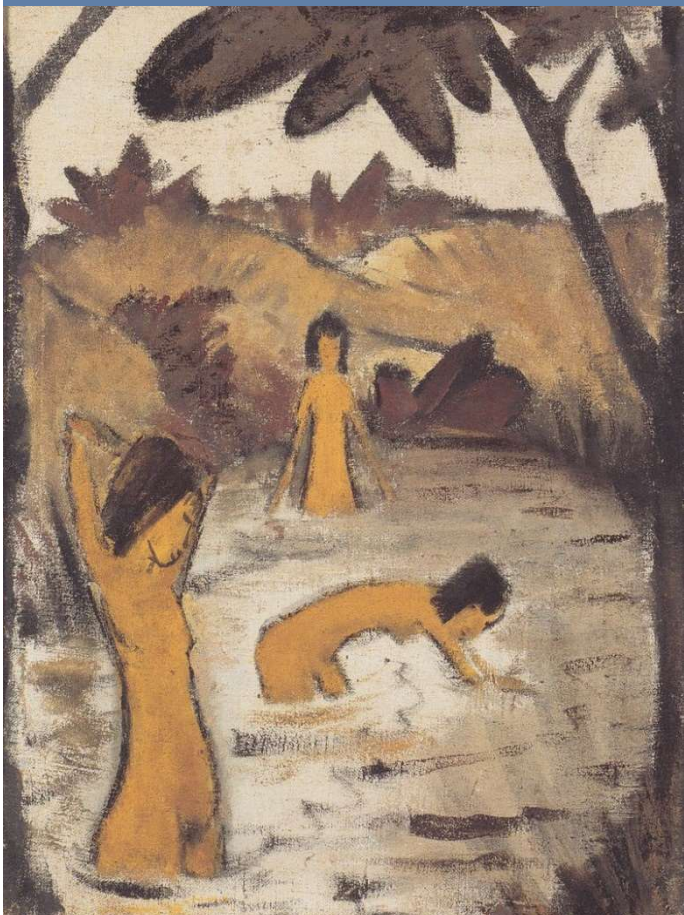




Otto Mueller – Drie badende vrouwen, 1912

MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – April 2025

nr. 407



Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025	3
Medische artikels	6
Dagelijkse praktijk / Gastro-enterologie	6
Toenemend falen van Hp-behandeling in de dagelijkse praktijk	6
Dagelijkse praktijk / Gynaecologie	10
PID en TOA en postmenopauzale vrouwen	10
Gastro-enterologie	12
Diagnosis and management of faecal incontinence in primary care.....	12
Gynaecologie	22
Endometriumkanker.....	22
Infectieziekten	40
Assessment and management of dengue	40
Intoxicaties.....	47
Abrikozenpitten: geen doetjes !	47
Oncologie.....	50
Follow-up na curatieve behandeling voor kanker: hoog- of laagfrequent ?	50
Ophtalmologie	54
Eenzijdige, pijnloze, plotse visusdaling of gedeeltelijke gezichtsvelduitval	54
Orthopedie	58
Pijn in de voorvoet: denk aan mortonneuralgie	58
Bronnen	63



Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

Webinars

- **WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS, VERANTWOORDELIJKE PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS**
- **DERDE DONDERDAG VAN DE MAAND**
- **AANVANG: 20.00U**

15.05.2025 Titel: Persoonlijkheidsproblemen binnen de eerste lijn
Spreker: dr. Philip Van Hoof
Moderator: prof. dr. Birgitte Schoenmakers

19.06.2025 Titel: Acute cardiologische beelden
Spreker: prof. dr. Tomas Robyns
Moderator: info volgt



Fysieke nascholingen

- **WERKGROEP HUISARTSEN MIDDAGNASCHOLING MCH**
- **TWEEDE DINSDAG VAN DE MAAND**
- **LOCATIE: SYNTRA LEUVEN**
- **AANVANG: 12.00U**

13.05.2025 Titel: Labo MCH: update anno 2025
 Spreker: klinisch bioloog MCH Leuven
 Moderator: dr. Rika Van Overmeire

10.06.2025 Titel: Wondzorg in de huisartsenpraktijk
 Spreker: dhr. Kris Bernaerts
 Moderator: dr. Karel De Koker



P.U.K. – Druivenstreek vzw

- **VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND, VERANTWOORDELIJKE DR. NOËL MORTIER**
- **LOCATIE: MCH WEZEMBEEK-OPPEM**
- **AANVANG: 20.30U. STIPT**

- 24.04.2025 Titel: Dermatoscopie
 Spreker: prof. dr. Jan Gutermuth
 Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 22.05.2025 Titel: Samenwerking met de kiné in de 1^{ste} lijn: lage rugpijn
 Spreker: mevr. Ann Vanbelle & dhr. Eli Schaillée
 Moderator: dr. Noël Mortier
- 26.06.2025 Titel: Nieuwe diabetes medicatie en zorgtrajecten: wat en hoe
 Spreker: dr. Margaretha Visser
 Moderator: dr. Jan Walraet



Medische artikels

Dagelijkse praktijk / Gastro-enterologie

TOENEMEND FALEN VAN HP-BEHANDELING IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Als advies van de richtlijnen geldt om infecties met *H. pylori* (Hp) te behandelen en dit ongeacht de aan- of afwezigheid van symptomen. Bedoeling is om potentieel ernstige complicaties zoals een maagzweer of maagkanker te voorkomen.

In kweken bij tweedelijnspatiënten tonen internationale onderzoeken echter toenemende antimicrobiële resistentie van Hp, iets wat succesvolle eradicatie bemoeilijkt en het complicatierisico verhoogt.

Dit onderzoek toont aan dat resistentie van Hp lager is in de eerstelijnszorg en langzamer stijgt, maar toch is de langzaam stijgende trend voor de toekomst zorgwekkend.

Het is dus van belang om de stijgende resistentie mee te wegen bij het herzien van richtlijnen voor de diagnosestelling en behandeling van Hp.

Beschouwing:

- Hp, een gramnegatieve bacterie, wordt vaak opgelopen tijdens de kindertijd en koloniseert de maag:

- De gerapporteerde prevalentie van Hp bedraagt in Nederland 35%.
- Een infectiebeeld met Hp geeft een gastritisbeeld, maar 50-70% van de geïnfecteerde patiënten ervaart geen klachten.
- Behandeling van geïnfecteerde patiënten wordt sinds het laatste decennium geadviseerd om ernstige complicaties op langere termijn te voorkomen.:
 - Maagzweren (10-20%), het 'mucosa-associated lymphoid tissue' (MALT)lymfoom en adenocarcinoom van de maag (1-2%) zijn bekende complicaties.
 - Volgens schattingen is Hp verantwoordelijk voor 85% van de patiënten met maagkanker en het is bekend dat eradicatie het risico op maagkanker doet afnemen.
- De antibioticaresistentie van Hp neemt wereldwijd toe en zo rijst de vraag of dit gevolgen moet hebben voor de huidige behandelrichtlijnen:
 - De antimicrobiële resistentie wordt bij Hp niet systematisch gemonitord, dit in tegenstelling tot bij veel andere bacteriële infecties.
- Komt vooral omdat het grootste deel van de infecties empirisch behandeld wordt en niet op basis van een kweekresultaat.
- Er waren eerdere Nederlandse onderzoeken naar antimicrobiële resistentie die resistentiepatronen onderzochten in maagbiopten (dus tweedelijnspatiënten) en deze tonen een zorgelijke stijging van resistentie.
- Recent onderzoek toonde een toenemende resistentie voor zowel claritromycine (van 7% naar 40%) als metronidazol (van 14% naar 45%) tussen 2010 en 2019.
- Er zijn, voor zover bekend, geen (inter)nationale onderzoeken die Hp-resistentie in de eerste lijn onderzocht hebben.
- Het doel van dit onderzoek is daarom ook om de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie in de eerste lijn te onderzoeken:
- Er is de onmogelijkheid om gebruik te maken van kweekgegevens.



- Veelal wordt behandeling dan ook empirisch gestart zonder biopt met kweek vooraf.

Men gebruikt hiervoor een afgeleide maat: succes (of falen) van eradicatietherapie en daarnaast wordt er gekeken naar vermindering van maagklachten na eradicatietherapie.

Methode:

- Dit retrospectieve cohortonderzoek maakte gebruik van eerstelijnsgegevens over Hp-eradicatiebehandeling, Hp-testen en de aanwezigheid van maagklachten:
 - De informatie is afkomstig uit medicatievoorschriften, laboratoriumresultaten en medische dossiers van patiënten tussen 18 en 70 jaar.
 - Zij hadden tussen 2010 en 2020 maagklachten of gebruikten maagzuurremmers.
 - Er werden voor de analyse gepseudonimiseerde HIS-gegevens gebruikt van ruim 500.000 patiënten uit 80 huisartsenpraktijken in de provincie Zuid-Holland.
 - Verzameling gebeurde via het Extramurale LUMC Academisch Netwerk (ELAN).
- Patiënten die tussen 2011 en 2019 een eradicatietherapie voorgeschreven kregen, werden verondersteld een Hp-infectie te hebben:

- Deze gold als succesvol wanneer er geen tweede eradicatietherapie voorgeschreven werd tussen 42 dagen en 12 maanden na de eerste behandeling.
- Therapiefalen werd gedefinieerd als het opnieuw voorschrijven van eradicatietherapie binnen de 12 maanden.
- Therapiefalen werd gebruikt als een proxy van antimicrobiële resistentie in afwezigheid van structureel uitgevoerde Hp-testen met resistentiebepaling na de eerste eradicatietherapie.

- Als maat voor klinische remissie van maagklachten (secundaire uitkomstmaat) diende het gebruik van maagzuurremming na succesvolle eradicatietherapie.
- Een nieuw of herhaalvoorschrift van een PPI of H2-receptorantagonist (H2RA) tussen 3 en 12 maanden na succesvolle eradicatietherapie werd geïnterpreteerd als persisterende maagklachten.
- Patiënten zonder nieuw voorschrift werden als klinisch in remissie van maagklachten beschouwd, dus vrij van een Hp-infectie.
- Patiënten die succesvol behandeld waren, werden vergeleken met patiënten die niet succesvol behandeld waren, kwestie van risicofactoren voor het falen van eradicatietherapie te identificeren.
- De volgende variabelen werden meegenomen:

- Geslacht, leeftijd, BMI, roken, alcoholgebruik en comorbiditeit (DM, hartfalen, ischemische hartziekte, HT, CVA en COPD).
- Daarnaast ook de duur van de eradicatietherapie, gebruik van maagzuurremming en gebruik van AB in het jaar voorafgaand aan de eerste eradicatietherapie.

Resultaten:

Hp-eradicatietherapie in de huisartsenpraktijk:

- In 80 huisartsenpraktijken zijn er in de jaren 2010-2020 138.455 volwassen patiënten met maagklachten of gebruik van maagzuurremming geïdentificeerd:
 - Gemiddeld waren de patiënten 56 jaar oud en 43% was man.
 - Er werden één of meer Hp-testen geregistreerd bij 7666 van deze patiënten.
- De meeste testen waren antigeenbepalingen (PCR) in feces (4044 patiënten, 53%) of serologie (3561 patiënten, 46%).
- 55% van de Hp-testen was negatief (n = 4176), 19% was positief (n = 1489) en 26% was niet bekend (n = 2001).

Voorschriften eradicatietherapie:

- In totaal kregen 5224 patiënten een eerste eradicatietherapie voorgeschreven tussen 2011 en 2019 en ze werden daarom als Hp-positief beschouwd:



- Gemiddeld waren de patiënten 53 jaar oud en 40% was man.
- Bij 1921 van deze patiënten (37%) was er een Hp-test geregistreerd voor de start van de eradicatortherapie.
- Meest voorgeschreven werd amoxicilline-claritromycine: 4847 patiënten, 93%.

Falen van eradicatortherapie:

- Er kreeg in totaal 8% van de patiënten (416 van de 5224) een tweede eradicatorbehandeling voorgeschreven binnen 1 jaar na de eerste behandeling:
 - Dit werd beschouwd als een indicatie voor antimicrobiële resistentie.
 - Men zag een stijging van 0,8% per jaar.
- De tweede eradicatortherapie bestond uit de combinatie van amoxicilline-claritromycine (n = 189, 45%), amoxicilline-metronidazol (n = 120, 29%) of tetracycline-metronidazol (n = 40, 10%).
- Ook hier werd bij 299 (72%) van de patiënten de behandeling voor een periode van 7 dagen of minder voorgeschreven.
- De meeste behandelingen werden voorgeschreven voor 7 dagen of minder (4362 patiënten, 84%).

Klinische remissie:

- 57% (2961) van de 5224 patiënten gebruikte in het jaar voorafgaand aan de eerste Hp-eradicatortherapie maagzuurremmers, van wie 2489 patiënten (48%) een PPI, 254 (5%) een H2RA en 218 patiënten (4%) beide middelen.

- 48% (2329 van 4808) kreeg tussen 3 en 12 maanden na succesvolle eradicator een nieuw of herhaalrecept voor maagzuurremmers voorgeschreven:
 - Daarom werden ze beschouwd als patiënten met persisterende maagklachten.
 - In de niet-succesvol behandelde groep kreeg 85% (355 van 416) opnieuw een maagzuurremmer voorgeschreven.

Antibioticagebruik voor eradicatorbehandeling:

- 1232 (24%) van de 5224 patiënten had antibiotica gebruikt in het jaar voorafgaand aan de eerste Hp-eradicator:
 - Betrof 23% van de succesvol behandelde groep.
 - Betrof tevens 30% van de niet-succesvol behandelde groep.
- Meest gebruikt waren bètalactamantibiotica (708 patiënten, 14%), gevolgd door tetracyclines (329 patiënten, 6%) en macroliden (264 patiënten, 5%).

Risicofactoren voor therapiefalen:

- Betrof jongere leeftijd, kortere duur van de eradicatortherapie en gebruik van bètalactamantibiotica of macroliden in het jaar voor de eradicatortherapie.

Verdere beschouwing:

- Dit is voor zover bekend het eerste onderzoek naar therapiefalen van Hp in een Nederlandse eerstelijns populatie:

- Uit het onderzoek blijkt dat bij ongeveer 8% van de patiënten de eerste behandeling voor Hp-eradicator faalt, waarna een tweede nodig is.
- Deze vorm van therapiefalen werd, bij het ontbreken van andere verklaringen en van gedetailleerde resistentiegegevens, beschouwd als aanwijzing voor antimicrobiële resistentie (proxy).
- Er werd over een tijdsbepaal van 10 jaar een stijging van deze vorm van therapiefalen gezien van ongeveer 1% per jaar:
 - Het is te verwachten dat dit zonder interventies de komende jaren zal doorzetten.
 - Er zijn helaas geen vergelijkbare (inter)nationale onderzoeken beschikbaar die resistentie in eerstelijnsdata onderzoeken.
- De stijgende resistentie wordt wel gesignaleerd in tweedelijns populaties, zowel nationaal als internationaal, en dit geeft reden tot zorg:
 - De maagklachten bleven na succesvolle Hp-eradicator bij meer patiënten in remissie.
 - Risicofactoren voor therapiefalen waren jonge leeftijd, kortere duur van antibiotische therapie en gebruik van bètalactamantibiotica of macroliden in het jaar voorafgaand aan eradicatortherapie.



Beperkingen en sterke punten:

- De grootte van de onderzoekspopulatie en het gebruik van routine zorgdata die een representatief beeld geven van de huidige eerstelijnszorg zijn sterke punten van dit onderzoek.
- Beperkingen van het onderzoek zijn o. a. het retrospectieve ontwerp en de hoeveelheid ontbrekende data over diagnostiekuitslagen.
- Diagnostiekuitslagen kunnen op verschillende manieren in het huisartsendossier terechtkomen:
 - Dat kan als lab(uitslag), maar ook als brief die de huisarts moet koppelen in het dossier (die omwille van privacyredenen niet beschikbaar zijn).
 - Er kunnen ook testen verricht zijn in niet aangesloten laboratoria of ziekenhuizen.
- Door onvolledige beschikbaarheid van testen blijft het onduidelijk in hoeveel gevallen diagnostiek gedaan is voor en na eradication.
- Daarom is er gekozen om therapiefalen te definiëren als 'noodzaak tot tweede eradicationbehandeling' en die te gebruiken als proxy voor antimicrobiële resistentie:
 - Dit impliceert de aanwezigheid van maagklachten bij een Hp-infectie, terwijl een Hp-infectie ook asymptomatisch kan verlopen.
- Dit cohort is gebaseerd op maagklachten of PPI-gebruik, dus een symptomatische groep.
- 57% gebruikte ook maagzuurremming in het jaar voorafgaand aan de eradication.
- De asymptomatische Hp-patiënten zijn dus in het onderzoek niet opgenomen.
- Men moet zich realiseren dat therapiefalen beïnvloed wordt door meerdere factoren, waaronder foutieve diagnoses, therapietrouw en verschillende behandelregimes:
 - Wellicht zijn er weinig patiënten onterecht behandeld met een eradicationtherapie.
 - De richtlijn adviseert ook pas eradication te starten na een positieve test.
- Over hoe goed patiënten het behandelingsregime volhouden is er weinig bekend:
 - Therapietrouw kon men helaas ook in dit onderzoek niet bepalen.
 - Er is door de kuurcomplexiteit en de bijwerkingen een slechte therapietrouw te verwachten.
- In combinatie met de bevinding dat een langere behandelduur geassocieerd is met succesvolle Hp-eradication, lijkt het voor de hand liggend om een aangetoonde Hp-infectie langer te behandelen dan de 7-daagse kuur die de huidige NHG-richtlijn adviseert:
 - Een kuur van 14 dagen is reeds opgenomen in SWAB en internationale richtlijnen.
 - Zelfs als patiënten de hele kuur niet volhouden, wordt er waarschijnlijk langer behandeld dan bij een 7-daagse kuur met slechte therapietrouw, wat de kans op eradication vergroot.

Besluit:

- Uit dit onderzoek blijkt dat antimicrobiële resistentie van Hp in de Nederlandse eerstelijnszorg lager is en minder snel toeneemt dan in de tweedelijnszorg.
 - Het percentage therapiefalen in de eerstelijnszorg ligt met 8% wel relatief laag, maar de stijging van 1% per jaar laat zien dat resistentie een groeiend probleem vormt.
 - Het risico op het falen van de eradicationtherapie ligt hoger bij jonge patiënten, kortere duur van antibiotische therapie en voorafgaand gebruik van bepaalde antibiotica.
- Deze bevindingen benadrukken het belang van voortdurende monitoring en om bij de herziening van de richtlijnen informatie over voorspellers van therapiesucces mee te nemen.

Huisarts & Wetenschap januari 2025 pag. 10-13.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Gynaecologie

PID EN TOA EN POSTMENOPAUAZALE VROUWEN

Een spiraaltje is bij premenopauzale vrouwen niet gerelateerd aan het ontstaan van een pelvic-inflammatory-disease (PID) of een tubo-ovarieel abces (TOA), zoveel staat vast, maar dit geldt niet voor postmenopauzale vrouwen.

Onderzoek lijkt er namelijk op te wijzen dat een spiraaltje postmenopauzaal de kans op een TOA bij PID vergroot en bovendien is de kans op een ernstiger beloop van een TOA toegenomen.

Beschouwing:

- Advies van de NHG-Standaard Anticonceptie is om bij vrouwen op 52-jarige leeftijd met anticonceptie te stoppen.
- De indruk bestaat echter dat een spiraaltje in de dagelijkse praktijk geregeld een periode postmenopauzaal in situ gelaten wordt:
 - Het zou geen kwaad kunnen en het geeft langere anticonceptieve bescherming.
 - Hiermee is het risico dat de menstruatiecyclus toch weer op gang komt alzo kleiner.
- De NHG-Standaard Anticonceptie ziet de aanwezigheid van een spiraaltje niet als een risicofactor voor het ontwikkelen van PID en een TOA bij vrouwen in de vruchtbare levensfase.

- Een TOA geldt als een ernstige complicatie van PID:
 - De presentatie van een TOA is postmenopauzaal vaak atypisch.
 - Dat maakt dat de diagnose pas laat gesteld wordt.
- Deze vaststellingen geven de aanleiding voor een paar onderzoeksvragen:
 - Hebben postmenopauzale vrouwen met een koper- of hormoonspiraaltje een grotere kans op het ontwikkelen van een TOA dan premenopauzale vrouwen met een spiraaltje?
 - Neemt dit risico nog toe naarmate het spiraaltje langer in situ gezeten heeft?

Methode:

- Begin 2024 werd er in Pubmed gezocht naar de combinatie van spiraalgebruik en TOA's of PID bij postmenopauzale vrouwen.
- Dit gebeurde met de volgende zoektermen 'intrauterine devices' and 'tubo-ovarian abcess' or 'pelvic inflammatory disease' and 'postmenopause'.
- Er werden 3 artikelen gevonden:
 - Een systematische review van patiëntenseries van spiraalgebruiksters met een TOA van Gil et al. uit 2020.

