke behandelopties gekozen operatie op de leeftijd van 3 maanden, operatie op de leeftijd van 6 maanden, operatie op de leeftijd van 9 maanden, operatie op de leeftijd van 12 maanden, operatie op de leeftijd van 18 maanden, operatie op de leeftijd van 24 maanden en niet opereren. Voor patiënten met een verworven vorm van NST is op basis van de beschikbare Nederlandse literatuur besloten om niet de leeftijd als criterium te nemen voor het moment van operatie, maar het stadium van de puberteit. De mogelijke operatiemomenten zijn dan opereren bij diagnose, opereren in het midden van de puberteit en opereren in de late puberteit en ook hier is de mogelijkheid van niet opereren opgenomen.

Vóór het tijdstip van de operatie zou een deel van de NST ingedaald kunnen zijn (en is operatie dus niet nodig). Welk deel van de NST ingedaald is, is afhankelijk van het operatiemoment. Bij bilaterale NST kan indaling leiden tot unilaterale NST als maar één van de testes is ingedaald of geen NST als beide testes zijn ingedaald. In het model wordt verondersteld dat zolang er een unilaterale of bilaterale NST aanwezig is er sowieso een operatie plaatsvindt (behalve bij de behandeloptie 'niet opereren').

De behandelopties hebben gevolgen voor de verschillende uitkomstmaten. In het model worden de gevolgen op het gebied van vruchtbaarheid, maligniteit, cosmetisch resultaat en complicaties van OK meegenomen. We hebben op deze uitkomstmaten onderscheid gemaakt in de volgende levels.

Vruchtbaarheid

- Vaderschap.
- Geen vaderschap.

Maligniteit

- Geen testistumor.
- Testistumor zonder overlijden.
- Testistumor waaraan patiënt overlijdt.

Cosmetisch resultaat

- Normaal aspect scrotum.
- Afwijkend aspect scrotum¹.

Resultaat OK

- Geen OK.
- Succesvolle OK met litteken, geen gevolgen van anesthesie en OK.
- Succesvolle OK met litteken, enkele² gevolgen van anesthesie en OK.
- Niet- succesvolle OK vanwege atrofie, litteken, geen gevolgen van anesthesie en OK.
- Niet-succesvolle OK vanwege atrofie, litteken, enkele gevolgen van anesthesie en OK.
- Niet-succesvolle OK met litteken, geen gevolgen van anesthesie en OK, re-OK nodig.
- Niet-succesvolle OK met litteken, enkele² gevolgen van anesthesie en OK, re-OK nodig.
- Overlijden ten gevolge van OK.

Voor elke patiënt zal de uitkomst een combinatie van een van de levels per uitkomstmaat zijn. De uitkomst voor een patiënt kan dus bijvoorbeeld zijn: vaderschap, testistumor waarbij genezing plaatsvindt, normaal aspect scrotum, succesvolle OK met litteken, enkele gevolgen van anesthesie en OK.

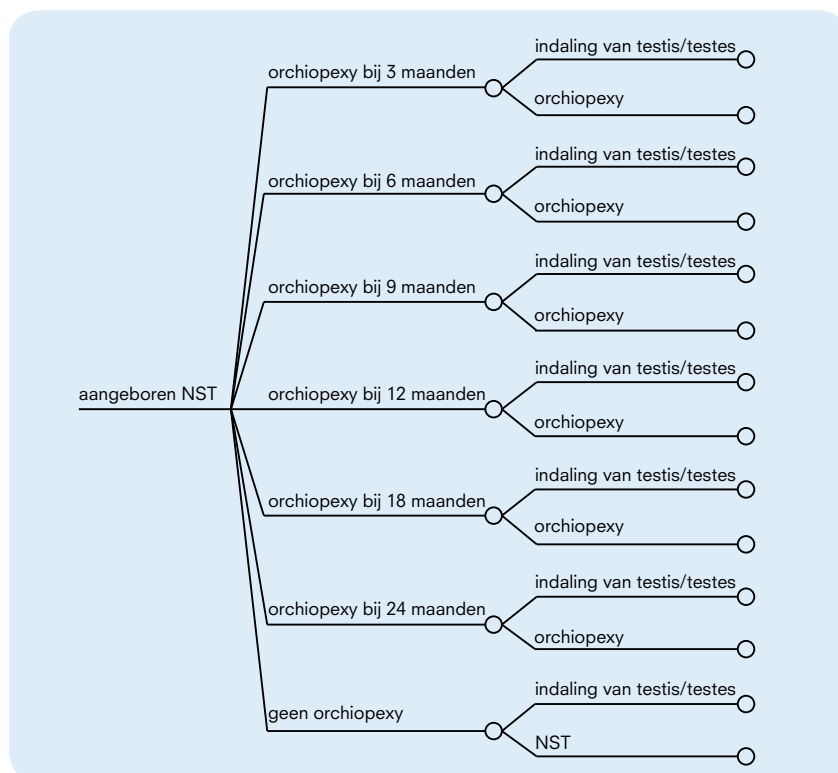
1 Het afwijkend scrotum is gedefinieerd als één scrotaal en één niet scrotaal gelegen testis (asymmetrie) of twee niet scrotaal gelegen testes.

2 Met enkele gevolgen van anesthesie en OK worden bedoeld: pijn, zwelling, hematoom, bloeding, (wondontsteking, misselijkheid, keelpijn na intubatie, allergische reactie op medicatie, gevoelloosheid rond litteken.

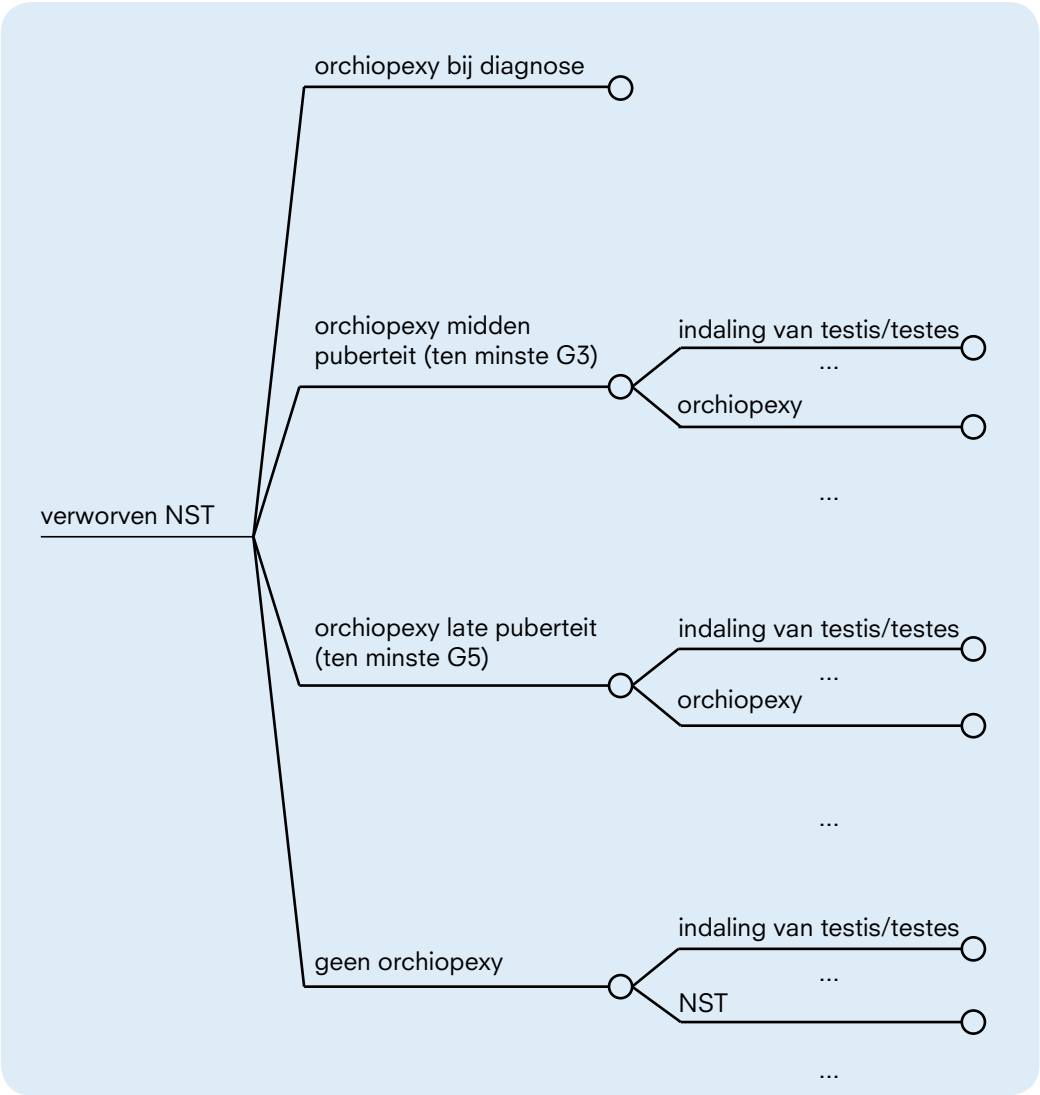
FASE 2. HET STRUCTUREREN VAN HET PROBLEEM

Het beslisprobleem uit fase 1 is voor de 4 afzonderlijke deelvragen gerepresenteerd in een beslisboom. De resulterende beslisbomen voor aangeboren en verworven NST zijn weergegeven in respectievelijk figuur 2.1 en 2.2. In een beslisboom zijn gebeurtenissen geordend van links naar rechts. Gebeurtenissen worden weergegeven met behulp van 'nodes'. Een beslissingsnode (vierkant) geeft aan dat de beslisser een keuze heeft. De takken die uit deze node voortkomen, geven de keuzemogelijkheden aan. In onze boom betreft dit de mogelijke behandelopties. Een kansnode (rondje) geeft aan dat een gebeurtenis meerdere mogelijke uitkomsten heeft die niet onder de controle van de beslisser vallen. Dit zijn elkaar uitsluitende uitkomsten. In ons geval is dit het al dan niet indalen van de testis voor het operatiemoment. Ook de uitkomsten zijn takken van een kansnode. In het beslismodel staan deze voor het behoud van het overzicht niet allemaal weergegeven; in figuur 2.3 is het begin van de vertakkingen behorend bij de laatste (meest rechtse) nodes van de beslisbomen uit figuur 2.1. en 2.2. weergegeven. Deze takken eindigen in een terminal node (driehoek). Hieraan zal de waardering van deze uitkomst worden toegekend. De waardering van de verschillende uitkomsten zal via een vragenlijstonderzoek worden bepaald vanuit maatschappelijk perspectief (algemene bevolking) en patiënten perspectief (ouders en patiënten met NST).