- Een casereport en review van Tilahun et al. uit 2014.
 - Een retrospectief onderzoek van vrouwen met een TOA van wie sommigen een spiraaltje hadden van Charonis et al. uit 2009.
- Vermits het artikel van Tilahun ging over de 'lippes loop'-spiraal, een type-spiraal dat in Nederland niet wordt voorgeschreven, werd dit artikel buiten beschouwing gelaten.
- De systematische review van Gil et al. betrof de kenmerken van postmenopauzale vrouwen met een TOA:
 - De auteurs includeerden 9 retrospectieve dossieronderzoeken met in totaal 199 patiënten met een TOA (1 onderzoek uit 1992, de andere zijn gepubliceerd tussen 2003 en 2019).
 - Twee onderzoekers deden onafhankelijk van elkaar de selectie.
 - Ze beoordeelden de kwaliteit van de artikelen met de Newcastle-Ottawa Scale en hanteerden de PRISMA-criteria.
- Charonis et al. includeerden 114 vrouwen (pre- en postmenopauzaal) met een PID van wie er 58 een spiraaltje gebruikten (77% een koper en 23% een hormoonspiraaltje) en 31 een TOA ontwikkelden.



- De onderzoeksvraag was of een spiraaltje dat 5 jaar of langer in situ is, gerelateerd is aan het ontstaan van een TOA en of deze relatie samenhangt met de leeftijd.

Resultaten:

- 6 tot 18% van de 199 vrouwen met een TOA was postmenopauzaal in de geïncludeerde dossieronderzoeken in de review van Gil et al.
- Vier onderzoeken keken naar kenmerken van o.a. postmenopauzale vrouwen met een TOA:
 - Het spiraaltje bleek bij 31 tot 55% van de postmenopauzale vrouwen met een TOA langdurig aanwezig.
 - Ofwel was de langdurig aanwezige spiraal kortgeleden verwijderd.
- Daarnaast leek het beloop van een TOA bij postmenopauzale vrouwen iets ongunstiger:
 - De meeste onderzoeken lieten zien dat postmenopauzale vrouwen iets vaker (17% versus 13% bij premenopauzale vrouwen) een inadequate respons hadden op antibiotische behandeling.
 - Verder was chirurgisch ingrijpen vaker noodzakelijk (salpingectomie 12% versus 4% en hysterectomie 59% versus 16%).

- Charonis et al. vonden dat vrouwen met > 5 jaar een spiraaltje, gecorrigeerd voor leeftijd, een verhoogd risico hadden op een TOA als complicatie van een PID en de kans op een TOA nam ook toe.

Beschouwing:

- De systematische review van Gil et al. is volgens de relevante beoordelingscriteria van matige kwaliteit:
 - De geïncludeerde onderzoeken zijn retrospectieve dossieronderzoeken.
 - Daarom zijn ze niet geschikt om een antwoord te geven op de vraag wat risicofactoren zijn.
 - Ze geven wel inzicht in de kenmerken van vrouwen met een TOA.
 - De geïncludeerde onderzoeken vertonen daarnaast een grote heterogeniteit en de meeste ervan bevatten een klein aantal geïncludeerde vrouwen die postmenopauzaal zijn.
 - De onderzoeken zijn gedaan in tertiaire centra, en daarom is het de vraag in hoeverre de uitkomsten naar de huisartsenpraktijk vertaalbaar zijn.
- Het retrospectieve onderzoek van Charonis et al. gaat om vrouwen die een Zweedse polikliniek gynaecologie bezochten:
 - Dit is een goed uitgevoerd onderzoek.

- De groepen die er met elkaar vergeleken worden, worden gecorrigeerd voor verschillen in baselinekenmerken.

Besluit:

- Er zijn dus aanwijzingen dat het langdurig aanwezig zijn van een spiraaltje of het verwijderen van een spiraaltje dat langdurig in situ gezeten heeft bij postmenopauzale vrouwen een verhoogd risico geeft op een TOA:
 - Het is wel onduidelijk hoe groot dit risico is.
 - Er zijn ook aanwijzingen voor een ernstiger verloop van een TOA bij postmenopauzale vrouwen.
- Het valt dus aan te raden om het spiraaltje op 52-jarige leeftijd te verwijderen, ook en zelfs als de werkingsduur niet verstreken is.
- Dit advies strookt niet met de NHG-Richtlijn Anticonceptie, die adviseert om op de leeftijd van 52 jaar met anticonceptie te stoppen.

Huisarts & Wetenschap januari 2025 pag. 14-15.

Met dank aan dr. Willy Storms



Gastro-enterologie

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FAECAL INCONTINENCE IN PRIMARY CARE

Faecal incontinence is the recurrent, involuntary passage of stool. Patients often find it difficult to seek help, partly because of anxiety about the possible underlying cause and because symptoms can be so distressing that they are embarrassed to talk about them. Being faecally incontinent can have substantial social, psychological, and employment related consequences for patients, and can affect their relationships with others, including partners and children.

Definitions vary relating to timing of symptoms and stool characteristics. The international Rome Foundation requires patients to have had symptoms for at least three months before being diagnosed, but in the definition proposed by the International Continence Society, any involuntary loss of stool qualifies as incontinence, irrespective of the time frame. The requirement for three months of symptoms under the international Rome Foundation criteria is intended to minimise unnecessary investigations in patients with transient symptoms. However, we suggest that all patients presenting with faecal incontinence should be investigated and managed

appropriately, irrespective of their symptom duration. Other definitions incorporate involuntary passage of flatus or mucus in the absence of stool. Although stool consistency is not included in the Rome Foundation definition, loose stools or diarrhoea often exacerbate symptoms of faecal incontinence, and are associated with an increased frequency of episodes and worse quality of life.

In this article, we provide an overview of how to assess, investigate, and manage faecal incontinence in adults in primary care, proposing a stepwise approach.

How common is it?

Prevalence of faecal incontinence remains underestimated as many patients do not seek assessment by a healthcare professional. Data related to primary care presentations are sparse and are usually from low quality observational studies.

In a 2024 systematic review and meta-analysis, pooled worldwide prevalence was 8.2% (95% confidence interval 6.8% to 9.5%). However, prevalence could not be estimated in Africa and the Middle East. The 8.2% estimate aligns with

older data, such as those from a 2019 systematic review, where pooled prevalence in low and middle income countries was 8.0% (95% CI 4.0% to 11.0%), and there was no difference between countries of different income levels.

In the 2024 systematic review and meta-analyses, women were more likely to be affected than men (odds ratio 1.2 (95% CI 1.1 to 1.3)) Also, people over 60 were more likely to be affected than those under 60 (odds ratio 1.75 (95% CI 1.4 to 2.2)). In a 2019 meta-analysis, median prevalence of faecal incontinence among nursing home residents was 42.8%.

One limitation in determining accurate prevalence and incidence is that studies define faecal incontinence differently. For example, mean prevalence according to Rome criteria is estimated to be 5.4% compared with 8.5% when other, less restrictive definitions are applied. Another limitation is the type of survey used across studies, with mailed surveys resulting in higher prevalence compared with in-person interviews.



What should I ask about?

Take a detailed history to understand the patient's symptoms, and to formulate a differential diagnosis. In our practice, we recommend a stepwise approach (fig 1), as outlined below.

Fig. 1

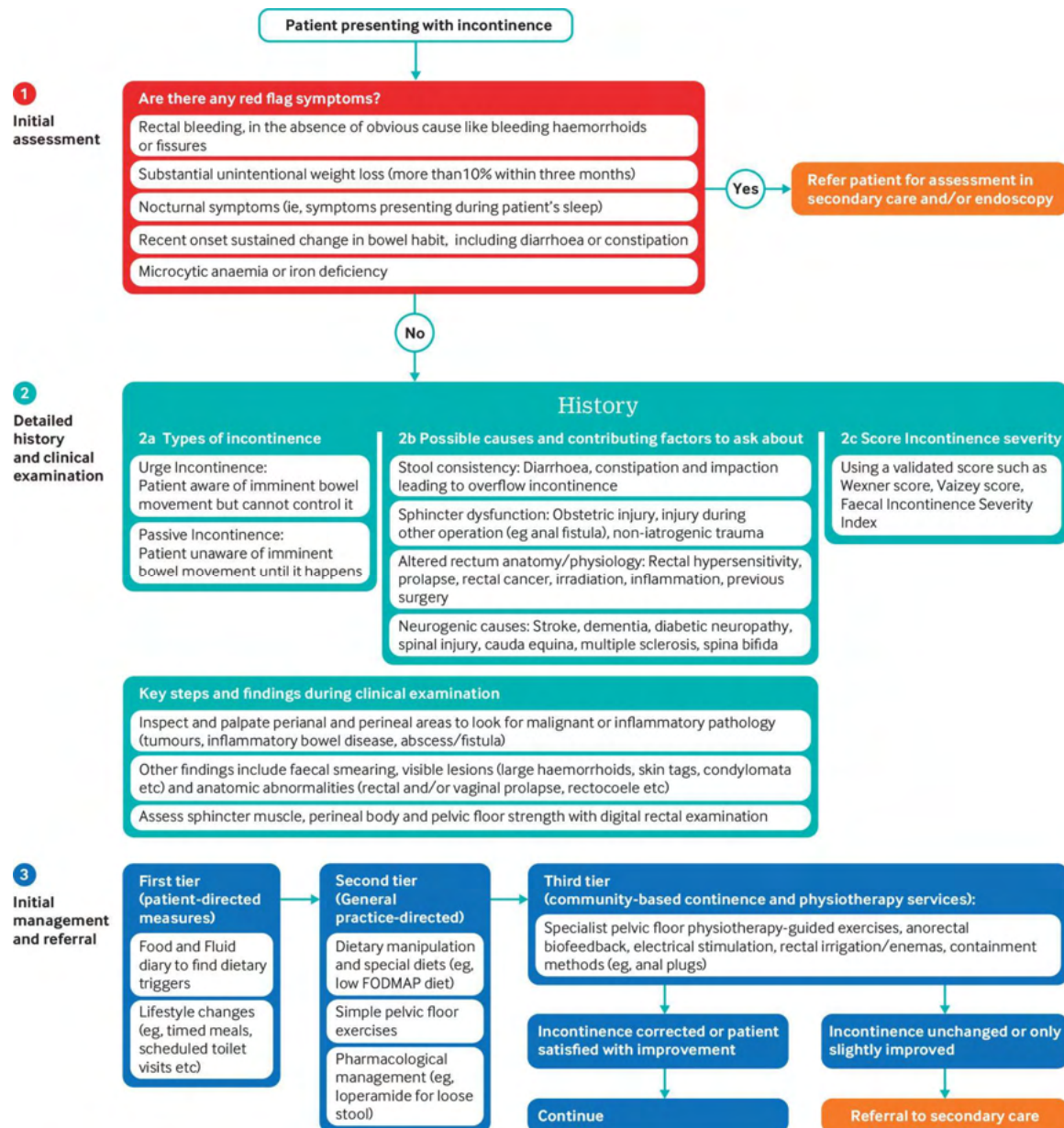
Proposed stepwise approach to assessing and managing patients with faecal incontinence, based on clinical guidelines and authors' experience

Step 1: Identify red flags

Signs and symptoms that might be related to bowel cancer or other conditions, such as inflammatory bowel disease, that should be investigated promptly, include:

- Rectal bleeding, in the absence of an obvious cause such as bleeding haemorrhoids or fissures
- Unintentional weight loss of more than 10% within three months
- Nocturnal symptoms, occurring during sleep
- Recent onset sustained change in bowel habit, including diarrhoea or constipation
- Microcytic anaemia or iron deficiency.

Additionally, eligible patients who have not had up-to-date bowel screening should be referred for a colonoscopy. Allowing for regional variations, bowel cancer screening usually starts at the age of 45-50, or 10 years earlier than the age of an affected close relative.



Step 2a: Assess type of incontinence

Faecal incontinence is classified as urge incontinence or passive incontinence, though data on prevalence of each type are limited. In urge incontinence, the patient is aware of an imminent bowel movement but cannot contain it for long enough, whereas in passive incontinence patients are unaware of imminent bowel motion. Questions that may help you elicit what type of incontinence the patient has include:

- Are you aware of your bowels needing to move before the accident? (Suggests urge incontinence)
- Do you have to rush to the toilet but cannot make it on time? (Suggests urge incontinence)
- Do your bowels move without you expecting them to do so? (Suggests passive incontinence)
- Do you ever realise something is wrong only after the accident has happened? (Suggests passive incontinence).

Specific types of passive incontinence include post-defecation leak and overflow incontinence. The clinical relevance of identifying these subtypes is to tailor subsequent management. Post-defecation leak is a form of passive incontinence, which only presents after a bowel movement. It might be a manifestation of a rectocoele, low intussusception, or prolapsing

haemorrhoids. Overflow incontinence occurs when a patient's rectum is impacted with stool and they experience passive leak.

Step 2b: Identify possible contributory factors in history

The cause of faecal incontinence is often multifactorial. In some patients, one factor can be identified. For example, stool disturbance on a background of obstetric related injury is a more common presentation to primary care compared with neurological disorder related incontinence. For most patients, however, it remains difficult to estimate the relative contribution of different factors.

Ask about stool consistency, such as diarrhoea or severe constipation. Although not a cause of faecal incontinence, changes in stool consistency can precipitate faecal incontinence—for example, by accelerating bowel transit and overwhelming the rectum capacity in cases of diarrhoea, or by causing overflow in patients with faecal impaction in the rectum. For patients who are moderately or severely affected, modifying stool consistency can substantially improve symptoms and in our experience it might be enough to treat incontinence in some cases. Box 1 outlines potential contributory factors to ask patients about.

Box 1: Potential contributory factors to faecal incontinence

Sphincter dysfunction:

- Obstetric sphincter injury
- Other injury, such as non-obstetric iatrogenic injury (eg, surgery for fistula, haemorrhoids, or anal fissure), anal receptive intercourse, trauma
- Radiation proctitis
- Resection and low anastomosis (eg, colo-anal)
- Low anterior resection syndrome (only partially due to sphincter dysfunction)

Altered anatomy or physiological function of the rectum:

- Rectal hypersensitivity
- Rectal prolapse
- Rectal or anal cancer
- Altered compliance (eg, radiation, inflammatory bowel disease, proctitis)
- Rectal resection and low anterior resection syndrome

Neurogenic:

- Diabetic-autonomic neuropathy
- Multiple sclerosis, stroke, dementia
- Spinal cord injury
- Cauda equina
- Spina bifida



Step 2c: Explore the impact on quality of life

Quantifying symptom severity may help to identify patients requiring further investigation or determine the urgency of treatment. In our practice, we measure symptom severity before and after trials of treatment to assess their effectiveness.

Several scoring systems have been developed. The most widely used in clinical practice are the Wexner and Vaizey scores (fig 2). Both scores assess frequency of incontinence episodes and also measures taken by patient and the impact on their lifestyle. In one study from South Korea assessing 43 patients with faecal incontinence, authors found that among four commonly used incontinence scores (Rothemberg, Faecal Incontinence Severity Index, Wexner, and Vaizey), Wexner and Vaizey correlated best with patient perception of severity (correlation coefficient 0.66 and 0.64 respectively, $P < 0.001$). Both scores have been validated for incontinence severity in patients with or without surgical intervention, and are estimated to have high inter-observer and intra-observer reliability.

Fig. 2

Examples of faecal incontinence severity scores. Vaizey score (left), Wexner Score (right). Higher scores indicate more severe incontinence but are generally used to measure response to management, with decreasing scores showing improvement.

	Never	Rarely	Sometimes	Weekly	Daily
How often do you have incontinence (accidents) with solid stools	0	1	2	3	4
How often do you have incontinence (accidents) with solid stools	0	1	2	3	4
How often do you lose control of gas/wind?	0	1	2	3	4
How often do your bowel symptoms affect your lifestyle?	0	1	2	3	4
				No	Yes
Do you use a pad or anal plug?				0	2
Do you take medications that make you constipated?				0	2
Do you have to rush to the toilet as soon as you have the urge to go?				0	4

Incontinent	Never	Rarely Less than once a month	Sometimes Less than once a week	Usually Less than once a day	Always Everyday
a Solid stool leakage	0	1	2	3	4
b Liquid stool leakage	0	1	2	3	4
c Gas leakage	0	1	2	3	4
d Pad use (for stool)	0	1	2	3	4
e Lifestyle restriction	0	1	2	3	4



What should I assess during examination?

Clinical examination provides information about anorectal function that may explain a patient’s symptoms and highlight signs and symptoms of conditions that mimic incontinence. Performing a digital rectal examination allows assessment of the muscular structure of the pelvic floor and helps to identify malignant or inflammatory processes in the lower rectum or anus. In table 1, we outline how to examine a patient with suspected faecal incontinence.

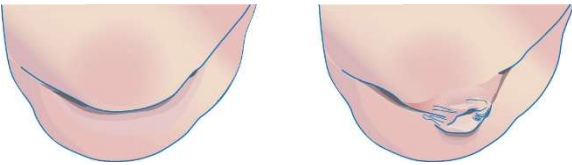


Fig 3
Abnormal perineal descent during bearing down

How do I manage the condition in primary care?

Where appropriate, offer patients treatment that can be initiated in the primary care setting immediately. Our proposed step-up, individualised approach (box 2) starts with conservative measures first line, as suggested by the most recent UK national guidelines, as well as those from the US, Europe, and Japan. Some measures, such as those directed towards optimising lifestyle, can be directed by the patient, while others, such as dietary manipulation or pharmacological therapy, may

Table 1: Examining a patient with suspected faecal incontinence811121519		
Examination	Potential findings	Differential diagnosis
Inspection of the perineum and perianal area	Faecal smearing	Suggests passive faecal incontinence and/or post-defecation leakage
	Patulous anus (anal orifice is relaxed and open to various degrees)	Very low resting anal tone, anal sphincter injury
	Perianal excoriation	Severe pruritus ani with scratching injuries
	Large or abnormal skin tags	Haemorrhoid related, protruding anal polyps (eg fibroepithelial), condylomas, cancer
	Induration or external opening of sinus or fistula	Abscess, skin infection (eg, streptococcal), fistula
	Visible lesions	Anal cancer, condylomas, skin cancer, melanoma
	Visible rectal or vaginal prolapse	
	Large external haemorrhoids	
Palpation of perineum and perianal area	Pain	Abscess, infection, scar tissue, thrombosed or strangulated haemorrhoids, cancer
	Sensation	Altered sensation might indicate neurological conditions such as cauda equina
	Nodularity, scarring, swelling	Scars from previous operations, infections, cancer, lichen sclerosus
	Subcutaneous cord-like structure	Fistula tract, old subcutaneous scar from surgery
If competent to do so, assess perineal body. Check for anterosuperior movement during squeeze and for length (mostly in female patients through manual vaginal palpation)	Movement: range between no movement to strong movement against examining finger resistance. Transversus perineal muscle becomes thinner or retracts laterally resulting in a thin perineal body offering very little to no support	No or weak movement suggests weak pelvic floor, thin perineal body (generally <1.5 cm) might suggest the same and also previous injury (eg, obstetric)

require oversight from primary or secondary care practitioners.

Box 2: Tiers of primary care management for patients with faecal incontinence

First tier—Patient directed

- Food and fluid diary: patients keep a diary of what they eat and drink throughout the day, along with incontinence episodes. Often, potential dietary triggers for symptoms become apparent.
- Lifestyle changes: patients adjust meal times or when they go to the toilet to pass stool. Timed or scheduled visits to the toilet require the patient to visit the toilet at roughly the same time every day to establish a regular routine. The aim of this is for the patient's bowel function to gradually adjust to this routine and to make bowel movements more predictable. Additionally, patients may use pads to mitigate the effect of incontinence until other measures show results.

Second tier—General practice directed

- Dietary manipulation: Targeted, timed trials of specific diets, such as the low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAP) diet, or use of dietary fibre, such as psyllium, can be helpful for some patients.

Examination	Potential findings	Differential diagnosis
Functional assessment. Ask patient to bear down (usually in left lateral position) as if they are having a bowel movement	Normal downward movement of pelvic floor/perineum expected	
	Excessive perineal descent (bulging below the level of ischial tuberosities (fig 3))	Weak pelvic floor
	Organ prolapse (if rectal prolapse suspected, sitting patient on a commode might make it easier to diagnose)	Uterus/cervical descent into vagina, rectal prolapse
Digital rectal examination. Both resting and squeeze pressures can be assessed and quantified using the Digital Rectal Examination Scoring System. ²⁰ Values range from 0 (no discernible pressure) to 5 (extremely tight anal canal) with 3 representing normal tone	Examine for the presence of blood, pain, or a mass	
	Stool impaction	Impaction might be a cause of passive faecal incontinence owing to overflow
	Assess the resting tone of the anal canal (insert gloved finger and wait few seconds for patient to get used to sensation)	Weak tone: very relaxed anal canal. Might suggest atrophy and/or previous injury of the internal anal sphincter. Linked with passive incontinence
	Ask the patient to “squeeze in” or “hold” and assess the squeeze tone; is it maintained or does it fatigue/decrease rapidly? (Although fatiguability is best tested with anorectal manometry, digital examination can give you a first impression. In some cases, the sphincter relaxes very quickly (within a few seconds) after an initial squeeze	No or slight increase of pressure during squeeze suggests weak external anal sphincter and is linked to urge incontinence
	Ask the patient to “push” or “bear down” and assess how the anal muscles and puborectalis relax	Pelvic floor comes down and sphincters relax. Non-relaxation might suggest obstructed defecation syndrome
	Look for rectocele as a bulging of the rectum towards the posterior vaginal wall (insert finger in the rectum and push front wall towards vagina)	Presence of rectocele might be linked with passive incontinence and/or post defecation leakage



- Pelvic floor exercises: Where appropriate, introduce the concept of pelvic floor exercises, and direct patients to reliable online resources for further information.
- Pharmacological management: Consider introduction or optimisation of anti-diarrhoeal medications, such as loperamide.