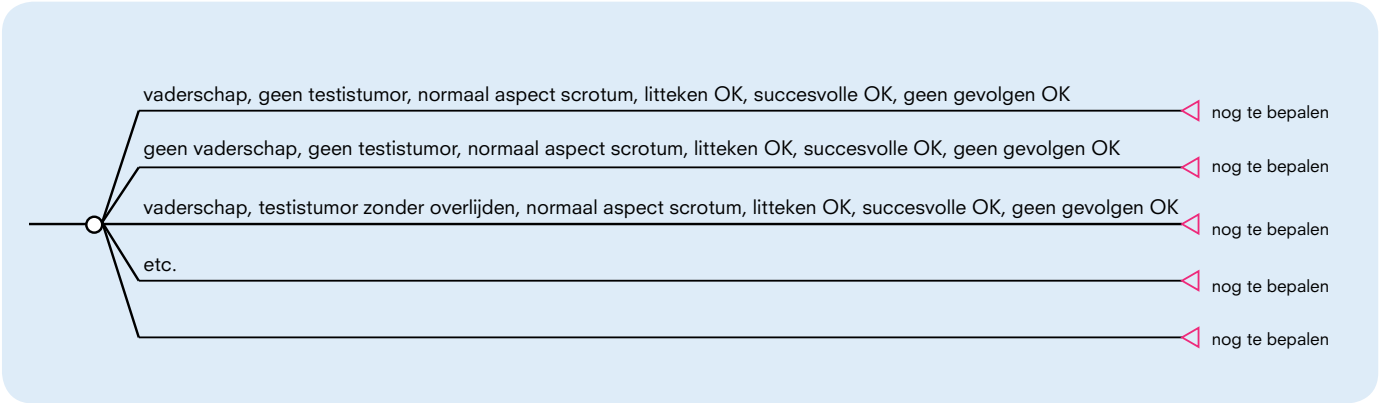
Figuur 2.1. Beslisboom aangeboren niet-scrotale testis



Figuur 2.2. Beslisboom verworven niet-scrotale testis



Figuur 2.3. Takken aan de laatste nodes van beslisbomen in figuur 2.1 en figuur 2.2



FASE 3. KWANTITATIEVE GEGEVENS

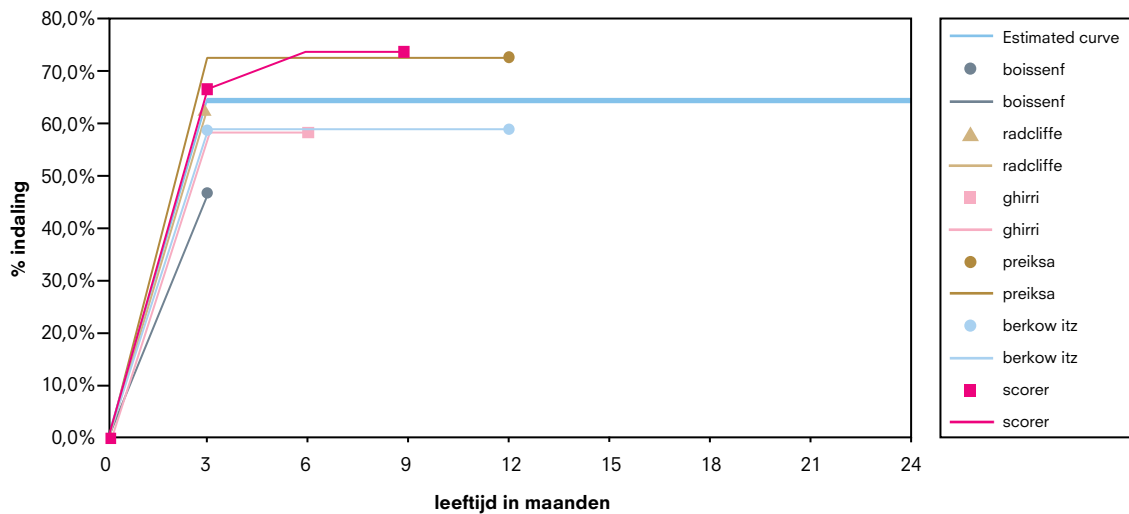
De kansen die nodig zijn om de beslisboom te kwantificeren zijn door middel van literatuurstudie bepaald (zie tabel 3.1 voor overzicht kansen). *In de modellen is onderscheid gemaakt tussen unilaterale en bilaterale vormen van NST, aangeboren en verworven vormen van NST en inguinale en abdominale vormen van NST. In de hieronder beschreven literatuur wordt dit onderscheid doorgaans niet gemaakt. De beschreven studies bevatten vaak een mix van bovenstaande vormen. Als er geen onderscheid gemaakt wordt, nemen we aan dat de resultaten voor alle vormen gelijk zijn. Als er wel onderscheid gemaakt wordt, wordt dit expliciet in onderstaande tekst vermeld.*

In tabel 3.1 staan de waarden van de parameters vermeld voor de primaire analyse. Daarnaast zal in dit onderzoek met behulp van *sensitiviteitsanalyses* onderzocht worden wat de gevolgen zijn van alternatieve modelaannamen. *De waarden van de parameters die in de sensitiviteitsanalyse worden gebruikt, staan in tabel 3.1 tussen () vermeld.* De gevolgen van de onzekerheid in de parameters op de uitkomsten van het model zijn onderzocht in een probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA). In de probabilistische sensitiviteitsanalyse wordt de onzekerheid in de parameters gekarakteriseerd door kansverdelingen rond de parameters. In de PSA wordt vervolgens niet de basiswaarde (tabel 3.1) voor de parameters gebruikt, maar er worden waarden getrokken uit de gedefinieerde kansverdelingen (tabel 3.2) en vervolgens wordt voor deze waarden de uitkomst bepaald. Dit wordt 10.000 keer herhaald.

Kans op spontane indaling testis

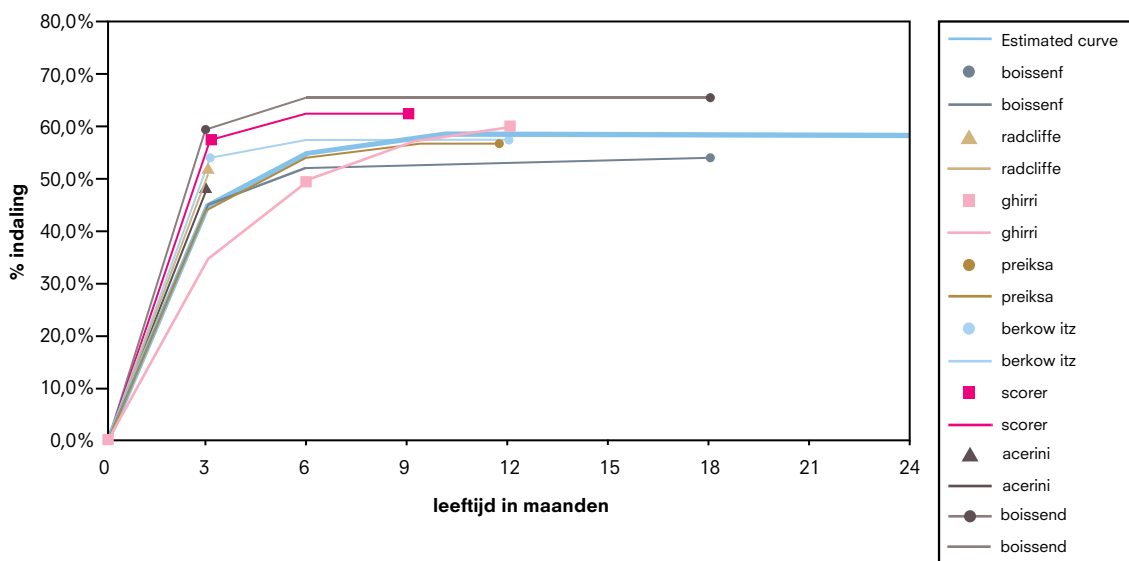
Voor aangeboren vormen van NST is deze kans bepaald op basis van de gegevens die verkregen zijn door middel van prospectieve studies (1-7). Op basis van de gegevens uit de artikelen is een gemiddelde curve geschat (zie figuur 3.1). Deze curve is gebaseerd op gegevens van jongens met een geboortegewicht ≥ 2500 gram, als proxy voor à terme geboorte. Deze proxy is gebruikt omdat er nauwelijks gegevens in de literatuur beschikbaar zijn voor NST op basis van zwangerschapsduur. In de literatuur zijn geen prevalentiegegevens na de leeftijd van 12 maanden bekend. Daarom is voor de oudere leeftijden (> 12 maanden) de curve geëxtrapoleerd.

Figuur 3.1. Percentage indaling bij à terme kinderen met NST bij geboorte naar leeftijd (in maanden)



In de sensitiviteitsanalyse gaan we uit van de curve die gevonden wordt indien we de kinderen met een geboortegewicht ≤ 2500 gram niet excluderen (zie figuur 3.2). Op basis van deze gegevens is het percentage NST dat indaalt hoger dan in de primaire analyse. Door deze sensitiviteitsanalyse kunnen we ook de gevolgen bestuderen van de veronderstelling dat in de geraadpleegde literatuur het aantal NST bij geboorte te laag wordt ingeschat en later in het eerste levensjaar te hoog, wat impliceert dat het percentage NST dat indaalt hoger is dan wij in de primaire analyse aannemen.

Figuur 3.2. Percentage indaling bij alle (preterm en à terme) kinderen met NST bij geboorte naar leeftijd (in maanden)



Voor verworven vormen van NST is de kans op indaling bepaald op basis van 2 Nederlandse cohortstudies (8, 9). De resultaten van beide studies zijn gemiddeld. In de PSA worden de resultaten van de afzonderlijke studies gebruikt.