Third tier—Community based continence and physiotherapy services

- Specialist pelvic floor physiotherapy guided exercises: Physiotherapists guide patients on how to perform appropriate pelvic floor exercises for their working diagnosis.
- Anorectal biofeedback: Training that provides participants with information about their sphincter function, most commonly manometric and electromyographic biofeedback.
- Electrical stimulation: Posterior tibial nerve stimulation aims to reduce incontinence episodes by altering the function of the nerves involved in continence mechanism.
- Self-administered rectal irrigation and scheduled enemas.
- Anal plugs.

Stool modification

Producing loose stools may be the main symptom a patient experiences that leads them to become incontinent. It may not be possible

Table 2: Potential contributors to loose stool and suggested actions

Potential contributor	Suggested action
Commonly used medications on repeat prescription include proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists, laxatives, metformin, digoxin, angiotensin converting enzyme inhibitors, olmesartan, furosemide, selective serotonin reuptake inhibitors (notably fluoxetine and others), non-steroidal anti-inflammatory drugs, magnesium	Review patient's medication history, indication for prescribing, and consider de-escalation if appropriate
Bile salt malabsorption—for example, after cholecystectomy	Reduction in dietary fat intake Trial of cholestyramine
Protracted recovery following infective or inflammatory diarrhoea	Stool cultures Stool calprotectin Colonoscopy with random biopsies to rule out microscopic colitis Consider temporary reduction/cessation of lactose
Irritable bowel syndrome, diarrhoea predominant	Anti-diarrhoeal medication Food and fluid diary with symptom correlations Consider low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet Trial of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist
Patients who have received pelvic radiotherapy, in the absence of demonstrable inflammatory changes	Flexible sigmoidoscopy Anti-diarrhoeal medication Rectal irrigation
Dietary factors: gluten (coeliac disease), dairy (lactase deficiency), artificial sweeteners, excess alcohol, caffeine	Review of diet, and consider reducing or removing triggers accordingly, consider testing for coeliac
Rare causes, such as small intestinal bacterial overgrowth, pancreatic insufficiency	Investigate and treat accordingly



to identify the cause of altered stool consistency before considering onward symptom based management. Table 2 summarises some of the contributing factors commonly encountered in patients with loose stool.

Dietary manipulation

Overall, evidence that dietary modifications improve symptoms of faecal incontinence is limited and of low quality. Some patients, such as those with suspected irritable bowel syndrome as a cause for their symptoms, may derive benefit from a low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAP) diet. In one US single centre retrospective study, about two thirds of patients with faecal incontinence who ate a low FODMAP diet reported a reduction in episodes, including patients with and without irritable bowel syndrome. Of these, 88% had a reduction of 50% in episodes, 76% had at least a 75% reduction in symptoms, and 36% had no further episodes while on the diet.

For patients with faecal incontinence in general, supplemental dietary fibre may be beneficial. Among the different types of dietary fibres available, psyllium is the most frequently used soluble fibre. A randomised controlled trial of 206 participants showed a significant decrease in frequency of faecal incontinence episodes

with psyllium (a decrease of 51% compared with baseline) compared with placebo in both intent-to-treat and per protocol analyses. In another prospective, randomised crossover study, psyllium showed similar clinical effectiveness when compared with loperamide in reducing episode frequency and severity of faecal incontinence.

Psyllium generally has few side effects. Start treatment gradually to avoid bloating. Not all soluble fibre supplements are beneficial for faecal incontinence; methylcellulose has been shown to increase the frequency and severity of faecal incontinence episodes.

Caffeine may accelerate gut motility, potentially contributing to loose stool, and subsequent faecal incontinence. In line with recent European guidelines, explore caffeine use and consider advising patients to limit intake, although no target quantity has been established formally.

Anti-diarrhoeal treatments

Loperamide is a synthetic opioid that reduces intestinal peristalsis and increases bowel transit time, leading to increased fluid and electrolyte reabsorption, and fewer bowel movements and more solid stool. Its use is well supported and included in national UK guidelines. A Cochrane systematic review including studies that

compared loperamide with placebo and other drug agents such as diphenoxylate/atropine and codeine concluded that, overall, it is effective in reducing episodes of faecal incontinence, but may cause constipation. More specifically, loperamide was linked to fewer episodes of incontinence, fewer urgency complaints, and fewer side effects compared with diphenoxylate. Discuss with patients how dosing, frequency, and titration should be adjusted to their individual response (box 3).

Box 3: Tips for discussing loperamide with patients, based on the authors' experience

- How much or how often to take loperamide varies between individuals and no set dose is established.
- Start by taking a small dose (eg, 2 mg once a day) then gradually increase (or decrease) depending on effect. If a lower dose is required, loperamide in liquid form can be used (1 mg/5 mL).
- Higher doses should be well spaced throughout the day (eg, 2 mg three times a day works better than 6 mg once a day).
- Most patients need consistency and a predictable pattern of how often and how much to take. Aim for small but sustained improvement in stool consistency, as opposed to a rapid fix.



- Alternatively, loperamide can be used as a one-off treatment (eg, 1-2 hours before a long journey or before attending a social event).
- Loperamide is best to be taken half an hour before substantial meals and, if necessary, just before going to bed.
- Keep a diary to note the dose and frequency against symptoms until you have reached a conclusion on how often you should take your medication.

Physiotherapy: biofeedback and exercises

Physiotherapy for faecal incontinence may include pelvic floor exercises and biofeedback. Both require specialised pelvic floor physiotherapy services and may not be universally available. Physiotherapy treatments produce clinical results over the course of weeks to months. Completing the whole course is necessary, and failure to complete the course has been identified as a limiting factor in the success rates of this intervention. Advise patients about this to manage their expectations about early results, and to avoid them abandoning therapy before it has had enough time to produce results.

Biofeedback training provides patients with information about their sphincter function. The commonest types are manometric (pressure sensor in the anal canal) and electromyographic

(electrodes). During biofeedback, rectal pressure and muscle activity may be measured in response to participants squeezing their anal sphincter. Auditory or visual feedback is given to the patient, aiming to increase the patient's awareness of their sphincter function and improve voluntary control of these muscles.

In one US randomised controlled trial (RCT), 108 patients with faecal incontinence underwent either pelvic floor exercises combined with manometric biofeedback or pelvic floor exercises alone over a period of three months. The combined group had significant reduction of severity, as measured by the Faecal Incontinence Severity Index, and a non-statistically significant reduction in frequency of faecal incontinence episodes compared with the group that had pelvic floor exercises alone. More patients achieved complete continence with combined pelvic floor exercises and biofeedback than with pelvic floor exercises alone (44% v 21%, $P=0.008$).

A systematic review and meta-analysis of 13 RCTs, most of which assessed electromyographic biofeedback, concluded that biofeedback may be superior to control, such as pelvic floor exercises, in achieving faecal continence (relative risk 2.4 (95% CI 1.2 to 4.2)).

Other interventions

Pads, anal plugs, scheduled enemas, rectal irrigation, and electrical stimulation are measures that may help patients manage their daily symptoms. Simple, cost effective, and easy to use measures, such as pads and plugs or inserts, may be particularly useful in resource constrained settings.

A 2015 Cochrane systematic review assessed performance of anal plugs for containing faecal incontinence. Across four studies assessing 136 patients, it found that anal plugs may help some patients achieve continence in the short term while the plug was in place; however, 35% of patients withdrew before the end of the study, possibly reflecting issues with tolerability.

In our experience, scheduled, self-administered rectal irrigation can be an effective practical solution for patients with both passive and urge incontinence, as well as for those with faecal impaction. The benefits of this approach are better recognised in patients with spinal cord injuries and faecal incontinence associated with low anterior resection syndrome. Rectal irrigation in patients with faecal incontinence is supported by European and UK guidelines, based on very limited evidence.

Another more specialised intervention is posterior tibial nerve stimulation. This approach aims to reduce incontinence episodes by



altering the function of the nerves involved in continence, either by transcutaneous or percutaneous delivery of electrical impulse, although the actual mechanism of action is not well understood. Data remain inconclusive as to the effectiveness of this intervention. In European guidelines, only percutaneous posterior tibial nerve stimulation is recommended as there is better evidence to support its efficacy compared with transcutaneous delivery.

Who should I refer to secondary care and when?

Urgent

Refer urgently to secondary care patients who present with red flags, in particular those for malignancy or chronic inflammation.

Routine

Patients with faecal incontinence who have an obvious anatomical abnormality should be considered for early referral to a colorectal or pelvic floor specialist while other measures are initiated. Although some of these patients may not require secondary care intervention, such as

patients with a rectocele who may improve significantly with conservative measures alone, others, such as patients with full thickness rectal prolapse or fistulas, are likely to need surgical intervention.

Refer patients who have persistent loose stool and faecal incontinence and in whom conservative measures to improve stool consistency have been unsuccessful. Secondary level management, depending on local availability and resources, may include further investigation with anorectal manometry, endo-anal ultrasound, or defecating proctogram, and consideration for specialist led pelvic floor exercises. A subset of patients may require surgical treatment (box 4).

Box 4: Surgical treatments for faecal incontinence

Sacral neuromodulation:

- Suitable for both urge and passive faecal incontinence and in patients with prior sphincter injury
- Involves a lead going to S3 foramen connected to a stimulator implanted in the buttock

- 54% of patients will have more than 50% reduction in faecal incontinence episodes in the long term (more than 36 months)

Bulking agents:

- Materials injected or implanted at anal sphincter level
- Mainly for passive incontinence
- Results deteriorate over time, with anal canal pressures returning to preoperative levels after 12 to 24 months

Sphincter repair:

- Acute or early repair of sphincter injury has good long term results
- Delayed repair is still an option for big defects
- Results generally fade over time, with varying estimates in different studies. Early repair shows good results in the long term (more than six years)

<https://www.bmj.com/content/388/bmj-2024-079980>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Gynaecologie

ENDOMETRIUMKANKER

Abstract

Endometrial cancer is now the most lethal gynecologic malignancy, with incidence rates rising globally. Treatment strategies have historically been focused on a combination of surgery, radiation, and/or chemotherapy based primarily on histology and extent of tumor. Advances in the evaluation and treatment of endometrial cancers are occurring at a rapid pace, with a new focus on genomic profiling and targeted therapies. Surgical removal of the tumor remains the mainstay of therapy, but adjuvant treatments are a shifting paradigm. In the realm of gynecologic malignancies, endometrial cancer leads in the evolution of precision medicine. The ability to analyze patients, tumors, and therapy has increased over the past 10 years. Gaps in knowledge about racial and ethnic disparities, as well as pre-invasive disease prevention, are closing. This review describes the advances in endometrial cancer with a focus on people at risk, molecular classification, and modern therapeutic strategies.

Introduction

The lifetime risk of developing endometrial cancer is 3.1%, and the overall five year survival

rate is 81%. The median age of diagnosis is 64; fortunately, the disease is commonly found confined to the uterus owing to the early presenting symptom of postmenopausal bleeding. When localized disease is identified and surgically removed, five year survival rates reach 95%. However, five year survival rates for distant disease are only 18%. The three major treatment modalities for endometrial cancer remain surgery, radiation, and medical therapy. The most substantial advances are in the medical treatment options for endometrial cancers. Immunotherapy has had the greatest impact on treatment recommendations, but comprehension of tumor molecular profiles and targeted treatment responses have also enabled us to treat patients with the appropriate therapies. Continued advances in all modalities of endometrial cancer treatment have ensued, with the greatest strides forward in tumor assessment and medical therapeutic agents, which are the focus of this review. In a landscape in which treatment and evaluation of endometrial cancers are continuously evolving, providers, patients, and care givers need to stay up to date. Here we review the principles of who is at risk, what tumor evaluations are available, and how these principles affect treatment modalities.

Epidemiology

In the US, 66200 new cases of uterine cancer and 13030 deaths due to the disease occurred in 2023. Uterine cancer is the fourth most common cancer in women (behind breast, lung, and colorectal cancer) and the sixth most deadly cancer in women. In people over 50 years old with an intact uterus, it is the second most common malignancy. Ovarian cancer has always been considered the most lethal gynecologic malignancy; however, in 2023 uterine cancer surpassed ovarian cancer as the most lethal gynecologic malignancy in the US.

Despite advances in understanding of pathogenesis, risk factors, molecular subtypes, and treatment options, the incidence of endometrial cancer is increasing in the US and worldwide. More than 400000 cases per year are estimated to occur, with the highest rates seen in North America, Europe, Micronesia /Polynesia, and Australia/New Zealand. Countries with the most rapid socioeconomic transitions—such as Japan, the Philippines, Belarus, Singapore, Costa Rica, and New Zealand—have seen pronounced increases in the incidence of endometrial cancer. Over the past two decades, the incidence has increased up to 20-fold across all age groups, and the



disease is more prominent in Europe and North America than in lower income countries.

The reasons for these national and global trends are multifactorial and not completely understood. More than 80% of endometrial cancers are estrogen receptor positive and associated with estrogen related risk factors such as obesity, nulliparity, late menopause, early menarche, and menopausal estrogen supplementation. Changes in fertility and reproductive factors such as fewer pregnancies and nulliparity may contribute to the rapid increase of endometrial cancer in certain countries with socioeconomic transition. Additionally, obesity is increasing worldwide and likely contributes to this trend. Other factors to consider include changes in perimenopausal hormone use, an increase in diabetes, a decrease in smoking prevalence, changes in contraceptive patterns, and changes in hysterectomy rates.

In the US, data specific to histologic subtypes have informed our understanding of trends in endometrial cancer. When correcting for hysterectomy rates and analyzing endometrioid and non-endometrioid subtypes separately, Clarke and colleagues have shown that the dramatic rise in the incidence of endometrial cancer in the US from 2000 to 2015 is due to a sharp increase in the incidence of non-endometrioid histologic subtypes (such as serous carcinoma, clear cell carcinoma, and carcinosarcoma). In this same period, rates of

endometrioid endometrial cancer remained consistent. Notably, the incidence of non-endometrioid endometrial cancer is highest among non-Hispanic black patients and rising most rapidly among non-Hispanic Asian/Pacific Islander patients.

Racial and ethnic differences in endometrial cancer outcomes

Profound racial disparities exist in the incidence of endometrial cancer and death due to the disease. In the US, black people disproportionately have and die from endometrial cancer compared with white people. Although early reports showed that the incidence of endometrial cancer is lower in black people, differences in the prevalence of hysterectomy have likely confounded these observations. Correcting for prevalence of hysterectomy attenuates most racial disparities in incidence, and the overall incidence has been higher in black people since the early 2000s. Moreover, the number of deaths from uterine cancer have surpassed the number of deaths from ovarian cancer in black patients in the US since 2005. The vast majority of research on racial disparities in endometrial cancer outcomes has come from the US, with limited data resources from African, Caribbean, and European nations. However, recent data from England and Wales similarly show higher mortality rates for patients with uterine cancer from black ethnic groups compared with other ethnicities.

Data consistently show that black patients have higher rates of recurrence of and death from endometrial cancer. The causes of disparities in survival are multifactorial. Black people have a disproportionate incidence of high risk histology, with non-endometrioid (including serous carcinoma and carcinosarcoma) endometrial cancer being more prevalent in black patients. However, irrespective of stage or histologic subtype, black people have substantially lower five year relative survival, suggesting that disparities may be related to both biologic and non-biologic (care related) factors among black people. As a single example, evaluation of microbial profiles in endometrial cancers from black and white people shows a greater microbial diversity and distinct microbial profiles in tumors from black patients.

Tumor profiling:

Molecular profiling has become more common and has allowed researchers to categorize endometrial cancer into four distinct molecular subtypes; DNA polymerase ϵ (POLE, ultramutated), microsatellite instability (MSI, hypermutated), copy number low, and copy number high. The copy number low group is often described as no specific molecular profile (NSMP), whereas the copy number high group is often delineated as TP53 on the basis of the presence of mutant p53 protein. Although rich in molecular data, tumor profiling studies are often limited in how race is defined and reported.



Stratification of a cohort of 253 molecular profiled endometrial cancer tumors by tumor histology showed no significant differences between tumors from self-reported black and white patients. In a separate cohort of 1882 sequentially profiled endometrial cancer tumors, somatic gene mutations did not vary between racial groups in the NSMP, microsatellite instability high (MSI-H), and POLE molecular subtypes. However, differences were seen in molecular alterations within the TP53 abnormal group. Black patients were less likely to have protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha (PPP2R1A) and phosphatase and tensin homolog (PTEN) gene mutations and more frequently harbored cyclin E1 (CCNE1) amplifications, mutations in lysine methyltransferase 2B (KMT2B), breast cancer gene 1 (BRCA1), mediator complex subunit 12 (MED12), and neurofibromatosis type 1 (NF1) mutations. Similar findings were noted in a large cohort of more than 2000 uterine serous carcinoma tumors. Results were analyzed on the basis of predicted African ancestry from single nucleotide polymorphism analysis. Tumors from patients with predicted African ancestry had more CCNE1 amplifications, and lower phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α (PIK3CA) and PPP2R1A alterations. The extent to which these genomic differences truly drive disparate outcomes is not clear.

Reasons for disparities in survival are multifactorial and complex and likely extend

beyond differences in tumoral mutation. For example, disparities exist in the initial assessment and diagnosis patterns in black versus white patients. A simulated cohort study of 367073 black and white patients showed that guidelines fail to diagnose almost half of endometrial cancers in black patients given differences in ultrasonography findings related to endometrial thickness and indication for diagnostic testing. Doll and colleagues indicate that endometrial thickness guidelines fail to incorporate the increased rate of uterine fibroids and non-endometrioid histologies found in black women. This may help to explain why advanced stage disease is more likely to be diagnosed in black people.

In a cohort study of more than 270000 patients with uterine cancer, researchers identified multiple factors associated with difference in survival between black and white people with endometrial cancer. They found that comorbidity score, neighborhood income, insurance status (in patients <65), histologic subtype, disease stage and treatment, and “unexplained factors” all accounted for the excess relative risk of death among black patients with endometrial cancer. Studies such as this capture risk factors at a single point in time but fail to account for a patient’s more extensive reproductive history, as well as cultural influences of racism, sexism, trauma, and intersectionality. A recent critique of disparities in endometrial cancer highlighted that a narrow definition of race as purely

biologic underemphasizes the role of non-biologic (and hence modifiable) contributors to racial disparities.

Pre-invasive disease

Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) is a premalignant condition of the endometrium. The term EIN is defined as hyperplasia with atypia and replaced the previous classification system of endometrial hyperplasia that classified hyperplasia into four categories: simple or complex and with and without atypia. The risk of concurrent malignancy within the uterus and progression to malignancy varied widely between these categories from 1% for simple hyperplasia to 43% for complex hyperplasia with atypia. The development of endometrioid endometrial cancer is a stepwise progression from hyperplasia without atypia to hyperplasia with atypia to carcinoma. Unopposed estrogen signaling has been implicated as a driver both in the development of EIN and in the progression of EIN to endometrioid endometrial cancer.

Management

Surgery:

The standard of care treatment for EIN remains hysterectomy with consideration of bilateral salpingo-oophorectomy depending on menopausal status. This recommendation remains largely based on the relatively high rate of concurrent cancer of 42.7% in women



undergoing hysterectomy with a preoperative diagnosis of atypical hyperplasia found in the seminal prospective cohort study of 306 patients, GOG 167. However, given the rising obesity epidemic, particularly among younger people, and higher rates of delayed childbearing, fertility sparing options for this premalignant condition are of increasing interest. Additionally, as the population ages and has higher rates of comorbid conditions, more patients will be inoperable and need alternative non-surgical options. Finally, some patients may not consent to hysterectomy for a variety of reasons and prefer non-surgical options.

Progestins:

Progestins induce cellular differentiation and are an active hormonal intervention for treatment of EIN. Given the relative rarity of patients who choose non-surgical management, neither the dose nor the schedule for progestin agents has been standardized in clinical management guidelines. The data on non-hormonal treatment of EIN are also sometimes difficult to interpret, as EIN and grade 1 endometrioid cancers are often included together making parsing out the specific expected response rates for patients with EIN difficult.

A retrospective population based cohort study evaluated 50 patients under the age of 45 with EIN or grade 1 endometrial cancer and found that after six months of progestin therapy, 58% had persistent disease and only 23% had full

resolution of their disease at last follow-up (median 23 months). Notably, among women who had hysterectomy in this population, the vast majority had low risk disease (complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial cancer) confined to the endometrium, which indicates a potential opportunity for medical treatment without worsening of oncologic outcomes. This is consistent with data from larger populations of patients with endometrial cancer, which show the safety and efficacy of fertility sparing management of early stage, low grade endometrial cancer for some women.

A meta-analysis of studies of progestin therapy for patients with EIN found that 86% achieve a complete response and 16% of responders ultimately have recurrence. Body mass index <35 has been associated with a higher resolution rate in premenopausal patients with EIN receiving progestin therapy. In patients with endometrial cancer, body mass index <25, maintenance therapy, and pregnancy are all associated with improved long term oncologic outcomes.