Kans op vaderschap

De kans op vaderschap na operatie is gebaseerd op Lee (10). De bilaterale vorm van NST resulteert in een kans van 65,0%, 95% betrouwbaarheidsinterval [52,0% tot 78,6%] op vaderschap na operatie. Voor de unilaterale vorm van NST werd een kans op vaderschap na operatie van 89,7%, 95% betrouwbaarheidsinterval [86,5% tot 92,8%] gevonden. De kans op vaderschap in de normale populatie is 93,2%, 95% betrouwbaarheidsinterval [90,9% tot 95,6%].

In de sensitiviteitsanalyse wordt onderscheid gemaakt tussen aangeboren en verworven vormen van NST met betrekking tot de kans op vaderschap. Hierbij wordt aangesloten bij de discussie dat verworven vormen van NST mogelijk een andere oorzaak hebben en wellicht minder gevolgen hebben voor de testisfunctie (11). In de sensitiviteitsanalyse wordt daarom uitgegaan van een kans op vaderschap na operatie voor verworven unilaterale NST van 93,2% (verworven vorm van NST heeft dan geen gevolgen voor de testisfunctie). Voor aangeboren unilaterale NST wordt een lagere kans op vaderschap aangenomen, deze kans is op 85% gesteld. Voor de bilaterale NST worden in de sensitiviteitsanalyse de kansen voor de aangeboren en verworven vorm van respectievelijk 55% en 75% aangenomen. Deze aannamen zijn gebaseerd op de onder- en bovengrenzen van de genoemde betrouwbaarheidsintervallen ('afgerond' op een rond getal).

Zonder operatie is er een kans op vaderschap bij bilaterale NST geschat op 5% door de expertgroep. Over de kans op vaderschap bij unilaterale NST zonder operatie zijn geen data beschikbaar. Er zijn echter wel indirecte aanwijzingen dat operatie van de unilaterale testis geen effect heeft op de kans op vaderschap. Namelijk, in de onderzoekspopulatie van Lee verliep bij 20 mannen de operatie dusdanig ongeslaagd, dat uiteindelijk de testikel werd verwijderd. Zelfs na het verwijderen van deze enkelzijdig niet-ingedaalde testis was de kans op vaderschap niet anders dan bij geslaagde operaties (12). Er is daarom aangenomen dat ook zonder operatie de kans op vaderschap bij unilaterale NST 89,7% is, 95% betrouwbaarheidsinterval [86,5% tot 92,8%]. In de sensitiviteitsanalyse wordt uitgegaan van een kans op vaderschap zonder operatie bij unilaterale aangeboren NST van 85% en voor de verworven vorm van NST van een kans van 93,2% (zie uitleg hierboven).

Kans op testistumor

Voor patiënten met spontane indaling van aangeboren en verworven NST wordt de kans op een testistumor gelijk verondersteld aan de kans van de algemene populatie. In 2007 was de incidentie van testistumoren 7,5 per 100.000 mannen en de sterfte 0,3 per 100.000 mannen (www.ikc-net.nl). Met behulp van leeftijdsspecifieke incidentie- en sterftcijfers (www.ikc-net.nl) en de overlevingstabel voor mannen (statline.cbs.nl) is het lifetime risico op een testistumor van 0,54% berekend en het lifetime risico op overlijden ten gevolge

van een testistumor 0,03% (www.ikc-net.nl, statline.cbs.nl). Dit levert de kans op een testistumor zonder overlijden van 0,52% en een kans op een testistumor waaraan de patiënt overlijdt van 0,03%.

De kans op een testistumor bij patiënten met NST is op basis van een review-artikel van Dieckmann & Pichlmeier (13) 4,8 (95% betrouwbaarheidsinterval [4,0 tot 5,7]) keer hoger verondersteld dan in de algemene populatie. In de primaire analyse gaan we ervan uit dat ook de NST die niet spontaan indaalt een verhoogd risico geeft, ongeacht of er chirurgisch ingegrepen wordt of niet. Dit levert de kansen van respectievelijk 2,49% en 0,12% op een testistumor zonder overlijden en een testistumor waaraan de patiënt overlijdt. In een studie van Pettersson et al. (14) wordt een (plotselinge) sterke toename in kans op een testistumor gevonden bij operatie na de leeftijd van 13 jaar. Bij kinderen die voor de leeftijd van 13 jaar geopereerd zijn, werd een 2,23 (95% betrouwbaarheidsinterval [1,6 tot 3,1]) keer verhoogd risico op een testistumor gevonden en er werd een 5,40 (95% betrouwbaarheidsinterval [3,2 tot 8,5]) keer verhoogd risico gevonden voor patiënten die na deze leeftijd geopereerd zijn in vergelijking met de algemene populatie. In de sensitiviteitsanalyse wordt daarom aangenomen dat kinderen die worden geopereerd aan de aangeboren vormen van NST en de kinderen met een verworven vorm van NST die voor de leeftijd van 13 jaar (d.w.z. voor de puberteit) worden geopereerd een 2,23 keer verhoogd risico hebben op een testistumor (i.e. 1,16% voor een testistumor zonder overlijden en 0,06% voor een testistumor waaraan de patiënt overlijdt), en kinderen die in de puberteit, na de leeftijd van 13 jaar, worden geopereerd of niet worden geopereerd een 5,40 keer verhoogd risico hebben van respectievelijk 2,80% en 0,14%.

Kans op succesvolle operatie

De kans op een succesvolle operatie voor inguinale vormen van NST is op basis van verschillende studies (15-24) op 94% gesteld. In de PSA zullen, naar aanleiding van de gevonden resultaten in de studies, ook slagingspercentages tussen de 88% en 100% worden verondersteld.

De kans op een succesvolle laparoscopie voor abdominale vormen van NST is gebaseerd op een review (25) en is op 87% gesteld. In de PSA zullen, naar aanleiding van de gevonden resultaten in de studies, ook slagingspercentages tussen de 85% en 90% worden verondersteld.

Voor de niet-succesvolle operaties is door de experts na discussie aangenomen dat in de helft van de gevallen een heroperatie mogelijk is en in de overige gevallen niet vanwege testisatrofie.

Kans op complicaties na OK

De kans op een of meerdere (lichte) gevolgen van anesthesie is gebaseerd op verschillende studies (26-29) en bedraagt 3,6%. In de PSA zullen ook percentages tussen de 3,0 en 4,2% worden verondersteld.

In een prospectieve studie onder volwassenen vonden Arbous et al. (30) dat anesthesie in 1,4 per 10.000 anesthesieën bijdragend was aan de sterfte. Het aantal sterfgevallen dat door anesthesie wordt veroorzaakt zal naar verwachting 10-100 keer kleiner zijn. Voor kinderen zal dit getal nog lager liggen. In deze studie wordt uitgegaan van een OK-mortaliteit van 1,4 per 1.000.000.

Tabel 3.1. Parameters beslismodel, parameterwaarden primaire analyse (parameterwaarden sensitiviteitsanalyse)

a. Inguinale NST

Parameter	Unilateraal aangeboren		Bilateraal aangeboren		Unilateraal verworven		Bilateraal verworven	
	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron
Indaling aangeboren NST < 3 maanden	65% (59%)	1-7	65% (59%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 6 maanden	65% (73%)	1-7	65% (73%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 9 maanden	65% (76%)	1-7	65% (76%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 12 maanden	65% (77%)	1-7	65% (77%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 18 maanden	65% (77%)	1-7	65% (77%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 24 maanden	65% (77%)	Extrapol.	65% (77%)	Extrapol.	-	-	-	-
Indaling verworven NST voor bereiken van midden puberteit (G3)	-	-	-	-	43%	8,9	43%	8,9
Indaling verworven NST voor bereiken late puberteit (G5)	-	-	-	-	66%	8,9	66%	8,9
Indaling verworven NST	-	-	-	-	66%	8,9	66%	8,9
Vaderschap na indaling	93,2%	10	93,2%	10	93,2%	10	93,2%	10
Vaderschap zonder indaling zonder operatie	89,7% (85%)	10	5%	Experts*	89,7% (93,2%)	10	5%	Experts*
Vaderschap onder indaling met operatie	89,7% (85%)	10	65% (55%)	10	89,7% (93,2%)	10	65% (75%)	10
Testistumor zonder overlijden bij onbehandelde NST	2,49% (2,80%)	12-14	2,49% (2,80%)	12-14	2,49% (2,80%)	12-14	2,49% (2,80%)	12-14
Testistumor waaraan patiënt overlijdt bij onbehandelde NST	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14
Testistumor zonder overlijden na NST-operatie in pubertijd	-	-	-	-	2,49% (2,80%)	12-14	2,49% (2,80%)	12-14
Testistumor waaraan patiënt overlijdt na NST-operatie in pubertijd	-	-	-	-	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14

Parameter	Unilateraal aangeboren		Bilateraal aangeboren		Unilateraal verworven		Bilateraal verworven	
	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron
Testistumor zonder overlijden na vroege* NST-operatie	2,49% (1,16%)	12-14	2,49% (1,16%)	12-14	2,49% (1,16%)	12-14	2,49% (1,16%)	12-14
Testistumor waaraan patiënt overlijdt na vroege* NST-operatie	0,12% (0,06%)	12-14	0,12% (0,06%)	12-14	0,12% (0,06%)	12-14	0,12% (0,06%)	12-14
Testistumor zonder overlijden bij spontane indaling	0,52%	12	0,52%	12	0,52%	12	0,52%	12
Testistumor waaraan patiënt overlijdt na spontane indaling	0,03%	12	0,03%	12	0,03%	12	0,03%	12
Succesvolle OK	94%	15-24	94%	15-24	94%	15-24	94%	15-24
Niet succesvolle OK, atrofie	3%	Experts*	3%	Experts*	3%	Experts*	3%	Experts*
Niet succesvolle OK, re-OK nodig	3%	Experts*	3%	Experts*	3%	Experts*	3%	Experts*
Een of meerdere gevolgen van anesthesie OK	3,6%	26-29	3,6%	26-29	3,6%	26-29	3,6%	26-29
Overlijden na operatie	0,00014%	30, Experts*	0,00014	30, Experts*	0,00014	30, Experts*	0,00014	30, Experts*

* Op basis van discussie

b. Abdominale NST

Parameter	Unilateraal aangeboren		Bilateraal aangeboren		Unilateraal verworven		Bilateraal verworven	
	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron
Indaling aangeboren NST < 3 maanden	65% (59%)	1-7	65% (59%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 6 maanden	65% (73%)	1-7	65% (73%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 9 maanden	65% (76%)	1-7	65% (76%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 12 maanden	65% (77%)	1-7	65% (77%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 18 maanden	65% (77%)	1-7	65% (77%)	1-7	-	-	-	-
Indaling aangeboren NST < 24 maanden	65% (77%)	Extrapol.	65% (77%)	Extrapol.	-	-	-	-
Indaling verworven NST voor bereiken midden puberteit (G3)	-	-	-	-	43%	8,9	43%	8,9
Indaling verworven NST voor bereiken late puberteit (G5)	-	-	-	-	66%	8,9	66%	8,9
Indaling verworven NST	-	-	-	-	66%	8,9	66%	8,9
Vaderschap na indaling	93,2%	10	93,2%	10	93,2%	10	93,2%	10
Vaderschap zonder indaling zonder operatie	89,7% (85%)	10	5%	Experts*	89,7% (93,2%)	10	5%	Experts*
Vaderschap zonder indaling met operatie	89,7% (85%)	10	65% (55%)	10	89,7% (93,2%)	10	65% (75%)	10
Testistumor zonder overlijden bij onbehandelde NST	2,49% (2,80%)	12-14	2,49% (2,80%)	12-14	2,49% (2,80%)	12-14	2,49% (2,80%)	12-14
Testistumor waaraan patiënt overlijdt bij onbehandelde NST	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14
Testistumor zonder overlijden na NST-operatie in pubertijd	-	-	-	-	2,49% (2,80%)		2,49% (2,80%)	12-14
Testistumor waaraan patiënt overlijdt na NST-operatie in pubertijd	-	-	-	-	0,12% (0,14%)	12-14	0,12% (0,14%)	12-14
Testistumor zonder overlijden na vroege* NST-operatie	2,49% (1,16%)	12-14	2,49% (1,16%)	12-14	2,49% (1,16%)	12-14	2,49% (1,16%)	12-14
Testistumor waaraan patiënt overlijdt na vroege* NST-operatie	0,12% (0,06%)	12-14	0,12% (0,06%)	12-14	0,12% (0,06%)	12-14	0,12% (0,06%)	12-14
Testistumor zonder overlijden bij spontane indaling	0,52%	12	0,52%	12	0,52%	12	0,52%	12
Testistumor waaraan patiënt overlijdt bij spontane indaling	0,03%	12	0,03%	12	0,03%	12	0,03%	12
Succesvolle OK	87%	25	87%	25	87%	25	87%	25
Niet succesvolle OK, atrofie	6,5%	Experts*	6,5%	Experts*	6,5%	Experts*	6,5%	Experts*

Parameter	Unilateraal aangeboren		Bilateraal aangeboren		Unilateraal verworven		Bilateraal verworven	
	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron	Kans	Bron
Niet succesvolle OK, re-OK nodig	6,5%	Experts*	6,5%	Experts*	6,5%	Experts*	6,5%	Experts*
Een of meerdere gevolgen van anesthesie OK	3,6%	26-29	3,6%	26-29	3,6%	26-29	3,6%	26-29
Overlijden na operatie	0,00014%	30	0,00014%	30	0,00014%	30	0,00014%	30

Tabel 3.2. Modelparameters opgenomen in probabilistische sensitiviteitsanalyse en hun verdelingsfunctie

Modelparameter	Verdelingsfunctie*
Indaling aangeboren NST	Bèta-verdeling, gemiddelde = 0,65
Indaling verworven NST - Voor midden puberteit (G3) - Voor eind puberteit (G5) - Totaal	Uniforme verdeling (33%, 54%)† Uniforme verdeling (57%, 74%)† Uniforme verdeling (57%, 76%)†
Vaderschap na indaling	Binomiale verdeling, $p = 0,932$, $n = 443$ ‡
Vaderschap zonder indaling en zonder operatie - unilateraal - bilateraal	Binomiale verdeling, $p = 0,897$, $n = 359$ ‡ Uniforme verdeling (5%, 10%)
Vaderschap zonder indaling en met operatie - unilateraal - bilateraal	Binomiale verdeling, $p = 0,897$, $n = 359$ ‡ Binomiale verdeling, $p = 0,65$, $n = 49$ ‡
Succesvolle operatie	Bèta-verdeling, gemiddelde = 0,94
Enige complicaties	Bèta-verdeling, gemiddelde = 0,036
Overlijden ten gevolge van anesthesie/OK	Uniforme verdeling (0,00007%, 0,00014%)
Duur behandeling testistumor	Driehoeksverdeling, min. = 5 jaar, max. = 10 jaar, gemiddelde = 7,5 jaar
Duur afwijkend aspect scrotum - aangeboren NST - verworven NST	Uniforme verdeling (15 jaar, 20 jaar) Uniforme verdeling (10,7 jaar, 15,7 jaar)
Utiliteit van gezondheidsuitkomsten NST	Bèta-verdeling, gemiddelde en standaard-deviatie als in tabel 3.4

* De uniforme verdeling is gebruikt als er gegevens waren over de uiterste waarden, maar niet over hoe de verdeling was tussen de uiterste waarden; we hebben de verdeling dan constant gehouden. Voor de duur van de testistumorbehandeling hadden we informatie dat een follow-up van 5 jaar het meest gebruikelijk is, daarom is hier de driehoeksverdeling gebruikt. De binomiale verdeling is gebruikt voor kansparameters waarvoor we één bron tot onze beschikking hadden en dus de benodigde gegevens uit deze ene bron konden halen. Voor de overige parameters is de bèta-verdeling gebruikt, de gebruikelijke keuze voor parameters die alleen waarden op het 0-1-interval kunnen aannemen (kansen, utiliteiten).

† Gebaseerd op Sijtermans et al.(2006) en Eijsbouts et al. (2007).

‡ Gebaseerd op Lee (2005).

Naast de kansen zijn ook de uitkomstwaarderingen van de gezondheidstoestanden die een relatie hebben met niet-scrotale testis bepaald. Deze waarderingen bestaan uit een duur en een utiliteit. De duur is bepaald op basis van expert-opinions.

Tabel 3.3. Duur van verschillende gezondheidstoestanden niet-ingedaalde testis op basis van expert-opinions (sensitiviteitsanalyse)

Toestand	Duur	Argumentatie
Geen vaderschap	10 jaar Waardering toestand 34,1 jaar Halvering waarde- ring toestand	$78,3^* - 34,2^{**} = 44,1$ jaar, gedurende de rest van het leven verminderde kwaliteit van leven, hierbij wel aangenomen dat na 10 jaar de mate waarin de kwaliteit van leven vermindert gehalveerd wordt.
Testistumor (operatie en vervolgbehandeling)	7,4 jaar (5-10 jaar)	Duur van behandeling en nacontroles 10 jaar na chemotherapie en/of lymfklierdissectie, anders 5 jaar. 48,3% van de mannen met testistumor krijgt chemotherapie of lymfklierdissectie (Brydoy, JNCI 2009); dit levert een gemiddelde duur van behandeling en follow-up van 7,4 jaar ($0,483 \cdot 10 + (1 - 0,483) \cdot 5 = 7,4$).
Overlijden door testistumor	31,9 jaar	$78,3 - 46,4^{***} = 31,9$ jaar, door overlijden aan testistumor een verlies van 31,9 levensjaren
Afwijkend aspect scrotum - Bij aangeboren NST die niet indaalt of niet met succes wordt geopereerd - Bij verworven NST die in het midden van de puberteit wordt geopereerd - Bij verworven NST die aan het einde van de puberteit wordt geopereerd - Bij verworven NST die niet indaalt of niet met succes wordt geopereerd	20 jaar (15 jaar) 3,7 jaar 6,8 jaar 15,7 jaar	Vanaf de leeftijd van 5 jaar tot en met 25 jaar (van besef afwijkend aspect tot en met eerste relaties). $13,0 - 9,3 = 3,7$ jaar (gemiddelde leeftijd bereiken puberteitsstadium G3 - gemiddelde leeftijd diagnose verworven NST). $16,1 - 9,3 = 6,8$ jaar (gemiddelde leeftijd bereiken puberteitsstadium G5 - gemiddelde leeftijd diagnose verworven NST). Vanaf leeftijd 9,3 jaar tot 25 jaar (van gemiddelde leeftijd diagnose verworven NST tot en met eerste relaties).
Succesvolle OK	2 weken	Duur van spanning vooraf, operatie zelf en bijkomen van operatie en eventuele lichte complicaties, ingeschat op 2 weken.
Niet succesvolle OK vanwege testisatrofie	2 weken	Idem.
Niet succesvolle OK, re-OK nodig	2 weken	Idem.
Enige complicaties OK	2 weken	Idem.
Littekens operatie	1 jaar	Na 1 jaar operatielittekens vervaagd.
Overlijden bij OK	78,3* jaar - leeftijd bij OK	Is dus afhankelijk van de leeftijd bij operatie.

* 78,3 jaar is de levensverwachting van mannen.

** 34,2 jaar is de gemiddelde leeftijd waarop een man een kind krijgt.

*** 46,4 jaar is de gemiddelde leeftijd van overlijden aan testistumor.

Via een vragenlijstonderzoek zijn de waarderingen van de verschillende gezondheidstoestanden met betrekking tot de niet-scrotale testis verkregen vanuit de algemene bevolking, ouders van patiënten die voor de keuze van al dan niet een operatie staan en oud-patiënten die voor deze keuze hebben gestaan. Aan hen is gevraagd om de verschillende gezondheidstoestanden te waarderen op een VAS-schaal variërend tussen '0' (dood) en '100' (perfect gezond).