Non-surgical management options for EIN include treatment with progestin therapy, either with a levonorgestrel intrauterine device, oral progestins, intramuscular injections, or vaginal progestins. Megestrol acetate is the oral progestin of choice for treating EIN. Dosing is 80 mg taken twice a day; previous studies of higher dose progestins for treatment of endometrial cancer did not show benefit. Side effects of oral

progestins include weight gain, bloating, nausea, and venous thromboembolism.

On the basis of this side effect profile and difficulties with adhering to a daily regimen of oral medications, progestin-containing intrauterine devices have emerged as the non-surgical treatment of choice for EIN. In a series of more than 300 patients with atypical hyperplasia who received progestin in the form of an intrauterine device or orally, the regression rate was higher in patients receiving the intrauterine device (95%) than in those receiving oral progestins (84%). A more recent prospective phase 2 study of an intrauterine device for 57 patients with endometrial cancer and atypical hyperplasia showed a response rate of 91% for atypical hyperplasia, with progression evident in 5.5% of patients. An overall 9.5% relapse rate after initial response was also seen. The possibility of progression, as well as relapse, mandates the careful surveillance of patients selecting conservative management. This management consists of regular endometrial biopsies, generally every three to six months for the first one to two years. Response to hormonal therapy is expected to occur within six to 12 months after initiation, so lack of response on the three month biopsy is not rare. After childbearing is complete, we recommend surgery with completion hysterectomy, with or without bilateral salpingo-oophorectomy.



Novel therapies:

Given that remission rates with progestin are less than 100%, pursuit of novel therapies to improve treatment of these lesions is needed. Metformin is a potential strategy as it has anti-proliferative effects and sensitizes the endometrium to the effects of progestin. One pilot study randomized patients with EIN to metformin and megestrol acetate combined compared with megestrol acetate alone. The response rate to dual therapy was better, with a higher rate of complete response (75% v 25%) and fewer non-responders (25% v 50%); however, the results were not significant, potentially because of the small sample size of only 16 patients. Recent in vitro and in vivo evidence shows that the combination of metformin and a progestin has a synergistic effect, with the addition of metformin causing greater suppressive effect on endometrial cancer cells than either metformin alone or progestin alone. Multiple reviews suggest that metformin may play a role in improving response rates of EIN to progestin, but data are conflicting.

Molecular classification

Advances in molecular analysis and the development of novel therapeutics beyond cytotoxic chemotherapies have revolutionized the characterization of and therapeutic strategies for endometrial cancer over the past decade. Whole genome sequencing was used to

identify the four distinct genomic profiles initially identified by the cancer genome atlas (TCGA): POLE, MSI, copy number low, and copy number high. Subsequently, the more feasible analysis schema ProMise (proactive molecular risk classifier for endometrial cancer) has been validated using a combination of immunohistochemistry and Sanger or next generation sequencing. Each of these classifications carries with it a unique molecular profile (fig 1). However, that molecular markers exist beyond, and within, these classifications which have significant prognostic and therapeutic implications has become apparent. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), estrogen receptor, progesterone receptor, catenin β 1 (CTNNB1), PTEN, phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target rapamycin (mTOR) pathway alteration, homologous recombination deficiency genes, L1 cell adhesion molecule (L1CAM), AT rich interacting domain containing protein 1A (ARID1A), and CCNE1 (cyclin E1) amplifications have all been identified as prognostic molecular markers that have been evaluated, or are being evaluated, with targeted therapeutics. Although each of these markers individually has shown significance in prognosis or treatment strategies, their relation within the TCGA classifications is not well defined.

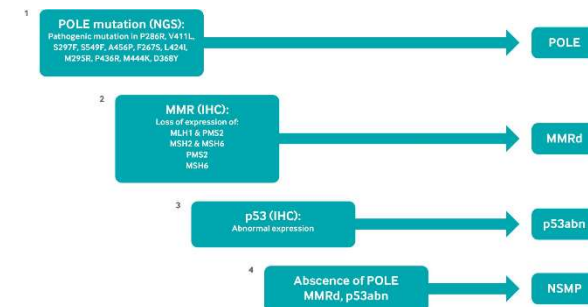


Fig 1

TCGA/ProMise molecular classifications of endometrial cancer. DNA polymerase ϵ (POLE) pathogenic mutations are detected by next generation sequencing. Mismatch repair (MMR) and p53 status is determined by immunohistochemistry (IHC) staining. Evaluation is performed in order delineated. MMRd=mismatch repair deficient; NSMP=no specific molecular profile; p53abn=p53 abnormal

Historically, risk factors for recurrence of endometrial cancer were commonly described as low risk, high risk, or high intermediate risk. These classifications arose from well studied risk factors such as tumor histology, tumor grade, tumor size, depth of myometrial invasion, and presence of lymphovascular space invasion. Treatment recommendations of observation, vaginal brachytherapy, whole pelvic radiation, chemotherapy, or a combination of these modalities have subsequently been evaluated in multiple phase 3 clinical trials on the basis of these well established risk factors.

Molecular classification has progressed beyond being a solely prognostic indicator and is now an essential guide to treatment modalities in the adjuvant and recurrent disease setting. Examples include the adjuvant use of immune checkpoint blockade in stage III/IV and recurrent disease as shown by the phase 3 clinical trials RUBY/ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO (NCT03981796), NRG-GY018 (NCT03914612), and AtTEnd/ENGOT-en7 (NCT03603184). However, ongoing clinical trials evaluating treatment modalities such as PORTEC-4a (NCT03469674; ISRCTN 11659025) and the RAINBO program (NCT05255653) plan to expand our treatment recommendations on the basis of molecular profiles.

Endometrial cancer treatment

Surgery

Surgical removal of the primary tumor with a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy continues to be the mainstay of treatment for endometrial cancer. A minimally invasive approach is the recommended surgical approach for presumed early stage disease. Surgical considerations such as lymph node evaluation, surgical staging, ovarian preservation, and surgery for advanced disease are recognized topics of discussion but will not be discussed further in this review.

Radiation

Adjuvant therapy:

Use of radiation in endometrial cancer, including external beam radiation, vaginal and interstitial brachytherapy, and ablative radiation, has evolved on the basis of many clinical trials, including combinations with systemic therapy. High intermediate risk disease has been treated with a highly effective and safe modality, vaginal brachytherapy, on the basis of PORTEC 2. Molecular and clinicopathological analyses of PORTEC 1 and 2 show that outcomes vary by molecular subtype and have led to the design of and enrollment in PORTEC IVa, using this information to selectively escalate and de-escalate outcomes. Specifically, participants in the POLE subset are de-escalated to no therapy, whereas those with p53 mutation, >10% L1CAM, and substantial lymphovascular space involvement are escalated to postoperative external beam to the pelvis. For patients with deeply invasive high grade disease and cervical stromal involvement, postoperative pelvic intensity modulated radiotherapy with or without vaginal brachytherapy remains the standard approach per GOG 249, which was a phase 3 trial of 601 patients comparing adjuvant pelvic radiation with vaginal brachytherapy plus chemotherapy in patients with high risk, early stage endometrial cancer.

Combination therapies with chemotherapy have led to changes in more advanced disease. Molecular analysis of PORTEC 3 data indicates

that specific subtypes benefit from different approaches. PORTEC 3 highlights the improvement with addition of chemotherapy in patients with the TP53 mutation, which comprised most recurrences and occurred early after treatment. Additionally, outcomes of patients with mismatch repair deficiency in PORTEC 3 show no additional benefit of adding chemotherapy to radiation. GOG 258 molecular subtypes have been presented with similarly intriguing findings. From the available data, specific subgroups that may benefit from radiation include those with more profound locoregional recurrence factors such as cervical stromal involvement, extensive lymphovascular space involvement, low grade disease in which chemotherapy may be less effective such as NSMP, and mismatch repair deficient (MMRd). These changes have been implemented to varying degrees in different countries, with the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines incorporating them as new information becomes available. Given the new trials looking at chemotherapy with immunotherapy, including RUBY and GY018 without a standard radiation approach, integration of radiation with immunotherapy continues to be an area of study. GY020 (NCT04214067) is an ongoing phase 3 clinical trial evaluating radiation with or without pembrolizumab in early stage, high-intermediate risk endometrial cancers that may help to provide clarity on the efficacy of radiation and immunotherapy in endometrioid carcinomas.



Recurrent therapy:

Locally and regionally recurrent disease both heavily involve radiation in the unirradiated pelvis, and occasionally with previous external beam radiation. Improvement in radiation planning and delivery, as well as advances in interstitial brachytherapy, mean that most of these patients can be cured. Image guided, volume directed brachytherapy has provided significant advances in multiple gynecologic cancers, including uterine cancer, and is now the standard of care in recurrent uterine cancer in the vaginal canal. Postoperative pelvic intensity modulated radiotherapy has become the standard of care for reduction of toxicity including gastrointestinal and bone marrow while maintaining effective outcomes.

Ablative radiation also plays a role in patients with limited site distant recurrence. This is most commonly used in combination with systemic therapy, treating lung, liver, bone, lymph node, and other metastases in the oligopersistent or oligorecurrent setting in gynecologic cancer. Randomized trials have shown an improvement in overall survival for ablating the limited site disease versus best systemic therapy, and ongoing trials are using this modality in more targeted gynecologic patients.

Identifying a subset of patients with limited local and/or regional recurrence outside of previous external beam fields may enable cure, and these patients without distant metastases should be identified for multidisciplinary input. Local

recurrence alone should be treated with radiation in this setting, and systemic therapy may not offer additional substantial benefit per an GOG/NRG prospective trial of 165 patients, which did not show a benefit of concurrent systemic therapy in primarily vaginal recurrences. For regional recurrences, concurrent systemic therapy is more commonly preferred.

For oligometastatic disease, stereotactic body radiation therapy is an effective and well recognized approach for limited site recurrences. NCCN guidelines on uterine cancer include this as a category 2B recommendation for one to five metastases with disease otherwise controlled, as well as an option for visceral disease such as liver metastases with systemic therapy.

Chemotherapy

Adjuvant therapy:

Since the early 2000s chemotherapy has been the standard of care for women with advanced or recurrent endometrial cancer. Before the current regimen, the triplet of paclitaxel, adriamycin, and platinum based agents was the standard of care. In 2010 a randomized controlled trial reported that the combination of carboplatin and paclitaxel was equally as effective as the triplet regimen. In this randomized phase 3 trial of 1381 women, the progression-free survival was 13 months, overall survival was 20 months, and the response rate

was 52%. The carboplatin and paclitaxel arm was also associated with a more favorable toxicity profile. Most notably, the addition of immunotherapy agents to adjuvant chemotherapy has changed the standard of care, as shown by recent approvals by governing bodies, and is discussed in detail in the dedicated immunotherapy section.

Recurrent therapy:

In patients who progress after first line chemotherapy, no defined platinum-free interval or guidelines for when to retreat with platinum based therapy exist, as they do for ovarian cancer. First line trials have allowed retreatment after six to 12 months. This needs to be considered when prescribing second line therapy. Other options have not yielded significant outcomes and are often considered palliative. The two most active agents for treatment of recurrent disease are single agent doxorubicin and single agent paclitaxel dosed on a weekly regimen. These agents have been investigated in phase 2 trials of 43 and 30 patients, respectively, and found to have activity. Subsequent therapy options include multiple chemotherapy agents. Unfortunately, none of them is overtly effective and they are often given in a solely palliative setting.

Immunotherapys:

Immunotherapy has emerged as a key treatment for endometrial cancer. Patients wh



have MMRd or MSI-H endometrial cancers were initially shown to benefit from single agent therapy in the recurrent setting. Since this discovery, the use of immunotherapy has gained increasing indications and combinations in different treatment lines for patients with endometrial cancer (table 1).

MMR deficiency or MSI-H status is a strong indicator of response to single agent checkpoint inhibition. Approximately 17-33% of patients with endometrial cancer will be categorized as MMRd or MSI-H. Both pembrolizumab and dostarlimab have been studied as single agent treatment for these patients. In KEYNOTE-158, patients with non-colorectal MSI-H/MMRd solid tumors were enrolled and treated with pembrolizumab monotherapy at a dose of 200 mg intravenously every three weeks. A total of 233 patients across 27 tumor types were enrolled, with endometrial cancer being the most common tumor type, representing 21% of the entire cohort. The overall objective response rate was 34.3%, with a 57.1% objective response rate and a 25.7 month progression-free survival in patients with endometrial cancer. Patients with endometrial cancer also had the highest number of complete responses (n=8). Treatment related adverse events occurred in 64.8% of patients, with 14.6% experiencing a grade 3-5 adverse event. Confirmation of the response of patients with MMRd/MSI-H endometrial cancer to single agent checkpoint inhibition came in the phase 1/2 GARNET trial. Patients with

Table 1 Select clinical trials of single agent immunotherapy checkpoint blockade and combination therapy with immunotherapy checkpoint blockade				
Study name	NCT#	Population	Study arms	PubMed ID
Single agent				
KEYNOTE158	02628067	Advanced/recurrent, MSI-H/dMMR (n=49 for endometrial cancer)	Phase 2; single arm: pembrolizumab	31682550
GARNET	02715284	Advanced/recurrent, dMMR endometrial cancer (n=104)	Phase 2; single arm: dostarlimab	02715284
Combination				
KEYNOTE 775	03517449	Advanced endometrial cancer (n=827: 697 pMMR, 130 dMMR)	Phase 3; lenvatinib and pembrolizumab versus physicians' choice chemotherapy (doxorubicin, paclitaxel)	35045221
LEAP001	03884101	Advanced/recurrent endometrial cancer (n=842)	Phase 3; arm 1: pembrolizumab and lenvatinib; arm 2: carboplatin and paclitaxel	34799418 (protocol paper)
GY018	03914612	Advanced (measurable disease)/recurrent endometrial cancer (n=816: 225 dMMR, 591 pMMR)	Phase 3; arm 1: carboplatin, paclitaxel, and placebo; arm 2: carboplatin, paclitaxel, and pembrolizumab	36972022
RUBY	03981796	Advanced/recurrent endometrial cancer (n=494)	Phase 3; arm 1: carboplatin, paclitaxel, and placebo; arm 2: carboplatin, paclitaxel, and dostarlimab	36972026



MMRd/MSI-H endometrial cancer were treated with dostarlimab at an initial dose of 500 mg every three weeks; 104 women were enrolled, with an objective response rate of 42.3%, and 11.5% of patients experienced a grade 3 or higher treatment related adverse event.

Although single agent monotherapy is effective for patients with MMRd endometrial cancer, response rates in patients who are mismatch repair proficient (MMRp), which is much more common, are far less compelling. As a result, combination therapy has been tested using lenvatinib, a receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with pembrolizumab in patients with endometrial cancer who have previously received at least one platinum based chemotherapy regimen. In the randomized phase 3 trial KEYNOTE-775, 827 patients with endometrial cancer (697 MMRp and 130 MMRd) were randomized 1:1 to receive lenvatinib and pembrolizumab or physician's choice of chemotherapy (doxorubicin or paclitaxel). Median progression-free survival was better for patients receiving lenvatinib and pembrolizumab compared with chemotherapy (7.2 v 3.8 months; hazard ratio 0.56; $P < 0.001$). Median overall survival was also better (18.3 v 11.4 months; hazard ratio 0.63; $P < 0.001$). This trial led to combination lenvatinib and pembrolizumab as the standard of care for recurrent microsatellite stable endometrial cancer at the time, pre-dating use of immunotherapy in the adjuvant setting.

Study name	NCT#	Population	Study arms	PubMed ID
Combination				
Attend	39102832	Advanced/recurrent endometrial cancer (n=551)	Phase 3; arm 1: carboplatin, paclitaxel, and placebo; arm 2: carboplatin, paclitaxel, and atezolizumab	03603184
DUO-E	04269200	Advanced/recurrent endometrial cancer (n=718)	Phase 3; arm 1: carboplatin, paclitaxel, and durvalumab followed by placebo maintenance; arm 2: carboplatin, paclitaxel, and durvalumab followed by durvalumab maintenance; arm 3: carboplatin, paclitaxel, and durvalumab followed by durvalumab/olaparib maintenance	39121439
B21	04634877	Newly diagnosed, high risk endometrial cancer without evidence of disease after surgery (n=1095)	Phase 3; arm 1: carboplatin, paclitaxel, and placebo; arm 2: carboplatin, paclitaxel, and pembrolizumab	39284383
GY020	04214067	Stage I-II high-intermediate risk endometrial cancer (n=168, planned)	Phase 3; arm 1: radiation alone; arm 2: radiation with pembrolizumab	NA
GOG 3069	05154487	Advanced/recurrent PI3KCA mutated, ER positive, endometrial cancer (n=51, planned)	Phase 2; single arm: alepelisib and fulvestrant	NA
dMMR=mismatch repair deficient; ER=estrogen receptor; MSI-H=microsatellite instability high; pMMR=mismatch repair proficient; NA=not applicable.				



Logically, this combination was further evaluated as first line therapy in the ENGOT-en9/LEAP-001 phase 3 trial of 842 patients (NCT03884101). Neither progression-free survival nor overall survival criteria were met for significant non-inferiority of lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy in the MMRp endometrial cancer population.

Immunotherapy as frontline therapy:

The effectiveness of immunotherapy as second line therapy has led to investigations to move this treatment to frontline therapy. Given the efficacy of chemotherapy in inducing antigen presentation, priming tumor cells to become receptive to the immune attack triggered by checkpoint inhibitors in other tumor types, a similar strategy was tested in endometrial cancer. 8182 NRG-018 was a phase 3 double blind, placebo controlled trial comparing carboplatin paclitaxel, and pembrolizumab with carboplatin, paclitaxel, and placebo among 816 patients with measurable disease (stage III or stage IVA) or stage IVB endometrial cancer.⁵² At 12 months, the progression-free survival was 74% among patients with mismatch repair deficiency receiving pembrolizumab and 38% among those receiving placebo (hazard ratio 0.30, 95% confidence interval 0.19 to 0.48). For patients with MMRp tumors, median progression-free survival was 13.1 months for patients on pembrolizumab and 8.7 months for those on placebo (hazard ratio 0.54, 0.41 to 0.71).

Similarly, the benefit of dostarlimab was confirmed in a phase 3 randomized controlled trial comparing carboplatin-paclitaxel-dostarlimab with carboplatin-paclitaxel-placebo among patients with stage III and IV endometrial cancer. Among the 494 patients enrolled, 23.9% were MMR deficient. Progression-free survival at 24 months was 61.4% for patients with MMR deficiency who received dostarlimab and 15.7% for those who received placebo. Overall survival at 24 months was also improved for all patients, with 71.3% alive in the dostarlimab group and 56.0% alive in the placebo group (hazard ratio 0.64, 0.46 to 0.87). Finally, a phase 3 randomized, placebo controlled, clinical trial compared atezolizumab versus carboplatin and paclitaxel in 549 patients. In the MMRd group, the progression-free survival showed improvement with atezolizumab (hazard ratio 0.36, 0.23 to 0.57; $P < 0.001$) and the overall survival was improved with a hazard ratio of 0.41 (0.22 to 0.76). The MMRp group failed to show improvement in progression-free survival or overall survival. These studies show the benefit of checkpoint inhibition along with chemotherapy in improving progression-free survival, particularly for patients with MMRd disease.

Targeted therapy

Targeted therapies in endometrial cancer range from use of broad spectrum agents in select populations, such as hormonal therapies in estrogen receptor/progesterone receptor

positive tumors, to directly targeting tumor antigens such as HER2 with monoclonal antibodies. With advances in drug development and molecular evaluation, multiple targets have been established (table 2).

Hormonal therapies:

Chemotherapy is the standard of care for patients with advanced and recurrent disease. However, low grade tumors, which can account for up to 50% of recurrences, are less likely to respond to chemotherapy. In advanced stage or recurrent disease, response rates to hormonal therapy can be up to 55%. Patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive tumors are more likely to respond to these therapies. For patients with advanced or recurrent tumors that are estrogen receptor/progesterone receptor positive, hormonal agents can be considered as first line therapy. This is supported by both NCCN and European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines,⁸⁴⁸⁵ which recommend hormonal therapy for patients with recurrent, low grade endometrial cancer.

To date, no consensus exists on a definition for estrogen receptor positive status by immunohistochemical expression. Despite no standardized positive/negative score existing, a cut-off of $\geq 10\%$ has been used in multiple tumor types. This value emerged from predictive models for response to endocrine therapy in breast cancer. Current American Society of



Table 2: Selected completed and ongoing clinical trials using targeted therapies in advanced and recurrent endometrial cancer

	Study name	NCT#	Population	Study arms:	Reference; PubMed ID
Hormonal/endocrine therapy					
Aromatase inhibitors	NSGO-EC-0302	NCT01965080	Advanced/recurrent (n=51)	Phase 2: exemestane	24498853
	Ma et al	-	Advanced/recurrent (n=28)	Phase 2: letrozole	15304161
	GOG 168	-	Advanced/recurrent (n=23)	Phase 2: anastrozole	10926805
Progestins	GOG 81 (Thigpen et al)	-	Advanced/recurrent (n=299)	Dose-response study of MPA 200 mg/day v 1000 mg/day	10561210
	GY028	NCT05538897	Advanced/recurrent	Phase 1B/2: ipatasertib plus megestrol acetate v megestrol acetate alone	NA: ongoing
SERM/SERD	GOG 153	-	Advanced/recurrent (n=61)	Phase 2: alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen	14751131
	GOG 119	-	Advanced/recurrent (n=61)	Phase 2: medroxyprogesterone acetate and tamoxifen	14751130
	GOG 188	-	Advanced/recurrent (n=67)	Phase 2: fulvestrant	21075433
Everolimus-letrozole	GOG3007	NCT02228681	Advanced, persistent, recurrent (n=74)	Phase 2: everolimus and letrozole or MPA/tamoxifen	25063278
CDK4/6 inhibitor with aromatase inhibition	PALEO	NCT02730429	Advanced, recurrent (n=73)	Phase 2: letrozole-placebo v letrozole-palbociclib	39657575
	Green et al	NCT03643510	Advanced, recurrent (n=27)	Phase 2: fulvestrant and abemaciclib	ASCO abstract 2024: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.551
	Konstantinopoulos et al	NCT03675893	Advanced, recurrent, ER+ (n=30)	Phase 2: letrozole and abemaciclib	36174113
Anti-angiogenic agents					
Bevacizumab	GOG 86p	-	Chemotherapy naive stage III/IV or recurrent (n=349)	Phase 2: carboplatin-paclitaxel with bevacizumab, temsirolimus, or ixabepilone	29804638
	MITO-END2	-	Advanced/recurrent, ≤1 previous line (n=108)	Phase 2: carboplatin-paclitaxel with bevacizumab	31677820
Lenvatinib	Vergote et al	NCT01111461	Recurrent, 1 previous line (n=133)	Phase 2: lenvatinib	31955859
Cediranib	NRG-GY012	NCT03660826	Recurrent (n=120)	Phase 2: cediranib, olaparib, cediranib-olaparib	38127487



Table 2: Selected completed and ongoing clinical trials using targeted therapies in advanced and recurrent endometrial cancer

	Study name	NCT#	Population	Study arms:	Reference; PubMed ID
PARP inhibitors					
Olaparib	UTOLA	EudraCT017-002623-13	Maintenance after platinum based adjuvant chemotherapy in advanced/recurrent	Phase 2: olaparib v placebo maintenance	ESMO 2023 abstract: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.036
	DUO-E	NCT04269200	Advanced/recurrent, ≤1 previous line (n=718)	Phase 3: carboplatin-paclitaxel with placebo, durvalumab, or durvalumab-olaparib	37864337
	DOMEC	NCT03951415	Advanced/recurrent (n=55)	Phase 2: durvalumab and olaparib	35287967
Rucaparib	Corr et al	NCT03617679	Advanced, recurrent with response to chemotherapy (n=79)	Phase 2: rucaparib v placebo for maintenance after chemotherapy	ASCO abstract 2023: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS5626
Niraparib	RUBY, part II	NCT03981796	Advanced/recurrent, ≤1 previous line (n=291)	Phase 3: carboplatin-paclitaxel-dostarlimab v carboplatin-paclitaxel-dostarlimab-niraparib	ESMO 2024 abstract: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103538
HER2 targeted therapy					
Trastuzumab	Fader	NCT01367002	Advanced/recurrent, ≤1 previous line, HER2+ (n=61)	Phase 2: carboplatin-paclitaxel with or without trastuzumab	29584549
Trastuzumab-pertuzumab	GY026	NCT05256225	Chemotherapy naive, HER2+, uterine serous or carcinosarcoma	Phase 2/3: carboplatin-paclitaxel alone or with trastuzumab-hyaluronidase-oysk or trastuzumab-pertuzumab-hyaluronidase-zzfx	ASCO trial in progress: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS5641
Trastuzumab deruxtecan	DESTINY-PanTumor02	NCT04482309	Recurrent HER2+ solid tumor (n=40 endometrial cancer)	Phase 2: trastuzumab deruxtecan	37870536
Nuclear export inhibitors					
Selinexor	SIENDO	NCT03555422	Complete or partial response to primary taxane-platinum chemotherapy (n=263)	Phase 3: selinexor v placebo for maintenance after chemotherapy	37669480

ASCO=American Society of Clinical Oncology; CDK4/6=cyclin dependent kinase 4/6; ER+=estrogen receptor positive; ESMO= European Society for Medical Oncology; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; MPA=medroxyprogesterone acetate; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; SERD=selective estrogen receptor degrader; SERM=selective estrogen receptor modulator.



Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines endorse a 10% cut-off value for estrogen receptor based on prediction models of response to endocrine therapies. This was primarily established by an evaluation of 9639 patients with breast cancer, which found that patients with a value of $\geq 10\%$ had better outcomes than did those with 1-9% or $< 1\%$ expression. Multiple studies have further evaluated this cut-off in endometrial cancer with similar results. One study showed that estrogen receptor staining $< 10\%$ was an independent predictor of worse prognosis in an evaluation of 648 NSMP tumors, but the authors acknowledge that further validation is warranted before this is translated into therapeutic trial evaluation.

Progestins and aromatase inhibitors are commonly used as standard hormonal agents in the treatment of patients with low grade endometrial cancer. Response to progestin therapy is higher in progesterone receptor positive tumors with a well differentiated histology, and recurrence after progestins generally does not extend beyond the uterus. Use of progestin therapy has been further limited by the development of thromboembolic events.

The use of aromatase inhibition alone in endometrial cancer was studied in a phase 2 trial of 82 chemotherapy naive patients with the use of anastrozole, which showed a 9% response rate. This PARAGON trial focused on patients with hormone receptor positive recurrent

endometrial cancer. The partial response rate was 7% and the clinical benefit rate was 44%.

Selective estrogen receptor modulators, such as tamoxifen, are also suggested as an effective hormonal therapy for endometrial carcinoma. Although tamoxifen is not effective as a single agent, several studies have looked at the sequential use of tamoxifen and progestins. GOG 153 and GOG 119 were phase 2 trials of 56 and 61 patients, respectively, and each showed higher activity of the alternating regimens compared with single agent. Response rates were 27% (38% for grade 1 tumors) and 33%, respectively, in all patients with no previous hormonal therapy or chemotherapy regardless of grade or histology. These response rates are promising and are potentially higher if the regimen is restricted to low grade endometrial cancer as a front line therapy, particularly in patients who have not received previous chemotherapy.

Alternative selective estrogen receptor degraders, such as fulvestrant, have also shown activity as a hormonal therapy for hormone receptor positive endometrial cancers. GOG 81 was a phase 2 trial evaluating fulvestrant in 31 patients with estrogen receptor positive advanced/metastatic endometrial cancer and showed a progression-free survival and overall survival of 10 and 26 months, respectively.

The clinical efficacy of hormonal therapy needs to improve to achieve better outcomes. Several recent and exciting studies have suggested the

use of combination hormonal therapy and other targeted therapies in patients with advanced/recurrent hormone receptor positive endometrioid endometrial cancer.

Pathological alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway, including loss of PTEN, occurs in 80-95% of endometrioid endometrial cancers. Monotherapy with mTOR inhibitors has limited activity. However, cross talk occurs between the PI3K/AKT/mTOR pathway and the estrogen receptor. mTOR inhibition is suspected to be likely to assist in overcoming resistance to hormonal therapy. A single arm, phase 2 trial of 32 patients showed that the mTOR inhibitor everolimus in combination with letrozole results in a high clinical benefit rate and high objective response rate in patients with recurrent endometrial cancer. Subsequently, GOG 3007 was a randomized phase 2 trial of 74 patients and looked at everolimus in combination with letrozole compared with the alternating regimen of medroxyprogesterone acetate-tamoxifen. On everolimus-letrozole, chemotherapy naive patients had a 28 month median progression-free survival, whereas patients who had received previous chemotherapy had a four month median progression-free survival. The results for everolimus/letrozole in chemotherapy naive patients compare favorably with the chemotherapy trials.

The PALEO trial was a randomized phase 2 trial of 77 patients that evaluated the efficacy of a cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor,



palbociclib, in combination with an aromatase inhibitor (letrozole) compared with letrozole alone in patients with advanced or recurrent estrogen receptor positive endometrial cancer. The combination treatment resulted in clinically meaningful progression-free survival of 8.3 months compared with 3.0 months with letrozole alone. Additional phase 2 trials with the use of CDK4/6 inhibitors have suggested synergy in combination with letrozole.

Anti-angiogenic therapy:

Since platinum and taxanes became the standard of care, attempts have been made to combine this combination with agents other than immunotherapy. In a randomized phase 2 trial including 349 women (GOG 86P), adding bevacizumab to the combination did not improve survival outcomes in a clinically meaningful way. Conversely, the MITO group studied the addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel in a randomized phase 2 trial of 108 women and did show increased activity. Nevertheless, the addition of bevacizumab has not become the standard of care. Most recently, a subgroup analysis of GOG 86P showed that those patients whose tumors had p53 mutations had a more favorable response to the addition of bevacizumab; however, the trial was not powered for this comparison.

Emerging therapies

PARP inhibition

Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition is a targeted strategy used as maintenance therapy in ovarian, breast, and prostate cancers and is most effective in a BRCA mutated or homologous recombination deficient patient population. Several hypotheses have suggested that alternative DNA damage pathways can lead to efficacy in endometrial cancers. The first clinical trial of a single agent evaluating this strategy was the UTOLA trial that compared olaparib maintenance versus placebo in a randomized phase 2 trial of 147 patients. This trial showed no improvement in progression-free survival in the distinct patient population eligible for inclusion. However, a randomized, placebo controlled, phase 2 trial of 79 patients with metastatic/recurrent endometrial cancer comparing rucaparib versus placebo as maintenance therapy found a 55% reduction in the risk of disease progression or death (hazard ratio 0.45, 95% confidence interval 0.24 to 0.87; $P=0.02$). This correlates to an improvement in progression-free survival of 19.4 months (28.1 v 8.7 months).

The combination of PARP inhibition and immunotherapy was first determined to have potential benefit in the phase 2 DOME trial that evaluated the use of olaparib and durvalumab in 55 patients. The response rate was 16%, with a median progression-free survival of 3.4 months. In the frontline setting, the combination of PARP inhibitor along with

chemotherapy and checkpoint inhibition was studied in the recently reported DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 study. A total of 718 patients with newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer were randomly assigned 1:1:1 to carboplatin-paclitaxel plus durvalumab placebo followed by olaparib placebo maintenance (control arm); carboplatin-paclitaxel-durvalumab followed by maintenance durvalumab plus olaparib placebo (durvalumab arm); or carboplatin-paclitaxel-durvalumab followed by maintenance durvalumab plus olaparib (durvalumab+olaparib arm). A progression-free survival benefit compared with the control arm was observed in the durvalumab arm (10.2 v 9.6 months; hazard ratio 0.71; $P=0.003$) and in the durvalumab+olaparib arm (15.1 v 9.6 months; hazard ratio 0.55; $P<0.001$). These results provide an additional option for checkpoint inhibition in combination with chemotherapy in the frontline setting and provide the first evidence of potential further benefit of a PARP inhibitor in this setting. The combination strategy hypothesizes that an accumulation of DNA damage caused by the PARP inhibitor may complement the immune checkpoint blockade.

XPO1 inhibition

Selinexor is a novel therapeutic oral exportin 1 (XPO1) inhibitor that drives nuclear retention and functional activation of wild type tumor suppressor proteins, including p53. The phase 3 evaluation of this therapy as a maintenance



strategy was conducted in 263 patients in the ENGOT-EN5/GOG-3055/SIENDO trial, which did not show significant improvement in progression-free survival in the intention-to-treat population. However, in a pre-specified evaluation of the TP53 wild type subgroup of 113 patients, the median progression-free survival was 28.4 months with selinexor versus 5.2 months with placebo. These promising results will be further evaluated in an ongoing phase 3 evaluation of this molecular subtype population (NCT05611931).

HER2 targeted therapies

Recognized for its role in other solid tumors such as breast and gastroesophageal cancer, HER2 has gained attention as a predictive and prognostic biomarker in endometrial cancer. Defining HER2 positivity in endometrial cancer is complex, as immunohistochemical staining patterns differ from those seen in breast cancer. Also, prospective clinical trial data specifically correlating response to HER2 targeted therapy to levels of HER2 expression based on differential scoring systems in endometrial cancer are not yet available—a crucial step in standardizing an endometrial cancer specific scoring system. Nevertheless, existing studies and clinical trials have used both the ASCO/CAP breast and gastric scoring systems and found that rates of HER2 positivity approaches 20-30% in uterine serous carcinoma. HER2 is also expressed and amplified in uterine

carcinosarcoma as well as in the more common endometrioid carcinoma.

In a phase 2 trial of 61 patients with HER2 positive advanced or recurrent uterine serous carcinoma, patients who received trastuzumab, a monoclonal antibody directed at HER2, had significantly improved progression-free and overall survival compared with patients who received carboplatin and paclitaxel chemotherapy alone. This small but landmark study led to an NCCN recommendation to include HER2 targeted therapy in the treatment strategy for patients with HER2 positive disease, as well as a large phase 3 study, currently ongoing, evaluating the addition of trastuzumab or pertuzumab-trastuzumab to standard chemotherapy for patients with HER2 positive uterine serous or carcinosarcoma (NCT05256225).

Antibody-drug conjugates (ADCs) directed at HER2 have quickly gained traction in the treatment of recurrent HER2 positive endometrial cancer. ADCs have the benefit of more directed tumor cell kill with minimization of side effects compared with conventional chemotherapy. Additionally, newer ADCs have higher drug-to-antibody ratios, as well as high payload permeability, which may augment bystander killing effect on cells with low (or no) HER2 expression. Results from the large basket trial, DESTINY-PanTumour02, showed the efficacy of trastuzumab deruxtecan in various solid tumors. In the pre-defined cohort of 40

patients with HER2 expressing endometrial cancer (immunohistochemistry 2+ or 3+), the overall response rate was an impressive 57.5%, including an 84.6% response rate in the 13 patients with high HER2 expression (immunohistochemistry 3+). The STATICE trial evaluated trastuzumab deruxtecan in 32 patients with HER2 expressing carcinosarcomas (immunohistochemistry 1+, 2+, 3+). Response rates were similarly high with 54.5% in the HER2 high group (defined as immunohistochemistry 2+, 3+) and 70.0% in the HER2 low group (1+). Rates of grade 3+ adverse events were 61% (n=20), and these were most commonly hematologic events, although interstitial lung disease is a unique toxicity of this drug. Although larger confirmatory studies are pending, given these high response rates, this ADC is now an NCCN recommended biomarker directed therapy and has received accelerated approval by the US Food and Drug Administration for all solid tumors that have 3+ HER2 expression.

Antibody-drug conjugates

ADCs are a novel therapeutic class used across many tumor types. In gynecologic cancers, their approvals have been limited to ovarian and cervical cancers, but significant evaluations in endometrial cancer are under way. Not all ADCs are the same. ADCs have three main components, and variation in any one has the potential to affect response. The three components are the antibody, the linker, and the



payload. We commonly classify them on the basis of target antigen. The ADCs furthest advanced in evaluation and use in endometrial cancer are those targeting the HER2 antigen as discussed above. TROP2 is another target antigen with recent publication of results specific to endometrial cancer. The TROPiCS-03 study evaluated sacituzimab govitecan in a phase 2 basket study and reported on 41 patients with recurrent endometrial cancer, with an overall response rate of 22% (95% confidence interval 11% to 38%) and a clinical benefit rate of 32% (18% to 48%). Other agents targeting highly expressed target antigens such as folate receptor α (FR α) and B7-H4 are also under investigation (table 3).

Guidelines

The impact of molecular analysis on prognosis and therapy indications has reached a point of shift into the global staging and treatment of endometrial cancers. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Pathology (ESP), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), and the NCCN have each incorporated molecular analysis into updated staging and guidelines in 2021 and 2023. In 2021 ESGO, ESTRO, and the ESP jointly produced updated management guidelines on treatment for endometrial cancer. These guidelines re-categorize the risk groups into low, intermediate, high-intermediate, and high on

Table 3: Selected antibody-drug conjugates (ADCs) under investigation as single agent therapy in endometrial cancers

Target	ADC	Linker	Payload	Phase of trial	Trial identifier(s)
HER2	Trastuzumab deruxtecan	Tetrapeptide	Deruxtecan (topoisomerase I inhibitor)	2	DESTINY-PanTumor02: NCT04482309
				2	STATICE: UMIN000029506
HER2	Trastuzumab duocarmazine (SYD985)	Cleavable	Seco-DUBA	2	NCT04205630
HER2	DB-1303	Cleavable peptide linker	P1003 (topoisomerase I inhibitor)	1/2A	NCT05150691
TROP2	Sacituzimab govitecan	CL2A	SN-38 (topoisomerase inhibitor)	2	TROPiCS-03: NCT03964727
				3	ASCENT-GYN-01: NCT06486441
TROP2	Sacituzimab tirumotecan	Methyl sulfonyl pyrimidine	Belotecan derivative topoisomerase I inhibitor	3	NCT06132958
TROP2	Datopotamab deruxtecan	Cleavable tetrapeptide based	Topoisomerase I inhibitor	2	NCT05489211
FR α	Mirvetuximab	Disulfide	DM4	2	NCT03832361
FR α	IMGN-151	Cleavable peptide linker	DM21	1	NCT05527184
FR α	Morab	Cathepsin cleavable linker	Eribulin (MTA)	1/2	NCT04300556
B7H4	XMT-1660	Polymer scaffold; cleavable ester linker	AF-HPA (microtubule inhibitor)	1	NCT05377996
B7H4	AZD8205	Cleavable	Topoisomerase I inhibitor	1/2	NCT05123482
B7H4	SGN-B7H4V	Protease cleavable maleimidocaproyl valine citrulline (mc-vc) linker	MMAE	1	NCT05194072

AF-HPA=auristatin F-hydroxypropylamide; DM=maytansinoid derivative; FR=folate receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; MMAE=monomethyl auristatin E; MTA=microtubule-targeting agent; seco-DUBA=seco-duocarmycin-hydroxybenzamide-azaindole; TROP2=trophoblast cell surface antigen 2.



the basis of a combination of histopathological risk factors and molecular classifications (table 4). The molecular classification recommendation from these guidelines is to use the surrogate of the TCGA classifiers using TP53, mutS homolog 6, PMS2, and POLE. Furthermore, the guidelines encourage molecular classification of all endometrial carcinomas, especially high grade tumors. However, POLE mutational analysis may be omitted in low risk and grade 1 intermediate risk endometrial carcinoma.

In 2023 FIGO re-established its staging system to include molecular classification. Similar to ESGO, ESTRO, and ESP, molecular classification into the TCGA categories of POLEmut, MMRd, p53abn, and NSMP can be done by using analysis of p53, MSH6, PMS1 homolog 2, mismatch repair system component (PMS2), and POLE. Molecular classification is encouraged in all cases of endometrial carcinoma. Notable updates to the staging system are that the molecular evaluation of TP53 and POLE modify the FIGO staging in early endometrial cancers, whereas advanced stage disease staging is not modified by the molecular analysis. However, prognostic and treatment recommendations are directed by molecular classification in all tumors.

Conclusion

Endometrial cancer is now the most lethal gynecologic malignancy, with incidence levels rising year on year. However, the use of tumor molecular evaluation combined with novel

Table 4: Risk stratification categories of updated endometrial cancer staging and treatment guidelines as modified by FIGO 2023 and ESGO/ESTRO/ESP publications		
Risk group	FIGO 2023	ESGO/ESTRO/ESP 2021
Low	Pathogenic POLE mutation	Stage I-II <i>POLEmut</i> ; no residual disease
		Stage IA MMRd/NSMP low grade endometrioid carcinoma+no/focal LVSI
Intermediate	MMRd/MSI and NSMP	Stage IB MMRd/NSMP low grade endometrioid carcinoma+no/focal LVSI
		Stage IA MMRd/NSMP high grade endometrioid carcinoma+no/focal LVSI
		Stage IA p53abn and/or non-endometrioid without myometrial invasion
High-intermediate	-	Stage I MMRd/NSMP any grade endometrioid carcinoma+substantial LVSI
		Stage IB MMRd/NSMP high grade endometrioid carcinoma
		Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	P53 _{abn}	Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease
		Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease
		Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease

FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics; ESGO=European Society of Gynaecological Oncology; ESP=European Society of Pathology; ESTRO=European Society for Radiotherapy and Oncology; LVSI=lymphovascular space invasion; MMRd=mismatch repair deficient; MSI=microsatellite instability; NSMP=no specific molecular profile; p53abn=p53 abnormal.

targeted therapies yields promise for the treatment of all patients and families affected by this disease. Combinatory treatment strategies including surgery, radiation, and/or systemic therapies remain the mainstay of treatment pending elucidation of the stage and profile of the disease. However, the molecular profile of the tumor is becoming increasingly pertinent for both existing treatment modalities and emerging therapies. Endometrial cancer is the flagship gynecologic malignancy for precision based medicine. Novel therapeutic targets are working in parallel with advances in molecular detection. These advances and strategies are a testament to patient centered care and improving outcomes for patients with endometrial cancer.