In totaal zijn 111 vragenlijsten verkregen (64 vragenlijsten algemene populatie, 34 vragenlijsten ouders, 13 vragenlijsten patiënten). Vragenlijsten die voldeden aan ten minste een van de volgende 3 criteria zijn geëxcludeerd, omdat deze respondenten de vragenlijst echt niet goed hebben begrepen:

- Succesvolle OK zonder complicaties lager gewaardeerd dan succesvolle OK met complicaties of niet-succesvolle OK.
- Testistumor als perfect gezond gewaardeerd.
- Uit opmerkingen aan eind van vragenlijst valt op te maken dat de respondent de vragenlijst niet begrepen heeft.

Op basis van de resterende vragenlijsten ($n = 72$) zijn de volgende waarderingen verkregen. De op de VAS-schaal aangegeven waarderingen zijn met behulp van de transformatie $1 - (1 - \text{visueel analoge schaal} / 100)^{1,61}$ (Stiggelbout et al. 1996) getransformeerd tot utiliteiten.

Tabel 3.4. Waardering van verschillende gezondheidstoestanden met betrekking tot niet-scrotale testis

Toestand	Alg. bevolking (n=41)		Ouder (n=24)		Patiënt (n=7)	
	Gemiddelde	SD ¹	Gemiddelde	SD	8,0%	SD
Geen vaderschap	0,660	0,263	0,410	0,198	0,593	0,268
Testistumor (operatie en vervolgbehandeling)	0,598	0,228	0,422	0,276	0,388	0,190
Enkelzijdig lege balzak	0,895	0,116	0,852	0,186	0,822	0,183
Beiderzijds lege balzak	0,757	0,204	0,649	0,301	0,694	0,287
Succesvolle OK, geen complicaties	0,963	0,57	0,942	0,100	0,974	0,034
Succesvolle OK, enige complicaties	0,852	0,118	0,743	0,225	0,752	0,201
Niet-succesvolle OK vanwege testisatrofie	0,780	0,207	0,634	0,270	0,600	0,283
Niet-succesvolle OK, re-OK nodig, geen complicaties	0,810	0,156	0,710	0,241	0,651	0,277
Niet succesvolle OK vanwege testisatrofie, enige complicaties	0,680	0,223	0,562	0,241	0,517	0,282
Niet succesvolle OK, re-OK nodig, enige complicaties	0,718	0,208	0,579	0,275	0,623	0,185
Littekens operatie	0,919	0,116	0,839	0,190	0,935	0,119

1. SD = standaard deviatie

De bovenstaande toestanden hebben alle een waardering die lager is dan 1,0 ('volledig gezond'). Het verlies in utiliteit (=1,0- gemiddelde utiliteitsscore uit tabel 3.4) voor de verschillende gezondheidsstadia is vermenigvuldigd met de duur van het betreffende stadium (zie tabel 3.3) om het verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor de verschillende gezondheidsstadia te berekenen (zie tabel 3.5).

Tabel 3.5. QALY-verlies ten gevolge van verschillende gezondheidstoestanden met betrekking tot niet-scrotale testis

Toestand	Alg. bevolking (n=41)	Ouder (n=24)	Patiënt (n=7)
Geen vaderschap	9,2*	16,0	11,0
Testistumor (operatie en vervolgbehandeling)	3,0	4,3	4,5
Testistumor met overlijden	34,9	36,2	36,4
Afwijkend aspect scrotum			
- unilateraal	2,1	3,0	3,6
- bilateraal	4,9	7,0	6,1
Succesvolle OK, geen complicaties	0,0	0,0	0,0
Succesvolle OK, enige complicaties	0,0	0,0	0,0
Niet-succesvolle OK vanwege testisatrofie, geen complicaties*			
- unilateraal	2,1	3,0	3,6
- bilateraal	4,9	7,0	6,1
Niet-succesvolle OK, re-OK nodig, geen complicaties	0,0	0,0	0,0
Niet succesvolle OK vanwege testisatrofie, enige complicaties**			
- unilateraal	2,1	3,0	3,6
- bilateraal	4,9	7,0	6,1
Niet succesvolle OK, re-OK nodig, enige complicaties	0,0	0,0	0,0
Littekens operatie	0,1	0,2	0,1

* Voorbeeld QALY-berekening: 10 jaar * (1 - 0,66) + 31,4 jaar * (1 - 0,83) = 3,4 + 5,8 = 9,2 QALY (0,83 is gemiddelde tussen 0,66 en 1,00, omdat we aangenomen hebben dat na 10 jaar de mate waarin de kwaliteit van leven vermindert gehalveerd wordt).

** Inclusief afwijkend aspect scrotum.

Kosten

Naast de effectiviteit zijn ook globale schattingen meegenomen van de kosten van behandeling en gevolgen van NST. Voor conservatief beleid bij NST is uitgegaan van 2 extra poliklinische consulten. De kosten hiervan zijn € 148. De kosten van de operatie bedragen € 821 (31, prijspeil 2011) en € 1728 (31,32) als aansluitend een ziekenhuisopname nodig is vanwege de gevolgen van anesthesie/OK. De kosten van de behandeling van een testistumor zijn gebaseerd op Hsleh et al. (33) en bedragen € 14.000. De kosten van een onvruchtbaarheidsbehandeling bedragen € 2000 (31).

FASE 4. UITKOMSTEN VAN DE BESLISSINGSANALYSE

Met behulp van de aannamen uit fase 3 levert de beslissingsanalyse de volgende uitkomsten. De uitkomsten betreffen het verlies aan QALY's. In onderstaande tabellen zijn de operatieleeftijden waarbij het verlies aan QALY's minimaal is vetgedrukt. Voor elke serie tabellen wordt een korte samenvatting van de resultaten gegeven.

4.1 Aangeboren unilaterale NST

Samenvatting 4.1: aangeboren unilaterale NST (tabellen 4.1a tot en met e):

- Bij aangeboren unilaterale NST (inguïnaal en abdominaal) levert opereren minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan niet opereren (4.1a en 4.1d). Als de onzekerheid van de parameters wordt meegenomen, levert opereren met 94,7% kans een lager QALY-verlies op.
- Dit wordt vooral verklaard (4.1c) door het hogere percentage patiënten met *afwijkend aspect scrotum* bij niet opereren (35%) ten opzichte van wel opereren (1,1%).
- Operatie op de verschillende leeftijden (3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden) levert in de basisanalyse geen verschil in QALY-verlies op. De sensitiviteitsanalyse (4.1b) toont alleen een verschil in QALY-verlies voor de parameter *kans op spontane indaling*. Voor deze parameter wordt het minste QALY-verlies gezien als geopereerd wordt bij 12, 18 en 24 maanden (0,781). Echter het kleine verschil in QALY-verlies met opereren bij 6 en 9 maanden is beperkt relevant; in tegenstelling tot het grotere verschil in QALY-verlies met opereren bij 3 maanden. Dit leidt tot de conclusie dat op basis van de kans op spontane indaling operatie na de leeftijd van 6 maanden optimaal is. Geen verschil werd gezien in de sensitiviteitsanalyse voor de parameters *kans op vaderschap*, *kans op testistumor*, *kans op succesvolle operatie*, *kans op complicaties na operatie*, *kans op overlijden t.g.v. operatie*, *duur van afwijkend aspect van het scrotum* en *duur van behandeling bij testistumor*.
- De kosteneffectiviteitsanalyse (4.1e) toont dat bij opereren (ongeacht de leeftijd waarop) de kosteneffectiviteitsratio 582 €/QALY is t.o.v. niet opereren. Conclusie van de kosteneffectiviteitsanalyse is dat kosten in de beslissingsanalyse geen rol spelen, omdat de verschillen acceptabel zijn (binnen de grenzen die in het algemeen geaccepteerd worden).

Tabel 4.1a. Verlies in QALY's voor aangeboren unilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderingen van ouders en patiënten

	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
Basis	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	1,534
Waardering ouders	1,444	1,444	1,444	1,444	1,444	1,444	2,390
Waardering patiënten	1,022	1,022	1,022	1,022	1,022	1,022	2,209

Tabel 4.1b. Verlies in QALY's voor aangeboren unilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment met waardering algemene populatie (sensitiviteitsanalyse)

	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
Basis	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	1,534
Indaling - leeftijdsafhankelijk	0,808	0,787	0,782	0,781	0,781	0,781	1,232
Vaderschap - laag	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,685
Testistumor - afhankelijk van OK- leeftijd	0,827	0,827	0,827	0,827	0,827	0,827	1,540

Tabel 4.1c. Percentage patiënten met gezondheidstoestand afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse

Gezondheidstoestand	3 mnd	6 mnd	9 mnd	12 mnd	18 mnd	24 mnd	Geen OK
Geen vaderschap	8,0% *	8,0%	8,0%	8,0%	8,0%	8,0%	8,0%
Testistumor zonder overlijden	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%
Testistumor met overlijden	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Afwijkend aspect scrotum	1,1%	1,1%	1,1%	1,1%	1,1%	1,1%	35,0%
Complicaties OK	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	0,0%
Re-OK	2,1%	2,1%	2,1%	2,1%	2,1%	2,1%	0,0%
Overlijden bij OK	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* Voorbeeld van een berekening: 65% van de aangeboren NST dalen binnen 3 maanden in, patiënten met aangeboren NST waarbij indaling plaatsvindt hebben een kans op vaderschap van 93,2%. De overige 35% hebben een kans van 89,7% op vaderschap. $0,65 * 93,2 + 0,35 * 89,7 = 92,0\%$ vaderschap, hieruit volgt dat percentage geen vaderschap 8,0% is.

Tabel 4.1d. Verlies in QALY's voor aangeboren unilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderingen van ouders en patiënten

	3 mnd	6 mnd	9 mnd	12 mnd	18 mnd	24 mnd	Geen OK
Basis	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	1,534
Waardering ouders	1,484	1,484	1,484	1,484	1,484	1,484	2,390
Waardering patiënten	1,070	1,070	1,070	1,070	1,070	1,070	2,209

Wanneer in de PSA de onzekerheid van de parameters uit de basisanalyse wordt meegenomen zoals aangegeven in tabel 3.2, leidt dit tot de volgende resultaten:

QALY-verlies operatie (ongeacht welke leeftijd): 0,86, 95% bti [0,12; 2,05].

QALY-verlies geen OK: 1,43, 95% bti [0,27; 3,13].

Met 94,7% kans levert opereren een lager QALY-verlies op.

Tabel 4.1e. Verlies in QALY's voor aangeboren unilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en kosten per kind met NST

	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
QALY-verlies	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	0,848	1,534
Kosten (€)	647	647	647	647	647	647	390
KE-ratio t.o.v. geen OK (€/QALY)	375	375	375	375	375	375	

Discontering 3% *	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
QALY-verlies	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,66
Kosten (€)	421	421	421	421	421	421	165
KE-ratio t.o.v. geen OK (€/QALY)	582	582	582	582	582	582	

* In deze tabel is rekening gehouden met 3% verdiscontering, wat betekent dat kosten en effecten in de toekomst lager gewaardeerd worden.

4.2 Aangeboren bilaterale NST

Samenvatting 4.2: aangeboren bilaterale NST (tabellen 4.2a tot en met e):

- Bij aangeboren bilaterale NST (inguïnaal en abdominaal) levert opereren minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan niet opereren (4.2a en 4.2d). Als de onzekerheid van de parameters wordt meegenomen, levert met 100% kans opereren een lager QALY-verlies op.
- Dit wordt vooral verklaard (4.2c) door het hogere percentage patiënten met *geen vaderschap* bij niet opereren (37,7%) ten opzichte van bij wel opereren (16,7%) en het hogere percentage *afwijkend aspect scrotum* (35% versus 1,1%). Dit alles pleit dus voor opereren.
- Operatie op de verschillende leeftijden (3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden) levert in de basisanalyse geen verschil in QALY-verlies op. De sensitiviteitsanalyse (4.2b) toont alleen een verschil in QALY-verlies voor de parameter *kans op spontane indaling*. Voor deze parameter wordt het minste QALY-verlies gezien als geopereerd wordt bij 12, 18 en 24 maanden (1,323). Echter het kleine verschil in QALY-verlies met opereren bij 6 en 9 maanden is beperkt relevant; in tegenstelling tot het grotere verschil in QALY-verlies met opereren bij 3 maanden. Dit leidt tot de conclusie dat op basis van de kans op spontane indaling operatie na de leeftijd van 6 maanden optimaal is.

Geen verschil werd gezien in de sensitiviteitsanalyse voor de parameters *kans op vaderschap, kans op testistumor, kans op succesvolle operatie, kans op complicaties na operatie, kans op overlijden t.g.v. operatie, duur van afwijkend aspect van het scrotum en duur van behandeling bij testistumor*.

- De kosteneffectiviteitsanalyse (4.2e) toont dat bij opereren (ongeacht de leeftijd waarop) de kosteneffectiviteitsratio 69 €/QALY is t.o.v. niet opereren. Conclusie van de kosteneffectiviteitsanalyse is, dat kosten in de beslissingsanalyse geen rol spelen, omdat de extra kosten per QALY zeer acceptabel zijn in het licht van de grenzen die in het algemeen geaccepteerd worden (€ 20.000 - € 40.000 per QALY).

Tabel 4.2a. Verlies in QALY's voor aangeboren bilaterale NST afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderingen van ouders en patiënten

	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
Basis	1,674	1,674	1,674	1,674	1,674	1,674	5,227
Waardering ouders	2,867	2,867	2,867	2,867	2,867	2,867	8,536
Waardering patiënten	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	6,359

Tabel 4.2b. Verlies in QALY's voor aangeboren bilaterale NST (inguinaal) afhankelijk van operatiemoment met waardering algemene populatie (sensitiviteitsanalyse)

	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
Basis	1,674	1,674	1,674	1,674	1,674	1,674	5,227
Indaling - leeftijdsafhankelijk	1,365	1,333	1,327	1,323	1,323	1,323	3,658
Vaderschap - laag	1,996	1,996	1,996	1,996	1,996	1,996	5,227
Testistumor - afhankelijk van OK- leeftijd	1,653	1,653	1,653	1,653	1,653	1,653	5,232

Tabel 4.2c. Percentage patiënten met gezondheidstoestand afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse

Gezondheidstoestand	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
Geen vaderschap	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	37,7%
Testistumor zonder overlijden	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%
Testistumor met overlijden	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Afwijkend aspect scrotum	1,1%	1,1%	1,1%	1,1%	1,1%	1,1%	35,0%
Complicaties OK	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	0,0%
Re-OK	2,1%	2,1%	2,1%	2,1%	2,1%	2,1%	0,0%
Overlijden bij OK	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* Voorbeeld van een berekening: 65% van de aangeboren NST dalen binnen 3 maanden in, patiënten met aangeboren NST waarbij indaling plaatsvindt hebben een kans op vaderschap van 93,2%. De overige 35% hebben een kans van 89,7% op vaderschap. $0,65 * 93,2 + 0,35 * 89,7 = 92,0\%$ vaderschap, hieruit volgt dat percentage geen vaderschap 8,0% is.

Tabel 4.2d. Verlies in QALY's voor aangeboren bilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderingen van ouders en patiënten

	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
Basis	1,740	1,740	1,740	1,740	1,740	1,740	5,227
Waardering ouders	2,962	2,962	2,962	2,962	2,962	2,962	8,536
Waardering patiënten	2,083	2,083	2,083	2,083	2,083	2,083	6,359

Wanneer in de PSA de onzekerheid van de parameters uit de basisanalyse wordt meegenomen zoals aangegeven in tabel 3.2, leidt dit tot de volgende resultaten:

QALY-verlies operatie (ongeacht welke leeftijd): 1,71, 95% bti [0,20; 4,20].

QALY-verlies geen OK: 5,11, 95% bti [0,96; 11,76].

Met 100% kans levert opereren een lager QALY-verlies op.

Tabel 4.2e. Verlies in QALY's voor aangeboren unilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en kosten per kind met NST

	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
QALY-verlies	1,674	1,674	1,674	1,674	1,674	1,674	5,227
Kosten (€)	819	819	819	819	819	819	983
KE-ratio t.o.v. geen OK (€/QALY)							gedomineerd
Discontering 3%	3 mndn	6 mndn	9 mndn	12 mndn	18 mndn	24 mndn	Geen OK
QALY-verlies	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	1,90
Kosten (€)	485	485	485	485	485	485	382
KE-ratio t.o.v. geen OK (€/QALY)	69	69	69	69	69	69	

4.3 Verworven unilaterale NST

Samenvatting 4.3: verworven unilaterale NST (tabellen 4.3a tot en met f):

- Bij verworven unilaterale NST (inguïnaal en abdominaal) levert opereren bij diagnose minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan later of niet opereren (tabel 4.3a en 4.3d en figuur 4.3g).
- Ook in de sensitiviteitsanalyse (4.3b) levert opereren bij diagnose het minste QALY-verlies op.
- Dit wordt vooral verklaard (4.3c) door het hogere percentage patiënten met *afwijkend aspect scrotum* bij later opereren (100%) ten opzichte van bij diagnose opereren (3,1%). Voor afwijkend aspect scrotum is in deze studie een aanzienlijke impact op de kwaliteit van leven aangenomen op basis van de waarderingen uit het vragenlijst-onderzoek onder de algemene bevolking, ouders en patiënten (tabel 3.4). Daarentegen is er bij operatie later dan direct bij diagnose een lager percentage *complicaties* (2,1% versus 3,7%) en lagere kans op *heroperaties* (3,4% versus 6,0%).
- Conclusie van de kosteneffectiviteitsanalyse is dat kosten in de beslissingsanalyse geen rol spelen, omdat de extra kosten per QALY (tabel 4.3e.) zeer acceptabel zijn in het licht van de grenzen die in het algemeen geaccepteerd worden (€ 20.000 - € 40.000 per QALY).

Tabel 4.3a. Verlies in QALY's voor verworven unilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderingen van ouders en patiënten

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Basis	0,926	1,168	1,310	1,591
Waardering ouders	1,584	1,902	2,091	2,469
Waardering patiënten	1,109	1,548	1,806	2,305

Tabel 4.3b. Verlies in QALY's voor verworven unilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment met waardering algemene populatie (sensitiviteitsanalyse)

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Basis	0,926	1,168	1,310	1,591
Vaderschap - hoog	0,817	1,058	1,201	1,482
Testistumor - afhankelijk van de OK- leeftijd	0,906	1,173	1,316	1,597

Tabel 4.3c. Percentage patiënten met gezondheidstoestand afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse

Gezondheidstoestand	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Geen vaderschap	8,0%	8,0%	8,0%	8,0%
Testistumor zonder overlijden	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%
Testistumor met overlijden	0,07%	0,07%	0,06%	0,06%
Afwijkend aspect scrotum*	3,1%	100%	100%	100%
Complicaties OK	3,7%	2,1%	1,3%	0,0%
Re-OK	6,0%	3,4%	2,0%	0,0%
Overlijden bij OK	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* Combinatie van patiënten die enige tijd een afwijkend aspect scrotum hebben gehad (vanaf diagnose tot operatie in puberteit of indaling) en patiënten die langdurig een afwijkend aspect scrotum hebben (indien geen operatie of mislukte operatie).