<https://www.bmj.com/content/388/bmj-2024-080978>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Infectieziekten

ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF DENGUE

Dengue (dengue fever, breakbone fever), an arboviral infection transmitted by *Aedes* mosquitoes, is endemic in more than 100 countries in the World Health Organisation (WHO) regions of Africa, the Americas, the Eastern Mediterranean, South-East Asia, and the Western Pacific. Although most patients are asymptomatic or recover after a febrile phase, 2-5% develop severe disease and may require intensive care. Mortality is 5% among severe dengue. Distribution of the four dengue virus serotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4) varies geographically and over time.

Previously limited to tropical regions, outbreaks now occur in subtropical and temperate regions, including high altitude areas (such as Kathmandu, Nepal). In North America and Europe, where dengue is a common cause of fever in travellers returning from endemic areas, autochthonous (locally acquired) cases have also been reported. Global warming, increased urbanisation, population increases, increased quantities of stagnant water, and increased trade, transit, and travel to and from dengue endemic areas have contributed to this geographical expansion.

Terminology and definitions

The classifications in box 1 replaced the 1997 WHO classifications of “dengue fever,” “dengue haemorrhagic fever,” and “dengue shock syndrome,” but these older terms are still used in some regions, including by some WHO regional offices (such as the WHO South-East Asia Regional office).

Box 1: Classifications of dengue

WHO (2009)

- Case definition- Fever up to 40°C lasting at least two days; plus at least two of the following: rash, nausea or vomiting, aches, positive tourniquet test for capillary fragility,* leucopenia, the presence of any dengue warning sign (see box 2)
- Symptomatic dengue- Categorised as dengue fever without warning signs, dengue fever with warning signs, or severe dengue
- Severe dengue- One or more of: compensated or hypotensive shock,† respiratory distress, severe bleeding, severe organ impairment
- Group A/B1/B2/C classification- Used for management (see table 2):

- A: Dengue fever without warning signs, and with no high risk factors (box 2)
- B1: Dengue fever without warning signs, with any high risk factor
- B2: Dengue fever with any warning sign
- C: Severe dengue.

WHO (2009) and CDC Yellow Book on traveller's health (2024)

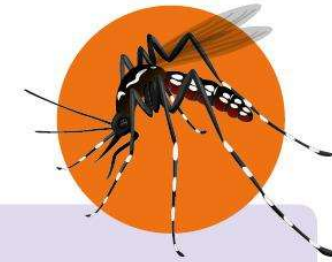
- Disease course terminology—Febrile, critical, and recovery phases (largely correlating with the classifications “dengue fever without warning signs,” “dengue fever with warning signs,” and “severe dengue”)

* The tourniquet test entails inflating a sphygmomanometer cuff on the arm to a point midway between the patient's systolic and diastolic blood pressures and maintaining it for five minutes: in a positive result, ≥10 petechiae per square inch will appear in the cubital fossa 1-2 minutes after deflating the cuff

† Maintained systolic blood pressure (>90mmHg) with pulse pressure <20mmHg indicates compensated shock, while systolic blood pressure <90mmHg indicates hypotensive shock



Previously limited to tropical regions, dengue outbreaks have begun occurring in subtropical and temperate regions. The clinical approach to assessment we outline in this graphic is relevant to all endemic and non-endemic countries, based on WHO and CDC guidelines and updates. See the full paper for more detail on diagnosis and management.



In this article, we mainly use the terms “febrile, critical, and recovery phase” and, within that, “warning signs” and “severe dengue.”

Primary and subsequent infections

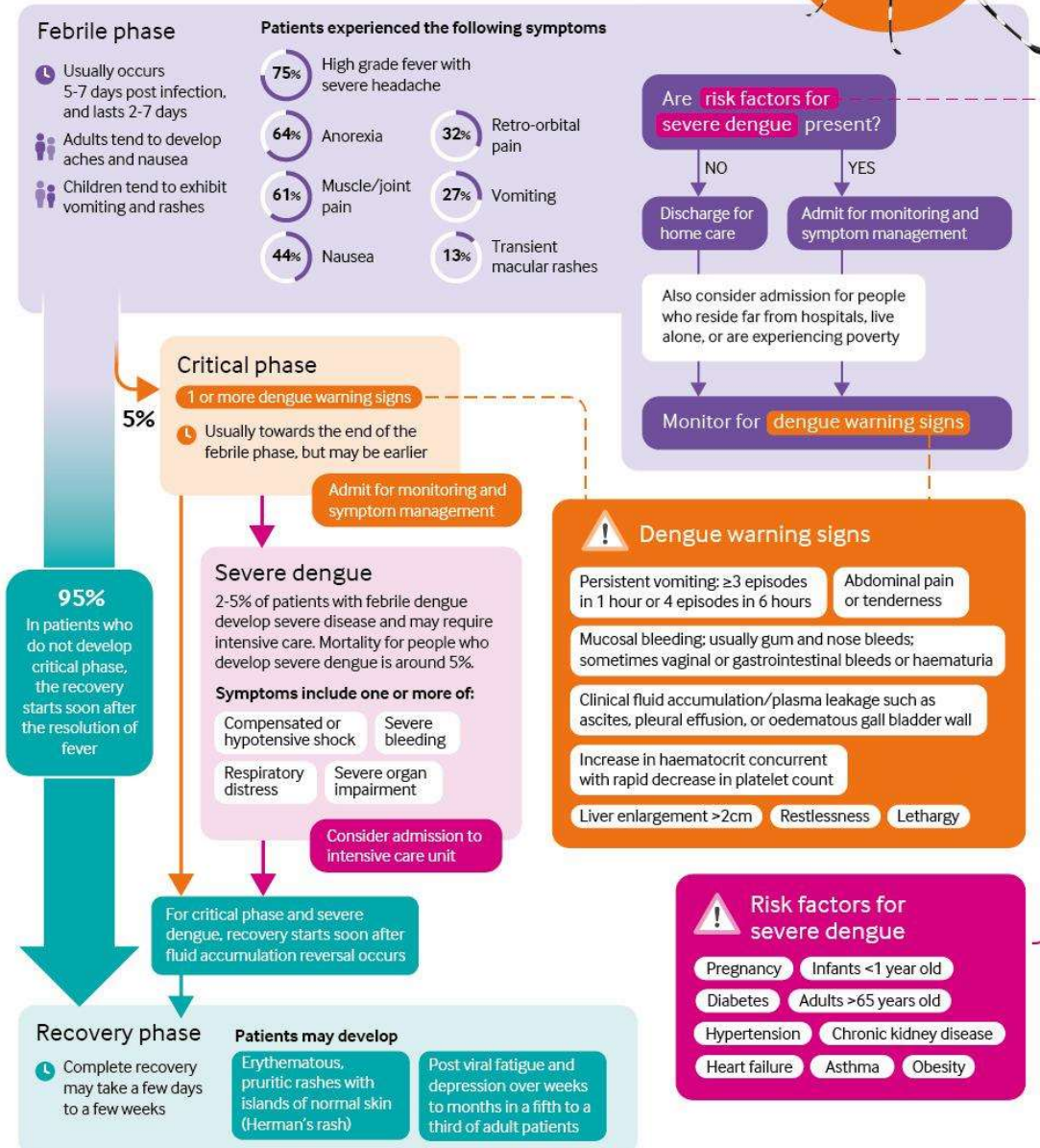
In primary infections, antibodies specific to the causative DENV serotype provide long term immunity against that serotype, making re-infection with that serotype uncommon (but not impossible). Cross-reacting antibodies against other serotypes are also generated, but, instead of providing partial immunity or neutralising the heterologous serotype, they bind to it, increasing viral entry into cells. This antibody-dependent enhancement can increase disease severity in secondary infections. Third and fourth infections are usually mild because more potent cross-neutralising antibodies have developed.

How do symptomatic patients present?

Only 20-40% of patients are symptomatic, with most symptomatic people experiencing a self limiting acute febrile illness.

Febrile phase:

This phase is characterised by high grade fever (typically up to 40°C) with severe headache (75% of patients), anorexia (64%), muscle or joint pain (61%), nausea (44%), retro-orbital pain (32%), vomiting (27%), and transient macular rashes (13%, fig 1). It usually occurs 5-7



days after infection, lasts 2-7 days, and, in around 95% of cases, is followed by the recovery phase. Adults more commonly develop aches and nausea, while children more commonly experience vomiting and rashes (fig 1).



Fig. 1
Typical dengue rash on the abdomen of an adult during the febrile phase (note, the rash may be harder to spot in people with darker skin tones)

Consider differential diagnoses and co-infections according to geographical prevalence. In travellers returning to non-endemic countries, consider dengue when acute undifferentiated febrile illness has been present for up to 14 days.

Examination:

- Normal blood and pulse pressures
- Positive tourniquet test (see box 1).

Investigations:

- Full blood count may show leucopenia and/or thrombocytopenia
- Record a baseline haematocrit
- Consider ultrasound to look for subclinical fluid accumulation.

Critical phase:

Towards the end of the febrile phase but possibly earlier, about 5% of patients deteriorate into a critical phase, when warning signs (box 2) are present and severe dengue (see box 1) may develop. The positive predictive values of individual warning signs for progression to severe dengue, range from 9% (for persistent vomiting) to 58% (fluid accumulation), but negative predictive values are higher (greater than 95% for each of the individual warning signs). Unless organ support is needed (inotropic support, mechanical ventilation, and/or dialysis), the critical phase usually lasts 2-3 days.

Box 2: Dengue warning signs and risk factors for severe disease

Warning signs:

- Abdominal pain or tenderness
- Persistent vomiting (≥ 3 episodes in 1 hour, or 4 episodes in 6 hours)
- Fluid accumulation from plasma leakage (such as ascites, pleural effusion,

oedematous gall bladder wall, peripheral oedema)

- Mucosal bleeding (usually gum or nasal bleeding, sometimes vaginal or gastrointestinal bleeds or haematuria)
- Lethargy
- Restlessness
- Liver enlargement >2 cm
- Laboratory: increase in haematocrit, concurrent with rapid decrease in platelet count

Risk factors for severe disease:

- Pregnancy
- Infants <1 year old
- Adults >65 years old
- Underlying health conditions (diabetes, asthma, hypertension, chronic kidney disease, heart failure)
- Obesity
- Also consider people who reside far from hospitals, live alone, or experience extreme poverty (who may not receive adequate home care and be unable to attend follow-up)

Examination:

- Monitor (every 2-4 hours) for the development of severe dengue by assessing airway, breathing, and circulation (including blood pressure, and urine output), and consciousness.



- There might be fluid accumulation (from plasma leakage) (box 2) on examination or with bedside ultrasound.
- In severe dengue:
 - Narrow pulse pressure occurs if systolic blood pressure decreases and diastolic increases
 - Cool, clammy extremities might indicate hypotensive or compensated shock
 - Assess for bleeding (mucosa, orifices, skin) that may occur with severe thrombocytopenia or coagulopathy
 - Consider severe bleeding if haematocrit decreases and the patient remains haemodynamically unstable (cool clammy extremities, low blood pressure, decreased urine output) despite intravenous fluids resuscitation
 - Assess for signs of organ impairment (such as hepatic failure, encephalopathy, cardiomyopathy).

Investigations:

- Haematocrit increases, at least 20% from baseline concurrent with rapid thrombocytopenia (a low or normal haematocrit may indicate bleeding).
- Liver function tests may show moderate elevation in transaminases.
- Monitor kidney function and electrolytes.
- If severe dengue develops:

- Increased haematocrit with hypotensive or compensated shock indicates severe plasma leakage
- Decreased haematocrit with hypotensive or compensated shock indicates severe bleeding
- Aspartate and alanine transaminases >1000 units/L indicate severe hepatic impairment
- Monitor blood glucose, kidney function, electrolytes, coagulation profile, and cardiac enzymes as indicated.

Recovery phase:

The recovery phase starts soon after plasma leakage reversal, about 48-72 hours after the start of the critical phase. If patients do not enter a critical phase, recovery starts soon after defervescence (resolution of fever). Complete recovery may take between a few days and a few weeks. Erythematous, pruritic rashes with islands of normal skin (Herman's rash) may develop. Improvement is usually rapid, but a fifth to a third of adult patients may develop post-viral fatigue and/or depression in the weeks and months after.

Examination:

- Stable blood pressure
- Diuresis.

Investigations:

- Haematocrit stabilises or might fall due to reabsorption of leaked fluid
- White cell count and platelets begin to normalise.

What investigations confirm the diagnosis?

Consider tests as outlined in table 1.

Table 1: Diagnostic tests for dengue		
Test and method	Sensitivity and specificity ⁴⁰	Note
Days 1-5 of illness		
NS1 RDT	Sensitivity 76.5%* Specificity 100%*	Interpret negative tests with caution. Sensitivity lower in secondary infections. Interpret patients' self tests with caution as many commercially available rapid tests are unreliable.
NS1 ELISA	Sensitivity 82.4%* Specificity 94.3%*	
Virus/nucleic acid detection by culture or RNA detection (PCR)	Considered reference standard	



Day ≥3 of illness		
IgM RDT	Sensitivity 17.9% Specificity 97.1%	Many commercially available rapid tests are unreliable.
IgM ELISA	Sensitivity 27.5% Specificity 91.4%	
IgG RDT or ELISA	In primary infection: positive after 7 days (unhelpful for acute illness) In secondary infection: positive after day 3.	
ELISA=Enzyme linked immunosorbent assay. IgG=Immunoglobulin G. IgM=Immunoglobulin M. NS1=Non-structural protein 1, a protein found in the blood of people infected with dengue and other flaviviruses. PCR=Polymerase chain reaction. RDT=Rapid diagnostic test. * Compared with PCR.		

How is it managed?

In the absence of warning signs or risk factors for severe disease (box 2), avoid hospital admission where possible (especially during outbreaks) to reduce overburden of health systems. Instead, when it is safe to do so, discharge with detailed home care guidance and safety-netting advice (table 2).

Box 3: Highlights and principles of the WHO fluid resuscitation algorithm for dengue

- Warning signs- Intravenous crystalloid fluid replacement (normal saline or Ringer's

lactate) 5-7 mL/kg/hr for the first 1-2 hours, followed by 3-5 mL/kg/hr for the next 2-4 hours, then 2-3 mL/kg/hr or less based on the clinical response, to be stopped within 48 hours.

- Hypotensive shock- Restrictive fluid resuscitation with a 20mL/kg bolus of crystalloid or colloid fluid over 15 minutes, followed by 10mL/kg over the next hour if shock improves with the initial bolus. Can repeat 20mL/kg colloid boluses twice if no improvement with increased haematocrit.
- Compensated shock- Initial rate is 10mL/kg crystalloid fluid over 1 hour.
- When the shock is improved (systolic blood pressure >90mm Hg, pulse pressure >20mm Hg, or urine output >0.5mL/kg/hr) rapidly reduce fluids (as in "warning signs" phase) and stop within 48 hours.
- Adopt a strict balance between under-treatment and over-treatment because, after 48-72 hours, leaked fluid is typically reabsorbed into the vascular system, risking fluid overload and pulmonary oedema.

No specific antiviral or disease-modifying treatment has proven beneficial to date. For all phases, in all regions, WHO recommends supportive treatment and reassurance, acknowledging there may be anxiety associated with symptoms such as high grade fevers, severe

aches, and cytopenia. In patients admitted to hospital, recommendations include regular monitoring of vital signs, urine output, and haematocrit (frequency dependent on illness phase/severity) and monitoring other bloods with consideration of blood transfusion/organ support when clinically indicated. Table 2 shows a more detailed summary, according to illness phase.

Management considerations:

Tepid sponging:

Tepid sponging for fever control is recommended by all dengue guidelines. However, UK NICE guidance does not recommend this for fever control in children under 5 years old. We suggest discussing the potential effects of chills, goose pimples, and discomfort to patients when considering this.

Paracetamol:

Paracetamol is the antipyretic and analgesic of choice (for adults, 0.5-1g every 4-6 hours, maximum 4g per 24 hours). However, a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in Thailand showed raised hepatic transaminases without fever or pain reduction when median dose was 1.5 g/day. We recommend using paracetamol with caution, and, based on our own practice, to discontinue if hepatic transaminases rise more than three times the upper limit of normal.



Table 2: Management recommendations based on WHO, PAHO (Pan American Health Organization), and CDC guidelines

Disease phase, WHO group	Admit or discharge	Management
Febrile phase		
Group A (without warning signs or risk factors)	Discharge	Home care: tepid sponging (see considerations in text), paracetamol, oral fluids Advise patients to: - Aim for micturition at least every 4 hours¹³ - Be alert to development of warning signs and severe dengue; seek urgent review if they develop - Prevent spread at home (vector control) - Reassure that about 95% of people with dengue in this phase recover without long term consequences or complications¹¹
Group B1 (without warning signs, with a risk factor(s))	Admit	Symptom management Oral fluids 2-4 hourly monitoring of blood pressure and urine output Daily blood counts with haematocrit
Critical phase		
Group B2 (with warning sign(s))	Admit	Symptom management Intravenous fluids as per WHO algorithm (box 3) Counsel patients about possible deterioration into severe dengue 2-4 hourly monitoring of blood pressure, pulse pressure, urine output, and consciousness; if there is deterioration, manage as severe dengue 6-12 hourly bedside haematocrit; daily blood tests to monitor platelets, electrolytes, kidney and liver function; cardiac enzymes if myocarditis (a potentially serious complication of dengue) is suspected
Group C (severe dengue)	Admit (consider ICU ⁴⁴)	Treat compensated or hypotensive shock as per WHO fluid resuscitation algorithm (box 3)* After stopping fluids, observe for deterioration for 24-48 hours Consider urgent blood transfusion for patients with severe bleeding (decreased haematocrit with hypotensive or compensated shock) Monitor organ function and manage severe organ impairment with organ support (mechanical ventilation, haemodialysis, or inotropic support) 1-2 hourly monitoring of blood and pulse pressure, and urine output (maintain output at >0.5 mL/kg/hr) Monitor haematocrit after every intravenous fluid bolus and if clinical deterioration Assess for fluid overload and pulmonary oedema, which can occur when plasma leakage reverses (stop fluid and give loop diuretics urgently if pulmonary oedema occurs ⁴⁵)
Recovery phase		
	Discharge	Indications for discharge are absence of fever for ≥48 hours, improved wellbeing and appetite, normal vital signs, urine output >0.5 mL/kg/hr, increasing platelet count, stable haematocrit without intravenous fluids ¹¹ Follow up in 1-2 months by hospital discharge team to assess for fatigue and depression

* We recommend monitoring for fluid accumulation before and during fluid resuscitation.



Limitations to the WHO fluid resuscitation algorithm:

Researchers in Singapore and the US have suggested some limitations of the WHO intravenous fluid resuscitation algorithm:

- No large scale, randomised controlled trials confirm the optimal intravenous fluid types and rates, and the monitoring strategies recommended for severe dengue
- WHO fluid recommendations are mainly extrapolated from small, randomised studies only on children
- Consensus is lacking on whether crystalloids or colloids (which can potentially worsen coagulopathy) are preferable for management of hypotensive shock.

Treatments without evidence to support their use:

- We advise avoiding non-steroidal anti-inflammatory drugs as there is a theoretical risk of platelet dysfunction and bleeding in patients with thrombocytopenia. However, no randomised prospective studies assess this risk
- WHO advises avoiding empirical antibiotics
- WHO advises avoiding prophylactic platelet transfusions because randomised trials showed no benefit, and because of the possibility of fluid overload

- We also advise avoiding other non-evidence-based therapies that have been considered to increase platelets:
- Thrombopoietin agonists
- Carica papaya extract.

How can primary and secondary infections be prevented?

WHO-approved live-attenuated vaccines are available for people >9 years old who are seropositive after screening (Dengvaxia (CYD-TDV), three doses), and for children aged 6-16 years in endemic countries regardless of baseline serostatus (Qdenga (TAK-003), two doses). A third live-attenuated vaccine is in development (Butantan-DV (TV003), single dose) which doesn't require prescreening and has just completed a phase 3 trial.

Effective vector control measures include:

- Mosquito repellents
- Covering the arms and legs (especially during daylight, when Aedes mosquito are most active)
- Insecticide-treated house screens and bed nets
- Stagnant water removal (for example, regular drainage, improved water supply, mosquito-proofed water containers, adequate waste management)

- Genetically modified mosquitoes (such as in Brazil and India).
- Wolbachia infection of Aedes mosquitoes (as in Singapore and Thailand).

Further research

Large randomised clinical trials are needed for validation and optimisation of treatments currently recommended by WHO. Also, clinical trials to discover effective antiviral agents and immunomodulators in the same manner as the RECOVERY trial for covid-19.

<https://www.bmj.com/content/388/bmj-2024-082639>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Intoxicaties

ABRIKOZENPITTEN: GEEN DOETJES !

Volgens webwinkels zouden abrikozenpitten kankerbestrijdende en energieverhogende eigenschappen hebben, maar in werkelijkheid kan consumptie ervan leiden tot een ernstige intoxicatie.

Casus:

Een man, 43 jaar oud, komt op de dienst Spoedgevallen terecht nadat hij abrikozenpitten gegeten heeft.

- Voorgeschiedenis:
 - Hij vertoont last van vermoeidheid en denkt dat de pitten die hij in een natuurwinkel in Duitsland gekocht had, energie zouden geven.
 - Hij had die middag enkele handjes abrikozenpitten gegeten en nadien ging hij douchen.
 - Maar tijdens het douchen krijgt hij palpaties, duizeligheid, misselijkheid, ataxie en zwakte van beide benen.
 - Hij verwittigt de huisartsenpost waarna een ambulance gestuurd wordt.
 - Circa 45 minuten later treffen de ambulanceverpleegkundigen de patiënt zittend aan en ze constateren, behalve een sinustachycardie (150/min) en verhoogde ademhalingsfrequentie (25/min), geen andere afwijkingen van

de vitale parameters (BD: 140/90 mmHg, temperatuur: 36,0 °C, zuurstofsaturatie 100%).

- Verdere bevindingen:
 - Zo'n anderhalf uur na het begin van de klachten wordt de patiënt op de dienst Spoedgevallen opgevangen volgens de ABCDE-methodiek.
 - Er is een vrije ademweg, een zuurstofsaturatie van 99% bij kamerlucht en een tachypneu van 24/min.
 - Hemodynamisch zag men een sinustachycardie van 160/min en een BD van 150/80 mmHg.
 - Cardiopulmonaal en globaal oriënterend neurologisch onderzoek lieten geen afwijkingen zien (geen ataxie), bij een lichaamstemperatuur van 36,4 °C.
 - Anamnestic had patiënt circa 60 abrikozenpitten gegeten.
 - Arteriële bloedgasanalyse toonde een respiratoire alkalose en een verhoogde lactaatconcentratie van 6,5 mmol/l (referentiewaarde: 0,6-2,4).
- Verdere aanpak:
 - De patiënt krijgt zuurstof via een 'non-rebreathing' masker, en verder intraveneus twee maal 5 g

hydroxycobalamine (Cyanokit) omwille van het vermoeden van een ernstige cyanide-intoxicatie.

- Tijdens de tweede beoordeling volgens de ABCDE-methodiek ('secondary survey') normaliseert daarna de polsfrequentie.
- Zo'n twee uur na de inname van de abrikozenpitten wordt er een maagsonde geplaatst en een maagspoeling verricht.
- Dat levert enkele pitresten op, en er volgt een spoeling met 500 ml natriumthiosulfaat 5%, waarvan een deel in de maag achtergelaten wordt.
- Patiënt wordt ter observatie opgenomen op de afdeling Intensive Care.
- Verder verloop:
 - De patiënt is ruim drie kwartier later wat gekalmeerd.
 - De bloedgasanalyse laat een normale pH zien, de pCO₂ en de bicarbonaatconcentratie zijn nog verlaagd en de base-exces is negatief bij een lactaatconcentratie van 3,7 mmol/l (gecombineerde respiratoire en metabole afwijking).
 - Vijfentwintig uur later zijn de bloedgaswaarden genormaliseerd: de



- lactaatconcentratie bedraagt dan 2,3 mmol/l.
- De volgende ochtend is de lactaatconcentratie 1 mmol/l.
- Bloedgasanalyse laat voornamelijk het beeld zien van een respiratoire alkalose – waarschijnlijk door de angst en stress – en mogelijk hyperventilatie – die hij gehad heeft tijdens het acute transport en de opvang op de dienst Spoedgevallen.
- Bij een cyanide-intoxicatie verwacht je juist een metabole acidose met verhoogde ‘anion gap’.
- Patiënt kan de volgende ochtend in goede conditie naar huis ontslagen worden.
- Onderzoek van het spijserserum laat een potentieel levensbedreigende cyanideconcentratie zien van 2,13 mg/l (drempelwaarde: < 0,2).

Beschouwing:

- De pit van abrikozen (= zaad in de harde kern) en bittere amandelen bevatten cyanogene glycosiden en ingestie van deze stoffen kan leiden tot verhoogde cyanideconcentraties in het bloed:
 - Andere fruitpitten bevatten ook cyanide, maar in lagere concentraties.
 - Hierdoor leidt de inname ervan niet tot problemen.

- De toxische limiet kan overschreden worden bij ingestie van 3 kleine abrikozenpitten of één grote.
- Er zijn fatale intoxicaties gemeld bij de consumptie van meer dan 20 abrikozenpitten.
- Meestal staan waarschuwingen over maximale inname op de verkoopverpakking, maar ze worden vaak genegeerd of onderschat:
 - In het geval van de casus stond op het product een maximale dosering van 6-8 pitten/dag.
 - De verkoop is in Nederland beperkt naar aanleiding van de nieuwe Europese regelgeving in 2016 en de 14 gerapporteerde intoxicaties in 2017.
- Alle abrikozenpitten die meer cyanide bevatten dan het wettelijke maximum zijn van de Nederlandse markt gehaald, maar online zijn abrikozenpitten wel verkrijgbaar.

Werking:

- Er zitten cyanogene glycosiden (amygdalin) in de abrikozenpit:
 - Als de pit vermalen wordt of als erop gekauwd wordt, komen er katabole enzymen vrij.
 - Die kunnen deze cyanogene glycosiden omzetten in waterstofcyanide.
- De absorptie van waterstofcyanide via het maag-darmkanaal en de distributie ervan door het lichaam verloopt snel (15-45 minuten na inname).

- De cyanide bindt zich intracellulair aan het mitochondriale cytochroomoxidasecomplex:
 - Hierdoor wordt de oxidatieve fosforylering geremd.
 - Er ontstaat tevens een tekort aan adenosinetrifosfaat (ATP).
- Dit leidt tot hypoxie en energietekort en als gevolg hiervan schakelt het lichaam over op een verhoogde anaerobe lactaatproductie:
 - Het hart en de hersenen zijn omwille van een hoog zuurstofverbruik het meest kwetsbaar voor dit energietekort.
 - Een cyanide-intoxicatie kan hierdoor binnen korte tijd fataal zijn..
- Cyanide wordt gemetaboliseerd tot thiocynaat en cyanocobalamine; de halfwaardetijd is 1 uur.

Symptomen van intoxicatie:

- Als eerste symptoom treedt er na de inname van cyanide een tachycardie op met ritmestoornissen en hypertensie:
 - Daarna ontstaat er een metabole acidose en een verhoogde serumlactaatconcentratie.
 - Verder treedt er een verhoogde ademhalingsfrequentie op, mogelijk met cyanose.
- De hypoxie veroorzaakt hoofdpijn, verwardheid en convulsies en leidt mogelijk tot coma met asfyxie.
- Uitingen van cyanide-intoxicaties volgens de RIVM-richtlijn:



- Een cyanideconcentratie van 0,2 mg/l in het bloed kan leiden tot een metabole acidose.
- Een concentratie van 1 mg/l kan leiden tot neurologische klachten.
- Een concentratie van > 2 mg/l kan leiden tot een levensbedreigende situatie (zie de casus).

Behandeling:

- Bij cyanide-intoxicatie is deze ondersteunend en gericht op bevordering van de eliminatie:
 - Overmatige zuurstofsuppletie wordt aangeraden met een 'non-rebreathing'-masker omwille van de ernstige acidemie door de lactaatvorming bij anaerobe verbranding als gevolg van de cellulaire hypoxemie.
 - Adequate circulatie moet gegarandeerd worden en om eventuele ritmestoornissen te detecteren is ecg-bewaking van belang.
- Is de cyanide oraal ingenomen, dan moet een maagspoeling overwogen worden, maar toediening van actieve kool is niet zinvol.
- Bij vermoeden van een matige of ernstige intoxicatie kan hydroxocobalamine toegediend worden:
 - Dit zet het 'vrije' cyanide om in cyanocobalamine, dat snel met de urine wordt uitgescheiden.

- Begindosering is 5 g (1 ampul) intraveneus in 15 minuten, en indien nodig kan een tweede ampul gegeven worden.
- Voornaamste bijwerking: rode verkleuring van plasma, urine en huid.
- Een aanvullende behandeling is de toediening van natriumthiosulfaat:
 - Dit middel bevordert de omzetting van cyanide in het inactieve thiocynaat.
 - Dit product wordt vervolgens door de nieren uitgescheiden.

De cyanidebepaling:

- Om cyanide in volbloed te bepalen, moet het eerst vrijgemaakt worden in de vorm van waterstofcyanidegas:
 - Dit is een tijdrovend proces (> 2 uur).
 - Het is om deze reden belangrijk om bij een verdenking van een cyanide-intoxicatie direct met de behandeling te starten.
- De cyanideconcentratie kan dan eventueel achteraf bepaald worden.

Besluit:

- Cyanogene glycosiden komen in abrikozenpitten veel voor en ze kunnen een levensbedreigende intoxicatie veroorzaken.
- De behandeling van een cyanide-intoxicatie bestaat uit ondersteunende therapie en neutralisatie van het toxische cyanide door toediening van hydroxocobalamine en natriumthiosulfaat.

- Advies aan collega-artsen is om bij patiënten met een mogelijke cyanide-intoxicatie laagdrempelig met een internist te overleggen.

Ned Tijdschr Geneeskd november 2024 pag. 40-43.

Met dank aan dr. Willy Storms



Oncologie

FOLLOW-UP NA CURATIEVE BEHANDELING VOOR KANKER: HOOG- OF LAAGFREQUENT ?

Na curatieve behandeling voor kanker krijgen patiënten follow-up aangeboden in het ziekenhuis, maar wat is de meerwaarde van die follow-up en waaruit moet deze bestaan?

Beschouwing:

- Deze follow-up bestaat uit volgende elementen:
 - Enerzijds zijn er de routinematige nacontroles, vooral gericht op een vroege detectie van recidieven,
 - Anderzijds zijn er nazorg, gericht op signalisering, begeleiding en de behandeling van late gevolgen van kanker
- Deze patiënten ervaren nog jarenlang lichamelijke of psychische klachten:
 - Vaak wordt de follow-up als waardevol ervaren, maar soms ook als stressvol.
 - Hoogfrequente follow-up na kanker is tot op heden nog de norm, maar wat is de meerwaarde hiervan ?
- Vraag is dus in welke vorm follow-up het best kan worden aangeboden, vandaar de bespreking die hier volgt van de belangrijkste ontwikkelingen ter zake.

Is routinematige nacontrole zinvol?

- Men kan de meerwaarde van follow-up na kanker beoordelen aan de hand van ziekte- en patiëntgerichte uitkomsten:
 - De frequentie van de nacontroles – hoogfrequent versus laagfrequent – blijkt bij verschillende tumorsoorten, waaronder borstkanker en darmkanker, vrijwel geen effect te hebben op ziektegerichte uitkomsten zoals de overleving.
 - Frequentie controles leiden waarschijnlijk wel tot een vroege opsporing van recidieven, maar dit heeft weinig tot geen effect op de overlevingskansen.
- Tumorrecidieven worden vaak ook tussen de controles in gediagnosticeerd, bvb.
- Hiermee rijst dan ook de vraag of routinematige nacontroles überhaupt wel zinvol zijn.
- Volgt ter illustratie het voorbeeld van kinderen die voor rhabdomyosaroom behandeld zijn:
 - Vroeger werd er bij deze kinderen in een periode van vijf jaar 12 keer een thoraxfoto en een MRI-scan gemaakt, vaak onder algemene anesthesie.
 - Deze nacontroles leidden vaak tot angst en stress bij de kinderen en hun ouders.
 - Bleek in een retrospectieve studie dat bij 121 van 199 kinderen (60,8%) een recidief niet ontdekt werd bij de nacontroles, maar bij klachten.
 - De meeste recidieven (95%) werden bovendien binnen twee jaar na de behandeling ontdekt.
- Zowel de duur van de follow-up als de frequentie van de nacontroles konden dankzij deze studieresultaten succesvol verminderd worden.
- Het controleschema was niet doelmatig:
 - Men zou bij sommige tumoren met een gunstige prognose kunnen overwegen om nacontroles enkel in te zetten bij klachten.
 - Het bewijs dat dit veilig kan, is echter nog te beperkt.
- Er was bij vrouwen met HER2-negatieve borstkanker tijdens een grote



observationele studie geen verschil in overleving tussen vaststelling van het recidief bij klachten of bij nacontrole.

- De nacontroles bleken bij vrouwen met HER2-positieve borstkanker wel een positief effect te hebben.
- Om overdiagnostiek - zoals dat destijds gebeurde bij de follow-up van rhabdomyosarcoom – te voorkomen, is verder onderzoek naar klacht-geïnitieerde follow-up dus hard nodig:
 - Hoogfrequente nacontroles zijn paradoxaal genoeg op grond van minimaal bewijs in richtlijnen opgenomen.
 - Zonder bewijs echter dat minder frequente nacontroles ook doelmatig zijn, zullen de richtlijnen niet veranderen.

Is minder frequente follow-up verantwoord?

- Naast nacontroles bestaat follow-up ook uit nazorg, en voor het inzetten van nazorg blijven follow-up-momenten een belangrijk ogenblik:
 - Het merendeel van de patiënten vindt tegelijkertijd dat tijdens de follow-up onvoldoende aan hun klachten gedaan wordt, en dan vooral aan de psychische klachten.

- Hoogfrequente follow-up leidt per definitie niet tot betere of effectievere nazorg.
- Een recente meta-analyse toont aan dat het verminderen van de follow-upfrequentie bij verschillende tumorsoorten geen nadelige effecten heeft op patiëntgerichte uitkomsten, zoals kwaliteit van leven.
- In Nederland wordt er ook belangrijk onderzoek hiernaar gedaan:
 - Een recente gerandomiseerde studie toonde aan dat vrouwen na de behandeling van baarmoederkanker in stadium 1A/B net zo tevreden zijn over laagfrequente follow-up als hoogfrequente follow-up.
 - In de groep met laagfrequente follow-up was het aantal consulten in drie jaar tijd aanzienlijk lager (mediaan: 3,5 consulten) versus 7,0 consulten.
- De landelijke richtlijn ‘Endometriumcarcinoom’ adviseert gemiddeld 8 tot 11 controles in de eerste 3 jaar na de behandeling, en deze frequentie lijkt dus achterhaald.

Doelmatige inzet van follow-up:

- Een vermindering in follow-upfrequentie heeft logischerwijze ook een positief effect op zorgkosten:

- De maatschappelijke kosten zijn lager, hoewel het aantal studies naar de kosteneffectiviteit beperkt is.
- Een laagfrequente follow-up past hiermee ook binnen het integraal Zorgakkoord (ZZA).
- Om laagfrequente follow-up doelmatig in te zetten, is het van belang om voor deze follow-up de juiste patiënten te selecteren:
 - Het is al langer geweten dat het risico op late gevolgen en terugkeer van kanker afhankelijk is van verschillende patiënt-, tumor- en behandelkenmerken.
 - Toch zijn de landelijke follow-upschema's nagenoeg voor iedereen hetzelfde.
- Risicofraterificaties kunnen dit veranderen en ook op dit gebied is er belangrijk onderzoek van Nederlandse bodem gepubliceerd.
- Aan de universiteit van Twente werd in 2020 een model ontwikkeld voor de gepersonaliseerde aanpak van follow-up bij borstkanker:
 - In een dataset van 30.379 patiënten met borstkanker bleek dit model tot 62,1% van onnodige follow-up te kunnen voorkomen.
 - Dit betekent na 5 jaar een potentiële kostenreductie van 24,8 miljoen euro.



- De toepassing van dit soort risicostratificaties zal helpen om de follow-up op maat te kunnen maken:
 - Hiermee kan ook de nazorg verder gepersonaliseerd worden.
 - Dit is afhankelijk van de psychische weerbaarheid van de patiënt en diens risicofactoren.
- Het gros van de patiënten krijgt geen recidief, maar kan wel te maken krijgen met de nadelen van follow-up: kijk maar wat er gezien werd bij die kinderen met een rhabdomyosarcom:
 - Een uitgebreid gesprek met patiënten over de onzekerheden en meerwaarde van follow-up kan helpen om al vroeg maatwerk te vinden in het traject.
 - Deze stappen zijn nodig om te voldoen aan de afspraken in IZA (integraal zorgakkoord).

De vorm van de follow-up:

- Niet alleen de inzet, maar ook de vorm van de follow-up staat ter discussie.
- Normaal gesproken vinden follow-upconsulten onder leiding van een medisch specialist plaats in het ziekenhuis, maar er zijn veel alternatieven voor deze traditionele vorm:
 - Een deel van de oncologische follow-up staat tegenwoordig al onder leiding van

zelfstandig opererende verpleegkundige specialisten.

- Recent Nederlands onderzoek heeft ondertussen aangetoond dat follow-up door huisartsen tot vergelijkbare uitkomsten leidt als follow-up door specialisten.
- De huisartsenzorg staat tegelijkertijd al langere tijd onder druk: verdere zorgsubstitutie vanuit het ziekenhuis is nu niet wenselijk.
- Tijdens de covid-19-pandemie is er geleerd dat follow-up ook op afstand kan geleverd worden:
 - Dat kan bvb. via de telefoon en beeldbellen.
 - In een enquête van de Nederlandse Federatie van kankerpatiëntenorganisaties onder 4196 patiënten vond 62% beeldbellen een goed of redelijk goed alternatief voor follow-upmomenten.
- Daarom wordt in het Radboudumc al langere tijd nazorg op afstand aangeboden aan patiënten die voor darmkanker behandeld zijn:
 - Patiënten laten hierbij zelf op vooraf bepaalde momenten bloed prikken.
 - Ze krijgen de uitslagen via hun zorgportaal binnen.
 - Zijn de uitslagen goed, dan hoeft de patiënt niets te doen.

- Zijn de uitslagen echter afwijkend, of als er vragen zijn, dan is er contact met een zorgverlener.

- Patiënten hoeven op deze manier niet meer langs het ziekenhuis en de specialistische zorg blijft toegankelijk voor complexe zorgvragen.
- In een cohort van 118 patiënten met darmkanker werd de nazorg op afstand goed ontvangen:
 - Dit resulteerde in een kostenreductie van 22.408 euro gedurende één jaar.
 - Daarom wordt de nazorg op afstand momenteel verder geïmplementeerd in de regio's rondom Nijmegen (DISTANCE-trial) en Rotterdam (FUTURE-primary).

Besluit:

- Op ziekte- en patiëntgerichte uitkomsten lijkt hoogfrequente follow-up, alles in ogenschouw genomen, , bij verschillende tumorsoorten weinig tot geen effect te hebben;
- Wel blijft follow-up een belangrijk moment voor het inzetten van nazorg:
 - Laagfrequente en hoogfrequente follow-up zijn bij tumorsoorten met een gunstige prognose waarschijnlijk even effectief.



- Laagfrequente follow-up kan hierbij vaker op afstand en op maat aangeboden worden.
- Laagfrequente follow-up is doeltreffend en past binnen de afspraken van het IZA:
 - Daarom zouden transformatiemaatregelen beschikbaar moeten gesteld worden om de follow-up doelmatiger te maken.
 - Wetenschappelijke verenigingen zouden daarnaast best aangespoord worden om hun richtlijnmodules met betrekking tot follow-up te herzien.
- Risicostatificatie is een belangrijk instrument om onnodige follow-up te vermijden.
- Gericht onderzoek is nodig of routinematige nacontroles überhaupt een zinvolle bijdrage leveren.

Ned Tijdschr Geneeskd november 2024 pag. 62-64.

Met dank aan dr. Willy Storms



Opthalmologie

EENZIJDIGE, PIJNLOZE, PLOTSE VISUSDALING OF GEDEELTELIJKE GEZICHTSVELDUITVAL

De retinale vaatocclusie is een veel voorkomende oorzaak van plotseling eenzijdig visusverlies, waarbij de veneuze en arteriële vorm verschillen in incidentie, ontstaanswijze en prognose.

Cardiovasculair risicomanagement is bij beide van belang.

Enkele cijfers:

- CRAO (centrale retinale arteriële occlusie) is een zeldzaam ziektebeeld met een incidentie van 1-2 per 100.000 personen per jaar.
- Veneuze retinale occlusies kunnen optreden in de v. centralis retinae (centrale retinale veneuze occlusie; CRVO) of in één van de kleinere veneuze takken (retinale venetakocclusie; RVTO).
 - Men maakt bij een CRVO onderscheid tussen een ischemische en niet-ischemische variant.
 - De eerste gaat gepaard met een veel slechtere prognose van de visus.
- De incidentie van CRVO en RVTO is respectievelijk 30 en 120 per 100.000 personen per jaar.

Beschouwing:

- Bij een centrale occlusie uiten arteriële en veneuze retinale occlusies zich in een eenzijdige, pijnloze, plotse visusdaling.
- Bij een takocclusie valt een deel van het gezichtsveld uit:
 - Over het algemeen geeft CRAO een ernstigere visusdaling dan een CRVO.
 - Dit kan echter bij beide ziektebeelden sterk variëren, van een normale visus tot enkel nog lichtperceptie.
- Spoedverwijzing naar de oogarts is aangewezen bij patiënten met een eenzijdige pijnloze, plotse visusdaling of gedeeltelijke gezichtsvelduitval.

Retinale arteriële occlusie:

Etiologie en klinisch beeld:

- Bijna steeds ontstaat de arteriële afsluiting door een embolie, meestal vanuit de carotiden en minder vaak vanuit de hartkleppen of aortaboog
- Een vasospasm of arteriitis is in ongeveer 5% van de gevallen de oorzaak, waarvan arteriitis temporalis (reuscelarteritis) het meest bekend is.