Tabel 4.3d. Verlies in QALY's voor verworven unilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderingen van ouders en patiënten

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Basis	0,991	1,196	1,323	1,591
Waardering ouders	1,674	1,942	2,109	2,469
Waardering patiënten	1,218	1,596	1,827	2,305

Tabel 4.3e. Verlies in QALY's voor verworven unilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en kosten per kind met NST

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
QALY-verlies	0,991	1,196	1,323	1,591
Kosten (€)	1216	835	634	317
KE-ratio t.o.v. geen OK (€/QALY)	1498	1311	1183	
Incrementele KE-ratio* (€/QALY)	1859	1583	1183	

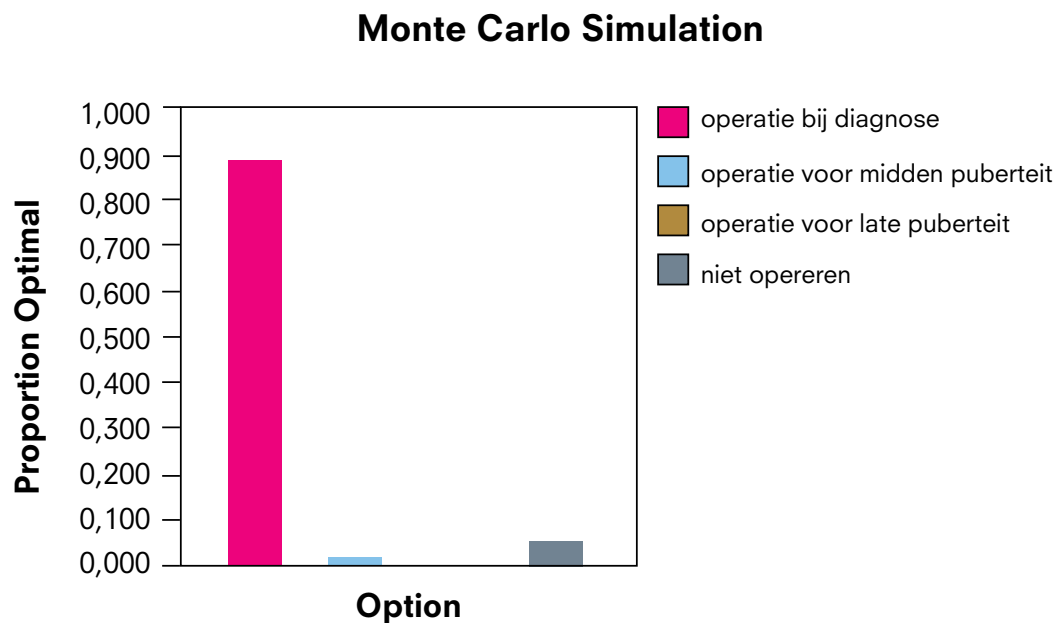
* Incrementele KI-ratio is ten opzichte van 'next best' alternatief.

3% discontering	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
QALY-verlies	0,35	0,60	0,64	0,84
Kosten (€)	1027	647	446	164
KE-ratio t.ov. geen OK (€/QALY)	1761	2013	1410	
Incrementele KE ratio (€/QALY)	1520	5025	1410	

Tabel 4.3f. Verlies in QALY's voor verworven unilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment, uitkomsten PSA

Operatiemoment	Gemiddelde	95% bti
Diagnose	0,955	[0,174, 2,085]
Midden puberteit	1,195	[0,255, 2,467]
Eind puberteit	1,341	[0,274, 2,777]
Geen OK	1,526	[0,276, 3,355]

Figuur 4.3g. Kans dat behandeloptie optimaal is (laagste verlies aan QALY's) voor unilaterale verworven NST op basis van PSA



4.4 Verworven bilaterale NST

Samenvatting 4.4: verworven bilaterale NST (tabellen 4.4a tot en met f):

- Bij verworven bilaterale NST (inguïnaal en abdominaal) levert opereren bij diagnose minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan later of niet opereren (4.4a en 4.4d en figuur 4.4f).
- Ook in de sensitiviteitsanalyse (4.4b) levert opereren bij diagnose het minste QALY-verlies op.
- Dit wordt vooral verklaard door het hogere percentage patiënten met *afwijkend aspect scrotum* bij later opereren (100%) ten opzichte van bij diagnose opereren (3,1%). Daarentegen is er bij later opereren dan direct bij diagnose een lager percentage *complicaties* (2,1% versus 3,7%) en een lagere kans op *heroperaties* (3,4% versus 6,0%). Daarnaast geldt voor niet opereren een hogere kans op *geen vaderschap* (36,8% versus 16,4% bij wel opereren).
- Conclusie van de kosteneffectiviteitsanalyse is dat kosten in de beslissingsanalyse geen rol spelen, omdat de extra kosten per QALY (tabel 4.4e) zeer acceptabel zijn in het licht van de grenzen die in het algemeen geaccepteerd worden (€ 20.000 - € 40.000 per QALY).

Tabel 4.4a. Verlies in QALY's voor verworven bilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderingen van ouders en patiënten

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Basis	1,766	2,370	2,724	5,286
Waardering ouders	3,022	3,874	4,373	8,599
Waardering patiënten	2,095	2,871	3,322	6,438

Tabel 4.4b. Verlies in QALY's voor verworven bilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment met waardering algemene populatie (sensitiviteitsanalyse)

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Basis	1,766	2,370	2,724	5,286
Vaderschap - hoog	1,453	2,119	2,411	5,286
Testistumor - afhankelijk van OK-leeftijd	1,746	2,375	2,729	5,291

Tabel 4.4c. Percentage patiënten met gezondheidstoestand afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse

Gezondheidstoestand	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Geen vaderschap	16,4%	16,4%	16,4%	36,8%
Testistumor zonder overlijden	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%
Testistumor met overlijden	0,06%	0,06%	0,06%	0,06%
Afwijkend aspect scrotum	3,1%	100%	100%	100%
Complicaties OK	3,7%	2,1%	1,3%	0,0%
Re-OK	6,0%	3,4%	2,0%	0,0%
Overlijden bij OK	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

* Combinatie van patiënten die enige tijd een afwijkend aspect scrotum hebben gehad (vanaf diagnose tot operatie in puberteit of indaling) en patiënten die langdurig een afwijkend aspect scrotum hebben (indien geen operatie of mislukte operatie).

Tabel 4.4d. Verlies in QALY's voor verworven bilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en voor waarderungen van ouders en patiënten

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
Basis	1,914	2,434	2,752	5,286
Waardering ouders	3,235	3,967	4,414	8,599
Waardering patiënten	2,281	2,952	3,358	6,438

Tabel 4.4e. Verlies in QALY's voor verworven bilaterale NST (abdominaal) afhankelijk van operatiemoment voor basisanalyse (waardering algemene populatie) en kosten per kind met NST

	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
QALY-verlies	1,766	2,370	2,724	5,286
Kosten (€)	1376	1001	800	961
KE-ratio t.o.v. geen OK (€/QALY)	118	14	domineert	
Incrementele KE-ratio (€/QALY)	621	568	domineert	

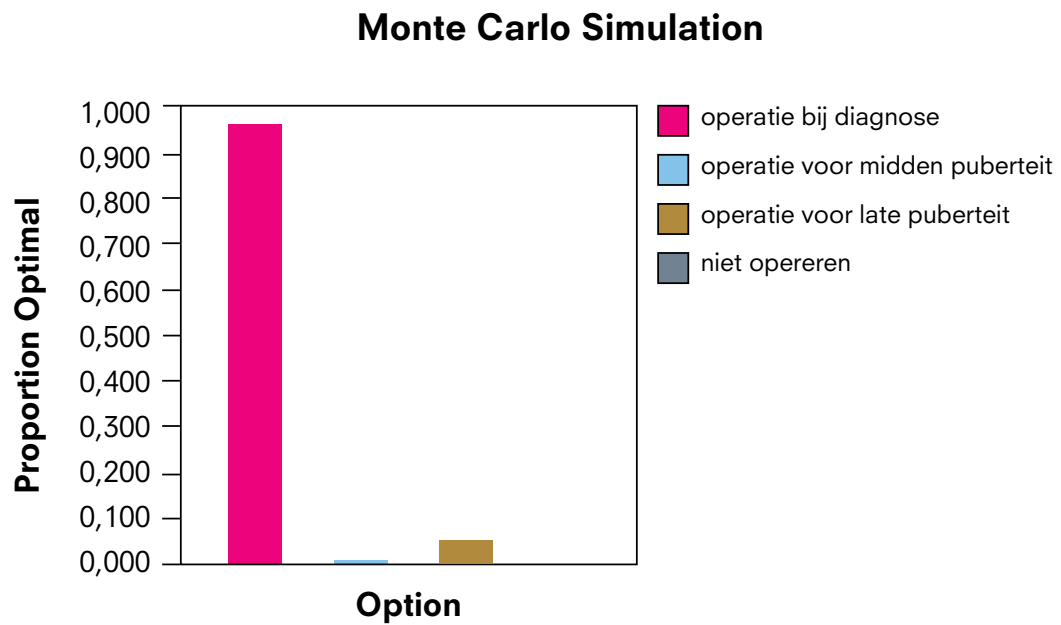
* Incrementele KE-ratio is ten opzichte van 'next best' alternatief.

3% discontinering	Diagnose	Midden puberteit	Eind puberteit	Geen OK
QALY-verlies	0,534	1,150	1,286	2,192
Kosten (€)	1100	725	524	472
KE-ratio t.o.v. geen OK (€/QALY)	379	243	57	
Incrementele KE-ratio (€/QALY)	609	1478	57	

Tabel 4.4f. Verlies in QALY's voor verworven bilaterale NST (inguïnaal) afhankelijk van operatiemoment, uitkomsten probabilistische sensitiviteitsanalyse

Operatiemoment	Gemiddelde	95% bti
Diagnose	1,719	[0,246, 4,363]
Midden puberteit	2,345	[0,402, 5,298]
Eind puberteit	2,722	[0,448, 0,764]
Geen OK	4,958	[0,764, 11,286]

Figuur 4.4g. Kans dat behandeloptie optimaal is (laagste verlies aan QALY's) voor bilaterale verworven NST op basis van PSA



CONCLUSIES

Op basis van de uitkomsten van de besliskundige analyse kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- Bij aangeboren unilaterale NST levert opereren minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan niet opereren. Dit wordt veroorzaakt door het hogere percentage patiënten met afwijkend aspect scrotum.
- Bij aangeboren bilaterale NST levert opereren minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan niet opereren. Dit wordt veroorzaakt door het hogere percentage patiënten met geen vaderschap bij niet opereren ten opzichte van wel opereren en het hogere percentage afwijkend aspect scrotum.
- Bij verworven unilaterale NST levert opereren bij diagnose minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan later of niet opereren. Dit wordt veroorzaakt door het hogere percentage patiënten met afwijkend aspect scrotum bij later of niet opereren ten opzichte van bij diagnose opereren.
- Bij verworven bilaterale NST levert opereren bij diagnose minder verlies in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY-verlies) op dan later of niet opereren. Dit wordt veroorzaakt door het hogere percentage patiënten met afwijkend aspect scrotum bij later of niet opereren ten opzichte van bij diagnose opereren. Daarentegen is er bij later opereren een lager percentage complicaties en een lagere kans op heroperaties, omdat in een deel van de gevallen inmiddels indaling heeft plaatsgevonden. Daarnaast geldt voor opereren een hogere kans op vaderschap.

Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat opereren van zowel aangeboren als verworven unilaterale NST, op een cosmetisch effect na, geen extra voordelen heeft boven niet opereren en zou het advies bij unilaterale NST gebaseerd op de analyse zijn: het voorlichten van ouders/patiënt en het gezamenlijk bepalen van beleid (opereren, afwachten of geen operatie).

Voor bilaterale NST geeft de beslissingsanalyse aan dat er een hogere kans op vaderschap is bij wel opereren. Voor verworven bilaterale NST is het moment van operatie afhankelijk van de voorkeuren van ouders/patiënt. Direct opereren bij diagnose heeft als voordeel dat er geen QALY-verlies is ten gevolge van een afwijkend aspect scrotum. Bij opereren op een later moment is dit er wel, maar is er de mogelijkheid dat een operatie niet meer nodig is vanwege indaling.

Vertaling uitkomsten beslissingsanalyse naar richtlijn

Naar aanleiding van de uitkomsten van de beslissingsanalyse is een expertmeeting* gehouden (februari 2012). Aan het begin van de beslissingsanalyse is een aantal uitkomstmaten gekozen, zoals fertiliteit, testistumor, gevolgen van operatie en asymmetrisch scrotum. Wat deze maten betreft is er feitelijk geen reden om iedereen te opereren. Unaniem werd echter door de expertgroep tijdens die bijeenkomst aangegeven dat men niet in kan stemmen met de optie 'niet opereren' voor zowel de **aangeboren als de verworven unilaterale vormen van NST**. De volgende beweegredenen (ten dele consensus based) werden daarbij genoemd:

- De testikel wordt atrofisch als deze niet scrotaal ligt. Hoewel dit niet uitmaakt voor de fertiliteit (10, 34), is het 'natuurlijk' dat een jongen twee testes heeft.
- Het tweede testikel is een reserveorgaan. Krijg je in de andere testikel een trauma of torsio testis, dan heb je een tweede die voor fertiliteit kan zorgen.
- We weten niet wat het gevolg van opereren is voor de kwaliteit van de testikel bij de mens, maar het lijkt logisch dat opereren positief is voor de kwaliteit. Er is wel bewijs, ten dele in dierexperimenteel onderzoek, voor het achterblijven in groei van de testikel bij operatie na het 2e jaar (35, 36, 37), maar bewijs voor een verband met kwaliteit is niet gepubliceerd. Wel wordt volume als afgeleide van kwaliteit beschouwd (38). Echter, ook bij vroeg opereren blijft het volume wel achter.
- Een testikel in het liesgebied geeft risico op torsio testis en mogelijk klachten (onbehaaglijk gevoel/pijn). De ervaring is dat dit kan gebeuren. In het Alkmaarse cohort is niet naar klachten gevraagd.
- Hoewel de evidence (beslissingsanalyse) toont dat er nauwelijks QALY-verlies is door een tumor bij niet opereren, blijft het gevoel aanwezig dat het wel degelijk uitmaakt of je kanker krijgt of niet. In de beslissingsanalyse vervalt de impact van de kanker omdat niet iedereen het krijgt en de kansen op overlijden vervolgens klein zijn. Voor een individu echter kan een zeer kleine kans op een tumor wel reden zijn om te opereren, terwijl dat voor de grote groep niet geldt.
- Reden om te opereren voor de puberteit is altijd geweest: vroegtijdig detecteren van testistumor, en hoewel dit niet wetenschappelijk bewezen is, blijft dit gevoelsmatig belangrijk.
- Een aantal deelnemers herkende wel dat 'geanticipeerde spijt' (achteraf niet het gevoel hebben dat niet het maximale voor de patiënt is gedaan) een rol zou kunnen spelen.
- Apart hiervan staat nog de invloed van opereren op het cosmetische aspect van het scrotum. Het is aan de patiënt/ouders om hiervan de relevantie te bepalen.
- Psychosociaal: een jongen moet zelf een afweging maken over iets wat levenslang gevolgen kan hebben.
- Er is op veel punten gebrek aan bewijs: we weten de positieve en negatieve effecten op de langere termijn niet.

Bij **aangeboren unilaterale NST** en **verworven unilaterale NST** zijn de belangrijkste argumenten om wel te opereren:

- Het testikel is een reserveorgaan en heeft mogelijk herstelpotentie.
- De niet-ingedaalde testikel kan klachten geven in het liesgebied (pijn en risico op draaiing van de testis (torsio testis)).

Bij de **aangeboren unilaterale NST** vindt de operatie in principe plaats tussen de 6 en 12 maanden. Voor de **verworven unilaterale NST** geldt dat de behandelopties, het moment van opereren (direct opereren of gecontroleerd afwachten tot de puberteit), besproken moeten worden.

Op grond van bovenstaande argumenten is gekomen tot de aanbevelingen voor doorverwijzing van alle vormen van NST zoals beschreven in de richtlijn.

* Aanwezig waren:

Elske van den Akker-van Marle, gezondheidseconoom, besliskundige, LUMC

Helma van Gameren-Oosterom, arts-onderzoeker, TNO, notulist

Joery Goede, arts-onderzoeker, MCA

Frans Hazebroek, emeritus hoogleraar kinderchirurgie, SKZ

Erik van der Horst, kinderuuroloog, VUMC

Mascha Kamphuis, jeugdarts KNMG, TNO, voorzitter

Sabine de Muinck Keizer-Schrama, kinderarts-endocrinoloog, SKZ

REFERENTIES

1. Ghirri P et al. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants *J Endocrin Invest* 2002; 25: 709-15.
2. Scorer CG. The descent of the testis . *Arch Disease Childhood* 1964; 39:605-9.
3. Berkowitz GS et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993;92:44-9.
4. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *Arch Dis Child* 1992; 67: 892-899.
5. Acerini CL et al. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009; 94:868-872.
6. Boisen KA. Et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363: 1264-9.
7. Preiksa RT et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up. *Human Reprod* 2005:1928-32.
8. Sijtermans K et al. Puberty stage and spontaneous descent of acquired undescended testis: implications for therapy? *Int J Androl* 2006;29:597-602.
9. Eijsbouts SW, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW. Further evidence for spontaneous descent of acquired undescended testes. *J Urol* 2007; 178:1726-1729.
10. Lee PA. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *J Urol* 2005;66:427-31.
11. Lee PA. Fertility in cryptorchidism. Does treatment make a difference? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; 22:479-90.
12. Lee PA, Coughlin MT. The single testis: paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol.* 2002;168:1680-2.
13. Dieckman KP. Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004; 22: 2-14
14. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-41
15. Baker LA et al. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int* 2001; 87:484-489.
16. Chang B, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchidopexy: a review of a large clinical series. *BJU Int* 2001; 87:490-493.
17. Elder JS. Two-stage Fowler-Stephens orchiopexy in the management of intra-abdominal testes. *J Urol* 1992; 148:1239-1241.
18. Horasanli K et al. Single stage Fowler-Stephens orchidopexy: a preferred alternative in the treatment of nonpalpable testes. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:759-761.
19. Russinko PJ et al. Prescrotal orchiopexy: an alternative surgical approach for the palpable undescended testis. *J Urol* 2003; 170:2436-2438.
20. Ritzen EM et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007; 96:638-643.
21. Ritzen EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl 1: S87-S90.
22. Dayanc M et al. Long-term outcome of scrotal incision orchiopexy for undescended testis. *Urology* 2007; 70:786-788.
23. Al Saied G. Balloon inflation-created subdartos pouch during orchiopexy: a new simplified technique. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:1187-1190.
24. Thorup J, Haugen S, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Nordenskjold A, Taskinen S. Surgical treatment of undescended testis. *Acta Paediatrica* 2007;96:631-637.
25. Merguerian PA et al. Laparoscopy for the evaluation and management of the nonpalpable testicle. *Urology* 1998; 51:3-6.
26. De Muinck Keizer-Schrama SM. [Consensus on management of the undescended testis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131:1817-1821.
27. Esposito C, Garipoli V. The value of 2-step laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy for intra-abdominal testes. *J Urol* 1997; 158:1952-1954.
28. Russinko PJ et al. Prescrotal orchiopexy: an alternative surgical approach for the palpable undescended testis. *J Urol* 2003; 170:2436-2438.
29. Toppari J, Kaleva M. Maldescendus testis. *Horm Res* 1999; 51:261-269.
30. Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HHAJM, et al. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001; 56: 1141-1153.
31. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2004.
32. Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek. Methodes en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2010.
33. Hsieh MH, Roth DR, Meng MV. Economic analysis of infant vs postpubertal orchiopexy to prevent testicular cancer. *Urology* 2009;73:776-81.
34. Miller et al. Fertility after unilat cryptorchidism. *Horm.Res.*2001;55:249-53
35. Virtanen et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism *Acta Paed.* 2007a;96:622-27
36. Virtanen et al. Cryptorchidism:classification, prevalence and long term consequences. *Acta Paed.* 2007b;96:611-16
37. Bergh et al. Studies of cryptorchidism in experimental animal models *acta Paed.* 2007;96:617-21
38. Kollin C, Hesser U, Ritzén M, Karpe B. Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at the age of nine months: A randomized, controlled study. *Acta Paediatr.* 2006;95: 318-324



BIJLAGE 1. KENNISHIATEN

- Specifiek voor het model zijn data gemist waarin onderscheid gemaakt wordt tussen unilateraal en bilateraal, aangeboren en verworven, en inguïnaal en abdominaal. Verder is de onzekerheid over een verhoogde tumorkans afhankelijk van de leeftijd bij operatie nog groot.
- Naar aanleiding van de expertmeeting is gebleken dat de volgende informatie tevens ontbreekt: impact pijn/ongemak ten gevolge van niet-scrotaal gelegen testis, de consequenties van opereren voor de kwaliteit van de testis.



Nederlands Centrum Jeugdgezondheid

Churchillaan 11
3527 GV Utrecht

www.ncj.nl

basisdataset.ncj.nl

Colofon

Deze Richtlijn is een uitgave van het Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. Deze Richtlijn is bestemd voor professionals en andere betrokkenen bij de organisatie en uitvoering van de zorg in de sectoren van de autoriserende partijen.

NCJ, december 2012