- Na enkele uren is er bij funduscopie een kenmerkend beeld te zien:
 - De retina is daarbij bleek door oedeem van de zenuwvezellaag.
 - De fovea kleurt donkerrood ('cherry red spot'), omdat de zenuwvezellaag daar ontbreekt en het onderliggende vaatvlies nog rood doorschemert.
 - De arteriën zijn nauw en soms is de arteriële embolus zichtbaar.

Diagnosestelling:

- Om de cardiovasculaire risicofactoren in kaart te brengen en de emboliebron op te sporen moet de patiënt met spoed naar de afdeling Vasculaire Neurologie verwezen worden.
- Na een CRAO is het risico op een CVA en myocardinfarct net zo hoog als na een TIA.
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar moet de diagnostiek naar arteriitis temporalis verricht worden:
 - Gebeurt in de vorm van anamnese en laboratoriumonderzoek (CRP, BSE en trombocytenaantal).
 - Op indicatie gebeurt er ook echografie en biopsie van de A. temporalis.



- Bij patiënten jonger dan 50 jaar moet er screening plaatsvinden naar hypercoagulabiliteit:
 - Gebeurt bvb. op basis van het antifosfolipidensyndroom.
 - Bij patiënten met meerdere occlusies moet men onderzoek verrichten naar het syndroom van Susac.
- Om non-cystoïde oedeem van de middelste lagen van de macula zichtbaar te maken, kan OCT gebruikt worden.

Behandeling:

- Een aantoonbare effectieve behandeling bestaat er top heden nog niet:
 - Hangt mogelijk samen met de lage incidentie.
 - Heeft mogelijk ook te maken met de grote variatie in de termijn waarop er met de behandeling gestart wordt.
- Oogbolmassage kan binnen 4-6 uur na het ontstaan van de klachten toegepast worden:
 - Gebeurt bij voorkeur nadat de oogdruk verlaagd is met oogdruppels of paracentese (een procedure waarbij men vocht uit de voorste oogkamer laat lopen).
 - Het doel van oogbolmassage is om de embolus te mobiliseren.
 - Men moet deze procedure zo snel mogelijk verrichten, vermits er na 4-6 uur onomkeerbare schade ontstaat.

- Wegens gebrek aan bewijs voor de effectiviteit en de risico's die ermee samenhangen is de behandeling met trombolysen nog niet gangbaar, maar op dit ogenblik lopen er een aantal trials.
- Treedt er geen tijdige reperfusie op, dan is de visuele prognose zeer slecht:
 - Na een CRAO is de gemiddelde visus 1/60 (op één meter afstand vingers kunnen tellen).
 - Na een RAO behoudt 89% van de patiënten een centrale visus van meer dan 0,5.

Preventie:

- Cardiovasculaire risicofactoren moeten zo snel mogelijk in kaart gebracht worden en de preventieve behandeling moet zo snel mogelijk geoptimaliseerd worden.
- De neuroloog schrijft plaatjesaggregatieremmers voor en behandelt een eventuele carotisstenose of aritmie.
- De oogarts screent patiënten in de eerste maanden op neovascularisaties van de iris om neovasculair glaucoom te voorkomen, maar de incidentie hiervan is lager dan bij veneuze retinale occlusie.

Retinale veneuze occlusie:

Etiologie en klinisch beeld:

- Oorzaak van een CRVO:
 - Gebeurt door compressie van de vene als gevolg van atherosclerose van de centrale retinale arterie t.h.v. de lamina cribrosa, de plek waar deze vaten samen het oog binnentreden.
 - Er treedt hierdoor turbulentie op van de bloedstroom en endotheelcelstress met als gevolg de vorming van een trombus.
 - De belangrijkste risicofactor is de leeftijd en verder spelen HT, hyperlipidemie en verhoogde oogdruk een rol.
 - Een veneuze occlusie is zeldzaam bij jonge mensen, maar het risico hangt wel sterk samen met de BMI.
- Oorzaak van een RVO:
 - Deze ontstaat waar een retinale arterie de vene kruist.
 - Een atherosclerotische arterie drukt de vene dicht omdat ze op deze plek de tunica adventitia delen.
 - De belangrijkste risicofactoren zijn leeftijd, HT, hyperlipidemie en BMI, terwijl de oogdruk een kleinere rol speelt.
- Zowel bij veneuze als bij arteriële retinale occlusies is cystoïd macula-oedeem de belangrijkste oorzaak van de visusdaling:
 - Het oedeem is schadelijk voor de fotoreceptoren als deze langer bestaat.
 - Dit kan permanente visusdaling tot gevolg hebben.



- Cystoïd macula-oedeem wordt door ischemie van de retina veroorzaakt, en dat leidt tot activatie van meerdere inflammatoire cascades en hierbij komt er veel VEGF vrij:
 - Dit eiwit stimuleert vaatnieuwvorming en vaatlekkage.
 - Wanneer er op de iris en in de kamerhoek vaatnieuwvorming plaatsvindt, dan leidt dit tot neovasculair glaucoom.

Diagnosestelling:

- Het fundusbeeld van een CRVO is kenmerkend, met veel intrarenale bloedinkjes, tortueuze en uitgezette venen, en soms 'cotton wool spots' en exsudaten.
- Men ziet bij een RVTO eenzelfde beeld in het verloop van de venetak.
- Men ziet bij de ernstige ischemische vorm van een CRVO een relatief afferent pupildefect:
 - Er wordt een OCT-scan gemaakt om macula-oedeem zichtbaar te maken.
 - Een fluorescentie-angiogram van de retina kan gebruikt worden om retinale ischemie in kaart te brengen.

Behandeling:

- Macula-oedeem wordt met regelmatige intra-vitreale injecties met een anti-VEGF-middel aangepakt:

- De initiële respons is vaak goed, maar het oedeem recidiveert zodra de behandeling stopt.
- Hierdoor blijven de intravitreale injecties vaak jaren nodig.
- Laserfotocoagulatie van de ischemische retina neemt de prikkel voor VEGF-productie weg:
 - Men kan deze behandeling overwegen bij ernstige ischemie;
 - Kan ook bij onvoldoende respons van macula-oedeem op anti-VEGF.
- Laserfotocoagulatie wordt verder vaak toegepast in combinatie met anti-VEGF bij neovascularisaties van de iris en kamerhoek.
- 50-60% van de patiënten heeft na een RVTO een visus van 0,5 of hoger, en daarbij hangt de visus samen met de locatie van de occlusie.
- De uiteindelijke visus is 0,2 of hoger bij 83% van de patiënten met een niet-ischemisch CRVO.
- Bij een ischemisch CRVO was dit het geval bij 12%.

Preventie:

- Cardiovasculaire risicofactoren moeten in kaart gebracht worden en de preventieve behandeling moet geoptimaliseerd worden.
- Er is geen bewijs voor het gebruik van anticoagulantia.

- Bij patiënten jonger dan 50 jaar met bilaterale retinale vaatocclusies of meerdere opeenvolgende occlusies moet er tevens screening verricht te worden door een vasculaire geneeskundige om inflammatoire aandoeningen en hypercoagulabiliteit op te sporen.
- Gedurende de eerste maanden worden patiënten oogheelkundig gescreend op neovascularisaties van de iris om neovasculair glaucoom te voorkomen.

Besluit:

- Retinale arteriële en veneuze occlusies openbaren zich met plots eenzijdig visusverlies of gedeeltelijk gezichtsverlies en bij beide aandoeningen is een spoedverwijzing aar de oogarts aangewezen.
- Een multidisciplinaire aanpak met cardiovasculair risicomanagement is naast oogheelkundige behandeling van belang.
- Bij een arteriële occlusie:
 - Hier moet met spoed gezocht worden naar de emboliebron.
 - Er is hier immers een sterk verhoogd risico op een CVA en myocardinfarct.
- Bij een centrale retinale arteriële occlusie is de visus vaak irreversibel en ernstiger aangedaan dan bij een veneuze occlusie.



- Bij veneuze occlusies: hier blijkt een jarenlange behandeling met intravitreale injecties vaak nodig om de visus te behouden.

Ned Tijdschr Geneeskd januari 2025 pag. 50-54.

Met dank aan dr. Willy Storms



Orthopedie

PIJN IN DE VOORVOET: DENK AAN MORTONNEURALGIE

Mortonneuralgie is een belangrijke oorzaak van pijn in de voorvoet met als belangrijkste klacht branderige pijn in of onder de voorvoet in de aangedane intermetatarsale ruimte, en vaak met uitstraling naar de bijbehorende tenen.

Etiologie:

- Deze is niet volledig bekend, maar er wordt van uitgegaan dat de aandoening ontstaat door beschadiging van de n. interdigitalis plantaris communis:
 - Deze zenuw ligt tussen de koppen van de ossa metatarsi.
 - Het ligamentum metatarsum transversum ligt aan de bovenzijde en de aponeurose en stevige huid van de voetzool aan de onderzijde.
- In deze nauwe ruimte kan de zenuw gemakkelijk blootgesteld worden aan beschadigingen, die veroorzaakt zouden worden door beknelling en chronische irritatie van deze zenuw:
 - Ze kunnen ontstaan door het dragen van te krappe schoenen of hoge hakken.
 - Kan ook gebeuren door herhaaldelijk stoten of sportbeoefening.

- Er zijn nog andere mogelijke oorzaken: standsafwijkingen van de tenen, pathologie aan de MTP-gewrichten en overpronatie.
- Er treedt zenuwdegeneratie op als reactie op de beschadigingen, waarna er reparatie plaatsvindt met de vorming van perineurale fibrose:
 - Dit proces veroorzaakt een lokale verdikking van de zenuw, waardoor de beknelling toeneemt.
 - Deze aandoening wordt omwille van deze lokale verdikking ook wel mortonneuroom genoemd, maar dat is niet juist omdat er geen sprake is van nieuwvorming.

Differentiaaldiagnose:

- Er komen andere afwijkingen in aanmerking die pijn in de voorvoet kunnen geven:
 - Kan gaan om standsafwijkingen van de tenen, zoals hamertenen of halluxvalgus.
 - Afwijkingen van het MTP-gewricht zoals instabiliteit, artrose en reumatoïde artritis kunnen de pijn ook veroorzaken.

- Men moet verder ook denken aan een stressfractuur van het os metatarsale, een ganglioncyste, een maligniteit en de ziekte van Freiberg (een avasculaire botnecrose van het caput van meestal het tweede os metatarsale).

Epidemiologie:

- De incidentie is onbekend: ook in de Nederlandse morbiditeitsregistraties zijn geen incidentie- en prevalentiecijfers te vinden.
- De aandoening komt ongeveer 5 keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, en veelal betreft het vrouwen van middelbare leeftijd.

Waarmee komt de patiënt?

- Meestal heeft de patiënt last van branderige pijn in of onder de voorvoet tussen de metatarsale kopjes, vaak met uitstraling naar de bijbehorende tenen:
 - Sommige patiënten klagen over een schietende of stekende pijn, een prikkelend gevoel, tintelingen of een dof gevoel in of tussen de tenen.



- De pijn kan aanvalsgewijs optreden of continu aanwezig zijn, en neemt vaak toe bij het lopen of bij het dragen van strakke schoenen.
- Sommige patiënten willen het liefst hun schoenen uittrekken en hun voorvoet masseren.
- De klachten kunnen geleidelijk ontstaan, maar ook na een trauma.

Anamnese:

- De vraagstelling omvat uiteenlopende elementen:
 - Aard en locatie van de pijnklachten.
 - Duur en (geleidelijk of acuut) ontstaan van de klachten.
 - Belemmering in activiteiten.
 - De relatie met een doorgemaakt trauma aan de (voor)voet.
 - Het type schoen dat de patiënt draagt.
 - Luxerende factoren en informatie of de pijn toeneemt bij lopen.
 - Maatregelen die voor een vermindering van de pijn zorgen.

Inspectie:

- Men ziet bij mortonneuralgie bij inspectie meestal geen uitwendige afwijkingen.
- Men moet letten op standwijzigingen van de voet of tenen die een andere verklaring voor de pijn kunnen geven in de voorvoet,

maar ook een predisponerende factor kunnen zijn voor het ontwikkelen van mortonneuralgie.

Diagnostische tests:

- Het is belangrijk om de pijn precies te lokaliseren, en vraag de patiënt daarom om het punctum maximum aan te wijzen:
 - Palpatie van dit punt kan gevoeligheid geven, immers patiënten met mortonneuralgie ervaren geen pijn bij de metatarsale kopjes.
 - Doe de test van Mulder: knijp met de ene hand de metatarsale kopjes samen en druk met de duim en wijsvinger van de andere hand de aangedane intermetatarsale ruimte samen.
 - De test is positief als de voor de patiënt herkenbare pijn ontstaat, waarbij deze soms ook een klik voelt of hoort.
- Een andere diagnostische test is een proefinfiltratie met lidocaïne in de aangedane intermetatarsale ruimte: als de pijn na infiltratie verdwijnt, dan ondersteunt dat de diagnose.

Aanvullend onderzoek:

- De basis van de diagnose wordt gevormd door het klinisch beeld.
- Om andere oorzaken uit te sluiten laat men zo nodig een röntgenfoto maken.

- Bij twijfel over de diagnose of om deze te bevestigen is een echo zinvol: als een ervaren radioloog de echo uitvoert, dan is de sensitiviteit bij mortonneuralgie 95%.
- Bij aanhoudende twijfel overweegt men best een MRI.

Beleid:

Schoeisel aanpassen:

- Geef allereerst advies over goed schoeisel om de druk op de beknelde zenuw te verminderen.
- Raad de patiënt aan om brede schoenen met een lage hak te dragen.
- Men kan de druk verminderen met speciale voorvoetkussens en op maat gemaakte steunzolen.

Leefstijl:

- Gewichtsverlies kan bij patiënten met overgewicht een positief effect hebben op de klachten.
- In dat geval overweeg je best een verwijzing naar een diëtist.

Medicatie:

- Onderzoeken die de effecten van orale medicatie bij mortonneuralgie onderbouwen zijn er niet:
 - Adviseer op basis van de pijnladder pijnstillers.



- Start met paracetamol en geef ibuprofen of diclofenac(gel) wanneer dit niet effectief is.
- Overweeg een tricyclisch antidepressivum of anti-epilepticum, zoals amitriptyline of gabapentine bij zenuwpijn.

Lokale corticosteroïdeninjectie:

- Dit zou volgens de literatuur in combinatie met een anestheticum een therapeutische optie zijn:
 - Deze combinatie zou de inflammatie rondom de verdikking van de zenuw verminderen waardoor de klachten afnemen.
 - Men geeft deze injecties echogeleid of op basis van anatomische oriëntatiepunten vanaf dorsaal in de intermetatarsale ruimte.
- Hypopigmentatie, huidatrofie, atrofie van het subcutane vet van de voetzool en een ruptuur van het gewrichtskapsel van het MTP-gewricht zijn mogelijke complicaties:
 - Hierdoor ontstaat een standsafwijking van de bijbehorende teen.
 - Deze injecties kunnen daardoor slechts beperkt herhaald worden.
- Complicaties komen echter weinig voor.
- Veel auteurs concluderen dat corticosteroïdeninjecties slechts tijdelijk actief zijn:

- Na een jaar is er bij ongeveer een derde van de patiënten alsnog een chirurgische behandeling nodig.
- Men ziet betere langetermijnresultaten als er minder verdikking is van de zenuw en wanneer de klachten korter dan een jaar bestaan.

Lokale alcoholinjectie:

- Ze zijn volgens de literatuur mogelijk effectief, maar ze worden in Nederland zelden toegepast.

Overige niet-operatieve behandelingen:

- In de literatuur vermeldt men radiofrequente ablatie, 'extracorporeel shockwave therapy' (ESWT), lasertherapie, cryotherapie en capsacaïne-, botox-, hyaluronzuur- en fenolinjecties.
- Op dit ogenblik worden deze behandelingen nog niet aanbevolen, omdat goed opgezette onderzoeken met een lange follow-up ontbreken.

Chirurgie:

- Als niet-operatieve behandelingen tot onvoldoende resultaat geleid hebben, komt men in aanmerking voor chirurgische behandeling.
- De meest voorkomende chirurgische behandelingen zijn neurectomie en neurolyse.

- Bij neurectomie (excisie van de verdikking van de zenuw) zijn er 2 opties: dorsaal of plantair:
 - De voet mag bij de dorsale benadering na de operatie sneller belast worden.
 - Er is ook een kleinere kans op wondinfecties en littekenproblemen.
 - Hypesthesie, het complex regionaal pijnsyndroom, hernieuwde uitgroei van de zenuwstomp en milde stijfheid van de MTP-gewrichten zijn andere mogelijke postoperatieve complicaties.
- Het kan bij onvoldoende effect of bij recidiverende klachten nodig zijn om opnieuw te opereren.

Wat is er aangetoond?

- Op maat gemaakte steunzolen werden in een RCT vergeleken met standaardinlegzolen, en de onderzoekers zagen significante verbeteringen in de groep met de op maat gemaakte steunzolen.
- Een systematische review toonde geen statistisch significante verbetering aan bij steunzolen die pronatie of supinatie van de voet tegengaan.
- Een RCT toonde geen statistisch significant verschil in de uitkomst van echogeleide corticosteroïdeninjecties versus corticosteroïdeninjecties op basis van anatomische oriëntatiepunten.



- In een systematische review uit 2022 wordt de effectiviteit van meerdere soorten injecties beschreven:
- Hier geven alcoholinjecties de beste langetermijnresultaten, maar blijken corticosteroïdinjecties effectiever bij kleinere en recentelijk ontstane verdikkingen van de zenuw.
 - De effectiviteit voor corticosteroïdinjecties was 52%, met een gemiddelde follow-up van 12,6 maanden.
 - In een van de onderzoeken was het positief effect na een follow-up van 4,8 jaar blijvend bij 36%.
 - Alcoholinjecties waren effectiever bij 71%, met een gemiddelde follow-up van 17,8 maanden.
 - In een van de onderzoeken met een langere follow-up van 5 jaar was het succespercentage van alcoholinjecties 82%.
- De auteurs concluderen over een eerder onderzoek waarin de resultaten tegenvielen na een follow-up van 5 jaar dat er een hoog risico was op bias:
 - Er was namelijk in de geanalyseerde onderzoeken een grote heterogeniteit in de gebruikte alcoholconcentraties (4-70%).
 - In oudere onderzoeken waren de lagere alcoholconcentraties minder effectief.
- Er werd in het desbetreffende onderzoek een 20%-oplossing gebruikt, en dit geldt op dit ogenblik als een te lage concentratie.
- Een ander systemische review heeft ook kritiek op het ontbreken van standaardisering van de alcoholconcentraties.
- Er waren meerdere onderzoeken naar het gebruik van alcoholinjecties die een gunstig effect lieten zien op de klachten na een follow-up van 1 jaar:
 - Hierbij nam de omvang van de verdikking van de zenuw af.
 - Dit effect werd echter kleiner na een langere follow-up.
 - Ongeveer een derde van deze patiënten onderging alsnog een chirurgische behandeling.
 - Recentere onderzoeken laten betere langetermijnresultaten zien.
- Een tijdelijke toename van de pijnklachten (bij zo'n 15%) en van perineurale fibrose zijn mogelijke complicaties, waardoor chirurgische behandelingen in de toekomst bemoeilijkt worden.
- In een andere systematische review bleken de succespercentages van neurectomie 88% en van neurolyse 94%.
- In deze systematische review kwamen postoperatieve complicaties voor bij 25% van de patiënten na neurectomie.
- Na neurolyse zag men deze complicaties bij 6% van de patiënten.
- Onderzoeken tonen geen significant verschil in de langetermijnresultaten tussen neurectomie met een dorsale en die met een plantaire benadering.
- Bij neurectomie i.v.m. een recidief tonen onderzoeken betere resultaten na een plantaire aanpak.
- In een systematische review die behandelingen met verschillende soorten injecties vergeleek met een chirurgische interventie, bleken zowel neurectomie als neurolyse een significant groter effect te hebben dan injecties.
- De noodzaak van chirurgisch handelen na injectie (15%) is significant groter bij patiënten die al neurectomie (5%) of neurolyse (2%) ondergaan hadden.

Wanneer verwijzen?

- Je kan, afhankelijk van je ervaring en bekwaamheid, indien aangewezen, besluiten om zelf een corticosteroïdinjectie te geven of dit overlaten aan een orthopedisch chirurg.
- Verwijs patiënten die onvoldoende geholpen zijn met niet-operatieve



behandelingen naar een orthopedisch chirurg.

- De voorkeur en ervaring van de chirurg zullen in de praktijk bepalen welke chirurgische methode deze uiteindelijk toepast.

Preventie en voorlichting:

- Om te voorkomen dat mortonneuralgie terugkomt is het van belang dat de patiënt ruim en goed zittend schoeisel met een lage hak draagt om verdere klachten te voorkomen.

Huisarts & Wetenschap januari 2025 pag. 36-39.

Met dank aan dr. Willy Storms



Bronnen



MCH WEBSITE

Op onze website www.mchinfo.be kan u nog veel meer informatie vinden.

REACTIES

Opmerkingen, ideeën of vragen zijn steeds welkom bij MCH Focus: focus@mchinfo.be

UITSCHRIJVEN

Indien u wilt dat we uw naam van onze verzendlijst verwijderen, stuur dan een mail naar: focus@mchinfo.be

REDACTIE

Verwerking en lay-out: focus@mchinfo.be

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen
Maria Theresiastraat 63A
3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH
Copyright © 2025

